

Smøraroma og livstruende lungeskader - "Popcorn Workers Lung"

Indeklimaet i industrier, der håndterer diacetyl, kan medføre alvorlig kronisk sygdom og død, men risikoen kan mindskes ved en arbejdsmiljøindsats

Af Søren Thor Larsen og Gunnar Damgård Nielsen, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Diacetyl, 2,3-butandion, er et aromastof, som findes naturligt i smør, øl, kaffe, vineddike, whisky, cognac samt mange levnedsmidler. Stoffet fremstilles også syntetisk og anvendes som tilsætningsstof til levnedsmidler, herunder popcorn, bagerivarer og kartoffelchips [1,2,3].

Diacetyl

Diacetyl (CAS nr. 431-03-8) har en molekulvægt på 86,08, smeltepunkt $-2,4^{\circ}\text{C}$ og kogepunkt 88°C . Opløseligheden i vand er 200 g/L ved 15°C , damptrykket 56,8 mmHg ved 25°C og log P (oktanol/vand) -1,34 (ChemIDplus: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>). Stoffet er således lavmolekylært, vandopløseligt med lavt kogepunkt og højt damptryk, der medfører en potentiel risiko for luftvejseksposering.

I kroppen kan diacetyl reagere med aminosyren arginin og muligvis også med cystein [1]. Hos rotter omsættes diacetyl hovedsageligt i leveren, hvor det reduceres trinvis til 3-hydroxy-2-butanon (acetoin) og videre til 2,3-butandiol [4].

første publicerede undersøgelse, der lod formode, at smøraroma kunne give alvorlige arbejdsmiljøskader, selvom diacetyl havde været anvendt i mere end 50 år [9]. At sammenhængen blev klar kan skyldes, at koncentrationen af diacetyl blev øget i aromablandingen [9].

Det viste sig senere ved undersøgelser foretaget af US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), at langt flere af virksomhedens ansatte var ramt. NIOSH fandt således yderligere 5 personer med BO [8], og senere blev endnu et tilfælde opdaget [5,10]. Af virksomhedens 135 ansatte deltog 116 i lungefunktionsundersøgelser og 21 personer havde luftvejsobstruktion. Hyppigheden af luftvejsobstruktion var relateret til eksponeringen. De personer, som blandede aromastoffer, olie og salt, var udsatte for den højeste diacetylkoncentration, og de havde også den største risiko for at udvikle sygdommen [8].

Senere er sygdommen påvist i flere andre popcorn-producerende virksomheder [2,10] såvel som i virksomheder, der fremstillede diacetyl [2,9,11], og aromablandinger [3,9]. Der er set udvikling af BO efter kun 5 måneders udsættelse for diacetyl i forbindelse med almindelige arbejdsprocesser [2].

Diacetyl og bronchiolitis obliterans

Diacetyl forårsager den relativt sjældne lungesygdom, bronchiolitis obliterans (BO), der medfører en vedvarende obstruktion i de nedre luftveje, som kan påvises ved lungefunktionsundersøgelser [1,2,5]. Allen Parmet fandt tre tilfælde i en virksomhed i Missouri i USA, der fremstillede majs til popcorn ved opvarmning i mikrobølgeovne. Virksomheden pakkede råmajs tilsat salt, olie og smøraroma, der indeholdt diacetyl [6,7]. Soyabønneolie, salt og aromastoffer blev blandet i en stor opvarmet blandetank ($\sim 50^{\circ}\text{C}$) i blanderummet, hvorfra det blev ført til pakkehallen via et rørsystem, hvor produktet automatisk blev pakket i polyethylenposer. Pakkeprocessen blev overvåget af en maskinoperatør og efter automatisk lukning af poserne, pakkes de i kartoner. Tilførslen af aromaingredienser til blandetanken foregik manuelt via et låg i toppen af tanken [7]. Ved tilsætningen var der spids-eksponeringer på op til 1230 ppm [8].

