Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Metylisocyanat (H_3C-N=C=O)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for metylisocyanat (H_3C-N=C=O).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet, Statens hus,
7468 Trondheim, Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 12. desember 2011
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for metylisocyanat (H_3C-N=C=O).

Innhold

Innhold 3

Forord 4

Innledning 5

1. Stoffets identitet 6

2. Grenseverdier 6

2.1. Nåværende administrativ norm 6

2.2. Grenseverdi fra EU 6

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner 7

2.4. Stoffets klassifisering 8

3. Fysikalske og kjemiske data 8

4. Toksikologiske data og helseeffekter 9

4.1. Toksikokinetikk 9

4.1.1. Opptak, biotransformasjon og utskillelse 9

4.2. Toksikodynamikk 10

4.2.1. Akutt toksisitet 10

4.2.2. Irritativ effekt på hud, øye, slimhinner og luftveier 10

4.2.6. Immunotoksisk effekt 15

4.2.6. Nevrotoksiske og systemiske effekter 15

4.2.5. Genotoksisk og kreftfremkallende effekt 16

4.2.9. Reproduksjonsskadelig effekt 16

4.3. Anbefalinger fra SCOEL 16

4.3. Kommentarer fra TEAN 17

5. Bruk og eksponering 18

5.1. Opplysning fra Produktregistret 18

5.2. Eksponering og måledokumentasjon 18

5.3. Prøvetakings- og analysemetode 18

6. Vurdering 19

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm 20

8. Ny administrativ norm 20

9. Referanser 21

Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for metylmetakrylat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.

Resymédokumentet er basert på et konsensusdokument fra den svenske kriteriegruppen for yrkeshygieniske grenseverdier (Montelius, 2002)

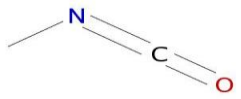
1. Stoffets identitet

Metylisocyanat (MIC) er et monoisocyanat og bør holdes adskilt fra diisocyanatene.

Metylisocyanat, strukturformel, synonymer av stoffets navn, Iupac navn (nomenklatur), stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), og i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr.), samt indekseringsnummer (Index-nr.) i EINECS, er gitt i tabell 1 nedenfor. Strukturformel for metylisocyanat vises i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	METYL ISOCYANAT
Synonymer	Isocyansyre metylester
Iupac navn	2-metyl- 2-propensyre, metylester
CAS-nr.	624 – 83- 9
EINECS-nr.	210-866-3
Index-nr.	615-001-00-7



Figur 1. Strukturformel for metylisocyanat (MIC)

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for metylisocyanat er 0,005 ppm, 0,015 mg/m^3 med anmerkning A (Allergi) H (Hudopptak).

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): -

STEL (Short Term Exposure Limit): 0,02 ppm, som korttidsverdi.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for metylisocyanat fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdi for metylisocyanat fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi inkl. anmerkning ppm (mg/m³)	Kommentar Anmerkning
Sverige	HTP-värden 2007[1]	8 timers verdi: 0,01 ppm, 0,024 mg/m³ Takverdi: 0,02 ppm, 0,047 mg/m³	8-timers TWA, Takverdi: 5 min, Anmerkning: M (medisinsk kontroll kreves for handtering av stoffet)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007[2]	8 timers verdi: 0,01 ppm, 0,03 mg/m³	Anmerkning: H (hud) og L (Takverdi som ikke må overskrides)
Finland	HTP-värden 2007[3]	Korttidsverdi: 0,02 ppm, 0,05 mg/m³	15-min STEL Anmerkning: hud R-setninger: R12, 24/25, 26, 37/38, 41, 42/43, 63
Storbritannia	EH40[4]	-	
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database[5]	-	
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	8 timers verdi: 0, 02 ppm, 0,047 mg/m³	8-timer TWA Anmerkning: Hud
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	8 timers verdi: 0,02 ppm, 0,05 mg/m³	8-timer TWA Anmerkning: Hud
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010[7]	8 timers verdi: 0,01 ppm, 0,024 mg/m3	D (ingen data tilgjengelig for å vurdere skader på reproduksjon eller for klassifisering i gruppene A-C)
Tyskland, Myndighetene	German Federal Institute for Occupational Safety and Health (bauA), 05/2010[8]	8 timers verdi: 0,01 ppm, 0,024 mg/m³	EU, H Overskridelsesfaktor 1(I) Normen gjelder for monomeren

[1] http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf
[2] http://www.at.dk/~/media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx
[3] Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

[4] http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf
[5] http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx
[6] Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.
[7] Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
[8] http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?__blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

F+; R12: Ekstremt brannfarlig, Rep. 3; R 63: Mulig fare for fosterskader, T+; R26:Meget giftig ved innånding, T; R24/25: Giftig ved hudkontakt og svelging, R42/43:Kan gi allergi ved innånding og hudkontakt, Xi; R37/38:Irriterer luftveiene og huden, R41:Fare for alvorlig øyeskade.

3. Fysikalske og kjemiske data

Ved romtemperatur er metylisocyanat (MIC) en klar væske. Den er tungt løselig i vann, selv om MIC i kontakt med vann reagerer voldsomt, under utvikling av store mengder varme. MIC har en skarp lukt med en luktterskel over 2 ppm (Römpp og Falbe, 1997).

Det vises til tabell 3 for fysikalske og kjemiske data for metylisocyanat.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for metylisocyanat

Parameter	Verdi	Kommentarer
Kjemisk formel	H_3C-N=C=O	
Molekylvekt	57,06	
Fysisk tilstand ved normaltemperatur og trykk	Væske (ved romtemperatur)	
Løselighet i vann	Tungt løselig	Reagerer kraftig i vann, under utvikling av varme
Smeltepunkt (^{0}C)	- 45	
Kokepunkt (^{o}C)	39	
Damptrykk (kPa, 20 ^{0}C)	46,4	
Damptetthet (kg/m^3)	1,09 (luft=1)	
Luktterskel (ppm)	2	Karakteristisk lukt
Omregningsfaktor	1 ppm = 2,4 mg/m^3	

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

4.1.1. Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Massiv eksponering for MIC var en av konsekvensene av ulykken i Bhopal, India, i 1984, hvor ca. 27 tonn MIC ble spredt ut i et befolket område omkring en Union Carbide fabrikk. Det finnes ingen nøyaktige luftmålinger, men konsentrasjonen ble senere estimert å ha vært i området 0,12 til 85 ppm (Dhara og Dhara, 1995). I etterfølgende vurderinger av skadene har det blitt diskutert hvorvidt de ble forårsaket indirekte som et resultat av nedsatt lungefunksjon eller direkte via opptak gjennom lungene og fordeling til andre organer (Bucher, 1987). Spørsmålet oppstår fordi MIC er en kraftig irritant: det er postulert at dette kan ha hindret normalt respiratorisk opptak og systemisk distribusjon. Etter Bhopal-ulykken ble dyreforsøk med radioaktivt merket MIC gjennomført for å avklare dette punktet.

Mus ble eksponert ved inhalasjon for 0,5, 5 eller 15 ppm 14C-MIC i 1 til 6 timer, og opptak og distribusjon ble studert (Ferguson et al., 1988). Radioaktiviteten viste seg i blodet innen noen få minutter, men viste ingen lineær økning med konsentrasjon som ble administrert. Dette ble tillagt den økende irritasjonen som følge av høyere doser og den resulterende dannelsen av slim i luftveiene, som ble antatt å påvirke den respiratoriske frekvensen og slik hindre inhalasjon og opptak i blodet. Den høyeste radioaktiviteten i blod, i forhold til luftkonsentrasjon, ble målt etter eksponering for 0,5 ppm. Radioaktiviteten i blod falt gradvis etter eksponering og var nesten borte innen 3 dager.

