

PO Box No 6
Bessemer Road
Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 1HD

Telephone Welwyn Garden 23400 (STD Code 07073)
Telex 264251

[1979]



Imperial
Chemical
Industries
Limited

From J Stafford
Division Manager
Health & Environment Protection

Plastics
Division

To

Copies to

See below

cc Schwitz
~~SECRET~~

R&S 133395

Your ref.

Our ref

Tel ext

Date

JS/SEW/DSO-16

3162

5 March 1980

VCM TERATOGENICITY

On page 8 of the document which I circulated to you on 17 December (a paper called "The Teratogenic Effect of Vinyl Chloride" by Dr Gy Ungvary) there was reference to work by Czeizel et al in Hungary. This work was dated and published in 1976. I recently came across a paper in Hungarian dated 1979 by exactly the same authors and I enclose a copy for you. I also enclose an abstract in English made by the ICI languages unit. It seems to me that there is not much in this paper but I would welcome professional advice on this. It seems hardly worth making a full translation of the paper. By the way there are some references in the abstract to the tables in the original text and some lettering has been used and written in to the original text to help you disentangle the tables.

J Stafford

Circulation

Dr W G F Adams (6)
Dr F W Best
Dr D P Duffield
Dr B Bennett
Dr P Wright
Mr G J Sleddon
Mr Owen Jones
Dr D W Plester
Dr J G Kammuller
Dr J P Tassignon

Dr T R Torkelson
Mr S Nakamura
Mr J Lawrence
Dr D Bryson
Dr P Lewis
Mr T L Phillips
Dr J T Carter
Mr A E H Williams
Mr B Hasler
Dr D Scarisbrick
Mr R Hards
Dr J Stafford (6)

Schöpt-Merei Kórház és Anyavédelmi Központ,
Országos Közegészségügyi Intézet
(főigazgató: Tóth Béla dr.),
Humángenetikai Laboratórium

PVC-üzemben dolgozók reprodukciónak epidemiológiai vizsgálata

Bognár Zoltán dr., Czeizel Endre dr.,
és Szentesi István

Egészségügyi ellátásunk egyik kiemelten fontos feladata az üzemekben dolgozó munkások egészségének védelme. Ez egyrészt az üzemegészségügyi szolgálat minőségének emelését, másrészt az ilyen jellegű kutatások elmélyítését teszi szükségessé. Különösen vonatkozik mindez a nődolgozókra: reprodukciós folyamataik figyelemmel kísérésének fontosságát a népesedéspolitikai határozat is aláhúzza. A sikertelen terhességek okainak kutatása ugyanis nemegyszer éppen olyan exogén ártalmak lehetőségére hívta fel a figyelmet, amely elsősorban a munkahelyi expozícióval lehet kapcsolatos. Fontos feladat ezért például a kemikáliák ilyen irányú hatásainak vizsgálata is. Erre elsősorban állatkísérletes lehetőségek adódnak. Az ilyen vizsgálatokból nyert adatok, ill. következtetések humán extrapolálása azonban mindig bizonytalan. Ez indokolja — egyéb humán vizsgálatok mellett — az epidemiológiai vizsgálatok előtérbe kerülését.

A PVC-vel dolgozó munkások vizsgálatának indoklása

Munkánkban a PVC-vel (polivinilklorid), ill. annak monomerjével, a VC-vel (vinilklorid) dolgozó munkások reprodukciójának epidemiológiai vizsgálatáról számolunk be.

A vizsgálatot négy tényező tette szükségessé:

1. A KGST-országokon belül történő munkamegosztás során a PVC-gyártás súlypontja hazánkra tevődik át, így a szocialista országok között elsősorban hazánkban van a legnagyobb gyakorlati jelentősége a kérdés tanulmányozásának.

2. A PVC monomerjének, a vinilkloridnak (metabolitjai: a klóracetaldéhid és klóretilénoxid révén) rákot okozó hatása bizonyítottan tekinthető: először állatkísérletekben igazolták az inhaláció

carcinogén effektusát (15, 20); később több vizsgálatban megállapítást nyert a különben ritka májtumorok előfordulásának szignifikáns megnövekedése vinilkloriddal dolgozó munkásokban (2, 3, 8, 12, 16). A máj-angiosarcoma gyakorisága feltűnően magas (egyes szerzők szerint jelentkezésével 12 éves expozíció után minden 200. PVC-munkás esetében számolni kell). Más lokalizációjú tumorkok (agy) fokozott előfordulása is valószínűnek látszik.