Et af tilfældene var en mand på 26 år, som havde røget i 8 år, men var holdt op med at ryge 3 år før ansættelsen i virksomheden. Han blandede olie, salt og aromastoffer i blanderummet. I løbet af ansættelsen fik han tiltagende besværet vejrtrækning ved anstrengelse samt pibende vejrtrækning og tæthed i brystet. Efter 18 måneder var hans lungefunktion faldet dramatisk (forceret vitalkapacitet (FVC): 41% og forceret eksspiratorisk volumen i et sekund (FEV1): 18%, men han havde normal CO-diffusionskapacitet (102% af normalværdien)). α -Antitrypsin var normal. Patienten blev optaget på en liste til lungetransplantation [6]. Sygehistorien indgik sammen med 2 andre i den



Der er beskrevet udvikling af BO efter en enkelt høj udsættelse. Pga. et bydende behov for en aromablanding blev den fremstillet under afvigende forhold. En ansat opvarmede en diacetylholdig blanding i et åbent kar og var eksponeret i adskillige timer. Ved fyraften fik han smertende, røde øjne som blev behandlet med steroid og antihistamin. Han havde ingen luftvejssymptomer, men udviklede BO i løbet af de følgende måneder [3].

Den manglende erkendelse af sammenhæng mellem eksponering og udvikling af arbejdsbetinget sygdom, den manglende vilje til at kommunikere potentielle sammenhæng mellem eksponering og sygdom, og den manglende myndighedskontrol er beskrevet i en oversigt [9]. Et eksempel omhandlede en person, som fik konstateret BO i 1980'erne i en alder af 25 år. Hun fremstillede levnedsmiddeltilsætningsstoffer og var eksponeret bl.a. for diacetyl og døde som 29-årig af BO.

Eksponering

Der var en række forudsætninger, som ledte til at sandsynliggøre, at diacetyl var årsagen til udvikling af BO:

- At arbejdsmedicinerne var i stand til at identificere udbrud af den forholdsvis sjældne lungesygdom BO.
- At diacetyl blev identificeret i eksponeringsluften.
- At en øget diacetyleksponering var relateret til en øget forekomst af BO (dosis-respons relation).
- At senere dyreeksperimenter bekræftede, at der ikke blot forelå en statistisk sammenhæng, men at diacetyl kunne fremkalde lignende skader i dyr.

Der blev identificeret mere end 150 flygtige organiske stoffer (VOC'er) fra forskellige smøraromaprodukter, hvor de dominerende VOC'er var diacetyl, acetoin, 2-nonanon, smørsyre og eddikesyre [12]. I Missouri-virksomheden var koncentrationerne højest i blanderummet, hvor den gennemsnitlige daglige koncentration af diacetyl var 38 ppm med et maksimum på 98 ppm for de enkelte dages gennemsnit. Acetoinkoncentrationen var i gennemsnit på 4 ppm og respirabelt støv var på 0,38 mg/m³. Den primære VOC-kilde i virksomheden var processerne i blanderummet [7].

Eksponeringskoncentrationerne skal tages med et vist forbehold, da den analysemetode, som NIOSH har anvendt underestimerer eksponeringerne. Opsamlingen af diacetyl var afhængig af luftens fugtighed, der konkurrerede med opsamlingen af diacetyl på opsamlingsadsorbenserne [13]. Det har ikke været muligt, at udarbejde en korrektionsfaktor. Hvis der alligevel forsøges et meget groft skøn på et middelestimat vil det formodentlig ligge omkring 5 ved koncentrationer fra få ppm diacetyl og lavere værdier i luften. Skønnet er beregnet fra en nyere publikation [13].

