

Nikkeli ja nikkeliyhdisteet

PERUSTELUMUISTIO NIKKELIN JA NIKKELIYHDISTEIDEN BIOLOGISTEN ALTIUSTUMISIINDIKAATTORIEN TOIMENPIDERAJA-ARVOILLE

Esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo nikkeli metallille ja liukenemattomille nikkeliyhdisteille altistuttaessa on 0,1 µmol Ni/l virtsaa. Liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa toimenpideraja-arvo on 0,2 µmol Ni/l virtsaa.

Koska nikkeliyhdisteet ovat todennäköisiä syöpävaarallisia aineita, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiteraja-arvon 0,05 µmol Ni/l virtsaa.

Yksilöinti ja ominaisuudet

Nikkeli

CAS-numero	7440-02-0
Indeksinumero	028-002-00-7
EY-numero (EINECS)	231-111-4
Kaava	Ni
Atomimassa	58,6934
Muuntokerroin	1 µg = 0,017 µmol
Tiheys	8,908×10 ³ kg/m ³
Sulamispiste	1728 K (1455 °C)
Kiehumispiste	3186 K (2913 °C)

Nikkeli esiintyy yhdisteissä yleensä hapetusluvulla +2, mutta myös hapetusaste +3 on mahdollinen. Vesiliukoisia nikkeliyhdisteitä ovat mm. nikkelikloridi (CAS 7718-54-9), nikkelisulfaatti (CAS 7786-81-4), nikkelinitraatti (CAS 13138-45-9) ja nikkeliasettaatti (CAS 373-02-4). Niukkaliukoisia nikkeliyhdisteitä ovat mm. nikkelisubsulfidi (12035-72-2). Liukenemattomia nikkeliyhdisteitä ovat mm. nikkelimonoksidi (CAS 1313-99-1) ja nikkelisulfidi (CAS 11113-75-0).

Nikkelin ja eräiden nikkeliyhdisteiden EU-luokitus (EY 1272/2008, Annex VI):

Yhdiste	CLP-luokitus
Nikkeli (CAS 7440-02-0)	Skin Sens. 1 (H317), Carc. 2 (H351), STOT RE 1 (H372), Aquatic chronic 3 (H412)
Nikkeliyhdroksidi (CAS 12054-48-7)	Acute Tox. 4 (H302, H332), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), Repr. 1B (H360D), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic

Nikkelimonoksidi (CAS 1313-99-1)	chronic (H410) Skin Sens. 1 (H317), Carc. 1A (H350i), STOT RE 1 (H372), Aquatic chronic 4 (H413)
Nikkelikarbonyyli (CAS 13463-39-3)	Flam. liq. 2(H225), Aqute Tox. 2 (H330), Carc. 2 (H351), Repr. 1B (H360D), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)
Nikkelisulfaatti (CAS 7786-81-4)	Acute Tox. 4 (H302, H332), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), Repr. 1B (H360D), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)
Nikkelisulfidi (CAS 11113-75-0)	Skin Sens. 1 (H317), Muta. 2 (H341), Carc. 1A (H350i), STOT RE 1 (H372), Aquatic acute 1 (H400), Aquatic chronic (H410)

Esiintyminen ja käyttö

Suomessa tuotetaan nikkeliä yli 40 000 tonnia vuodessa. Nikkelin pääasiallinen lähde ovat sulfidimalmit, joista tärkein on pentlandiitti ((Fe,Ni)₉S₈). Malmi pasutetaan esisulatteeksi, josta rauta poistetaan konvertterissa silikaattina. Epäpuhtautena oleva kupari erotetaan vaahdottamalla ja nikkeli pelkistetään hiilellä metalliseksi nikkeliiksi. Nikkeli puhdistetaan Suomessa elektrolyytisesti. Prosessin alkupäässä nikkeli esiintyy niukkaliukoisena sulfidina ja nikkelin puhdistus elektrolyytisesti tapahtuu nikkelikloridin ja -sulfaatin liuoksesta.

Suurin osa nikkelistä käytetään seosmetallina erilaisissa teräksissä, jossa sen määrä vaihtelee riippuen terästyypistä. Erikoisteräksissä nikkelin osuus voi olla jopa 60 %. Seostettua terästä työstettäessä syntyy nikkeliä sisältävää pölyä ja huujuja. Nikkelin määrään pölyissä ja huujuissa vaikuttavat työstettävän teräksen koostumus ja käytettävä työstötekniikka. Teräksen lisäksi nikkeliä käytetään myös useissa muissa metalliseoksissa, mm. uushopeassa ja koruissa. Nikkeli-lejeerinkejä käytetään myös eurokolikoissa.