3. Mai tudásunk szerint szabálynak tekinthető, hogy csaknem minden carcinogén anyag egyben mutagén is, viszont a mutagenitás hamarabb mutatható ki és a genetikai anyag ártalmának érzékeny indikátora. Így — többek között — a kromoszómavizsgálat lehetőséget teremthet a PVC-munkások kezdődő ártalmainak korai felismerésére. Epp ezért keltett olyan nagy feltűnést az irodalomban — a vinilklorid metabolitjainak mutagenitását kísérletesen igazoló vizsgálatok (1, 13, 14) után — 1975–76-ban az az öt közlés (4, 6, 7, 17, 18, 19), amely 7, 11, 13, 56 és 45 PVC-munkás vizsgálata alapján a kromoszóma-rendellenességek szignifikáns emelkedését igazolta. Ducatman és mtsai (4) 9–29, Funes-Cravioto és mtsai (6) 4–28 éves expozíció után észlelte ezt. Két szerzőcsoport (7, 17) expozíciós időt nem közölt. Magunk a Borsodi Vegyi Kombinát PVC gyáregységében 0,5–13 éves — keverten monomer, ill. polimer — expozíciónak kitett 45 dolgozóban tapasztaltuk a kromoszóma-rendellenességek szignifikáns emelkedését (18, 19). Közülük 7 személy rendellenesség-értékei haladták meg az üzemi kontroll esetek konfidencia limit (átlag + két standard deviáció) értékét. A rendellenes esetek megoszlása és az expozíciós idő között — szemben a többi irodalmi közléssel — pozitív korrelációt találunk.

4. Az észak-amerikai, angol és skandináv kutatók vizsgálatai alapján úgy tűnik, hogy a PVC-üzemek nemcsak az ott dolgozó munkások, hanem utódaik, sőt a környező területen élő lakosság részére is veszélyforrások lehetnek. Vinilklorid expozíciónak kitett dolgozók utódai körében a magzati halálozás szignifikáns emelkedését észlelték (10). Egy USA-beli PVC-üzem körül 3 városban élő mintegy 150 000 lakos között pedig szignifikánsan megnőtt a rák, spontán vetélés és veleszületett rendellenességek gyakorisága (9).

Vizsgálati anyag és módszer

1975 őszén — a korábban végzett kromoszóma-vizsgálatokat követően — epidemiológiai felmérést végeztünk a Borsodi Vegyi Kombinát PVC gyáregységében a dolgozók reprodukciós adatainak meghatározására. A 231 dolgozóra kiterjedő vizsgálat kérdőíves módszerrel, kikérdezéssel alapon történt.

A dolgozókat három csoportra osztottuk:

1. Az üzemi kontroll csoportba a VC, ill. PVC előállításával, granulálásával nem foglalkozó személyek — döntően a BVK vezértöközpontjából, a villanyszerelő műhelyből, valamint a műtrágyagyártó üzemegységéből kikerülő — 65 férfi + 13 nő = 78 dolgozó került, akik közvetlenül egyéb vegyi expozíciónak sem voltak kitéve.

2. A PVC (polimer) csoportba a polimer előállításával foglalkozó 32 férfi + 27 nő = 59 dolgozó került.

3. A VC (vinilklorid) csoportba a monomer előállításával foglalkozó 63 férfi + 6 nő = 69 dolgozó került. (Fel szeretnénk azonban hívni a figyelmet arra

a tényre, hogy a dolgozók merev különválasztása VC, ill. PVC csoportra nem teljesen túlzott a valóságot: munkaszervezési okok miatt időnként ideiglenes átirányításuk egyik csoportból a másikba előfordul.)