Radioaktiviteten falt raskere i urin enn i galle. I hannmus ble de høyeste nivåene av radioaktivitet etter 2 timer funnet i lungene, brystben, fordøyelseskanal, milt og nyrer, og etter 24 timer i blod og lunger. I hunnmus ble de høyeste nivåene av radioaktivitet etter 2 timer funnet i lunger, foster, milt, livmor og nyrer, og etter 24 timer i lunger, milt og foster (Ferguson et al., 1988). Det effektive opptaket og distribusjonen skyldes sannsynligvis bindingen av MIC in vivo til proteiner i vev, blodplasma og erytrocytt-membraner. Proteinbinding har blitt eksperimentelt verifisert i mus etter både inhalasjon og intraperitoneal administrasjon av 14C-merket MIC (Bhattacharya et al., 1996; 1988)

Sax (1984) nevner, uten å gå i detalj, at MIC absorberes gjennom huden. Ingen andre data på hudopptak ble funnet. LD_{50}-verdiene i forsøksdyr er vesentlig lavere ved oral administrasjon enn ved administrasjon på hud (se avsnitt om toksisitetsdata for dyr).

MIC har blitt observert å forårsake karbamoylering av N-terminal valin i hemoglobinet i rotte- og kaninblod både in vivo og in vitro (Ramachandran et al., 1988). 3-metyl-5-isopropylhydantoin (MIH), det cykliske omdannelsesproduktet av MIC og valin, ble identifisert i blod. MIH har også blitt identifisert i blod fra Bhopal-ofrene (Srimachari og Chandra, 1997). S-(N-metylkarbamoyl)glutation, et annet reaktivt konjugat, har blitt identifisert i galle fra rotter som er gitt MIC via et kateter i portalåren (Pearson et al., 1990).

I et annet forsøk ble glutation-konjugatet i form av S-(N-metylkarbamoyl)-N-acetylcystein identifisert i urin hos rotter som ble gitt MIC intraperitonealt (Slatter et al., 1991).

MIC reagerer lett med vann under dannelse av metylamin, som videre reagerer til dimetylurea (Worthy, 1985). Det er ganske sannsynlig at noe MIC også in vivo blir omdannet til metylamin. Det ble imidlertid ikke funnet studier hvor metylamin eller dimetylurea ble målt i blod eller urin.

4.2. Toksikodynamikk

4.2.1. Akutt toksisitet

Den akutte toksisiteten til MIC synes å følge Habers regel godt. LC50 for forsøksdyr varierte fra 171 ppm (rotter, 15 min eksponering) til 5,4 ppm (marsvin, 6 timer eksponering) avhengig av eksponeringstid (Tabell 2). En studie (Smyth et al., 1969) rapporterer LD50 verdier på 71 mg/kg (0,071 ml/kg) for rotter ved oral administrasjon og 220 mg/kg (0,22 ml/kg) for kaniner ved dermal administrasjon, mens en annen studie (Vernot et al., 1977) rapporterte LD50 verdier på henholdsvis 140 (rotter, oral) og 1800 mg/kg (kaniner, dermal). En tredje studie (Jeevaratnam et al., 1990) rapporter høyere dødelige doser, med beregnede LD_{50} og LC_{50} verdier for rotter på henholdsvis 329 mg/kg kroppsvekt (subkutan administrasjon) og 465 ppm (30 min eksponering).

RD_{50} for mus (konsentrasjonen som forårsaker en 50 % reduksjon i respirasjonshastighet), som er et mål på sensorisk irritasjon (effekt på trigeminus nerven via øvre luftveier), ble estimert i en studie (Ferguson et al., 1986) til å være 1,3 ppm og i en annen studie 2,9 ppm (James et al., 1987). RD_{50} for pulmonar irritasjon (stimulering av vagus nerveceller via type J reseptorer i alveolene) var 1,9 ppm for mus eksponert via trakealt kateter (Ferguson et al, 1986).

4.2.2. Irritativ effekt på hud, øye, slimhinner og luftveier

Humane data:

En studie gjennomført i en industri som produserer og bruker MIC presenterer en undersøkelse av lungefunksjonsdata fra ansattes medisinske journaler over en 10 års periode (datoene er ikke angitt) (Avashia et al., 1996). De ansatte ble av sine overordnede inndelt i fire kategorier basert på deres estimerte eksponering for MIC: ingen (n=123), lav (n=103), moderat (n=138) og høy (n=67) eksponering. Journalene inneholdt også informasjon om røykevaner. Ca. 800 målinger av MIC (metoden som ble brukt er ikke rapportert) ble utført i perioden 1977-1990. I 1977 overskred mer enn 80 % av målingene 0,02 ppm, mens bare en av 33 målinger i 1990 var over dette nivået. Gruppene ble sammenlignet, ved å bruke lungefunksjonsverdier fra den nyeste undersøkelsen og ta hensyn til røykevaner. Ingen effekt av MIC på lungefunksjon kunne påvises, og det ble heller ikke sett noen effekt når hver arbeiders første undersøkelse ble sammenlignet med den siste. Konklusjoner bør imidlertid trekkes med forsiktighet siden individer som utviklet helseproblemer kan ha sluttet (og således ikke har blitt undersøkt etter at problemet oppsto), og også fordi det er betydelig rom for feil i eksponeringsklassifiseringen. De medisinske journalene inneholdt også informasjon om eksponering som skyldes søl og lekkasjer. Forfatterne angir ikke antall slike tilfeller, men rapporterer at de mest vanlige symptomene var øye- og hudirritasjon og i noen få tilfelle respiratoriske problemer. Ingen klar effekt på lungefunksjon ble observert i disse tilfellene.

Fire forsøkspersoner ble kortvarig eksponert (1 til 5 minutter, nøyaktig tid ikke angitt) for MIC (Kimmerle og Eben, 1964) (Tabell 4). Ingen effekt ble påvist ved et ekponeringsnivå på 0,4 ppm, men 2 ppm forårsaket irritasjon i øyne (merkbar tåreflod) og slimhinner i nese og hals, selv om lukt ikke ble oppfattet. Ved 4 ppm ble irritasjonssymptomene mer uttalte, og ved 21 ppm var de uutholdelige.
I kammerforsøk utført av Mellon Institute (1970) merket ingen av 8 frivillige eksponert for 1,75 ppm MIC i 1 minutt lukt, 3 rapporterte nese- og halsirritasjon, 7 hadde økt tåreflod og alle 8 opplevde øyeirritasjon. Alle effektene forsvant innen 10 minutter etter endt eksponering, unntatt hos en kvinne som rapporterte "å ha noe i øyet" i 45 minutter. Når seks av personene ble eksponert for 0,5 ppm MIC i 10 minutter, opplevde tre øyeirritasjon etter 1-2 minutter, fem etter 3-5 minutter og alle etter 10 minutter. Tårer viste seg kort etter, mens halsirritasjon var noe mindre tydelig. Bare en person merket lukt..

Tabell 4. Effekter hos frivillige etter kortvarig kontrollert eksponering for MIC.

Eksponerings-nivå, ppm	Eksponerings-varighet	Effekter	Referanse
21	1-5 min	Uutholdelig irritasjon	Kimmerle og Eben, 1964
4	1-5 min	Alvorlig irritasjon av slimhinner	Kimmerle og Eben, 1964
2	1-5 min	Tåredannelse, irritasjon av øyne, nese, hals	Kimmerle og Eben, 1964
1,75	1 min	Øyeirritasjon hos alle 8 personene Tåredannelse hos 7 personer Nese- og halsirritasjon hos 3 personer Ingen personer opplevde lukt	Mellon Institute 1970
0,5	5 min	Øye- (5 av 6 personer), nese- (5 personer) og halsirritasjon (3 personer), tårer hos 5 personer	Mellon Institute 1970
	2 min	Øye- (3 av 6 personer) og hals-irritasjon (1 person)	
	1 min	Ingen irritasjon	
0,4	1-5 min	Ingen irritasjon	Kimmerle og Eben, 1964

I en kartlegging av isocyanater i støperier i Sverige var geometrisk gjennomsnittseksponering for MIC 0,0049 mg/m3 (0,002 ppm), (298 personlige helskiftprøver), mens nivået av den beslektede forbindelsen isocyansyre (ICA) var 0,024 mg/m3 og nivået for formaldehyd 0,12 mg/m3 (64 prøver). Den tillatte eksponeringsgrensen for isocyanater (0,01 ppm) i Sverige ble overskredet i 18 % og 80 % av prøvene for henholdsvis MIC og ICA (Lilja et al., 1999; 2000). Signifikant flere av de eksponerte arbeiderne rapporterte "hosteanfall uten forkjølelse" (36 % av 64 arbeiderne versus 16 % av 134 ikke-eksponerte kontroller) og "rennende, kløende øyne" (44 % versus 25 %). De eksponerte arbeiderne hadde også lett, men signifikant, redusert lungefunksjon (redusert FEV 1) før skiftet, som ble mer uttalt gjennom skiftet, sammenlignet med kontrollene. Forandringen i lungefunksjon var ikke signifikant korrelert med arbeidsoppgave eller kjemisk eksponeringsnivå (Löfsedt et al., 2003). I lys av mangelen på eksponering-effekt korrelasjoner og multiple kjemiske eksponeringer, er denne studien ikke nyttig som utgangspunkt for å utlede en eksponeringsgrense (OEL) for MIC.