Nikkeliä ja sen yhdisteitä käytetään katodinikkelin valmistuksessa elektrolyyttistä prosessia varten. Elektrolyytisessä pintakäsittelyssä nikkeli on liukoisena nikkelikloridina ja -sulfaattina. Sulalla nikkelimetallilla voidaan pinnoittaa kappaleita ruiskuttamalla. Nikkeliyhdisteitä käytetään väriaineseoksissa keramiikka-, lasi- ja emali- ja vaateteollisuudessa. Nikkeliä on myös paristoissa sekä erikoiskojeissa ja laboratoriovälineissä. Nikkeliä käytetään katalyysaattorimateriaalina mm. petrokemian ja elintarvikekemian prosesseissa ja pelkistimenä kemianteollisuudessa. Taulukkoon 1 on koottu eri nikkeliyhdisteiden käyttökohteita.

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin tietojen mukaan nikkeliä valmistettiin Suomessa 41554 tonnia vuonna 2011. Lisäksi Suomeen tuotiin 379 tonnia nikkeliä. Tärkeimpiä käyttökohteita olivat hitsaus- ja juottotuotteet, maalit, lakat ja vernissat, sekä muut kemikaalit. Tärkeimpiä nikkeliyhdisteitä Suomen markkinoilla ovat nikkelisulfidi (2011 valmistus 21605 tonnia; ei maahantuontia; esiintyy välituotteissa ja käytetään myös metallien jalostuksessa), nikkelisulfaatti (2011 valmistus 1568 tonnia ja maahantuonti 16 tonnia; käyttö pääasiassa pintakäsittelyaineissa), sekä nikkelihydroksidi (ennuste vuodelle 2012 valmistus 1092 tonnia, maahantuonti 75 tonnia; käyttö välituotteissa ja väriaineissa). Nikkelimonoksidin valmistusvolyymi vuonna 2011 oli 149 tonnia ja maahantuonti 370 tonnia. Nikkelimonoksidia käytettiin lähinnä prosessin säätäjissä ja väriaineissa. Pintakäsittelyaineena käytettävää nikkelikloridia ja nikkelinitraattia tuotiin maahan pieniä määriä.

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen arvion mukaan nikkelille ja sen yhdisteille altistuu Suomessa vuosittain noin 30000 työntekijä. Suurimmat altistuvat ammattiryhmät ovat nikkelin elektrolyyttisessä puhdistuksessa työskentelevät, koneasentajat sekä ruostumattoman, haponkestävän tai erikoisteräksen työstöä, hitsausta ja levysepäntöitä tekevät. Altistuminen on myös voimakkainta näissä ammattiryhmissä (Kiilunen, 2013). Voimakkaammin altistuvien määrä on pysynyt samana yhdeksänkymmenluvulta alkaen (Kiilunen ym., 1997).

Suomessa nikkeli ja nikkelyhdisteet kuuluvat työpaikkojen yleisimpiin karsinogeenisiin aineisiin. Vuonna 2010 ilmoitettiin ASA-rekisteriin 6578 nikkelille tai nikkelyhdisteille työssään altistuvaa henkilöä, joista valtaosa oli hitsaajia ja kaasuleikkaajia, levyseppiä, koneiden asentajia ja korjaajia sekä sulatto- ja sulatusuunioyöntekijöitä. Nikkelille altistuvien joukossa oli myös mm. laborantteja, metallin pintakäsittelyä ja viimeistelyä tekeviä henkilöitä, putkiasentajia, rakennustyöntekijöitä, sekä kemianteollisuuden prosessinhoitajia (Saalo ym., 2012).

Työterveyslaitoksen analysoimien työntekijöiden biomonitorointinäytteiden (n=1294) nikkelipitoisuuksien keskiarvo oli vuonna 2011 0,06 µmol/l virtsaa ja mediaani 0,02 µmol/l. Iso osa näytteistä oli henkilöiltä, jotka työskentelevät malmin käsittelyssä tai nikkelin puhdistuksessa. Korkeimmat pitoisuudet mitattiin pintakäsittelyssä (Kiilunen, 2013)

Ei-työperäinen altistuminen

Ravinnosta saatavan nikkelin määräksi on arvioitu 200–300 µg päivässä, mutta se voi olla jopa 1 mg/päivässä (Grandjean, 1984). Suomalaisten työssään altistumattomien veren nikkelipitoisuudeksi on mitattu alle 10 nmol/l ja virtsan nikkelipitoisuudeksi alle 0,05 µmol/l. Keskimääräiset nikkelipitoisuudet iäkkäiden, työssään altistumattomien henkilöiden keuhkoissa ovat 3,2–4,2 µg/kg (Kiilunen ym., 1992). Tupakoivilla keuhkojen nikkelipitoisuudet ovat korkeammat kuin tupakoimattomilla.

