

ARBETSMILJÖ FONDENS SAMMANFATTNINGAR

1404

Yrkeshudsjukdomar av filmkemikalier

Särskilt kontaktallergi och lichenoid reaktion av
färgframkallningsämnen CD-2 och CD-3

För innehållet i denna sammanfattning svarar Carola Lidén, yrkesdermatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, 10401 Stockholm och enheten för yrkesdermatologi, Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna; tel 08-729 42 73

Pnr 83-0851 Kemiska problemområden, övrigt (29)

November 1990

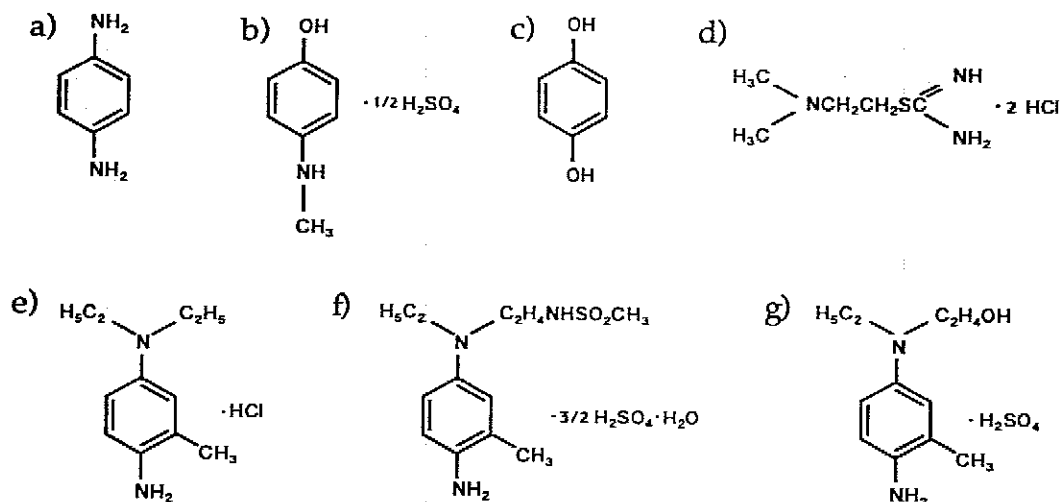
Bakgrund

Man började att fotografera 1831. Olika användningsområden, teknik och kemiska processer har utvecklats sedan dess. Färgfilm har använts i drygt 50 år. Kvicksilverförgiftning och andra ogynnsamma hälsoeffekter var vanligt förekommande bland fotografer på 1800-talet och yrkeshudsjukdomar uppmärksammades 1901. Vid framkallning av fotografiskt material används många olika kemikalier. I detta arbete berörs framför allt exponeringen vid spelfilmlaboratorier, och i viss utsträckning vid laboratorier för amatörfilm, och risken för yrkeshudsjukdom.

Arbetsförhållandena, särskilt kemikalieexponeringen, varierar starkt mellan olika filmlaboratorier. Kemikalieblandarna, framkallarna, analysarbetarna och service-

teknikerna vid de stora filmlaboratorierna exponeras dagligen för filmkemikalier i pulverform, koncentrat eller för brukslösningar.

Ur hudsynpunkt är följande kemikalier särskilt viktiga (figur 1): *Färgframkallningsämnen* CD-2 och CD-3 används vid framkallning av spelfilm, CD-3 och CD-4 används för amatörfilm. De är derivat av p-fenylendiamin (PPDA). Sedan 1954 är det känt att färgframkallningsämnen kan förorsaka kontakteksem, och sedan 1958 vet man att de kan ge upphov till så kallad lichenoid reaktion (se nedan). *Metol* är ett svart-vitt framkallningsämne, som också är ett kontaktallergen. Det har delvis ersatts av *hydrokinon*, som också är ett kontaktallergen och dessutom kan förorsaka depigmentering. *PBA-1* (Persulfate Bleach Acce-



Figur 1. a=PPDA; b=Metol; c=hydrokinon; d=PBA-1; e=CD-2; f=CD-3; g=CD-4.