Flere studier gir informasjon om ulykken i Bhopal i 1984. Ca. 200 000 personer ble akutt eksponert for høye (>27 ppm) konsentrasjoner av MIC, så vel som andre forbindelser inkludert fosgen, metylamin og hydrogencyanid (Mehta et al., 1990). Det er således tvilsomt hvorvidt alle de observerte effekter kan tillegges MIC. På grunn av eksponeringsbetingelsenes natur og fordi effekter på lungene kan ha forårsaket sekundære effekter på andre organer, er mesteparten av den toksikologiske informasjonen fra ulykken av liten verdi ved etablering av en eksponeringsgrense (OEL). Et kort review av noen av studiene er likevel presentert nedenfor. Det er estimert at ca. 2000 mennesker i Bhopal-ulykken døde innen de første få timene. Den rapporterte dødsårsaken var aleolær nekrose kombinert med sårdannelser i bronkienes slimhinner og lungeødem (Weill, 1988). I en studie ble 379 overlevende delt inn i åtte grupper på grunnlag av sin eksponeringsgrad, som estimert fra antall døde (både mennesker og dyr) nær sine hjem og den hypotetiske spredningen av giftskyen.

Det var 119 kontrollpersoner med liknende sosioøkonomisk bakgrunn. Antall døde ble estimert til å være 1850 i et område som ble antatt å representere 70 % av totalarealet kontaminert av gassen. Det mest vanlig rapporterte symptomet i spørreskjemaer som ble gitt de overlevende ofrene var sviende øyne, etterfulgt av hoste, vedvarende tårestrøm og kvalme. Prevalensen for øyesymptomer viste ingen korrelasjon med andelen dødsfall i nærheten, men rapporteringen av hoste viste en slik korrelasjon. Rødhet og overfladiske sår på hornhinne og conjunctiva ble observert i øye-undersøkelser (Andersson et al., 1988b). Siden aminer kan forårsake øyeskade (Järvinen et al., 1999), kan her ikke relevansen av MIC vurderes med sikkerhet.

Kamat et al. (1992) fulgte 113 pasienter som hadde blitt henvist til lungemedisinske og psykiatriske klinikker på grunn av vedvarende respiratoriske symptomer i de første tre månedene etter ulykken. Pasientene (med 23-50 % frafall fra den opprinnelige kohorten) ble fulgt opp etter 3, 6, 12, 18 og 24 måneder, ved bruk av standardisert spørreskjema, fysiske undersøkelser, røntgenundersøkelser av lungene, spirometri etc. Rapporten er vanskelig å tolke, men det ser ut til at en pasients tilstand først ble klassifisert på grunnlag av antall og alvorlighetsgrad av respiratoriske symptomer: mild for 30 pasienter, moderat for 57 og alvorlig for 26. Respirasjonssymtomene hadde gått noe tilbake etter 3, 6 og 12 måneder, men økte igjen etter 18 og 24 måneder. Kortpustethet ved fysiske anstrengelser var det mest vedvarende. Nevrologiske symptomer slik som muskelsvakhet og glemsomhet tiltok. Andelen av pasienter med depresjon hadde økt etter 6 måneder og andelen med angst etter 12 måneder. Andre symptomer, slik som irritabilitet og konsentrasjonsvanskeligheter, viste nedadgående trender. Bare 2 til 4 % av lungerøntgen-undersøkelsene ble vurdert å være fullstendig normale. De andre viste forandringer i interstitielt lungevev og i den pleurale sekken. Lungefunksjonstester avslørte mulige reduksjoner i lungefunksjon, primært av restriktiv type.

Ovenstående studie sammen med en tidligere studie presenterer også en analyse av antistoffer i serumprøver fra 99 tilfeller (Karol og Kamat, 1988; Kamat et al., 1992). De første prøvene ble tatt noen få måneder etter ulykken. MIC-spesifikke antistoffer ble funnet i 11 personer: IgM i 7, IgG i 6 og IgE i 4. Antistoff-konsentrasjonen hos noen av personene ble fulgt i opptil ett år etter ulykken. Økningen i antistoffer var liten, og i de fleste tilfellene var senere prøver negative. De små forhøyelsene i IgE antistoffer ble observert bare ved første prøvetaking. Dataene for antistoffer er vanskelig å vurdere, siden dokumentasjonen er dårlig og artiklene inneholder uoverensstemmelser.

En annen forskergruppe gjennomførte lignende undersøkelser av lungefunksjon til Bhopal-ofre ett til syv år etter ulykken (Vijayan og Sankaran, 1996). Materialet besto av 60 personer, 6 av disse ble vurdert til å ha hatt lav eksponering (svak irritasjon i øyne og luftveier på ulykkesdagen), 13 moderat eksponering (respiratoriske symptomer, øyeirritasjon som ikke krevde sykehusinnleggelse), og 41 høy eksponering (respiratoriske og øyesymptomer alvorlige nok til å kreve sykehusinnleggelse og/eller død av et familiemedlem som et resultat av eksponeringen). Det var også en ueksponert kontrollgruppe. De mest vanlig rapporterte symptomer var kortpustethet ved fysisk anstrengelse og hoste. Prøver tatt med bronchoalveolar lavage ett til syv år (middelverdi 2.8 år) etter ulykken viste statistisk signifikante forhøyelser av det totale celleantall, makrofager og lymfocyter i den høyt eksponerte gruppen sammenlignet med den laveksponerte gruppen og kontrollene.

Permanent skade på luftveiene ble rapportert i en oppfølgingsstudie gjennomført 10 år etter ulykken (Cullinan et al., 1997). Spørreskjemaer ble distribuert til 454 personer valgt ut på grunnlag av bosted innenfor en radius på 2, 4, 6, 8 eller 10 kilometer fra fabrikken. Kontrollgruppen omfattet personer med samme sosioøkonomiske bakgrunn som bodde i et område utenfor byen. Fra kohorten ble 20 % tilfeldig valgt ut til spirometritester; denne gruppen inneholdt til slutt 74 personer. Forekomsten av spesifikke respirasjonssymptomer – slimdannelse, hoste, rallinger etc. – kunne klart relateres til

eksponeringsnivået avledet fra avstanden mellom offerets hjem og ulykkestedet (fra 0-2 km til >10 km). Symptomene var like prevalente blant menn og kvinner, og mer vanlige blant personer under 35 år (medianverdi for hele gruppen) og blant røykere sammenlignet med ikke-røykere. Den samme tendensen kunne skjelnes i resultatene av lungefunksjonstestene, som viste milde obstruktive effekter med reduksjoner i lungefunksjon som økte med nærhet til fabrikken. Denne tendensen ble litt mindre klar når røykevaner og sosioøkonomiske faktorer ble inkludert i beregningene.

I en oppfølgingsstudie av effekter på øynene ble det ikke funnet noen tilfelle av blindhet eller skadet syn 2 måneder etter hendelsen (Andersson et al., 1985). Av totalt 131 undersøkte tilfelle hadde seks unilaterale arr på hornhinnen, tre hadde kornealt ødem og en klaget over konstant rennende øyne. Etter 3 år var 463 undersøkt, 99 av disse var kontroller. Sammenlignet med kontrollene hadde ofrene fra Bhopal-ulykken høyere frekvens av øyeirritasjon, øyelokkinfeksjoner, katarakter, trakomer og tap av skarpsyn som økte med økende eksponering (Andersson et al., 1990b).

