

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

7.2.2017

Dikloorimetaani**HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	75-09-2
<i>Indeksi No:</i>	602-004-00-3
<i>EINECS No:</i>	200-838-9
<i>Kaava:</i>	CH ₂ Cl ₂
<i>Synonyymit:</i>	metyleenikloridi DCM metaanidikloridi metyleenidikloridi
<i>Molekyylipaino:</i>	84,93
<i>Sulamispiste:</i>	-95,1 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	40 °C (101,3 kPa)
<i>Leimahduspiste:</i>	-
<i>Tiheys:</i>	1,33 g/cm ³ (20 °C, 101,3 kPa)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	2,93 (ilma = 1)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 3,53 mg/m ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,283 ppm
<i>Log K_{ow} (n-oktanol/vesi jakaantumis-kerroin):</i>	1,25 (20 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	47 kPa (20 °C) 58 kPa (25 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	540 - 880 mg/m ³ (150 – 250 ppm)

Dikloorimetaani on huoneenlämpötilassa kirkas, väritön, herkästi haihtuva neste, jolla on pistävä eetterin kaltainen haju. Se on veteen niukkaliukoinen (20 g/kg; 25 °C, 13 g/kg; 25 °C). Veden kanssa reagoidessaan se hajoaa hyvin hitaasti synnyttäen suolahappoa. Palavissa kohteissa dikloorimetaanista voi muodostua mm. fosgeenia ja suolahappoa. (DFG 2016, ECHA 2016, IFA 2016a, IPCS 1996, SCOEL 2009)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Carc. 2
CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H351

Direktiivin 67/548/ETY mukaiset merkinnät:

Varoitusmerkit: Xn

R-lauseet: R40

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta
<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EU 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Dikloorimetaania käytetään mm. lääketeollisuudessa, teollisuuden prosessiliuottimena, liuottimena bitumilaboratorioissa, liimoissa, maalin- ja lakanpoistoaineissa ja graafisen alan pesunesteissä. Työssä altistumista voi tapahtua myös mm. liuottimien regeneroinnissa. Dikloorimetaania tai sitä sisältäviä maalinpoistoaineita ei valmisteta Suomessa. Dikloorimetaania käytetään myös polyuretaanituotteiden valmistuksessa muottiöljyjen ohenteina ja pesuaineina sekä muiden kemikaalien valmistuksessa (TTL 2005, 2015, 2016b). Dikloorimetaanin käyttöä maalinpoistoaineissa on rajoitettu Euroopan unionin säädöksellä no. [276/2010](#) (voimaan 1.4.2010) REACHin liitteessä Annex XVII.

Dikloorimetaania on mitattu harvaan asuttujen alueiden ja maaseudun ilmassa 0,07–0,29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pitoisuuksia. Esikaupunkialueilla mitatut keskimääräiset pitoisuudet ovat olleet $< 2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ja kaupunkialueilla $< 15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ongelmajätteen käsittelyalueiden läheisyydessä on mitattu 43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tasolle yltäviä pitoisuuksia. (IPCS 1996)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan dikloorimetaania valmistettiin Suomessa vuosina 2012–2015 vuosittain 8 tonnia. Sen maahantuontimäärä oli 270 tonnia vuonna 2015. Dikloorimetaania sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2015 yhteensä 47 kpl käyttötarkoituksella puhdistus- ja pesuaineet (12), liuottimet (18), liima- ja sideaineet (6), muut kemikaalit (3), laboratoriokemikaalit (2), hitsaus- ja juotointiaineet (2), stabilointiaineet, pintakäsittelyaineet, prosessinsäätäjät, voiteluaineet ja lisäaineet.

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan dikloorimetaanista tehdyissä työhygieenisissä ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2004–2007 mittausten keskiarvopitoisuus oli 26 ppm (93 mg/m^3) ja mediaanipitoisuus 1,8 ppm (6,5 mg/m^3). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 340 ppm (1200 mg/m^3). Mittauksia tehtiin yhteensä 90 kpl. Dikloorimetaanin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2008–2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 24 ppm (84 mg/m^3) ja mediaanipitoisuus 2,5 ppm (9 mg/m^3). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 374 ppm (1323 mg/m^3). Mittauksia tehtiin yhteensä 53 kpl. Dikloorimetaanin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2012–2015 mittausten keskiarvopitoisuus oli 16 ppm (56 mg/m^3) ja mediaanipitoisuus 0,08 ppm (0,3 mg/m^3). Korkein mitattu työilman pitoisuus, 382 ppm (1350 mg/m^3), havaittiin muovituotteiden valmistuksessa. Mittauksia tehtiin yhteensä 70 kpl. (TTL 2016a)

Työterveyslaitoksella analysoiduissa muissa ilmapitoisuusnäytteissä vuosina 2008–2015 mittausten keskiarvopitoisuus oli 15 ppm (52 mg/m^3) ja mediaanipitoisuus 0,6

ppm (2,1 mg/m³). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 194 ppm (684 mg/m³). Mitauksia tehtiin yhteensä 29 kpl. (TTL 2016a)

Dikloorimetaanin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 353 mg/m³. Arvo perustuu hengitysteitse altistuttaessa toistuvan altistumisen aiheuttamiin systeemisiin vaikutuksiin. Akuutissa altistumisessa hengitysteitse DNEL-arvoksi on määritetty 706 mg/m³. Kriittinen vaikutus akuutissa altistumisessa on hermostomyrkyllisyys. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL 12 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa. Akuutissa ihoaltistumisessa DNEL-arvoa ei ole asetettu. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Aineenvaihdunta

Dikloorimetaani imeytyy elimistöön nopeasti sekä hengitysteitse, ihon että ruuansulatuskanavan kautta saatuna (DFG 2016, SCOEL 2009). Ihon kautta imeytymistä on tutkittu sekä kokeellisesti että mallintamalla. Hiirillä tehdyssä kokeessa dikloorimetaanin imeytymisnopeudeksi on saatu 1291 nmol/cm²/min (≈ 6,7 mg/cm²/tunti) (Tsuruta 1975). Ihmisen käsien kautta laskettiin imeytyvän 74,3 mg dikloorimetaania minuutissa, kun kädet olivat upotettuna nestemäisessä liuotimessa. Kemikaalin imeytymistä mittaavassa *in vivo*-kokeessa imeytymisnopeuden havaittiin ole samalla tasolla *in vitro*-kokeessa saatuun tulokseen (1140 nmol/cm²/min) verrattuna (Tsuruta 1977). Myöhemmässä tutkimuksessa ihmisen ihoimeytymisestä saatu tulos 24 g/m²/tunti (2,4 mg/cm²/tunti) on samaa kokoluokkaa aiemman tuloksen kanssa (Ursin ym. 1995).

PBPK-mallinnuksen käytöstä ihoimeytymisen arviointiin on useita tutkimuksia (DFG 2016). Kaasumaisen dikloorimetaanin imeytymisnopeudeksi on 100 000 ppm:ssä arvioitu 0,103 mg/cm²/tunti, josta on johdettu 50 ppm:ssä imeytymisnopeus 0,05 µg/cm²/tunti (DFG 2016, McDougal ym. 1986). Imeytymisannokseksi kokovartaloaltistumisessa arvioitiin 0,93 mg/tunti. Altistuttaessa kylläiselle dikloorimetaanin vesiliuokselle on imeytymisnopeudeksi käsien ihoalueelta laskettu 0,624, 0,056 tai 0,080 mg/cm²/tunti (DFG 2016, Fiserova-Bergerova ym. 1990, Guy ja Potts 1993, Wilschut ym. 1995). Imeytymisnopeudesta johdettu dikloorimetaanin kokonaisimeytymisannos oli vastaavasti 1248, 112 tai 160 mg/tunti.