lerator, Kodak) används för spelfilm, i en ny blekprocess. I Sverige har PBA-1 bara använts vid ett filmlaboratorium, men från och med 1990 har det, på grund av allergirisken, ersatts med det tidigare använda ferricyanidbleket. *Formaldehyd* används i stabiliseringsbad för färgfilm. Det är hudirriterande och ett känt kontaktallergen. Starkt *alkaliska* ämnen används för rengöring av framkallningsmaskinerna. *Andra kemiska ämnen* som används vid framkallning av film och som kan vara skadliga vid hudkontakt är bl a kaliumbikromat, svavelsyra, ättiksyra och natriumhydroxid.

Cirka 5000 personer arbetar vid filmlaboratorier i Sverige. Det finns ca 60 större och 1000 mindre laboratorier. Spelfilm framkallas vid 10 laboratorier som har ca 300 anställda. Olika myndigheter i Sverige (Naturvårdsverket, länsstyrelser, kommuner och yrkesinspektionen i Stockholm) har under senare år riktat uppmärksamhet mot filmframkallning, dess miljö- och hälsoeffekter.

Lichen ruber planus är en relativt vanlig sjukdom som drabbar hud, slemhinnor och naglar hos både kvinnor och män. Orsaken är okänd. Lichen ruberliknande eller lichenoida förändringar kan förorsakas av flera läkemedel. Vid transplantationsreaktion kan hudförändringarna också vara lichenoida. Det har ibland hävdats att den *lichenoida reaktion* som förorsakats av färgfram-

kallningsämnen är identisk med lichen ruber. Enstaka fall av lichenoid reaktion av svarta strumpor, PPDA och gummikemikalien IPPD i bildäck har beskrivits. För övrigt känner man inte till att hudkontakt med ämnen skulle förorsaka lichenoid reaktion. Därför har den lichenoida reaktionen av färgframkallningsämnen rönt särskild uppmärksamhet.

Vid en *fältstudie* på ett stort, omodernt spelfilmlaboratorium med 114 anställda konstaterades att 49% av de kemikalieexponerade arbetarna (43 personer) hade eller hade haft arbetsrelaterade hudbesvär. 28% av de exponerade hade kontaktallergi mot filmkemikalier och 21% av de exponerade hade tvingats att byta arbetsuppgifter på grund av hudbesvären. Det upptäcktes att PBA-1 hade förorsakat 5 fall av kontaktallergi. Det bekräftades vid allergitesting på marsvin att PBA-1 är extremt allergiframkallande. Detta var inte känt tidigare.

Målsättning

På basen av de tidigare kända riskerna, och särskilt fynden vid det omoderna filmlaboratoriet som refererats ovan, genomfördes flera studier. Syftet var:

- att undersöka förekomsten av och orsakerna till yrkeshudsjukdomar vid ett annat, stort, filmlaboratorium under åren efter modernisering;

- att beskriva den kliniska bilden, förloppet och histopatologin hos hudförändringar som orsakats av färgframkallningsämnen;
- att bestämma sensibiliseringskapaciteten för de mest använda färgframkallningsämnena, och
- att belysa korsreaktivitet mellan färgframkallningsämnen och p-fenylendiamin.

Material och metoder

Deltaföreläsning

Samtliga anställda vid ett *moderniserat filmlaboratorium* (78 personer) intervjuades och undersöktes med avseende på hudsjukdom en gång per år 1983–86. Alla som hade exponerats för filmkemikalier eller som hade haft eksem erbjöds lapptestning (71 personer).

Alla personer med hudsjukdom av färgframkallningsämnen i de båda fältstudierna och patienter med sådana besvär som remitterats till vår klinik, totalt 24 fall, ingick i en studie.

Lapptestning

Kontaktallergi diagnostiseras med hjälp av lapptestning. Lapptestning utfördes enligt internationellt accepterad metodik. Speciella testserier komponerades för de olika studierna med ämnen ur standardserien och från arbetsmiljön.