Eksponering og lungesygdom

En gennemgang af litteraturen viser klart, at hyppigheden af BO var størst hos personer, der var beskæftiget med fremstilling af aromablandinger. Det var også de personer, som i almindelighed havde den højeste eksponering. I Missouri-virksomheden var blandeoperatøren udsat for koncentrationer af diacetyl på 32 ppm (dagligt tidsvægtet gennemsnit), mens den tilsvarende værdi for pakkerioperatørerne var 1,9 ppm. Hertil kommer, at ►



ALSIDENT® udsugningssystemer

– gør arbejdsmiljøet renere!



www.alsident.com

Finlandsvej 10 · DK-8450 Hammel · Tlf. +45 86 96 50 00

blandeoperatørerne var udsat for potentielt høje spidseksponeringer. Det kan antages, at luftkoncentrationen i pakkerierne fluktuerer mindre af følgende to årsager: olieblandingen tilføres kontinuerligt til pakkerierne og diacetyl fordeles ud fra blanderummet, hvor der foregår en batchtilførsel af aromastoffer.

Fraktionen af personale som udviklede BO var 3/13 for blandeoperatørerne og 4/121 hos pakkerioperatørerne [8], dvs. risikoen for udvikling af BO stiger i takt med stigende udsættelse for diacetyl.

Undersøgelser på dyr

Den første inhalationsundersøgelse på dyr blev foretaget af BASF i 1993. Rotter blev udsat for diacetyl i 4 timer, hvor luftkoncentrationen var 2200 mg/m^3 (625 ppm) $< \text{LD}_{50} < 5200 \text{ mg/m}^3$ (1477 ppm), hvilket viste, at stoffet var relativt toksisk og at der var svære luftvejsreaktioner, "dragging respiration and gasping respiratory sounds" [1,9]. Ved autopsi fandtes "focal atelectasis in all lobes of lung, bloody edema in the bronchi and intensified hydrothorax" [9]. De alarmerende fund forblev så godt som upåagtede.

Efter opdagelsen af BO og associationen til smøraroma hos mennesker foretog NIOSH en række forsøg med rotter. De blev eksponeret i 6 timer for dampe fra en smøraroma, hvor hovedmængden af VOC'erne var diacetyl. Ved et diacetylniveau på 203 ppm opstod der alene skader på næseslimhinden, mens 285 og 371 ppm var relateret til nekrose af næse-, bronkie- og bronkiolieslimhinderne. Elektronmikroskopi bekræftede epithelcellenekrosen. Der var ikke øget laktatdehydrogenase (LDH) [14]. LDH er en markør for skader på cellemembranen hos epitelceller.

NIOSH udførte for nylig et længerevarende studium på mus, der blev udsat for 0, 25, 50 eller 100 ppm ren diacetyl. Eksponeringen var på 6 timer/dag, 5 dage/uge i 12 uger. Kropsvægten faldt efter udsættelse for 100 ppm, og der var øget LDH i bronkieskyllevæsken BALF ved ≥ 50 ppm, men der var ikke øget protein eller øget celletal i den. Der kunne observeres et fald i respirationshastigheden (≥ 50 ppm) og minutvolumenet (100 ppm), mens respirationsvolumenet var upåvirket. Lungekolagen-niveauet var upåvirket. Ved 25 ppm var der let inflammation og forandring af slimhinden i næsen. Der var også let inflammation i bronkierne. Ved højere koncentrationer var skaderne mere udtalte [15]. Undersøgelsen påviste ikke et nul-effekt-niveau (NOEL) (< 25 ppm), og luftvejspåvirkningerne var inden for de eksponeringsniveauer, der havde medført lungeska-der hos mennesker.

Genotoksicitet

Diacetyl er genotoksisk i flere forskellige test [16]. Dette rejser spørgsmålet, kan der overhovedet sættes en sundhedsbaseret grænseværdi? Normalt anses genotoksiske stoffer for ikke at have NOEL. Det er nærliggende at formode, at den genotoksiske virkning kan være en mulig nøgle til forståelse af diacetyls toksicitet.

Konklusioner

Historien viser flere selvfølgeligheder, som stadigvæk har gyldighed:

1. Selvom et stof forekommer naturligt i lave koncentrationer i levnedsmidler ("Generally Recognised as Safe (GRAS)"), så behøver det ikke at være uskadeligt for dem, der arbejder med koncentrerede produkter af stoffet.
2. Hvis nye arbejdsmiljøsygdomme skal kunne identificeres, kræver det et kompetent arbejdsmedicinsk system, et kompetent arbejds-hygienisk system såvel som et rapporte-

ringssystem, der muliggør videndeling, så lignende tilfælde hurtigt kan identificeres og forebyggelse iværksættes.