Tutkittaessa dikloorimetaanin toksikokinetiikkaa koehenkilöitä altistettiin lepotilassa hengitysteitse 50, 100, 150 tai 200 ppm:ssä dikloorimetaania 7,5 tunnin ajan yhtenä päivänä tai 100, 150 tai 200 ppm:ssä dikloorimetaania 7,5 tunnin ajan 5 peräkkäisenä päivänä (DiVincenzo ja Kaplan 1981b). Keuhkojen kautta imeytyi 70 % hengitetystä dikloorimetaanista. Imeytyneestä dikloorimetaanista 25–34 % erittyi uloshengitysilmassa hiilimonoksidina altistumisen aikana ja sen päätyttyä. Sellaisenaan poistui altistumisen päätyttyä uloshengitysilmassa alle 5 % dikloorimetaanista. Altistuminen 50, 100, 150 tai 200 ppm pitoisuudessa johti veren häkähemoglobiini-pitoisuuden (COHb) nousuun tasolle 1,9, 3,4, 5,3 tai 6,8 %. Altistuminen 50 ppm:n pitoisuudessa nosti veren dikloorimetaanipitoisuuden maksimitasolleen (0,3 mg/l) kahden tunnin kuluessa. Dikloorimetaanin kertymistä elimistöön ei havaittu toistuvassa altistumisessa. Koehenkilöiden altistuminen 100 ppm:n pitoisuudessa dikloorimetaania fyysisessä rasituksessa (50, 100 tai 150 W) 7,5 tunnin ajan nosti veren COHb-pitoisuuden tasolle 5 – 6 % (DiVincenzo ja Kaplan 1981a). Tupakointi lisäsi dikloorimetaanialtistumisesta johtuvaa COHb-pitoisuuden kasvua. Kevyen jatkuvan rasituksen on laskettu lisäävän dikloori-

metaanin imeytymistä 70 % lepotilaan verrattuna (DFG 2016). Tämän pohjalta on laskettu veren dikloorimetaanipitoisuuden nousevan tasolle 0,51 mg/l kun dikloorimetaanin ilmapitoisuus on 50 ppm.

Dikloorimetaanin metabolia tapahtuu kahta aineenvaihduntareittiä pitkin (ATSDR 2000, DFG 2002, 2016, EPA 2011, Gargas ym. 1986, Green 1997, SCOEL 2009). Oksidatiivinen CYP2E1 katalysoima reitti johtaa pääasiassa hiilimonoksidin muodostumiseen, josta osa sitoutuu hemoglobiiniin COHb:ksi (Guengerich ym. 1991). Hiilimonoksidin ohella vapautuu hengitettäessä hiilidioksidia. Pelkistävä glutationi-S-transferaasi thetan (GSTT1-1) katalysoima aineenvaihduntatie johtaa reaktiivisen metaboliitin S-kloorimetyyli-glutacionin syntyyn. Tästä muodostuu formaldehydiä tai formiaattia/muurahaishappoa, joista syntyvä hiilidioksidi vapautuu hengitysilmaan. S-kloorimetyyli-glutacioni voi elimistössä muodostaa DNA-addukteja ja aiheuttaa genotoksisia vaikutuksia. Formaldehydi voi sitoutua DNA:han synnyttäen DNA-proteiini –poikkisidoksia (DPX) (Casanova ym. 1997). Dikloorimetaanin pääasiallinen aineenvaihduntareitti matalissa pitoisuuksissa on oksidatiivinen tie (DFG 2002, EPA 2011, Green 1997, SCOEL 2009). Korkeammassa pitoisuuksissa (≥ 500 ppm) oksidatiivinen reitti saturoituu ja aineenvaihdunta tapahtuu yhä suuremmissa määrin GSTT1-reittiä pitkin. Lajien välillä on merkittäviä eroja GSTT1-entsyymien aktiivisuudessa dikloorimetaanin metaboliassa (DFG 2002, 2016, Sherratt ym. 2002, Thier ym. 1998). Tutkituista lajeista hiirellä on todettu suurin GSTT1-entsyymien aktiivisuus mm. maksassa ja munuaisissa (DFG 2016). Ihmisen maksassa sen aktiivisuus on todettu huomattavasti matalammaksi. Lisäksi ihmisen GSTT1-entsyymissä esiintyy geneettistä polymorfiaa, jonka johdosta ihmiset voi luokitella GSTT1-1 –fenotyypin mukaan kolmeen luokkaan: runsaasti konjugoivat, vähän konjugoivat ja ei-konjugoivat (DFG 2016, Hallier ym. 1994). Korkean GSTT1 –aktiivisuuden omaavien ihmisten verisolujen on havaittu olevan alttiimpia dikloorimetaanin genotoksille vaikutuksille matalan GSTT1 –aktiivisuuden omaaviin verrattuna (Olvera-Bello ym. 2010). DFG:n mukaan on mahdollista, että dikloorimetaanin syöpävaikutusten kohde-eliminä ihmisellä ovat munuaiset, jossa CYP2E1-entsyymiä ei ihmisellä esiinny (DFG 2016). Tämä voi johtaa munuaisissa voimakkaampaan GSTT1-1 –entsyymien kautta tapahtuvaan aineenvaihduntaan.

Merkittävän eron aiheuttajaksi ihmisen ja jyrksijöiden GSTT1-1 –entsyymien aktiivisuudessa halogenoiduilla alkaaneilla on havaittu entsyymien aminohappo 234 ero (DFG 2016, Shokeer ym. 2005). Ihmisen GSTT1-1 entsyymissä tryptofaani²³⁴ –aminohapon korvaaminen jyrksijän arginiini²³⁴ –aminohapolla on lisännyt GSTT1-1 –entsyymien aktiivisuuden 13-kertaiseksi jodimetaanin metabolian suhteen.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Työperäisessä altistumisessa dikloorimetaanille on raportoitu lukuisia onnettomuustapauksia (IPCS 1996, SCOEL 2009). Pääasiassa hengitysteitse tapahtunut altistuminen korkealle dikloorimetaanipitoisuudelle on aiheuttanut keskushermoston lamaantumista ja narkoottisena vaikutuksena johtanut tajuttomuuteen sekä aiheuttanut kuolemantapauksia. Muita haittavaikutuksia ovat olleet mm. keuhkopöhö, munuaisiin ja sydämeen

kohdistuneet vaikutukset, silmien ja hengitysteiden ärsyttävyys sekä nestekosketuksessa ihovauriot. Myrkytystapauksissa on mitattu korkeita veren COHb-pitoisuuksia.

Tutkittaessa dikloorimetaanin ja hiilimonoksidin vaikutusta hermoston toimintaan, vapaaehtoisia koehenkilöitä (n = 12) altistettiin joko 200 ppm:ssä dikloorimetaania tai 70 ppm:ssä hiilimonoksidia 4 tunnin ajan (DFG 2016, Putz ym. 1979). Molempien altistusten johdosta veren COHb-pitoisuus nousi altistumisen päättyessä 5 % tasolle. Sekä näkökykyyn perustuvassa kaksoiskokeessa että kuulotarkkaavaisuuskokeessa reaktioaika hidastui ja tulokset heikkenivät altistumisen seurauksena. Tulokset olivat huonompia dikloorimetaanille altistuneilla koehenkilöillä. Aiemmassa tutkimuksessa koehenkilöitä oli altistettu portaittain kasvavassa dikloorimetaanipitoisuudessa 246, 493, 737 ja 983 ppm:ssä, jokaisessa pitoisuudessa 30 minuuttia yhteensä 2 tunnin ajan (DFG 2016, Gamberale ym. 1975). Hermoston toimintakykyä mittaavia kokeita suoritettiin jokaisen jakson viimeiset 20 minuuttia. Tilastollisesti merkitsevää toimintakyvyn heikentymistä (pidentynyt reaktioaika) todettiin vain 983 ppm:n pitoisuudessa. Saksan DFG on arvioinut, että tutkimuksen lyhyet mittausjaksot saattavat olla riittämättömiä mitattujen hermostovaikutusten muutosten toteamiseksi.