Histopatologi

Stansbiopsier för histopatologisk undersökning togs från 14 personer med hudsjukdom av färgframkallningsämnen från yrkesbetingade hudförändringar och/eller lapptestreaktioner.

Allergitestning på marsvin

Guinea pig maximization test (GPMT) utfördes enligt Magnusson och Kligman. CD-2, CD-3 och CD-4 användes för induktion. Provokationstest gjordes bland annat med CD-2, CD-3, CD-4 och PPDA. I de första försöken användes vattenlösningar. I de slutliga provokationsförsöken användes vaselinberedningar i ekvimolära koncentra-

tioner, såvitt möjligt med hänsyn till irritationseffekt.

Kemisk analys

CD-2, CD-3, CD-4 och PPDA analyserades med hjälp av högtrycksvätskekromatografi (HPLC). Prover från olika steg i GPMT analyserades, liksom testsubstanser från kliniken, olika batcher från tillverkarna och från framkallningsmaskiner. Analysen avsåg gemensamma föroreningar och reaktionsprodukter.

PBA-1 analyserades med hjälp av tunn-skiiktskromatografi (TLC), ¹³C-kärnsresonans (¹³C-NMR) och Fast atom bombardement masspektrometri (FAB-MS).

Resultat

Uppföljningsstudie på ett moderniserat filmlaboratorium

Sveriges Televisions filmlaboratorium flyttade 1983 från gammalmodiga, nedsmutsade och trånga lokaler. De nya lokalerna var utformade för att motsvara moderna hygienkrav och miljölagstiftning. Många tekniska åtgärder hade vidtagits för att minska exponeringen för kemikalier. Processkemikalierna som användes på detta filmlaboratorium var i princip desamma som vid filmlaboratoriet i den första studien, med undantag för PBA-1 som inte användes.

Alla anställda under perioden 1983–86, sammanlagt 78 personer, deltog *varje år* i intervju och klinisk undersökning. 65 personer lapptestades. 12 personer (22%) hade kontaktallergi mot CD-2, CD-3, Metol, hydrokinon eller CD-1. 34 av de 54 personer (63%) som hade haft kemikalieexponerat arbete hade haft arbetsrelaterade hudbesvär.

I samband med de årliga undersökningarna 1983–86 iaktogs pågående, misstänkt arbetsrelaterade hudsjukdomar hos 13 personer, varav 8 hade handeksem. Hudbesvären var lindriga och inget fall av lichenoid reaktion sågs. Inget *nytt* fall av yrkesbetingad hudsjukdom inträffade under undersökningsperioden, utom ett fall av frätsår på grund av syrastänk. Under perioden hade ingen sökt läkare eller varit sjukskrivna på grund av yrkeshudsjukdom.

Klinisk studie

Av de fall som ingick i studien arbetade 11 som kemikalieblandare när hudbesvärerna debuterade. De övriga arbetade med framkallning, analys- eller servicearbete. 12 av fallen hade, vid debuten, arbetat mindre än ett år i kemikalieexponerat arbete. 16 personer var tvungna att byta arbete på grund av hudbesvärerna.

19 av fallen hade undersökts medan de hade hudutslag. Diagnoserna var eksem (7 fall), lichen ruber (5 fall) och en kombination av eksem och lichen ruber (7 fall). Inga hade förändringar i munhålan. Förloppet var relaterat till exponering för färgframkallningsämnen och hudförändringarna läkte inom några veckor efter att exponeringen hade upphört. Kontaktallergi mot färgframkallningsämnen påvisades i 23 fall. I några fall förekom kontaktallergi mot mer än ett, och också mot framkallningsämnen som de inte hade arbetat med.

Histopatologi

Hudbiopsier togs i 11 fall från hudförändringar som förorsakats av arbetet. I 2 fall gick det inte att skilja de histopatologiska förändringarna från lichen ruber, i 4 fall var det eksem och i 5 fall en blandform av kroniskt eksem och lichen ruber. I 12 fall togs biopsier från lapptestreaktioner av CD-2. Testreaktionerna hade eksembild.