Ett år etter ulykken ble en studie av kognitiv funksjon gjennomført på en gruppe av 52 ofre (Misra et al., 1997). De ble gruppert i tre eksponeringsklasser på grunnlag av symptomer og avstand fra fabrikken. Sammenlignet med kontrollene ble det i den minst eksponerte gruppen funnet normale prestasjonsverdier, mens prestasjonsverdiene i de andre to gruppene avvek signifikant for en verbal hukommelsestest og en test for motoriske evner/ferdigheter. I den mest eksponerte gruppen var det også lavere verdier på en test for visuell resonnering, en test som måler evnen til å tenke logisk. Kliniske indikasjoner på sentral, perifer og vestibulær nevrologisk skade, så vel som skadet korttidsminne, ble også funnet i en annen studie av Bhopal-ofre (Cullinan et al., 1996). I intervjuer rapporterte de flere nevropsykiatriske symptomer slik som hodepine, tretthet, konsentrasjonsvansker og irritabilitet enn kontrollene. Symptomene økte ikke alltid med eksponering. Eksponeringsestimatene kan det stilles spørsmål ved i begge disse studiene av CNS-effekter, og i den siste artikkelen er det noe diskusjon om vanskelighetene ved å ta hensyn til sosioøkonomiske forskjeller i vurdering av resultatene. Forfatterne antyder også at vedvarende depresjoner kan være en faktor som bidrar til de andre symptomene.

Astma som følge av eksponering for MIC har ikke blitt rapportert.

Toksisitetsdata for dyr

Irritasjon i de øvre og nedre luftveier er den mest vanlige effekten som blir rapportert i alle dyreforsøk. Når rotter ble eksponert for henholdsvis 0, 3, 10 og 30 ppm MIC i 2 timer, økte effekten på lungefunksjonen med konsentrasjonen. Ingen unormale forandringer i lungefunksjonen ble observert ved eksponering for 3 ppm MIC, men eksponering for 10 ppm forårsaket obstruktive forandringer i luftveiene som ikke gikk tilbake i løpet av de påfølgende 13 uker (Stevens et al., 1987). Lungeskader ble observert i rotter eksponert for 3 eller 10 ppm MIC i 2 timer og som ble undersøkt henholdsvis 4 og 6 måneder senere. Etter 4 måneder var det EKG forandringer i begge dosegrupper, og høyre ventrikkel hypertrofi ble i tillegg observert i høy-dose gruppen (ikke undersøkt etter 6 måneder). Forfatterne foreslo at hypertrofi og EKG forandringer sannsynligvis var sekundæreffekter av lungeskade med pulmonar hypertensjon (Tepper et al., 1987). En LOAEL på 3,1 ppm for skade på respiratorisk epitel ble rapportert i en studie hvor rotter ble eksponert ved inhalasjon av henholdsvis 0, 0,15, 0,6, eller 3,1 ppm MIC 6 timer per dag i 4 + 4 dager. NOAEL i denne studien var 0,6 ppm (Dodd et al., 1987a).

Seks timer med høy eksponering (over 4,4 ppm for marsvin, over 4,6 ppm for rotter og over 8,4 ppm for mus) resulterte i skade på de øvre luftveier for alle tre arter: nekrose og erosjon av epitelceller i larynx og trakea, og alveolitt, blødning og inflammasjon i lungene (Fowler og Dodd, 1987). Forandringene forsvant i løpet av en uke. Når rottene ble eksponert for 128 ppm (320 mg/m3) MIC i løpet av 8 min per dag i 10 dager, induserte eksponeringen progressiv cellulær inflammasjon med

økning i eosinofile, neutrofile og mononukleære celler (Gupta et al., 1993). Marsvin eksponert i 3 timer for 19 eller 37 ppm MIC hadde lungeforandringer av samme type som tidligere er rapportert for ofre i Bhopal (Ferguson og Alarie, 1991).

I en studie (Bucher og Uraih, 1989) ble F344 og B6C3F1 mus eksponert ved inhalasjon for 0, 1, 3 eller 10 ppm MIC i 2 timer og deretter observert i 2 år. Overlevelse og vektøkning var normal i alle eksponerte grupper. Klare effekter på lungene, spesielt proliferasjon i bindevevslaget under det respiratoriske epitel og bindevevsinvasjon i lumen i luftveiene, ble observert hos rottene som var eksponert for 10 ppm MIC. Liknende skade ble observert i en annen gruppe rotter eksponert for 10 ppm MIC og undersøkt 1 år senere.

I en studie utført av National Toxicology Program (NTP) (Hong et al., 1987) ble mus eksponert for 1 eller 3 ppm MIC i 6 timer per dag i 4 dager. En histopatologisk undersøkelse etter eksponering for 3 ppm MIC viste tydelig fibrose i bronkier, med intraluminal fibrose og skade på lukteepitelet. Eksponeringen for 1 ppm forårsaket skade på respiratorisk epitel (ikke videre beskrevet). Myelotoksiske effekter på stamceller ble også observert ved begge eksponeringsnivåer, men de ble vurdert til å være sekundære effekter på grunn av skaden på respirasjonssystemet.

Rotter og mus eksponert for 10 eller 30 ppm MIC i 2 timer hadde sterk nekrose og skade på mesteparten av neseslimhinnen, inkludert luktecellene. Både epitel- og lukteceller regenererte seg raskt, og ble normalisert i løpet av 3 måneder (Uraih et al., 1987).

Tabell 5. Effekter på laboratoriedyr eksponert for MIC ved inhalasjon

Eksponering, varighet	Art	Effekter	Referanse
171 ppm, 15 min 121 ppm, 15 min	Rotte Marsvin	LC_{50}	Dodd et al., 1987b
12,2 ppm, 6 t 6,1 ppm, 6 t 5,5 ppm, 6 t	Mus Rotte Marsvin	LC_{50}	Fowler og Dodd, 1987
10 ppm, 2 t	Rotte	Proliferasjon i bindevev under respiratorisk epitel med inntrengning til respiratorisk lumen	Bucher og Uraih, 1989
10 ppm, 2 t	Rotte	Høyre ventrikkel hypertrofi, EKG forandringer sekundært til lungeskade	Tepper et al., 1987
9 ppm, 3 t, dag 8 eller 9 etter drektighet	Mus Rotte	Over 80 % av fostrene resorbert, redusert vekt på placenta	Varma, 1987
3,1 ppm, 6 t/d, 8 d	Rotte	Skade på respiratorisk epitel, vekttap, pulmonært ødem, økning i Hb (hanner)	Dodd et al., 1987a
3 ppm, 6 t/d, 4 d	Mus	Bronkial fibrose, skade på lukteepitel, beinmargsreduksjon	Hong et al., 1987

3 ppm, 2 t	Rotte	EKG forandringer som følge av lungeskade	Tepper et al., 1987
3 ppm, 2 t	Rotte	Ingen forandring i lungefunksjon	Stevens et al., 1987
2,9 ppm, 30 min	Mus	RD_{50} (sensorisk irritasjon)	James et al., 1987
2,4 ppm, 6 t	Mus, rotte, marsvin	Forsinket vektøkning	Fowler og Dodd, 1987
1,9 ppm, 90 min[1] 1,3 ppm, 90 min	Mus	RD_{50} (pulmonær irritasjon) RD_{50} (sensorisk irritasjon)	Ferguson et al., 1986
1 ppm, 6 t/d, 8 d	Mus	Uspesifikk skade på respiratorisk epitel, kortvarig beinmargsreduksjon	Hong et al., 1987
0,6 ppm, 6 t/d, 8 d 0,15 ppm, 6 t/d, 8 d	Rotte	Ingen effekt på respiratoriske passasjer, kroppsvekt eller Hb Ingen effekt på luftveier, kroppsvekt eller Hb	Dodd et al., 1987a

[1] Via trakealt kateter.

4.2.6. Immunotoksisk effekt

Immunologiske effekter av MIC har blitt studert i noen studier (Karol og Kamat, 1988; Tucker et al., 1987). En liten økning i immunoglobulinnivåene ble målt hos rotter etter eksponering for MIC (Saxena et al., 1991). MIC viste en liten immunosuppresiv effekt i en NTP studie med mus (Tucker et al., 1987). Mus ble eksponert for 1 eller 3 ppm MIC i 6 timer per dag i 4 dager, og en litt redusert mitogen-stimulert lymfocytt proliferasjon ble observert ved begge doser; ved den høyeste dosen var det også en signifikant lavere respons i MLR (blandet leukocytt respons) tester. Reduksjonen var midlertidig og hadde forsvunnet etter 120 dager. Forfatterne betraktet disse effektene som sekundære, som et resultat av toksisk effekt i lungene eller generell toksisitet, fremfor en direkte virkning av MIC på immunsystem.