Kokeellisten tutkimusten yhteenvetoraportissa keskushermostohaittoja havaittiin suorituskykytesteissä 200 ppm:n dikloorimetaanipitoisuudesta lähtien (DFG 2016, Winneke 1981). Muutoksia tarkkaavaisuuskokeissa todettiin 2 tunnin mittaisessa altistumisessa ja heikentymää näköaistin toimintatestissä 95 minuutin mittaisessa altistumisessa 300 ppm:ssä.

Dikloorimetaanin akuutteja keskushermostovaikutuksia aiheuttavan matalimman haitallisen pitoisuuden (LOAEL) 200 ppm pohjalta on johdettu työperäinen raja-arvoehdotus 25–50 ppm (Storm ja Rozman 1998).

Toistuvia päänsärky- ja pahoinvointioireita on raportoitu huonekalupuusepäntyyssä, jossa altistuttiin hengitysteitse sekä dikloorimetaanille että hiilimonoksidille, dikloorimetaanille myös ihon kautta (Mahmud ja Kales 1999). Työntekijän veren COHb-pitoisuus työvuoron jälkeen oli 6,4 % ja voimakkaampien oireiden jälkeen toisena työpäivänä 21 %. Jälkikäteen työpaikalla suoritetuissa mittauksissa todettiin työilman dikloorimetaanipitoisuudeksi 300 – 500 ppm ja hiilimonoksidipitoisuudeksi 28 ppm.

Kuudessa dikloorimetaanin nielemistä käsittelevässä tapausraportissa yleisimmät oireet ovat olleet keskushermoston lamaantuminen, tiheä hengitys ja ruuansulatuskanavan syöpyminen (Chang ym. 1999). Kahdessa tapauksessa oli mitattu veren COHb-pitoisuus: ensimmäisessä se oli 35 % (8 tuntia nielemisestä) ja jälkimmäisessä 8,4 % (10 tuntia nielemisestä). Kahdessa vakavimmassa tapauksessa todettiin myös maksan ja munuaisten toimintahäiriö sekä akuutti haimatulehdus.

Akuutissa kuolemantapauksessa työntekijä löydettiin dikloorimetaanin höyryn täyttämästä pesulaitteesta n. 20 tuntia menehtymisen jälkeen (Takeshita ym. 2000). Kudoksista mitatut dikloorimetaanin pitoisuudet olivat veressä 1660 mg/l, virtsassa 247 mg/l, aivoissa 87 mg/kg, sydänlihaksessa 199 mg/kg ja keuhkoissa 103 mg/kg. Pitoisuudet olivat 3 – 7 kertaa suuremmat kuin aiemmin raportoidut pitoisuustasot. Tutkijat selvittivät rottakokeilla kuoleman jälkeisen dikloorimetaanin imeytymisen mahdollisuuden. Johtopäätöksenä todettiin dikloorimetaanin höyryn imeytyvän kehoon merkittävästi ihon kautta myös kuoleman jälkeen.

Autolakkaamossa kuolemaan johtaneen onnettomuuden arvoitiin johtuneen dikloorimetaanimyrkytyksestä, osittain happivajeen johdosta (Fechner ym. 2001). Kudoksista mitattujen korkeiden dikloorimetaanipitoisuuksien (mm. sydänveri 4600 – 5400 µg/ml) arvioitiin johtuvan hengitystiealtistumisen ohella ihoimeytymiseen.

Huonekalujen restaurointityössä tapahtuneen akuutin kuolemantapauksen arvioitiin aiheutuneen keskushermoston ja hengityselinten lamaantumisesta korkeassa dikloorimetaanin ilmapitoisuudessa (Zarrabeitia ym. 2001). Ilmasta eri korkeuksilta mitatut dikloorimetaanin pitoisuudet olivat n. 1350 – 40 000 ppm, myös metanolia havaittiin. Dikloorimetaanin pitoisuus biologisissa näytteissä oli kuolettavalla tasolla, mutta veren COHb-pitoisuus oli vain 3 %.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Toistuvassa työperäisessä altistumisessa dikloorimetaani on aiheuttanut mm. hengitysteiden ja silmien ärsytystä, hermostollisia oireita ja vereen kohdistuvia vaikutuksia (DFG 2016, SCOEL 2009).

Toistuvassa työperäisessä altistumisessa ilmeneviä hermostollisia vaikutuksia tutkittiin 46 miestyöntekijällä, jotka altistuivat työssään dikloorimetaanin ja metanolin seokselle (9:1) dikloorimetaanipitoisuudessa 75–100 ppm (Cherry ym. 1981). Subjekttiivisia oireita raportoi 20 työntekijää. Osuus oli selvästi vertailuryhmää (1/12) korkeampi. Seurantatutkimuksessa tehdyissä kliinisissä neurofysiologisissa kokeissa hermostollisia haittavaikutuksia ei todettu. Toisessa tutkimuksessa työntekijöiden (n = 56) subjektiivisilla oireilla oli merkittävä korrelaatio veren dikloorimetaanipitoisuuden kanssa, työilman dikloorimetaanipitoisuus oli 28–173 ppm (Cherry ym. 1983, DFG 2016). Neurofysiologisissa kokeissa haittavaikutuksia ei kuitenkaan havaittu.

Pitkäkestoisen dikloorimetaanialtistumisen aiheuttamia pysyviä hermostovaikutuksia on tutkittu eläkkeellä olevilla entisillä lentokonemekaanikoilla (n = 25) (Lash ym. 1991). Eri työtehtävissä mitatut keskimääräiset dikloorimetaanipitoisuudet olivat olleet tasolla 82–236 ppm ja keskimääräinen altistumisaika oli n. 12 vuotta. Neurofysiologisissa kokeissa tilastollisesti merkitsevää suorituskyvyn laskua ei ollut havaittavissa eikä pysyviä keskushermostohaittoja todettu. Tarkkaavaisuustesteissä altistuneilla työntekijöillä havaittiin kuitenkin testien vaikeutuessa lievä reaktioajan hidastumista osoittava suuntaus vertailuryhmään verrattuna.

Dikloorimetaanin aiheuttamien hermostohaittojen on arvioitu osittain johtuvan epäsuorasti sen aineenvaihduntatuotteen veren COHb-pitoisuuden kasvusta (DFG 2016). Dikloorimetaanin arvioidaan vaikuttavan akuutisti myös suoraan hermoimpulssien välitysjärjestelmään (Bale ym. 2011). Työilman dikloorimetaanialtistumisen ja veren COHb-pitoisuuden kasvun välillä on todettu hyvä korrelaatio 100–200 ppm dikloorimetaanipitoisuuteen saakka (SCOEL 2009, Soden ym. 1996). Veren COHb-pitoisuuden kasvu hidastuu noin 300 ppm:ssä ja kylläisyystila saavutetaan noin 400 ppm:n pitoisuudessa (DFG 2016). Altistuttaessa 4 tuntia 200 ppm:ssä dikloorimetaania veren COHb-pitoisuus on noussut korkeammalle tasolle kuin 8 tunnin altistumisessa 100 ppm:ssä.