Allergitestning på marsvin

I de första försöken användes vattenlösningar av färgframkallningsämnen för induktion och provokation. Vid förförsök hade missfärgning och i viss utsträckning hudirritation förorsakats av vattenlösningar, men inte i samma utsträckning av vaselinberedningar. I de slutliga försöken användes vaselinberedningar för induktion och provokationstest. Koncentrationen vid provokationstest kunde ökas 5–30 gånger när vaselinberedningar användes. Alla djur som hade inducerats med CD-2, CD-3 respektive CD-4 blev sensibiliserade för motsvarande ämne. Vid testning avseende kors-sensibilisering visades att djuren var känsliga också för de andra färgframkallningsämnen ($p < 0,001$).

Kemisk analys

Färgframkallningsämnen, PPDA, Metol, hydrokinon och 1,4 bensokinon separerades med HPLC. Färgframkallningsämnena var stabila i vaselinberedning men instabila i vattenlösning. Inga gemensamma föroreningar eller reaktionsprodukter kunde påvisas i testpreparationerna med CD-2, CD-3 eller CD-4, på huden efter induktion och provokationstest i GPMT, i brukskemikalier, tanklösningar från filmlaboratorierna eller i testsubstanser från kliniken.

PBA-1 analyserades med TLC, ^{13}C -NMR och FAB-MS för att påvisa eventuella föroreningar. Strukturen verifierades med ^{13}C -NMR och FAB-MS. Brukskemikalien av teknisk kvalitet var mycket ren. Spår av tiourea påvisades med TLC, men halten var lägre än 0,5 %.

Diskussion

Yrkeshudsjukdomar vid filmlaboratorier

Det är väl känt att filmkemikalier kan förorsaka yrkeshudsjukdomar. Hälften av de kemikalieexponerade arbetarna vid de två spelfilmlaboratorierna (56 personer) hade någon gång fått hudbesvär av arbetet. De arbetade som kemikalieblandare, framkallare, servicetekniker eller med analysarbete när hudbesvärerna debuterade. Kontaktallergi mot filmkemikalier påvisades hos 32 av dem. Detta visar att exponering för allergiframkallande filmkemikalier är en viktig riskfaktor för att utveckla yrkeshudsjukdom. De svåraste fallen, att döma av sjuk-skrivning, läkarbesök och arbetsbyte, var förknippade med kontaktallergi mot färgframkallningsämnen, Metol, hydrokinon eller PBA-1.

Flera fall av pågående och allvarlig yrkeshudsjukdom hade diagnostiserats vid det omoderna filmlaboratoriet och flera nya fall har inträffat där efter det att studien avslutats. Några få, lindriga fall sågs vid det moderniserade laboratoriet. Denna skillnad visar att minskad exponering för filmkemikalier medför minskad förekomst av yrkeshudsjukdom.

Klinik, förlopp och histopatologi

Vid denna systematiska uppföljning av patienter med hudsjukdomar förorsakade av färgframkallningsämnen framkom det att det är vanligt att dessa ämnen förorsakar eksem, lichen ruberliknade utslag och en kombination, både kliniskt och histopatologiskt. Tonvikten, i tidigare publikationer, på den lichenoida reaktionen beror sannolikt på att detta är en ovanlig diagnos som därför fått uppmärksamhet.

Inget fall av lichenoida förändringar i munnen iaktogs, till skillnad från den höga frekvensen bland vanliga lichen ruberpatienter. Alla fall med eksem eller lichenoid reaktion förorsakade av färgframkallningsämnen var förknippade med exponering för dessa, och hudförändringarna läkte snabbt när exponeringen upphörde. Vanlig lichen ruber har ofta ett långdraget förlopp. Detta stödjer inte uppfattning att lichenoid reaktion av färgframkallningsämnen är äkta lichen ruber, vilket ibland hävdats.

23 av de 24 fallen av yrkeshudsjukdom av färgframkallningsämnen var lapptestpositiva för färgframkallningsämnen. Det gick inte att reproducera den lichenoida reaktionen vid lapptestning.