1. táblázat Az üzemi kontroll csoport reprodukciós adatai

	Lehetséges expozíció					
	előtt			után		
	Férfi	Nő	Együtt	Férfi	Nő	Együtt
	M	F	T	M	F	T
Családok száma (ahol szülészeti esemény volt)	25	11	36	24	4	28
Szülészeti események száma	56	28	84	45	7	52
Spontán vetélés + késői magzati halálozás	No %	2 (3,6)	1 (3,6)	3 (3,6)	5+ (11,1)	3+ (42,9)
Veleszületett rendellenesség	No %	—	—	—	—	—

→ p < 0,001
→ 0,01 > p > 0,001

2. táblázat A PVC (polimer) csoport reprodukciós adatai

	Lehetséges expozíció					
	előtt			után		
	Férfi	Nő	Együtt	Férfi	Nő	Együtt
	M	F	T	M	F	T
Családok száma (ahol szülészeti esemény volt)	4	4	8	6	3	9
Szülészeti események száma	6	9	15	9	4	13
Spontán vetélés + késői magzati halálozás	No %	2 (33,3)	—	2 (13,3)	—	—
Veleszületett rendellenesség	No %	—	—	—	—	—

3. táblázat. A VC (monomer) csoport reprodukciós adatai

	Lehetséges expozíció					
	előtt			után		
	Férfi	Nő	Együtt	Férfi	Nő	Együtt
	M	F	T	M	F	T
Családok száma (ahol szülészeti esemény volt)	5	2	7	16	4	20
Szülészeti események száma	19	6	25	28	5	33
Spontán vetélés + késői magzati halálozás	No %	—	—	3+ (10,7)	2+ (40,0)	5+ (15,2)
Veleszületett rendellenesség	No %	—	—	3+ (10,7)	—	3+ (9,1)

A kérdőíves felmérés során felvételekre kerültek a következő adatok:

- I. Személyi adatok
- II. Munkahelyi adatok
- III. Szociális helyzet
- IV. Anamnézis
- V. Házasúrs adatok
- VI. Szülészeti anamnézis
- VII. Nőgyógyászati anamnézis
- VIII. Családtervezési magatartás adatai
- IX. Üzemorvosi adatok
- X. Egyéb vizsgálati adatok

Eredmények és megbeszélés

1. A lehetséges VC, ill. PVC expozíció idejének kezdetétől számított expozíció előtti, ill. expozíció utáni szülészeti adatok összevetése (önkontrollis értékelés) az első feladat. Korábbi tapasztalataink szerint a közvetett expozíció hatásával is számolni kell (11). [Közvetett exponáltak (üzemi kontroll) alatt azokat a személyeket értjük, akik az adott vegyi üzemben — jelen esetben Borsodi Vegyi Kombi-nát — dolgoznak, de közvetlen vegyi expozíciónak nincsenek kitéve, vegyi anyagok előállításával, formulálásával stb. nem foglalkoznak — pl. adminisztratív dolgozók.] Az 1., 2., 3. táblázat adatai alapján megállapíthatjuk, hogy a spontán vetélések — halvaszületések gyakorisága szignifikáns emelkedést mutat az expozíció után a korábbi, expozíció előtti adatokhoz képest mind az üzemi kontroll, mind a VC csoportban. (A PVC csoport adatai a nagyon alacsony esetszám miatt nem értékelhetők.) A nők fokozott érintettsége elsősorban a teratogenitás lehetőségét veti fel. Viszont mindkét nemben észlelt fokozott magzati halálozás miatt a mutagenitás sem zárható ki. Fontos adat: mind a nők, mind a férfiak esetében a legmagasabb spontán vetélés—halvaszületés előfordulási gyakoriság a 10—13 éves munkahelyi expozíciós csoportban van. Ez egyrészt a PVC-üzem alapításának időpontja (a vizsgálat előtt 13 évvel), másrészt a kromoszóma vizsgálati adatoknál kapott idő összefüggései való pozitív korreláció miatt figyelemre méltó. A koraszületés, csecsemőhalálozás, későbbi halálozás, értelmi fogyatékoság előfordulása a kis esetszámok miatt nem értékelhető. Neheztelt teherbe esés kapcsán a három csoport között lényeges eltérést nem találtunk (27,8%, 18,5% és 33,3% a nők között). Az észlelt 3 veleszületett rendellenesség (spina bifida cysticus, ún. congenitalis csípőficam és adolescens idiopathiás scoliosis) túlságosan kevés a reális értékeléshez. Érdekes, hogy mindegyik férfiák utódjában; lényeges, hogy a VC csoportban az expozíció után jelentkeztek. A spina bifida azért érdemel külön figyelmet, mivel más szerzők (5) is észlelték PVC-munkások gyermekeiben, és így létrejöttében mint provokáló tényezőnek a vinilklorid expozíciónak is szerepe lehet.