Triasetaattikuitua valmistavan tehtaan työntekijöiden veren COHb-pitoisuuksia mitattiin heidän altistuessaan 0–99 ppm:ssä dikloorimetaania (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus) (Amsel ym. 2001, DFG 2016, Soden ym. 1996). Veren COHb-pitoisuus korreloi tupakoimattomilla työntekijöillä annosvasteisesti dikloorimetaanin ilmapitoisuuteen alle 99 ppm:n pitoisuuksilla. Tupakoivilla ei annosvastaavuutta todettu. Tupakoimattomilta työntekijöiltä (n = 410) mitatut veren COHb-pitoisuudet olivat välillä 1,77–4,00 % ja tupakoitsijoilla (n = 221) 4,95–6,35 %. Tupakoimattomien työntekijöiden (n = 43) altistuessa 8 tunnin keskiarvotetulle pitoisuudelle 45,8 ppm keskimääräinen veren COHb-pitoisuus oli työvuoron päättyessä 2,95 % ja vastaavasti 55,4 ppm:ssä 3,33 % (n

= 32). Tupakoivien työntekijöiden veren COHb-pitoisuudet olivat 5,65–5,78 % dikloorimetaanin pitoisuustasolla 45,6–56,4 ppm. Altistuminen 50 ppm:n pitoisuudessa nosti COHb-pitoisuuden korkeintaan tasolle 3,3 % (tupakoimattomat) ja tasolle 5,78 % (tupakoivat). Altistuminen 5 peräkkäisenä päivänä n. 30–40 ppm:n diklooribentseenipitoisuudessa ei johtanut veren COHb-pitoisuuden kumulatiiviseen lisääntymiseen, vaan se pysyi samalla tasolla (2,4–2,7 %) työpäivien jälkeen.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Dikloorimetaanin aiheuttamia karsinogeenisia vaikutuksia on arvioitu lukuisissa tutkimuksissa (DFG 2016, SCOEL 2009). Tutkimuksissa esiintyneiden satunnaisten erityyppisten syöpätapausten pohjalta ei ole voitu osoittaa selkeää yhteyttä dikloorimetaanialtistumisen ja syövän synnyn välillä.

Kohorttitutkimuksessa valokuvafilmiä valmistaneiden työntekijöiden kuolleisuutta seurattiin altistumisen alkamisesta vuoteen 1994 saakka (DFG 2016, Hearne ja Pifer 1999). Kahden eri kohortin työntekijöiden seurannan mediaaniaika ensimmäisestä altistumisesta oli 34 ja 35 vuotta. Työntekijät (n = 1311 ja n = 1013) olivat altistuneet keskimäärin 39 ppm:ssä dikloorimetaania 17 vuoden ajan tai 26 ppm:ssä 24 vuoden ajan. Työntekijöiden kuolleisuus oli vertailuryhmää matalampi kaikki kuolinsyyt (mm. iskeeminen sydänsairaus, leukemia ja aivo-, haima-, keuhko- ja maksasyöpä) huomioiden.

Epidemiologisten tutkimusten kirjallisuuskatsauksessa ei löydetty johdonmukaista yhteyttä eri syöpälajien ja dikloorimetaanialtistumisen välillä (Dell ym. 1999). Yksittäisiä viitteitä aivo-, haima-, maksa-, sappitiehye- ja rintasyövän lisääntymisestä kuitenkin havaittiin eri tutkimuksissa. Selkeää syy-yhteyttä dikloorimetaanialtistumiseen ei voitu osoittaa, joten syöpäriskiä ei pidetty merkittävänä.

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos on perustanut arvionsa dikloorimetaanin syöpävaarasta ihmiselle seitsemään kohortti- ja kolmeen tapaus - kontrollitutkimukseen (IARC 1999). Tutkimuksissa havaittiin yksittäisiä ylimääräisiä syöpätapauksia eri syöpätyypeistä, mutta aineiston pohjalta ei syy-yhteyttä dikloorimetaanialtistumiseen voitu osoittaa. Täten aineisto dikloorimetaanin karsinogeenisuuden arvioimiseksi katsottiin riittämättömäksi.

Italialaisessa kyselytutkimuksessa selvitettiin työperäisen luotinaisille altistumisen yhteyttä lymfoomatapauksiin (Miligi ym. 2006). Kyselyn pohjalta luotiin työ-altistematriisi (JEM), jossa altistumista voitiin tarkastella sekä aineryhmittäin että kemikaalikohtaisesti. Kohonnut riski sairastua non-Hodgkin lymfoomaan todettiin mm. keskin kertaisen/korkean dikloorimetaanialtistumisen seurauksena, mutta altistumistasoja ei ilmoitettu.

Saksalaisessa kyselytutkimuksessa selvitettiin työperäisen luotinaisille altistumisen yhteyttä eri lymfoomatapauksiin (Seidler ym. 2007). Kuten italialaisessa tutkimuksessa, kyselyn pohjalta luotiin työ-altistematriisi (JEM), jossa altistumista voitiin tarkastella sekä aineryhmittäin että kemikaalikohtaisesti. Dikloorimetaanille altistuminen luokiteltiin altistumistason ja altistumisen keston mukaan kumulatiivisena altistumisena (ppm * vuosi) neljällä tasolla. Korkeimmalla kumulatiivisella altistumistasolla (> 175 ppm-vuotta) havaittiin lievästi kohonnut lymfoomariski.

Yhdysvalloissa tehdyssä kyselytutkimuksessa selvitettiin työperäisen luotinaisille altistumisen yhteyttä naisten lymfoomatapauksiin (DFG 2016, Wang ym. 2009). Kyselyn pohjalta luotiin työ-altistematriisi (JEM), jonka pohjalta dikloorimetaanille altistuneilla havaittiin lievästi kohonnut riski sairastua non-Hodgkin lymfoomaan, mutta annos-vas- taavuutta ei havaittu.

Verrattain uudessa epidemiologisten tutkimusten kirjallisuuskatsauksessa raportoitiin lievästi kohonneesta riskistä sairastua aivo-, haima-, keuhko-, maksa-, munuais-, peräsuoli-, sappitie- sekä rintasyöpään (Cooper ym. 2011). Lisäksi mainittiin harvinaisempien hematopoeettisten syöpien ja lymfoomien esiintymistä koskevista havainnoista.

Selluloosatriasettaattifilmin raaka-ainetta valmistavan tehtaan työntekijöiden (n = 1785) kuolleisuutta on seurattu kohorttitutkimuksella (Tomenson ym. 1997) ja myöhemmällä jatkotutkimuksella (Tomenson 2011). Dikloorimetaanille altistuneet työntekijät (n = 1473) olivat työskennelleet tehtaalla vuosina 1946–1988 ja seuranta jatkui vuoteen 2006 saakka. Keskimäärin dikloorimetaanille altistuttiin 19 ppm:n pitoisuudessa 9 vuoden ajan. Tutkimuksessa mainittiin muutama ylimääräinen kuolema aivosyöpään ja lievästi kohonnut kuolleisuus iskeemiseen sydänsairauteen, mutta yhteyttä dikloorimetaanialtistumiseen ei havaittu. Kohonnut sydäntautikuolleisuus painottui vanhoihin työntekijöihin, aktiivisilla työntekijöillä se oli normaaliväestöä matalampi.