Allergiframkallande förmåga — färgframkallningsämnen och PBA-1

Det är inte känt i vilken utsträckning som producenterna av filmkemikalier gör allergitestning för att förutsäga allergiframkallande förmåga, innan nya produkter lanseras på marknaden. Det är av stor vikt att detta görs, för att förhindra att starkt allergiframkallande ämnen börjar användas. Vi visade med hjälp av GPMT att CD-2, CD-3, CD-4 och PBA-1 är starkt allergiframkallande.

Kemisk analys och korsreaktivitet

Det är viktigt att man tar hänsyn till testsubstansernas renhet, stabilitet och molekylvikt när jämförande experimentella studier görs, t ex korssensibiliseringsförsök och bestämmande av allergen potential.

Kemisk analys med HPLC av CD-2, CD-3 och CD-4 gjordes främst för att få kvalitativa upplysningar om spår av PPDA, gemensamma föroreningar och reaktionsproduk-

ter. Inga sådana föroreningar eller reaktionsprodukter kunde påvisas. Det visades också att vaselinberedningarna av färgframkallningsämnen var stabila under GPMT-försöket och att vattenlösningar var instabila. De samtidiga reaktionerna för CD-2, CD-3 och CD-4 i korssensibiliseringsförsöken tolkades som korsreaktioner.

Analys av PBA-1 utfördes för att belysa huruvida PBA-1 eller eventuella föroreningar orsakade sensibiliseringen. PBA-1 var mycket rent och spåret av tiourea bedömdes inte vara av betydelse för PBA-1:s allergiframkallande egenskaper.

Synpunkter på lapptestning

Vid lapptestning med färgframkallningsämnen, Metol och hydrokinon har vanligen 1% i vaselin använts. Fler reaktioner för CD-2 än för CD-3 har rapporterats. Skillnaden skulle kunna bero på olika sensibiliseringskapacitet hos människa, eller på för låg testkoncentration av CD-3, i likhet med i det förberedande djurförsöket. CD-3 (2% i vaselin) bedömdes som lämplig att använda. Risken för lapptestsensibilisering kan emellertid tala emot en allmän ökning av lapptestkoncentrationerna. Vaselinberedningar är att föredra eftersom CD-2, CD-3 och CD-4 är stabila i vaselin men instabila i vatten, och Metol och hydrokinon i vattenlösning förorsakar hudirritation och missfärgning. Eftersom flera av filmkemikalierna är starkt allergiframkallande, kan endast lapptestning med de ämnen som misstänks i varje enskilt fall rekommenderas. Detta förfaringsätt minskar risken för lapptestsensibilisering.

Tillverkare och myndigheter

Under studiens gång har kontakt, vid upprepade tillfällen, tagits med bla Kodak som är en av de största tillverkarna av färgframkallningsämnen, och som tillverkar PBA-1. Under vissa tider har Kodak betraktat resultatet med misstro och inte heller bidragit med kemikalieprover till arbetet. Denna attityd ändrades emellertid, och hösten 1989 inbjöds projektledaren att hålla ett seminarium för toxikologer och företagshälsovård vid Kodaks huvudkontor i Rochester, New York. Kodak har också, bla på

grund av hälsoriskerna med PBA-1, beslutat att inte introducera detta ämne i den stora omfattning som var planerat. Den enda användaren av PBA-1 i Sverige har också nyligen slutat att använda det.

Arbetskyddsstyrelsen har nyligen beslutat att PBA-1, på grund av allergirisken, endast får hanteras efter tillstånd från yrkesinspektionen. Förhoppningsvis leder detta till att PBA-1 inte återkommer på svenska filmlaboratorier.

Rapporten

Yrkeshudsjukdomar av filmkemikalier. Särskilt kontaktallergi och lichenoid reaktion av färgframkallningsämnen (26 sid) publiceras i Arbete och Hälsa 1990:39 och kan beställas från Förlagstjänst, Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna, tel 08-730 98 00. Pris 70 kr.

Arbetsmiljöfonden

Box 1122, 111 81 Stockholm
Tel 08-796 47 00 (vx)