3. Historien viser nytten af toksikologiske undersøgelser til identifikation af skadevirkninger af kemiske stoffer, så præventive tiltag kan iværksættes, før der opstår skader på mennesker. Det kræver selvfølgelig, at resultaterne fra sådanne studier er tilgængelige, så de kan anvendes til forebyggelsestiltag.
4. Da virkningsmekanismen ikke er kendt, kan det ikke forudses, om andre stoffer har lignende virkninger.

E-mail-adresser

Søren Thor Larsen: stl@nrcwe.dk

Gunnar Damgård Nielsen: gdn@nrcwe.dk

Referencer

1. Harber P, Saechao K, Boomus C. Diacetyl-induced lung disease. *Toxicol Rec* 2006, 25, 261-272.
2. Kreiss K. Flavoring-related bronchiolitis obliterans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7, 162-167.
3. Hendrick DJ. "Popcorn worker's lung" in Britain in a man making potato crisp flavouring. *Thorax* 2008; 63, 267-268.
4. Otsuka M, Mine T, Ohuchi K, Ohmori S. A detoxication route for acetaldehyde: metabolism of diacetyl, acetoin, and 2,3-butanediol in liver homogenate and perfused liver of rats. *J Biochem* 1996, 119, 246-252.
5. Alkapinar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J* 2004, 24, 298-302.
6. Parmet AJ, von Essen S. Rapid progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness? *J Occup Environ Med* 2002, 44, 216-218.
7. Kullman G, Boylstein R, Jones W, Piacitelli C, Pendergrass S, Kreiss K. Characterization of respiratory exposures at a microwave popcorn plant with cases of bronchiolitis obliterans. *J Occup Environ Hyg* 2005, 2, 169-178.
8. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med* 2002, 347, 330-338.
9. Egilman D, Mailloux C, Vallentin C. Popcorn-worker lung caused by corporate and regulatory negligence: an avoidable tragedy. *Int J Occup Environ Health* 2007, 13, 85-98.
10. Kanwal R, Kullman G, Piacitelli C, Boylstein R, Sahakian N, Martin S, Fedan K, Kreiss K. Evaluation of flavoring-related lung disease. Risk at six microwave popcorn plants. *J Occup Environ Med* 2006, 48, 149-157.
11. Van Rooy FGBGJ, Rooyackers JM, Prokop M, Houba R, Smit LAM, Heederik DJJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176, 498-504.
12. Boylstein R, Piacitelli C, Kanwal R, Kullman G, Kreiss K. Diacetyl emissions and airborne dust from butter flavorings used in microwave popcorn production. *J Occup Environ Hyg* 2006, 3, 530-535.
13. McKernan LT, Burroughs E, Deddens E, Pendergrass S, Streicher RP. Analytical performance criteria. Field evaluation of diacetyl sampling and analytical methods. *J Occup Environ Hyg* 2008, 5, D111-D116.
14. Hubbs AF, Battelli LA, Goldsmith WT, Porter DW, Frazer D, Friend S, Schwegler-Berry D, Mercer RR, Reynolds JS, Grote A, Castranova V, Kullman G, Fedan JS, Dowdy J, Jones WG. Necrosis of nasal and airway epithelium in rats inhaling vapors of artificial butter flavouring. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, 185, 128-135.
15. Morgan DL, Flake GP, Kirby PJ, Palmer SM. Respiratory toxicity of diacetyl in C57B1/6 mice. *Toxicol Sci* 2008, 103, 169-180.
16. Whittaker P, Clarke JJ, San RHC, Begley TH, Dunkel VD. Evaluation of the butter flavoring chemical diacetyl and a fluorochemical paper additive for mutagenicity and toxicity using the mammalian cell gene mutation assay in L5178Y mouse lymphoma cells. *Food Chem Toxicol* 2008, 46, 2928-2933.