Japanissa offsetpaino-työntekijöillä on todettu sappitiesyöpien lisääntymistä miestyöntekijöillä, jotka ovat altistuneet samanaikaisesti sekä 1,2-diklooripropaanille että dikloorimetaanille (Kumagai ym. 2013). Työntekijät (n = 62) altistuivat 1,2-diklooripropaanille pitoisuudessa 100–670 ppm ja dikloorimetaanille pitoisuudessa 80–540 ppm. Sappitiesyöpään sairastuneet (n = 11) olivat altistuneet 1,2-diklooripropaanille keskimäärin 10 vuotta (7–17 vuotta) ja 10 sairastunutta oli altistunut myös dikloorimetaanille keskimäärin 7 vuoden (1–13 vuotta) ajan. Viitteitä dikloorimetaanin osallisuudesta sappitiesyövän syntyyn on havaittu myös kohorttitutkimuksessa selluloosakuitua valmistavan tehtaan työntekijöistä (n = 1271) (Lanes ym. 1990, Lanes ym. 1993). Dikloorimetaanin työilmapitoisuus oli pääosin alueella 140–475 ppm, mutta työssä altistuttiin myös metanolille ja asetonille.

Dikloorimetaanin lisääntymistoksisuustutkimukset ihmisillä perustuvat etupäässä arviointiin seka-altistumisessa usealle liuotainaineelle (DFG 2016). Kohonneesta riskistä raskauden keskenmenolle dikloorimetaania käsiteltäessä lääketeollisuudessa on esitetty viitteitä, mutta dikloorimetaanin osuus vaikutuksiin ja altistumistaso on epäselvä (Tasinen ym. 1986).

Raskausaikana jo lievästi kohonneella äidin veren COHb-pitoisuudella arvioidaan olevan kehitystoksisia vaikutuksia sikiölle (DFG 2016). Sikiön veren COHb-pitoisuuden on myös todettu nousevan 10–15 % äidin COHb-pitoisuutta korkeammalle tasolle. Äidin sekä tämän puolison uloshengityksessä vapautuvan CO-pitoisuuden ja sikiön syntymäpainon välillä on havaittu käänteinen yhteys tutkittaessa raskaana olevia tupakoivia ja tupakoimattomia äitejä (Gomez ym. 2005). Äidin uloshengityksen CO-pitoisuustason kohotessa yli 5 ppm:n lapsen syntymäpaino on merkittävästi alempi kuin CO-uloshengityspitoisuustasolla 0–5 ppm. Tupakoimattomien äitien (uloshengityksen CO-pitoisuus 0–5 ppm) sikiöiden istukkaveren COHb-pitoisuus oli tasolla 0,99–1,46 %. Kohonneen uloshengityksen CO-pitoisuuden aiheuttamalla haitallisella vaikutustasolla sikiöiden istukkaveren COHb-pitoisuus oli tasolla 1,49–2,38 %. Dikloorimetaanialtistumisen aiheuttaman veren COHb-pitoisuuden nousun matalinta haitatonta vaikutuspitoisuutta (NOAEC) raskausaikana ei kuitenkaan ole johdettavissa monien epävarmuustekijöiden takia (DFG 2016).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Dikloorimetaanin akuutti toksisuus on arvioitu vähäiseksi hengitysteitse ja suun kautta saatuna (IPCS 1996, SCOEL 2009). Dikloorimetaanin LC₅₀-pitoisuudeksi hiirillä, rotilla ja marsuilla on ilmoitettu n. 11 350–15 800 ppm (40 200–55 870 mg/m³) 6 tunnin hengitystiealtistuksessa. Rotalla on määritetty LD₅₀-annokseksi suun kautta annosteltuna 1410 mg/kg, hiirellä 2000 mg/kg ja koiralla 3000 mg/kg. Haittavaikutuksia on esiintynyt yleisimmin keskushermostossa ja maksassa. Keskushermoston häiriöitä on ilmaantunut hiirellä 4000 ppm:ssä (14 100 mg/m³) ja muutoksia EEG-aktiivisuudessa rotalla 500 ppm:ssä (1770 mg/m³). Vähäisiä kudospatologisia muutoksia maksassa havaittiin marsuilla 5000 ppm:ssä (17 700 mg/m³) ja hiirillä sekä maksassa että munuaisissa 16 000 ppm:ssä (56 500 mg/m³). Hiirillä vaikutuksia keuhkojen Claran soluihin todettiin 2000 ppm:ssä (7100 mg/m³). Sydän- ja verisuonivaikutuksista on raportoitu 9900 ppm:ssä (35 000 mg/m³).

Hermostollisia vaikutuksia tarkastelleen yhteenvetoraportin mukaan hiirillä on havaittu toiminnallisia muutoksia aktiivisuudessa tunnin mittaisessa altistumisessa 400 ppm:ssä dikloorimetaania (Bale ym. 2011). Rotilla on palautuvia näköjärjestelmän häiriöitä (FEP) ja kuulon häiriintymistä (ototoksisuutta) todettu tunnin mittaisessa hengitystiealtistumisessa 5000 ppm pitoisuudessa (matalin tutkittu pitoisuus). Ototoksisuutta osoittavat vasteet (BAER, CAEP) olivat osittain palautuneet tunnin kuluttua altistumisen päättymisestä.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Subakuutissa altistuskokeessa rottia altistettiin hengitysteitse 5000 ppm:ssä dikloorimetaania 6 tuntia päivässä, 5 päivää viikossa, 28 päivän ajan tutkittaessa kemikaalin vaikutuksia immuunijärjestelmään (Warbrick ym. 2003). Altistumisella ei havaittu olevan vaikutusta immuunijärjestelmän toimintaan tai kateenkorvan painoon. Naarasrotilla todettiin pernan suhteellisen painon merkittävää alenemista, mutta ei vaikutusta pernan absoluuttiseen painoon.

SCOELin kokoamassa yhteenvedossa todetaan korkealle dikloorimetaanipitoisuudelle hengitysteitse tapahtuvan altistumisen aiheuttavan koe-eläimillä palautuvia keskushermostovaikutuksia, vähäistä silmien ärsytystä, maksaan kohdistuvia vaikutuksia ja kuolleisuutta (SCOEL 2009). Maksavaikutuksille LOAEL jatkuvassa altistumisessa on ollut 25 ppm ja NOAEL toistuvassa altistumisessa (5 tuntia/pv) 250 ppm. Palautuville keskushermostovaikutuksille LOAEL toistuvassa altistumisessa (6 tuntia/pv) on ollut 5000 ppm ja NOAEL 2000 ppm. Vaikutuksia aivojen kemiaan on todettu toistuvassa altistumisessa (6 tuntia/pv) pitoisuustasolla 70 ppm.

Koe-eläimillä on raportoitu keskushermostoon ja tasapainoon kohdistuneita vaikutuksia 14 viikon mittaisessa altistumisessa 1000 ppm:ssä (Bale ym. 2011). Keskipitkässä tutkimuksessa rottia altistettaessa 0, 50, 200 tai 2000 ppm:ssä dikloorimetaania 13 viikon ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) ototoksisuusmittausten vasteissa (BAER, CAEP) ei havaittu merkittäviä muutoksia millään pitoisuustasolla 65 tuntia altistumisen päättymisestä (Mattsson ym. 1990).

Pitkäaikaistutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 50, 200 tai 500 ppm:ssä dikloorimetaania 2 vuoden ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) (DFG 2016, Nitschke ym. 1988a). Rottien veren COHb-pitoisuus kasvoi annosvasteisesti enimmillään tasolle 17,9 %, tilastollisesti merkitsevä nousu oli altistuspitoisuudesta 50 ppm lähtien. Kudospatologisia vaikutuksia (mm. kasvainten ilmaantuvuutta) todettiin vain altistumistasolla 500 ppm ja ne kohdistuivat maksa- sekä rintarauhaskudokseen. Tutkimuksen NOAEC-pitoisuudeksi ilmoitettiin 200 ppm dikloorimetaania.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Dikloorimetaani on osoittautunut mutageeniseksi pieneliöillä tehdyissä kokeissa (IARC 1999). Ristiriitaisia ja heikompia todisteita mutageenisuudesta on saatu nisäkkäillä (lähinnä hiirillä) *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa. Ihmissoluissa dikloorimetaani on indusoinut sisarkromatidin vaihdoksia, kromosomikatkoksia ja kromosomikatoa *in vitro*. Jyrsijäsoluilla tehdyt kokeet ovat olleet tuloksettomia tai negatiivisia *in vitro*. Hiirien maksassa on havaittu DNA-proteiini -poikkisidoksia *in vivo* (DFG 2016). Ihmisillä ja rotilla niitä ei ole todettu. DNA-säikeiden katkoksia on löydetty hiirillä ja rotilla. Lisääntynyttä kromosomipoikkeavuuden ilmaantumista on todettu hiirillä keuhkoissa ja luuytimessä, rotilla tätä ei ole havaittu. Hiiri on todettu herkimmäksi nisäkäslajiksi dikloorimetaanin genotoksisuusvaikutuksille *in vitro* ja *in vivo*.

Pitkäaikaistutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 1000, 2000 tai 4000 ppm:ssä ja hiiriä 0, 2000 tai 4000 ppm:ssä dikloorimetaania 102 viikon ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) (NTP 1986). Altistuneilla rotilla hyvänlaatuisten rintarauhaskudoksen kasvainten (adenooma, fibroadenooma) ilmaantuvuus lisääntyi annosvasteisesti, pahanlaatuisia kasvaimia ei ilmaantunut altistumisen seurauksena. Altistuneilla rotilla todettiin myös maksavaurioita ja naarasrotilla todettiin lievää, mutta dikloorimetaaniannosvasteisesti maksasolukon kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Nenäontelon levyepiteelimetaplasian ilmaantuvuus lisääntyi naarasrotilla etenkin 4000 ppm:ssä. Mononuklearisoluleukemian ilmaantuvuus lisääntyi naarasrotilla tilastollisesti merkitsevästi 2000 ja 4000 ppm:n pitoisuudessa. Urosrotilla kivespussin mesoteliooman ilmaantuvuus lisääntyi lievästi kaikilla altistumistasoilla. Hiirillä keuhkokasvainten ilmaantuvuus lisääntyi molemmilla altistumistasoilla. Maksasolukon rappeuman ja kasvainten ilmaantuvuus lisääntyi dikloorimetaanille altistuneilla naarasrotilla ja urosrotilla 4000 ppm:ssä. Annosvasteista ilmaantuvuuden kasvua todettiin urosrotilla kivesten surkastumisessa ja naarailta kohdun sekä munasarjojen surkastumisessa.

Toisessa pitkäaikaistutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 50, 200 tai 500 ppm:ssä dikloorimetaania 2 vuoden ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) (DFG 2016, Nitschke ym. 1988a). Rottien veren COHb-pitoisuus kasvoi annosvasteisesti enimmillään tasolle 17,9 %, tilastollisesti merkitsevä nousu oli altistuspitoisuudesta 50 ppm lähtien urosrotilla vuoden ja 2 vuoden sekä naarasrotilla ½ vuoden ja vuoden mittaisessa altistumisessa. Kudospatologisia vaikutuksia (mm. pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuutta) todettiin vain altistumistasolla 500 ppm vuoden ja 2 vuoden mittaisessa altistumisessa ja ne kohdistuivat sekä maksa- että rintarauhaskudokseen. Hyvänlaatuisten rintarauhaskasvainten merkittävää lisääntymistä todettiin vain 200 ppm pitoisuudessa, mutta annosvasteriippuvuuden puuttuessa tutkimuksen NOAEC-pitoisuudeksi ilmoitettiin 200 ppm dikloorimetaania.

Kaksi sukupolvea kattavassa lisääntymistoksisuustutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 100, 500 tai 1500 ppm:ssä dikloorimetaania ennen parittelua 14 viikon ajan ja jälkeläisiä vieroituksen jälkeen 17 viikon ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) (Nitschke ym. 1988b). Lisääntymiskykyä mittaavissa tekijöissä ei havaittu haitallisia vaikutuksia eri sukupolvilla millään pitoisuustasolla, joten NOAEC-pitoisuus tutkimuksessa oli 1500 ppm.

Dikloorimetaanin luokittelua ja riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan dikloorimetaanin kriittinen vaikutus kohdistuu keskushermostoon ja johtuu pääosin aineenvaihduntatuotteena syntyvän COHb:n muodostumisesta verenkiertoon (SCOEL 2009). Muita vaikutuksia ovat mm. hengitysteiden ja silmien ärsytys sekä sydän-, maksa- ja munuaisvaikutukset. Vapaaehtoisilla koehenkilöillä toteutetuissa tutkimuksissa lyhytaikainen altistuminen (1,5–3 tuntia) 250 ppm:ssä dikloorimetaania aiheutti hermoston toiminnallisia muutoksia ja maksan toiminnallisia muutoksia 460 ppm:ssä. Tupakoimattomien työntekijöiden verinäytteistä on mitattu yli 8 % COHb-pitoisuuksia altistuttaessa 7,5 tunnin ajan \approx 250 ppm:ssä dikloorimetaania. Työpaikalla tapahtuneen usean vuoden mittaisen altistumisen 100 ppm:n pitoisuudessa ei ole havaittu aiheuttavan haitallisia terveysvaikutuksia. Koe-eläimillä toistuva altistuminen dikloorimetaanille on aiheuttanut palautuvia keskushermostohaittoja (2000 ppm:ssä 6 tuntia/pv, NOAEL 500 ppm), silmien ärsytystä, lähinnä maksaan kohdistuvia vaikutuksia ja kohonnutta kuolleisuutta. Koe-eläimillä jatkuvassa altistumisessa raportoitu LOAEL maksavaikutuksille on ollut 25 ppm. Toistuvassa altistumisessa (5 tuntia/pv) NOAEL maksavaikutuksille on ollut 250 ppm. Vaikutuksia aivojen kemiaan on havaittu pitoisuudessa 70 ppm (6 tuntia/pv).

SCOEL on lähinnä työntekijöiden usean vuoden mittaisessa dikloorimetaanialtistumisessa raportoidun NOAEL-pitoisuuden sekä kokeellisten tutkimusten pohjalta suositellut työperäistä 8 tunnin keskiarvotettua (Time Weighted Average, TWA) raja-arvopitoisuutta 100 ppm (353 mg/m^3) (SCOEL 2009). Kyseisessä pitoisuudessa veren COHb-pitoisuuden ei arvioida ylittävän haitallista pitoisuustasoa (4 % COHb) tupakoimattomilla työntekijöillä. Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi (STEL) SCOEL on esittänyt dikloorimetaanin narkoottisten vaikutusten johdosta pitoisuutta 200 ppm. SCOEL on asettanut dikloorimetaanin karsinogeenisuusluokkaan C (genotoksinen karsinogeeni, jolle on suositeltava asettaa käytännöllinen kynnsarvo ja terveysperusteinen työperäinen raja-arvo) (Bolt ja Huici-Montagud 2008, SCOEL 2009).

Kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen IARC:in arvion mukaan on olemassa riittävästi todisteita dikloorimetaanin karsinogeenisuudesta koe-eläimissä ja todisteet sen karsinogeenisuudesta ihmisissä ovat riittämättömiä (IARC 1999). Täten se on luokiteltu ryhmään 2B (mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttava).

Saksalainen DFG on uudemmassa dokumentaatioissaan asettanut dikloorimetaanille MAK-arvon 50 ppm (180 mg/m^3) (DFG 2016). MAK-arvo perustuu sekä dikloorimetaanin suoraan aiheuttamiin keskushermoston toimintaa lamaannuttaviin akuutteihin vaikutuksiin että COHb:n muodostumisen aiheuttamiin vaikutuksiin.