4.2.6. Nevrotoksiske og systemiske effekter

Systemiske effekter av MIC hos eksponerte rotter er alvorlig hyperglykemi, metabolsk acidose og uremi (Bhattacharya et al., 1996; Jeevaratnam et al., 1993; 1990). Eksponering av mus eller rotter for MIC konsentrasjoner, enten intraperitonealt eller via inhalasjon i området 3 til 30 ppm, har forårsaket midlertidige degenerative forandringer i blodceller og celler i leverparenchym (Gupta og Amma, 1993). I en studie med mus hadde intraperitoneale injeksjoner av 293-1170 mg MIC per kg kroppsvekt effekter på aminosyrekonsentrasjoner (stimulerende på glutamat og aspartat, hemmende på GABA) i hjerne og plasma. Dette ble ansett som en indikasjon på nevrotoksiske og systemiske effekter (Gupta og Prabha, 1996). In vitro studier har vist at MIC påvirker både hjerne- og muskelceller, men den kliniske relevansen av dette funnet er ikke klar (Andersson et al., 1988a, 1990a).

Det finnes kun noen få studier av de toksiske mekanismene til MIC. In vitro og in vivo studier med celler fra lever- og nervevev fra rotter indikerer at MIC kan hemme respirasjonskjeden i mitokondriene, og derfor indusere histotoksisk hypoksi (Jeevaratnam og Vidya, 1994; Jeevaratnam et al., 1992). Denne effekten ble også observert i en annen studie, hvor marsvin ble eksponert for 25, 125 eller 225 ppm og rotter for 100, 600 eller 1000 ppm MIC i 15 minutter (Troup et al., 1987). MIC utøver også en

doseavhengig hemming av acetylcholinesterase aktivitet in vitro i erytrocytter fra mennesker, rotter og marsvin (Jeevaratnam og Vaidynathan, 1992; Troup et al., 1987). Relevansen til disse mekanismene er tvilsom ved de mye lavere konsentrasjonene av MIC som man forventer på arbeidsplasser.

4.2.5. Genotoksisk og kreftfremkallende effekt

MIC viste ingen mutagen aktivitet i standard Ames-tester med urin fra rotter eksponert for MIC (Andersson et al., 1986) og i en kjønnsbestemt recessiv test for dødelighet med Drosophila (Shelby et al., 1987). I den samme studien ble det oppnådd positive resultater for punktmutasjoner i tester på muselymfom. Forfatterne konkluderer med metylisocyanat kan være gentoksisk ved å binde seg til kjerneproteiner. MIC har indusert kromosomavvik og polyploidi i fibroblaster fra hamster både med og uten metaboliserende systemer (McConnell et al., 1987). Personer eksponert for MIC og andre substanser i løpet av ulykken i Bhopal hadde en høyere frekvens av kromosomavvik enn ueksponerte kontroller (Ghost et al., 1990).

Ingen neoplastisk forandring i respirasjonsorganene ble observert i en studie (Bucher og Uraih, 1989) hvor F344 rotter og B6C3F1 mus ble eksponert ved inhalasjon for 0, 1, 3 eller 10 ppm MIC i 2 timer og deretter observert i opp til 2 år. I hannrottene eksponert for 3 eller 10 ppm ble det funnet økt forekomst av feokromocytomer i binyrebark og acinøse tumorer i bukspyttkjertel. Denne studien er ikke en konvensjonell kreftstudie, og forfatterne påpeker at korrelasjonen til eksponeringen er svak og at ingen konklusjoner bør trekkes på bakgrunn av deres observasjoner.

Det finnes ikke mutagenisitet- eller karsinogenisitetsstudier med langtidseksponering for MIC. Struktur-aktivititets-korrelasjoner tilsier at det karsinogene potensialet til MIC burde være lavt (Ennever og Rosenkranz, 1987).

4.2.9. Reproduksjonsskadelig effekt

En doseavhengig absorpsjon hos foster ble observert hos mus eksponert for 2, 6, 9 eller 15 ppm MIC i 3 timer på den åttende dagen av svangerskapet. Det var total resorpsjon hos mer enn 75 % av hunnene eksponert for de to høyeste dosene, og redusert foster- og placentavekt ble observert ved alle dosenivåene. Forfatterne foreslår at maternal toksisitet (vekttap, redusert vektøkning) kan ha forårsaket de observerte effektene (Varma, 1987). I en senere studie ble det vist at behandling med hormoner som motvirker visse effekter av maternal toksisitet (men ikke f.eks. vekttap) ikke motvirker effektene på fostrene (Varma et al., 1990). I en annen studie, hvor mus ble eksponert for 1 eller 3 ppm MIC i 6 timer per dag fra dag 14 til 17 av svangerskapet, ble det observert en signifikant økning i antallet av døde fostre i begge grupper, og lavere neonatal overlevelse i høydosegruppen. Forfatterne advarer mot å trekke konklusjoner om hvorvidt fostertoksisiteten var en direkte effekt av MIC eller om den var sekundær til effektene på lungene til mødrene (Schwetz et al., 1987).

Studier av ofrene fra ulykken i Bhopal avslørte at mødre eksponert for MIC hadde høyere antall spontanaborter, men ikke dødfødsler, enn ueksponerte kontroller (Bajaj et al., 1993). I en kontrollert studie rapporterte Cullinan et al. (1996) en økning i dødfødsler (eksponerte 9 %, ueksponerte 4 %) og spontanaborter (ulykkesåret 7 %, senere år 1 %), men studien omfattet få tilfeller.

4.3. Anbefalinger fra SCOEL

Til tross for ulykken i Bhopal og det faktum at MIC er kjemisk beslektet med mer inngående studerte forbindelser som toluendiisocyanat, og er en ekstremt toksisk substans, finnes det lite litteratur å basere en kritisk effekt eller et dose-respons forhold på. Ingen pålitelige studier ble funnet om forholdet

mellom yrkeseksponering for MIC og effekter på helsen. Det finnes to studier av dose-respons forholdet hos mennesker, men disse omhandler bare eksponeringvarigheter opp til noen minutter. Resultater fra dyrestudier antyder at dose-effekt og dose-responskurvene er bratte.

Irritasjon i øvre og nedre luftveier har blitt beskrevet i studier av rotter, mus og marsvin etter korttidseksponeringer (0,5 – 1,5 time) ved 1,3 – 2,9 ppm MIC. Permanent lungeskade har blitt rapportert ved litt høyere eksponeringsnivåer (3 – 3,1 ppm, 6 t/d., 4-8 d). Ingen ugunstige effekter ble funnet hos rotter eksponert for 0,6 ppm (6 t/d, 8 d) MIC i en studie, mens en NTP studie på mus rapporterte uspesifisert skade på respiratorisk epitel ledsaget av beinmargsreduksjon ved 1 ppm og tydelig bronkial fibrose ved 3 ppm (6 t/d, 4 d). Ved noe høyere nivåer er det en bratt økning i mortalitet, med 6 timers LC_{50}-verdier på 5 – 12 ppm hos forskjellige dyrearter. Den eneste systemiske effekten som er observert, beinmargsreduksjon, ble forklart som en sekundæreffekt av lungeskaden. Irritasjon i øyne og slimhinner har blitt beskrevet hos mennesker etter korttidseksponering for MIC. I en studie ble frivillige eksponert for MIC i 1 til 5 minutter. Ved 0,4 ppm ble det ikke rapportert irritasjon, men irritasjon i øyne og slimhinner økte markert ved 2 og 4 ppm, og var uakseptabel ved 21 ppm. I en annen studie begynte øyeirritasjonen å komme til syne etter 1 – 2 minutter og tåredannelse etter 3 – 5 minutter ved 0,5 ppm MIC.

De tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å bestemme en 8 timers grenseverdi (OEL) for MIC. Tatt i betraktning av den korte eksponeringstiden (irritasjon ved 0,5 ppm etter få minutter) og det begrensede antallet forsøkspersoner i den eksperimentelle studien på mennesker og de alvorlige effektene som ble funnet hos dyr som ble akutt eksponert for 1 ppm eller høyere nivåer, foreslår SCOEL en grense for korttidseksponering (STEL) på 0,02 ppm, ekvivalent til 20 ppb. Denne verdien er godt under RD_{50} for sensorisk irritasjon hos mus (1,3 ppm) og NOEL hos rotter (0,6 ppm). MIC er en høyst reaktiv kjemikalie, og langtids systemiske effekter er, som bekreftet av dyrestudier, usannsynlig ved det foreslåtte nivået, selv etter langvarig eksponering. Det bør noteres at ingen lukt er tilstede ved den anbefalte STEL.

Til forskjell fra diisocyanater finnes det ingen overbevisende data som viser at MIC er respiratorisk- eller hudsensibiliserende. Astma som følge av eksponering for MIC har ikke vært rapportert. Med tanke på en mer enn ti ganger høyere dermal enn oral LD_{50}-verdi hos forsøksdyr og at den kritiske effekten av MIC blir utøvd ved kontaktpunktet (øyne, luftveier) og ikke via systemisk eksponering, er en hudanmerkning ikke berettiget.

Det forventes ingen vanskeligheter ved måling av MIC ved det anbefalte nivået. For eksempel rapporterer en nylig artikkel deteksjonsgrenser på 3 og 0,2 $\mu g/m^3$, (1,2 og 0,08 ppb) for henholdsvis 15 minutter og 8 timer prøvetakingstid (Henneken et al., 2003). Metoden baserer seg på diffusjonsprøvetaking på et glassfiberfilter impregnert med 4-nitro-7-piperazinobenzo-2-oksa-1,3-diazol (NBDPZ) etterfulgt av bestemmelse av urea-derivatet ved hjelp av væskekromatografi med fluorescensdeteksjon.

4.3. Kommentarer fra TEAN

Irritasjon i øyne og luftveier er vurdert som kritisk effekt og lagt til grunn for fastsettelse av en kortidsverdi (STEL) for MIC i SCOEL-dokumentet. Det er videre påpekt at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å sette en 8 timers grenseverdi. TEAN støtter konklusjonene i SCOEL-dokumentet. Data fra nyere litteratur (søk i PubMed for perioden 2004 – 2010) har ikke fremkommet med studier som endrer de vurderinger som er gjort i SCOEL-dokumentet.

5. Bruk og eksponering

Forekomst og bruk i EU-området:
MIC forekommer hovedsakelig som et intermediat i produksjonen av karbamat-pesticider. Det har også blitt brukt i produksjonen av polymerer (Hrhyhorczuk et al., 1992). Fotolytisk nedbrytning av N-metyl-ditiokarbamat frigjør noe MIC, og det kan derfor forekomme i luft ved anvendelse av pesticider (Geddes et al. 1995). MIC er funnet i tobakksrøyk: det målte innhold i hovedstrømmen varierer fra 1,5 til 5 µg pr. sigarett (IARC, 1986).

MIC har også blitt identifisert i emisjoner fra oppvarming av kjernesand og mineralull, hvor det stammer fra nedbrytning eller kjemisk omdanning av karbamidharpiks-bindemidlet (Karlsson et al., 1998; Lilja et al., 1999). Eksponeringsmålinger i støperier indikerer at MIC primært forekommer hvor "hot box" kjerner brukes i kokillestøping (Lilja et al., 2000). MIC forekommer i isocyanatblandingen som dannes ved termisk nedbrytning av TDI- og HDI-baserte polyuretanlakker i forbindelse med sveising, skjæring og sliping i bilreparasjonsverksteder (Antonsson et al., 2000; Skarping et al., 2001). I en kartlegging av isocyanater i svensk polyuretanindustri ble MIC-nivåer på ca. 3 ppb (støping), 0,2 ppb (flammelaminering) og 0,04 ppb (UV-laminering) rapportert (Sennbro et al., 2004).

I de neste to kapitler presenteres opplysninger om bruk og eksponering i Norge.

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisteret inneholder ingen opplysninger om mengde og bruk metylisocyanat i Norge. MIC vil i hovedsak dannes fra prosesser i bransjer som beskrevet ovenfor.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Det foreligger i alt 36 målinger av metylisocyanat i STAMI's database EXPO. Disse er fordelt på 8 måleserier i ulike bransjer i 2003-2006. Flest målinger er tatt innen produksjon av metallkonstruksjoner og deler, vedlikehold og reparasjon av motorvogner, og transport med sporveis og forstadsbane. Målingene er få, og tatt innenfor en begrenset tidsperiode på 3 år. Da samtlige verdier ligger under deteksjonsgrensen, kan ingen relevante måleresultater oppgis.

5.3. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 5 er metoder for prøvetaking (F12) og analyser (LC-MS-MS) av metylisocyanat presentert. Dette gjelder metoder brukt til målinger gitt i EXPO databasen som presentert i kapittel 5.2.1 ovenfor.

Tabell 6. Metoder for prøvetaking og analyse av metylicocyanat fra EXPO.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kassett m/doble glassfiber-	Væskeromatografi m/ESI-MS/MS	Henriks-Eckerman et al. 2000

filter impregnert m/2-MP Denuder m/DBA + glassfiberfilter m/DBA	Væskeromatografi m/ESI-MS/MS	Marand et al. 2005

2-MP: 1-(2-metoksyfenyl)piperazin
DBA: Dibutylamin
ESI: Electrospray Ionization (Elektrospray ionisering)
MS: Mass Spectrometry (Massespektrometri)

6. Vurdering

Det er ingen overbevisende data som viser at MIC er respiratorisk- eller hudsensibiliserende. Astma som følge av eksponering for MIC har ikke vært rapportert. Det foreligger heller ikke tilstrekkelig data til å fastslå en kritisk effekt eller et dose-respons forhold.

Irritasjon i øvre og nedre luftveier har blitt beskrevet i studier av rotter, mus og marsvin etter korttids eksponeringer (0,5 – 1,5 time) ved 1,3 – 2,9 ppm MIC, og permanent lungeskade har blitt rapportert ved litt høyere eksponeringsnivåer (3 – 3,1 ppm, 6 t/d., 4-8 d). Ved noe høyere nivåer er det vist en bratt økning i mortalitet, med 6 timers LC50-verdier på 5 – 12 ppm hos forskjellige dyrearter. Den eneste systemiske effekten som er observert hos forsøksdyr er beinmargsreduksjon, som ble forklart som en sekundæreffekt av lungeskaden. Lungeskader og systemiske effekter ved eksponering for høye nivåer av MIC kan således ikke utelukkes.

Irritasjon i øyne og luftveier er vurdert som kritisk effekt og lagt til grunn for fastsettelse av en kortidsverdi (STEL) for MIC i SCOEL-dokumentet. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å sette en 8 timers grenseverdi.

Det finnes ikke mutagenisitet- eller karsinogenisitetsstudier med langtidseksponering for MIC, og det er begrensede data for reproduksjonsskadelige effekter.

Av opplysningene fra Produktregisteret og EXPO om bruk og eksponering av metylisocyanat i Norge i kapittel 5, framgår det at det ikke foreligger relevante data for dette. Det er ikke funnet detekterbare mengder MIC i prøver tatt i arbeidssituasjoner, men antall prøver er for begrenset til å konkludere i forhold til dette. Det er således få data som kan legges til grunn for å vurdere faren for eksponering for metylicocyanat i Norge.

Det foreligger ingen undersøkelser i Norge knyttet til eksponering for MIC fra plantevernmidler, eller i støperier som MIC kan frigjøres fra, men en av de refererte måleseriene var foretatt ved varmt arbeid på polyuretanlakkerte overflater i kjøretøyverksted.

MIC er et meget reaktivt stoff, men det finnes begrensede data for eksponering og effekter. MIC inngår også i avgasser i blanding med flere andre farlige stoffer, det er derved også vanskelig å vurdere årsak og effektsammenhenger. Det foreligger for få målinger til å kunne vurdere om metylisocyanat påvises i arbeidslivet på det nivå normen har i dag. Målte nivåer er meget lave, og slike arbeidsoperasjoner er ofte av kortere varighet. Kort tids påvirkning anses således som størst risiko i forhold til mulige skader i luftveiene.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. Kritisk effekt av eksponering for metylisocyanat anses å være irritasjon av øyne og luftveier.