2. A kromoszómakárosodások előfordulása és a reprodukciós adatok összevetése. A kromoszómakárosodások és a reprodukciós adatok közötti összefüggések — a relatíve kis átfedő esetszám miatt — nem értékelhetők.

3. A kromoszómakárosodások előfordulása és az alkoholfogyasztás közötti összefüggés. A kromoszómakárosodások előfordulása és az alkoholfogyasztás közötti összefüggés.

ráis között az összefüggés — egyrészt az alkoholos adatok megbízhatatlansága, másrészt a szetszám miatt — nem értékelhető. (A VC és kohmetabolizmusa egyaránt az alkohol-degenenzim közreműködésével történik: előbbi kiőrucetaldehid, utóbbiból acetaldehid az közötti termék — ez valószínűsítheti egy esetben szinergista hatás kialakulását.)

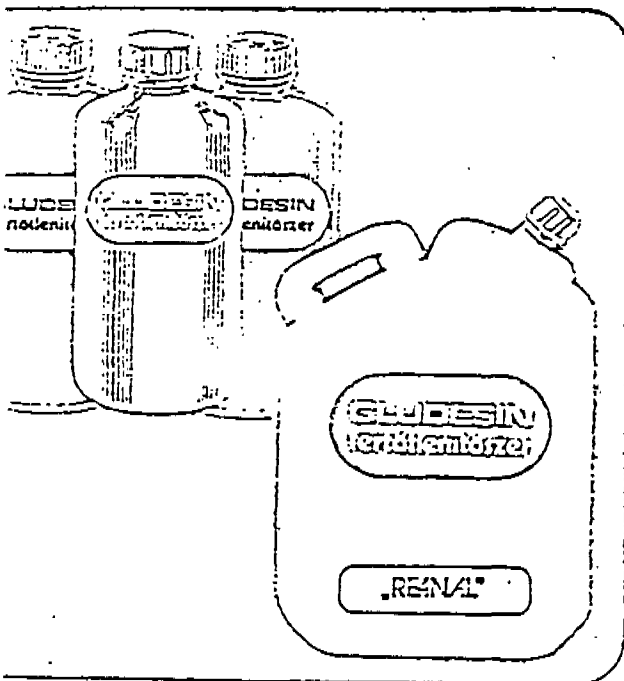
2. Az adatok összefoglaló értékelése. A munkai adatok (munkában eltöltött idő, BVK munkaszony, munka jellege, munkahelyi ártalmak) megsegek előfordulása (szív, ér, cukorbetegség, májbetegség, gyomorfekély, tbc, tumor, ízületi betegségek) összefüggést nem tudtunk kimutatni. A VC dolgozók reprodukciójára vonatkozó epidemiológiai felmérésünk — összhangban kromoszóma vizsgálati adatainkkal — nem zárja ki a virid expozíció esetleges humán mutagén hatáseien vizsgálatunk az esetleges teratogén hatás óségét is felveti. Mindezek azonban csak finetítő jelek. Két teendő azonban ebből is adó. Egyrészt fokozni kell a munkavédelem szintjét, másrészt a későbbiekben, nagyobb esetben meg kell ismételni a reprodukciós vizsgálat is.

Köszönetnyilvánítás. Ezúton is szeretnénk köszömondani Dr. Ruzicska Péternének és Csász Lászlának a felmérés lebonyolításában nyújtott segítségát.

Összefoglalás. A Borsodi Vegyi Kombinát PVC gyáregységében, ill. más munkahelyein 231 dolgozó epidemiológiai vizsgálatát végezték el. Vizsgálataik eredményei szerint — összhangban korábbi kromoszóma vizsgálatok eredményeivel és az irodalmi adatokkal — a tartós kis dózisú vinilklorid expozíció emberre mutagén, ill. teratogén lehet.