Sekä SCOEL että DFG on arvioinut dikloorimetaanin aiheuttaman syöpäriskin matalaksi esitetyissä raja-arvopitoisuuksissa (DFG 2016, SCOEL 2009). Arvioissa huomioidaan fysiologisella mallinnuksella (Bayesiläinen PBPK –mallinnus) saadut päivitetyt

riskinarviot. Riskinarvioissa kokeellisista tutkimuksista saadun tiedon pohjalta on laadittu syöpäriskinarvio hiirellä (Marino ym. 2006) ja samalla menetelmällä johdettu riskinarvio ihmisellä (David ym. 2006). Täten, ihmisillä elinikäisessä altistumisessa keuhko- ja maksasyövän yksikköriski (keskiarvo) on $1,05 \times 10^{-9}$ altistuspitoisuutta $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kohti laskettuna. Tästä laskettu yksikköriski työelämän mittaisessa altistumisessa $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kohti on $\approx 1,4 \times 10^{-10}$. Edelleen lineaarisen ekstrapoloinnin mukaan työelämän mittaisessa altistumisessa 100 ppm:ssä keskimääräinen riski on $\approx 4,9 \times 10^{-5}$ (SCOEL 2009). Työelämän mittaisessa altistumisessa 50 ppm:ssä keskimääräinen riski on vastaavasti $\approx 2,5 \times 10^{-5}$ (DFG 2016).

ACGIH on asettanut dikloorimetaanille työilman raja-arvon 50 ppm ($174 \text{ mg}/\text{m}^3$) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), jolla pyritään minimoimaan keskushermostoa lamaantuttavia vaikutuksia sekä veren COHb-pitoisuuden kohoamista haitalliselle tasolle (ACGIH 2016). Raja-arvo on ollut voimassa vuodesta 1988.

HTP-arvon perusteet

Dikloorimetaanin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä ovat sen keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset, joita on todettu sekä ihmisillä että eläinkokeissa.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että dikloorimetaanin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi 50 ppm (177 mg/m³). Tässä pitoisuudessa pitäisi myös dikloorimetaanin toksisen aineenvaihduntatuotteen hiilimonoksidin pitoisuuden (veren COHb-pitoisuus) jäädä haitalliseksi arvioidun tason alapuolelle. Akuuttien hermostollisten haittojen ehkäisemiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 100 ppm (353 mg/m³). Hyvän ihoimeytymisen johdosta esitetään dikloorimetaanille asetettavaksi huomautus ”iho”.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2014	100	350	250	880	
Ruotsi	2016	35	120	70	250	
Tanska	2016	35	122	70	244	
Alankomaat	2016	100	350	500	1740	
Belgia	2016	50	177	-	-	
Iso-Britannia	2016	100	350	300	1060	
Puola	2016	-	88	-	-	
Ranska	2016	50	178	100	356	
Saksa (BAuA/AGS)	2016	50	180	100	360	
Saksa (DFG)	2016	50	180	100	360	
Sveitsi	2016	50	180	100	353	
EU (SCOEL)	2009	100	353	200	706	
Kiina	2016	-	200	-	-	
USA (ACGIH)	2016	50	174	-	-	
USA (OSHA)	2016	25	-	125	-	
Ehdotus, Suomi	2017	50	177	100	353	iho

(ACGIH 2016, IFA 2016b, STM 2014, SER 2016)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2016b).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2016): 2016 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Amsel, J., Soden, K.J., Sielken, R.L., Valdez-Flora, C. (2001): Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *American Journal of Industrial Medicine* 40(2), 180-191.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000): Toxicological profile for Methylene Chloride. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. .
- Bale, A.S., Barone Jr, S., Scott, C.S., Cooper, G.S. (2011): A review of potential neurotoxic mechanisms among three chlorinated organic solvents. *Toxicology and Applied Pharmacology* 255(1), 113-126.
- Bolt, H.M., Huici-Montagud, A. (2008): Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 82(1), 61-64.
- Casanova, M., Bell, D.A., Heck, H.D. (1997): Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. *Fundam Appl Toxicol* 37(2), 168-180.
- Chang, Y.-L., Yang, C.-C., Deng, J.-F., Ger, J., Tsai, W.-J., Wu, M.-L., Liaw, H.-C., Liaw, S.-J. (1999): Diverse Manifestations of Oral Methylene Chloride Poisoning: Report of 6 Cases. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 37(4), 497-504.
- Cherry, N., Venables, H., Waldron, H.A., Wells, G.G. (1981): Some observations on workers exposed to methylene chloride. *British Journal of Industrial Medicine* 38(4), 351-355.
- Cherry, N., Venables, H., Waldron, H. (1983): The acute behavioural effects of solvent exposure. *Occupational Medicine* 33(1), 13-18.
- Cooper, G.S., Scott, C.S., Bale, A.S. (2011): Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. *Int J Environ Res Public Health* 8(8), 3380-3398.
- David, R.M., Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R., Morgott, D.A., Marino, D.J. (2006): Revised assessment of cancer risk to dichloromethane II. Application of probabilistic methods to cancer risk determinations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 45(1), 55-65.
- Dell, L.D., Mundt, K.A., McDonald, M., Tritschler, J.P., 2nd, Mundt, D.J. (1999): Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methylene chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 72(7), 429-442.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2002): Dichloromethane [MAK Value Documentation, 2002]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb7509e0017>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016): Dichloromethane [MAK Value Documentation, 2015]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb7509e5916>
- DiVincenzo, G.D., Kaplan, C.J. (1981a): Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. *Toxicology and Applied Pharmacology* 59(1), 141-148.
- DiVincenzo, G.D., Kaplan, C.J. (1981b): Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 59(1), 130-140.
- ECHA, European Chemicals Agency (2016): Information on chemicals. Dichloromethane > Brief Profile - Last updated 16/02/2016. <http://echa.europa.eu/fi/brief-profile/-/briefprofile/100.000.763>.
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2011): TOXICOLOGICAL REVIEW OF DICHLOROMETHANE (METHYLENE CHLORIDE) (CAS No. 75-09-2). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). .
- EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- Fechner, G., Ortmann, Du Chesne, A., Köhler, H. (2001): Fatal intoxication due to excessive dichloromethane inhalation. *Forensic Science International* 122(1), 69-72.
- Fiserova-Bergerova, V., Pierce, J.T., Droz, P.O. (1990): Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5), 617-635.
- Gamberale, F., Annwall, G., Hultengren, M. (1975): Exposure to methylene chloride: II. Psychological functions. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1(2), 95-103.
- Gargas, M.L., Clewell III, H.J., Andersen, M.E. (1986): Metabolism of inhaled dihalomethanes in vivo: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology* 82(2), 211-223.
- Gomez, C., Berlin, I., Marquis, P., Delcroix, M. (2005): Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Preventive Medicine* 40(1), 10-15.
- Green, T. (1997): Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: An overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Human & Experimental Toxicology* 16(1), 3-13.
- Guengerich, F.P., Kim, D.H., Iwasaki, M. (1991): Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 4(2), 168-179.
- Guy, R.H., Potts, R.O. (1993): Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23(5), 711-719.