Det foreslås på grunnlag av vurderingene at det innføres en korttidsnorm for metylisocyanat over 5 minutter. Det settes en kortere referanseperiode spesielt ut fra at MIC er særlig skadelig ved innånding. Det foreslås videre at anmerkningen H utgår, ut fra at hudpåvirkning av MIC har meget liten betydning for eksponering og opptak. Anmerkningen A beholdes ut fra at undersøkelser har indikert at MIC kan medføre fare for allergi ved innånding og hudkontakt. Dagens fotnote 3) om at kortidsnorm for diisocyanater er 0,01 ppm, videreføres også, og det foreslås en ny fotnote for stoffet.

Forslag til ny administrativ norm for metylisocyanat:

Kortidsverdi (5 min): 0,02 ppm, 0,05 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende)

Fotnote:

Det foreslås opprettelse av ny fotnote for MIC: **Korttidsverdien er under lukteterskelen.**

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for metylisocyanat fastsatt til:

Kortidsverdi (5 min): 0,02 ppm, 0,05 mg/m³

Anmerkning A (allergifremkallende)

Fotnote:

Det opprettes ny fotnote for MIC: **Korttidsverdien er under lukteterskelen.**

9. Referanser

Andersson D, Blowers S, Nemery B (1986) Investigation of the Ames test of urine samples from rats exposed to methyl isocyanate. Br J Ind Med 43:566-567.

Andersson D, Goyle S, Phillips B, Tee A, Beech L, Butler W (1988a) Effects of methyl isocyanate on rat muscle cells in culture. Br J Ind Med 45:269-274.

Andersson D, Goyle S, Phillips B, Tee A, Beech L, Butler W (1990a) Effects of methyl isocyanate on rat brain cells in culture. Br J Ind Med 47:596-601.

Andersson N, Ajwani M, Mahashabde S, Tiwari M, Muir M, Mehra V, Ashiru K, Mackenzie C (1990b) Delayed eye and other consequences from exposure to methyl isocyanate. 93% follow up of exposed and unexposed cohorts in Bhopal. Br J Ind Med 47:553-558.

Andersson N, Muir M, Mehra V, Salmon A (1988b) Exposure and response to methyl isocyanate: results of a community based survey in Bhopal. Br J Ind Med 45:469-475.

Andersson N, Muir M, Salmon A, Wells C, Brown R, Purnell C, Mittal P, Mehra V (1985) Bhopal disaster: Eye follow-up and analytical chemistry. Lancet 30:761-762.

Antonsson A-B, Ancker K, Veibäck T (2000) Isocyanater från heta arbeten i skadereparationsverkstäder. IVL Rapport 2000, B 1389. IVL Swedish Environmental Research Institute. (in Swedish)

Avashia B, Battigelli M, Morgan W, Reger R (1996) Effects of prolonged low exposure to methyl isocyanate. J Occup Environ Med 38:625-630.

Bajaj JS, Misra A, Rajalakshmi M, Madan R (1993) Environmental release of chemicals and reproductive ecology. Environ Health Perspect 101 Suppl. 2:125-130.

Bhattacharya B, Sharma S, Jaiswal D (1988) In vivo binding of [1-14C]methylisocyanate to various tissue proteins. Biochem Pharmacol 37:2489-2493.

Bhattacharya B, Sharma S, Jaiswal D (1996) Binding of [1-14C] methylisocyanate to erythrocyte membrane proteins. J Appl Toxicol 16:137-138.

Bucher J (1987) Methyl isocyanate: A review of health effects research since Bhopal. Fund Appl Toxicol 9:367-369.

Bucher J, Uraih L (1989) Carcinogenicity and pulmonary pathology associated with a single 2-hour inhalation exposure of laboratory rodents to methyl isocyanate. J Natl Cancer Inst 81:1586-1587.

Cullinan P, Acquilla S, Dhara V (1996) Long term morbidity in survivors of the 1984 Bhopal gas leak. Natl Med J India 9:5-10.

Cullinan P, Acquilla S, Dhara V (1997) Respiratory morbidity 10 years after the Union Carbide gas leak at Bhopal: a cross sectional survey. Br Med J 314:338-343.

Dhara R, Dhara VR (1995) Bhopal – A case study of international disaster. Int J Occup Environ Med 1:58-69.

Dodd D, Fowler E, Snellings W, Pritts I (1987a) Methyl isocyanate eight-day vapor inhalation study with Fischer 344 rats. Environ Health Perspect 72:117-123.

Dodd D, Frank F, Fowler E, Troup C, Milton R (1987b) Biological effects of short-term, high-concentration exposure to methyl isocyanate. 1. Study objectives and inhalation exposure design. Environ Health Perspect 72:13-19.

Ennever F, Rosenkranz H (1987) Evaluating the potential for genotoxic carcinogenicity of methyl isocyanate. Toxicol Appl Pharmacol 91:502-505.

Ferguson J, Alarie Y (1991) Long term pulmonary impairment following a single exposure to methyl isocyanate. Toxicol Appl Pharmacol 107:253-268.

Ferguson J, Schaper M, Stock M, Weyel D, Alarie Y (1986) Sensory and pulmonary irritation with exposure to methyl isocyanate. Toxicol Appl Pharmacol 82:329-335.

Ferguson J, Stock K, Brown W, Alarie Y (1988) Uptake and distribution of 14C during and following exposure to [14C]methyl isocyanate. Toxicol Appl Pharmacol 94:104-117.

Fowler EH, Dodd DE (1987) Respiratory tract changes in guinea pigs, rats and mice following a single six-hour exposure to methyl isocyanate vapor. Environ Health Perspect 72:109-116.

Geddes J, Miller G, Taylor G (1995) Gas phase photolysis of methyl isothiocyanate. Environ Sci Technol 29:2590-2594.

Ghosh B, Sengupta S, Roy A, Maity S, Ghosh S, Talukder G, Sharma A (1990) Cytogenetic studies in human populations exposed to gas leak at Bhopal, India. Environ Health Perspect 86:323-326.

Gupta G, Baipai J, Kaw J, Dutta K, Ray P (1993) Modulation of biochemical and cytological profile of bronchoalveolar constituents in rats following split-dose multiple inhalation exposure to methyl isocyanate. Hum Exp Toxicol 12:253-257.

Gupta M, Amma M (1993) Alterations in hepatic biochemistry of mice intoxicated with MIC, carbaryl and thiram. J Appl Toxicol 13:33-37.

Gupta M, Prabha V (1996) Changes in brain and plasma amino acids of mice intoxicated with methyl isocyanate. J Appl Toxicol 16:469-473.

Henneken H, Lindahl R, Ostin A, Vogel M, Levin JO, Karst U (2003) Diffusive sampling of methyl isocyanate using 4-nitro-7-piperazinobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBDPZ) as derivatizing agent. J Environ Monit 5:100-105.

Hong HL, Bucher JR, Canipe J, Boorman GA (1987) Myelotoxicity induced in female B6C3F1 mice by inhalation of methyl isocyanate. Environ Health Perspect 72:143-148.

Hrhyhorczuk D, Aks S, Turk J (1992) Unusual occupational toxins. Occup Med 3:567-586.

IARC (1986) Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer 38:97-98.

James J, Buettner L, Hsu S (1987) Sensory irritation of methyl isocyanate vapor. J Appl Toxicol 7:147-148.

Järvinen P, Engström K, Riihimäki V, Ruusuvaara P, Setälä K (1999) Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. Occup Environ Med 56:1-5.

Jeevaratnam K, Sugendran K, Vaidynathan C (1993) Influence of methylamine and N,N-dimethylurea, the hydrolysis products of methyl isocyanate, on its systemic toxicity. J Appl Toxicol 13:15-18.

Jeevaratnam K, Vaidynathan C (1992) Acute toxicity of methyl isocyanate in rabbit: In vitro and in vivo effects on rabbit erythrocyte membrane. Arch Environ Contam Toxicol 22:300-304.

Jeevaratnam K, Vidya S, Vaidynathan C (1992) In vitro and in vivo effect of methyl isocyanate on rat liver mitochondrial respiration. Toxicol Appl Pharmacol 117:172-179.