IRODALOM: 1. Bartsch, H. C. és mtsai: Nature. 1973, 253, 641. — 2. Block, J. B.: J. Amer. med. Ass. 1974, 53, 229. — 3. Creech, J. L., Johnson, M. N.: J. Occup. Med. 1974, 16, 150. — 4. Ducatman, A. K. és mtsai: Mutation Res. 1975, 31, 163. — 5. Edmonds, L. D. és mtsai: Lancet. 1975, 11, 1098. — 6. Funes-Cravioto, F. és mtsai: Lancet. 1975, 1, 459. — 7. Hansteen, I. L. és mtsai: Mutation Res. 1976, 38, 112. (abstract). — 8. Holmberg, B., Molins, C.: Wk-Environ.-Hlth. 1974, 11, 138. — 9. Igali S. és mtsai: Orv. Hetil. 1977, 118, 31. — 10. Infante, P. F. és mtsai: Lancet. 1976, 1, 734. — 11. Király J. és mtsai: Arch. Environ. Cont. Tox. 1979, 8, 309. — 12. Lee, F. I., Harry, D. S.: Lancet. 1974, 1, 1316. — 13. Loprieno, N. és mtsai: Mutation Res. 1976, 38, 114. (abstract). — 14. Magnusson, J., Ramel, C.: Mutation Res. 1976, 38, 115. (abstract). — 15. Maltoni, C., Lefemine, G.: Environ. Res. 1974, 7, 387. — 16. Monson, R. R. és mtsai: Lancet. 1974, 11, 397. — 17. Purchase, I. F. H. és mtsai: Lancet. 1973, 11, 410. — 18. Szentesi I. és mtsai: Medical Genetics, Proc. of the Symposium at Debrecen—Hajdúszoboszló, Hungary. 1976. Excerpta Medica, Amsterdam—Oxford, 1977. 293. — 19. Szentesi I. és mtsai: Mutation Res. 1976, 37, 313. — 20. Viola, P. L. és mtsai: Cancer Res. 1971, 31, 516.

R&S 133398



GLUDESIN fertőtlenítőszer

Baktericid, virusoid, sporocid és fungicid hatású általános fertőtlenítőszer.

ALKALMAZHATÓ:

- gumi- és műanyag katéterek, intratracheális tubusok, drainek, egyéb gumi- és műanyag tárgyak,
- különféle endoszkópok (cystoscop, oesophagoscop, bronchoscop, gastroscop stb.),
- tonométerek és egyéb kényes szemészeti eszközök és műszerek,
- anesthesiológiai gépi berendezések és ezek tartozékai,
- fogászati eszközök (öntvények, fűrók, tükrök stb.),
- audiológiai berendezések és ezek tartozékai, valamint inkubátorok mosható részeinek hatásos fertőtlenítésére.

Ára:

1 liter 58,- Ft
5 liter 264,- Ft

KÉRJE RÉSZLETES ISMERTETŐNKET

Gyártja:

REANAL

FINOMVEGYSZERGYAR

1147 Budapest, Telepes u. 53.

Forgalmazza: REANAL Vegyszerbolt

1147 Budapest, Telepes u. 53-60.



27 February 1980

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF REPRODUCTION IN WORKERS
ON PVC PLANTS

Z Bogнар, E Czeizel and I Szentesi

Reference: Orv.Hetil., 120, 30, 29 July 1979, pp.18-19-21

ABSTRACT

An analysis of the numbers of

i. births

ii.spontaneous abortions and late foetal deaths

iii.congenital disorders

in three categories of people working on a chemical site making PVC:

i. office personnel not directly involved in manufacture

65 male + 18 female = 83

ii. PVC group, working with polymer only

52 male + 27 female = 79

iii.VC group, working with monomer

63 male + 6 female = 69

Groups ii and iii are not strictly separable because of some interchanges. The tables give the numbers of families where births occurred (a), the number of births (b), the number of spontaneous abortions and late foetal deaths (c) and the number of congenital disorders (d) before (B) and after (A) possible exposure (joining the works or introduction of PVC manufacture 13 years ago). The data are grouped according to the sex of the worker (m, f) and the total (t) is given.

It is concluded that the increase in spontaneous abortions and late foetal deaths in the control group (office staff) and the VC group after possible exposure is significant. Because of the small number of events in

R&S 133399

the PVC group these data are not considered significant. The three instances of congenital disorders are too few for realistic appraisal. It is interesting that all three appear in the offspring of male workers in the VC group. (One case each of spina bifida cysticus, congenital hip joint disorders and adolescent idiopathic scoliosis). The spina bifida case deserves mention because it has been observed by others (5) in the offspring of PVC workers.

The results of the study do not exclude the possibility of a mutagenic influence of VC on humans and suggests the possibility of a teratogenic effect.

Literature reference

5. Edmonds, L.D. et al, Lancet, 1975, 11, 1098

Circulation

Dr J Stafford, DSO-16

Languages Unit, R-J/G.5

R&S 133400

Order# 27639

1 item

Mail to:

DOW CHEMICAL CO.