- Hallier, E., Schröder, K.R., Asmuth, K., Dommermuth, A., Aust, B., Goergens, H.W. (1994): Metabolism of dichloromethane (methylene chloride) to formaldehyde in human erythrocytes: influence of polymorphism of glutathione transferase Theta (GST T1-1). *Archives of Toxicology* 68(7), 423-427.
- Hearne, F.T., Pifer, J.W. (1999): Mortality Study of Two Overlapping Cohorts of Photographic Film Base Manufacturing Employees Exposed to Methylene Chloride. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 41(12), 1154-1169.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71: Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC, Lyon, France
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2016a): GESTIS database on hazardous substances, Dichloromethane. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp>.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2016b): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1996): Environmental Health Criteria 164. Methylene Chloride (2nd Edition). World Health Organization, Geneva, 1996. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc164.htm>
- Kumagai, S., Kurumatani, N., Arimoto, A., Ichihara, G. (2013): Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occupational and Environmental Medicine* 70(7), 508-510.
- Lanes, S.F., Cohen, A., Rothman, K.J., Dreyer, N.A., Soden, K.J. (1990): Mortality of cellulose fiber production workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 16(4), 247-251.
- Lanes, S.F., Rothman, K.J., Dreyer, N.A., Soden, K.J. (1993): Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 19(6), 426-428.
- Lash, A.A., Becker, C.E., So, Y., Shore, M. (1991): Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *British Journal of Industrial Medicine* 48(6), 418-426.
- Mahmud, M., Kales, S.N. (1999): Methylene chloride poisoning in a cabinet worker. *Environmental Health Perspectives* 107(9), 769-772.
- Marino, D.J., Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R., Hack, C.E., David, R.M., Morgott, D.A. (2006): Revised assessment of cancer risk to dichloromethane: Part I Bayesian PBPK and dose-response modeling in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 45(1), 44-54.
- Mattsson, J.L., Albee, R.R., Eisenbrandt, D.L. (1990): Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 36(3), 671-681.
- McDougal, J.N., Jepson, G.W., Clewell Iii, H.J., MacNaughton, M.G., Andersen, M.E. (1986): A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 85(2), 286-294.
- Miligi, L., Costantini, A.S., Benvenuti, A., Kriebel, D., Bolejack, V., Tumino, R., Ramazzotti, V., Rodella, S., Stagnaro, E., Crosignani, P., Amadori, D., Mirabelli, D., Sommani, L., Belletti, I., Troschel, L., Romeo, L., Miceli, G., Tozzi, G.A., Mendico, I., Vineis, P. (2006): Occupational Exposure to Solvents and the Risk of Lymphomas. *Epidemiology* 17(5), 552-561.
- Nitschke, K.D., Burek, J.D., Bell, T.J., Kociba, R.J., Rampy, L.M., McKenna, M.J. (1988a): Methylene Chloride: A 2-Year Inhalation Toxicity and Oncogenicity Study in Rats. *Toxicological Sciences* 11(1), 48-59. Siteerattu dokumenteissa DFG 2016, SCOEL 2009.
- Nitschke, K.D., Eisenbrandt, D.L., Lomax, L.G., Rao, K.S. (1988b): Methylene chloride: Two-generation inhalation reproductive study in rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 11(1), 60-67. Siteerattu dokumenteissa DFG 2016, SCOEL 2009.
- NTP, National Toxicology Program (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS NO. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No. 306, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.
- Olvera-Bello, A.E., Estrada-Muniz, E., Elizondo, G., Vega, L. (2010): Susceptibility to the cytogenetic effects of dichloromethane is related to the glutathione S-transferase theta phenotype. *Toxicol Lett* 199(3), 218-224.
- Putz, V.R., Johnson, B.L., Setzer, J.V. (1979): A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol* 2(5), 97-112.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2009): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methylene chloride (dichloromethane). SCOEL/SUM/130 June 2009.
- Seidler, A., Möhner, M., Berger, J., Mester, B., Deeg, E., Elsner, G., Nieters, A., Becker, N. (2007): Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2(1), 1-11.
- SER, The Social and Economic Council of the Netherlands (2016): OEL database. <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/methyleenchloride.aspx>

- Sherratt, P.J., Williams, S., Foster, J., Kernohan, N., Green, T., Hayes, J.D. (2002): Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicology and applied pharmacology* 179(2), 89-97.
- Shokeer, A., Larsson, A.-K., Mannervik, B. (2005): Residue 234 in glutathione transferase T1-1 plays a pivotal role in the catalytic activity and the selectivity against alternative substrates. *Biochemical Journal* 388(1), 387-392.
- Soden, K.J., Marras, G., Amsel, J. (1996): Carboxyhemoglobin Levels in Methylene Chloride-Exposed Employees. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 38(4), 367-371.
- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2014:2 <http://www.julkari.fi/handle/10024/116148>
- Storm, J.E., Rozman, K.K. (1998): Derivation of an Occupational Exposure Limit (OEL) for Methylene Chloride Based on Acute CNS Effects and Relative Potency Analysis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 27(3), 240-250.
- Takeshita, H., Mogi, K., Yasuda, T., Mori, S., Nakashima, Y., Nakajima, T., Akuzawa, H., Nakajo, S., Hirota, Y., Kishi, K. (2000): Postmortem absorption of dichloromethane: a case study and animal experiments. *Int J Legal Med* 114(1-2), 96-100.
- Taskinen, H., Lindbohm, M.L., Hemminki, K. (1986): Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br J Ind Med* 43(3), 199-205.
- Thier, R., Wiebel, A.F., Hinkel, A., Burger, A., Brüning, T., Morgenroth, K., Senge, T., Wilhelm, M., Schulz, G.T. (1998): Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Archives of Toxicology* 72(10), 622-629.
- Tomenson, J.A., Bonner, S.M., Heijne, C.G., Farrar, D.G., Cummings, T.F. (1997): Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup Environ Med* 54(7), 470-476.
- Tomenson, J.A. (2011): Update of a cohort mortality study of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 84(8), 889-897.
- Tsuruta, H. (1975): Percutaneous absorption of organic solvents. 1. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Industrial health* 13(4), 227-236.
- Tsuruta, H. (1977): Percutaneous absorption of organic solvents: 2) A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Industrial Health* 15(3), 131-139.
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ, Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Eräitä syöpää aiheuttavia ja lisääntymiselle vaarallisia kemikaaleja: Karsinogeenisiksi epäilty klooratut hiilivetyliuottimet s. 193-196. Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/Documents/Kemikaalit_jaTyo.pdf
- TTL, Työterveyslaitos (2015): OVA-ohje: Metyleenikloridi (Päivitetty 10.12.2015). <http://www.ttl.fi/ova/metylklo.pdf>
- TTL, Työterveyslaitos (2016a): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- TTL, Työterveyslaitos (2016b): Biologisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- Ursin, C., Hansen, C.M., Van Dyk, J.W., Jensen, P.O., Christensen, I.J., Ebbelhoej, J. (1995): Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 56(7), 651-660.
- Wang, R., Zhang, Y., Lan, Q., Holford, T.R., Leaderer, B., Hoar Zahm, S., Boyle, P., Dosemeci, M., Rothman, N., Zhu, Y., Qin, Q., Zheng, T. (2009): Occupational Exposure to Solvents and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Connecticut Women. *American Journal of Epidemiology* 169(2), 176-185.
- Warbrick, E.V., Kilgour, J.D., Dearman, R.J., Kimber, I., Dugard, P.H. (2003): Inhalation Exposure to Methylene Chloride Does Not Induce Systemic Immunotoxicity in Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 66(13), 1207-1219.
- Wilschut, A., ten Berge, W.F., Robinson, P.J., McKone, T.E. (1995): Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30(7), 1275-1296.
- Winneke, G. (1981): The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehavioral toxicology and teratology* 3(4), 391-395.
- Zarrabeitia, M.T., Ortega, C., Altuzarra, E., Martinez, M.A., Mazarrasa, O., Calvet, R. (2001): Accidental dichloromethane fatality: a case report. *Journal of forensic sciences* 46(3), 726-727.