Jeevaratnam K, Vidya S. (1994) In vivo and in vitro effects of methyl isocyanate on rat brain mitochondrial respiration. Arch Environ Contam Toxicol 27:272-275.

Jeevaratnam K, Vijayaraghavan R, Kaushik M, Vaidynathan C (1990) Acute toxicity of methyl isocyanate in mammals. II. Induction of hyperglycemia, lactic acidosis, uraemia, and hypothermia in rats. Arch Environ Contam Toxicol 19:314-318.

Kamat S, Patel M, Pradhan P, Taskar S, Vaidya P, Kolhatkar V, Gopalani J, Chandarana J, Dalal N, Naik N (1992) Sequential respiratory, psychologic and immunologic studies in relation to methyl isocyanate exposure over two years with model development. Environ Health Perspect 97:241-253.

Karlsson D, Dalene M, Skarping G (1998) Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines. Part 5. Determination of low molecular weight aliphatic isocyanates as dibutylamine derivatives. Analyst 123:1507-1512.

Karol MH, Kamat SR (1988) The antibody response to methyl isocyanate: experimental and clinical findings. Bull Eur Physiopathol Respir 23:591-597.

Kimmerle G, Eben A (1964) Zur Toxicität von Methylisocyanat und dessen quantitativer Bestimmung in der Luft. Arch Toxicol 20:235-241. (in German)

Lilja B-G, Westberg H, Nayström P (1999) Kartläggning av isocyanater i gjuterier. Etapp 1 – Emissionsmätningar. Jönköping, Svenska Gjuteriföreningen (in Swedish).

Lilja B-G, Westberg H, Nayström P (2000) Survey of isocyanates in foundries. Part 2 – Exposure measurements. Jönköping, Swedish Foundry Association.

Löfstedt H, Westberg H, Loodh S, Bryngelsson I-L, Fedeli C, Seldén A (2003) Kartläggning av isocyanater i gjuterier. Etapp 3 - Lungfunktion och luftvägsbesvär vid exponering för monoisocyanater från Hot-Box-bindemedel i gjuterier. Jönköping, Svenska Gjuteriföreningen (Survey of isocyanates in

foundries. Part 3 – Lung function and respiratory symptoms from exposure to monoisocyanates emitted from Hot-Box¬binders in foundries. Jönköping, Swedish Foundry Association).

Mellon Institute (1970) Special Report 33-19 for Union Carbide Corporation, Chemicals and Plastics Operations Division. Mellon Institute, Pittsburgh, PA (March 6, 1970).

McConnell E, Bucher J, Schwetz B, Gupta B, Shelby M, Luster M, Brody A, Boorman G, Richter C, Stevens M, Adkins B (1987) Toxicity of methyl isocyanate. Environ Sci Technol 21:188-193.

Mehta P, Mehta A, Mehta S, Makhijani A (1990) Bhopal tragedy's health effects – a review of methyl isocyanate toxicity. J Am Med Assoc 264:2781-2787.

Misra U, Kalita J (1997) A study of cognitive functions in methyl isocyanate victims one year after Bhopal accident. Neurotoxicology 18:381-386.

Montelius J, ed (2002) Swedish Criteria Group for Occupational Standards. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXIII. Methylisocyanate (MIC) and Isocyanic Acid (ICA). Arbete o Hälsa 19:15-28.

Pearson P, Slatter J, Rashed M, Han D-H, Grillo M, Baillie T (1990) S-(N-methylcarbamoyl)glutathione: A reactive S-linked metabolite of methyl isocyanate. Biochem Biophys Res Commun 166:245-250.

Ramachandran P, Gandhe B, Venkateswaran K, Kaushik M, Vijayaraghavan R, Agarwal G, Gopalan N, Surynarayana M, Shinde S, Srimachari S (1988) Gas chromatographic studies of the carbamylation of haemoglobin by methylisocyanate in rats and rabbits. J Chromat 426:239-247.

Römpp H, Falbe J, eds. (1997) Römpp-Lexicon Chemie. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p. 2000 (in German) .

Sax N (1984) Dangerous Properties of Industrial Materials. 6th ed. New York, NY: Van Nostrand, p. 1864.

Saxena AK, Paul BN, Sinha M, Dutta KK, Das SN, Ray PK (1991) A study on the B cell activity in protein deficient rats exposed to methyl isocyanate vapour. Immunopharmacol Immunotoxicol 13:413-424.

Schwetz B, Adkins B, Harris M, Moorman M, Sloane R (1987) Methyl isocyanate: Reproductive and developmental toxicology studies in Swiss mice. Environ Health Perspect 72:149-152.

Sennbro CJ, Lindh CH, Östin A, Welinder H, Jönsson BAG, Tinnerberg H (2004) A survey of airborne isocyanate exposure in thirteen Swedish polyurethane industries. Ann Occup Hyg 48:405-414.

Shelby M, Allen J, Caspary W. Haworth S, Ivett J, Kligerman A, Luke C, Mason J, Myhr B, Tice R, Valencia R, Zeiger E (1987) Results of in vitro and in vivo genetic toxicity tests on methyl isocyanate. Environ Health Perspect 72:183-187.

Skarping G, Dalene M, Lind P, Karlsson D, Adamsson M, Spanne M (2001) Rapport Isocyanater. Department of Occupational and Environmental Medicine, Lund. ISBN:91-630-8237-3 (in Swedish) .

Smyth H J, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range¬finding toxicity data: List VII. Am Ind Hyg Assoc J 30:470-476.

Slatter J, Rashed M, Pearson P, Han D-H, Baillie T (1991) Biotransformation of methyl isocyanate in the rat. Evidence for glutathione conjugation as a major pathway of metabolism and implications for isocyanate mediated toxicities. Chem Res Toxicol 4:157-161.

Srimachari S, Chandra H (1997) The lessons of Bhopal (toxic) MIC gas disaster scope for expanding global biomonitoring and environmental specimen ranking. Chemosphere 34:2237-2250.

Stevens M, Fitzgerald S, Ménache M, Costa D, Bucher J (1987) Functional evidence of persistent airway obstruction in rats following a two-hour inhalation exposure to methyl isocyanate. Environ Health Perspect 72:89-94.

Tepper JS, Wiester MJ, Costa DL, Watkinson WP, Weber MF (1987) Cardiopulmonary effects in awake rats four and six months after exposure to methyl isocyanate. Environ Health Perspect 72:95-103.

Troup CM, Dodd DE, Fowler EH, Frank FR (1987) Biological effects of short-term, high-concentration exposure to methyl isocyanate. II. Blood chemistry and hematologic evaluations. Environ Health Perspect 72:21-28.

Tucker A, Bucher J, Germolec D, Silver M, Vore S, Luster M (1987) Immunological studies on mice exposed subacutely to methyl isocyanate. Environ Health Perspect 72:139-141.

Uraih LC, Talley FA, Mitsumori K, Gupta BN, Bucher JR, Boorman GA (1987) Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. Environ Health Perspect 72:77-88.

Varma DR (1987) Epidemiological and experimental studies on the effects of methyl isocyanate on the course of pregnancy. Environ Health Perspect 72:153-157.

Varma DR, Ferguson J, Alarie Y (1988) Inhibition of methyl isocyanate toxicity in mice by starvation and dexamethasone but not by sodium thiosulfate, atropine, and ethanol. J Toxicol Environ Health 24:93-101.

Varma DR, Guest I, Smith S (1990) Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. J Toxicol Environ Health 30:1-14.

Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. Toxicol Appl Pharmacol 42:417-423.
Vijayan V, Sankaran K (1996) Relationship between lung inflammation, changes in lung function and severity of exposure in victims of Bhopal tragedy. Eur Respir J 9:1977-1982.

Weill H (1988) Disaster at Bhopal: The accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. Bull Eur Physiopathol Respir 23:587-590.

Worthy W (1985) Methyl isocyanate: the chemistry of hazard. Chemical & Engineering News, pp. 27-33.

Wynckel A, Randoux C, Millart H, Desroches C, Gillery P, Canivet E, Chanard J (2000) Kinetics of carbamylated haemoglobin in acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 15:1183-1188. Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. Regul Toxicol Pharmacol. 36, 234-45.