05165

ATTN: D. J. WRÓBLEWSKI

TOXICOLOGY RESEARCH LABORATORIES

LBG-1803

MIDLAND MI 48640

517 636-0797

Nat Sci

QH

35-1

172

Sent 9-3

Special instructions:

(1849-DW-VINYL CHLORIDE) ACTA MORPHOL ACAD SCI HUNG 28: 224 1980,

SZENTESI I

R&S 133401

Acta

Morphologica

NAT SCI

QH

351

M22

VOL 28

NO 1-2

Academiae
Scientiarum
Hungaricae

ADIVANTIBUS

I. TÖRÖ, J. BALÓ, E. BEREI, P. ENDES,
B. HALÁSZ, H. JELINEK, I. KROMPECHER,
K. LAPIS, GY. RAPPAY, GY. ROMHÁNYI, P. RÖHLICH,
J. SUGÁR, J. SZENTÁGOETHAI, L. TARISKA

REDIGIT

E. SOMOGYI

RECEIVED
LIBRARY

JUN 6 1980

TOMUS XXVIII * FASCICULI 1-2

U. of Michigan
Natural Science



1980

Akadémiai Kiadó Budapest

ACTA MORPH. HUNG.

R&S 133402

Ulf

is altered and the vertebral cartilage is abnormal. The effects of the cholinergic agents are inhibited by cholinergic antagonists, cholinergic receptor ligands and by β -adrenergic antagonists. Neurotransmitters seem to be involved in the axial skeleton embryogenesis.

METHOD FOR DETECTION OF MICROMELIA IN RATS

E. SZASZOVSKY, A. DRUGA and M. NYITRAY

INSTITUTE FOR DRUG RESEARCH, BUDAPEST, HUNGARY

The detection of micromelia in fetuses is frequently very difficult.

The limb development can be well characterized by the length and thickness of long bones and the ratio of these parameters (femur index) is in good correlation with the body weight of the fetuses. 20 to 21.5 days old Wistar/Riop fetuses were weighed and after KOH-alizarin red S staining the length and thickness (at the distal epiphysis) of femurs were measured. Fetuses were divided in groups with half gr difference in body weight and the normal femur indexes of each weight-group were established by computer.

This method was tested on the fetuses of perphenazine-treated mothers. This compound induces micromelia of different degree when given on 13th, 14th or 15th days of pregnancy.

According to the results this method is very useful for detecting even moderate micromelia.

TERATOEPIDEMIOLOGICAL STUDY ON PVC WORKERS

I. SZENTESI*, Z. BOGNÁR** and A. CZEIZEL*

*LABORATORY OF HUMAN GENETICS, NATIONAL INSTITUTE OF HYGIENE,

**MATERNAL HEALTH INSTITUTE, BUDAPEST, HUNGARY

The higher occurrence of chromosome aberrations in PVC workers was proved. After this an epidemiological study was established in 231 PVC workers for the analysis of reproduction. The so-called industrial control (without direct exposition) PVC (polymer) and VC (monomer) groups were comparing and the reproduction data before and after the work in this chemical factory within each group were studied. A significant increase of fetal death and congenital malformations as well as the industrial diseases were found in the VC group.

AGGRAVATION OF CS₂ TERATOGENICITY AFTER EXPOSURE OF PROGENY OF CS₂ TREATED MOTHERS

S. TABACOVA and L. BALABAeva

INSTITUTE OF HYGIENE AND OCCUPATIONAL HEALTH, SOFIA, BULGARIA

Our previous observations on CS₂ effect on rat embryo development, employing exposure levels of 50, 100 and 200 mg/m³ throughout gestation, revealed marked dose-related effect on pre- and postnatal development of the generation, the threshold level being 50 mg/m³. Further, a second generation study has been performed, which is the subject of this investigation. After reaching sexual maturity F₁ progeny has been mated within experimental groups.

Pregnant F₁ females further CS₂ lethality, weight gain, DNA analysis, originally treated with CS₂ aggravation of malformation of lipid and endocrine teratogenic subsequent generation

TERATOGENICITY OF L-GLUTAMINE

The L-glutamine utilization of glycine, but to these two on days 10-14 pregnancy. To retardation of acid treated the embryo

EXPERIMENTAL

VEB JEN

It has estrogens. (Jenapharm). Drugs day p.c.) and Lp.

Testin

— rel
— wr
— rel
—