Valtioneuvoston päätöksessä 2/2000 on nikkelin käyttöä rajoitettu koruissa ja ihon kanssa kosketuksessa olevissa tuotteissa siten, ettei tuotteista vapautuvan nikkelin määrä saa olla suurempi kuin 0,5 µg/cm² viikossa.

Kulkeutuminen elimistöön

Nikkelille altistutaan työympäristössä pääasiallisesti hengitysteitse. Nikkelin imeytyminen hengitysteistä riippuu yhdisteiden liukoisuudesta: Liukoiset nikkelyhdisteet imeytyvät keuhkoista lähes täysin (97–99 %) (EU, 2008). Niukkaliukoiset yhdisteet jäävät hiukkaskoosta riippuen eri määrin keuhkoihin tai poistuvat puhdistusmekanismin kautta ruuansulatuskanavaan. Ruuansulatuskanavassa niukkaliukoisista nikkelyhdisteistä imeytyy vain noin 0,1 % (Ishimatsu ym., 1995). Liukoisista nikkelyhdisteistä voi ruuansulatuskanavassa imeytyä lähes 30 % (EU, 2008). Nikkelin imeytyminen ihon läpi on vähäistä.

Nikkeli liikkuu elimistössä sitoutuneena albumiiniin, nikkeloplasmiiniin ja transferriniin (Klein ja Costa, 2007). Nikkelin on eläinkokeissa havaittu läpäisevän istukan (McNeely ym., 1971).

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Elimistöön imeytynyt nikkeli poistuu altistumisreitistä riippumatta elimistöstä pääasiassa virtsassa (EU, 2008). Juomavedestä saadun nikkelin puoliintumisajat virtsassa vaihtelivat 19,9–26,7 tunnin

välillä (Nielsen ym., 1999). Työperäisessä altistumisessa liukoiselle nikkeliille todettu puoliintumisaika plasmassa oli 20–34 tuntia ja virtsassa 17–39 tuntia (Tossavainen ym., 1980).

Työperäisessä altistumisessa niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden kuten nikkelioksidin on todettu kertyvän keuhkoihin. Keuhkojen puhdistuman puoliintumisaika voi olla useita kuukausia (IARC, 1990; Klein ja Costa, 2007).

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Pitkäaikaisen altistumisen nikkeliille ja nikkeliyhdisteille on useissa tutkimuksissa havaittu aiheuttavan tulehduksellisia ja fibroottisia muutoksia hiirten ja rottien hengitysteissä. OECD:n testiohjeen 413 mukaisessa tutkimuksessa, jossa rottia altistettiin metalliselle nikkeliille 13 viikon ajan (6 h/vrk; 5 vrk/vko) pitoisuustasoilla 0, 1, 4 ja 8 mg/m³, havaittiin tulehduksellisia muutoksia ja pigmentoitumista kaikilla annostasoilla (LOAEC 1 mg Ni/m³) ja annostasoilla 4 ja 8 mg/m³ lisäksi hyperplasiaa ja fibroottisia muutoksia (WIL Research Laboratories, 2003). Tulehdukselliset muutokset vähenivät seurantajakson aikana, mutta hyperplasia ja fibroottiset muutokset säilyivät ennallaan.

Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla pitoisuustasoilla 0, 0,1, 0,4 ja 1,0 mg/m³ (6 h/vrk; 5 vrk/vko) metallisen nikkelin havaittiin aiheuttavan kroonista keuhkotulehdusta sekä alveolaarista proteinoosia ja histiosytoosia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³) (Oller ym., 2008). Kasvainten esiintyvyydessä keuhkoissa tai muualla hengitysteissä ei havaittu eroa altistuneiden ja altistumattomien eläinten välillä. Altistuneilla eläimillä havaitun annoksesta riippuvan lisäyksen lisämunaiskasvainten esiintyvyydessä (merkittävä koirasrotilla annostasolla 0,4 mg Ni/m³) oletetaan olevan sekundaarinen keuhkovaikutuksille. Nikkelijauheen intratrakeaalinen annostus tai intraperitoneaalinen injektio sen sijaan ovat aiheuttaneet keuhkojen pahanlaatuisia kasvaimia (SCOEL, 2011).

Liukenemattoman nikkelioksidin havaittiin 13 viikon hengitystiealtistumiskokeessa rotilla aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia, pigmentoitumista ja imukudoksen hyperplasiaa annostasoilla $\geq 2,0$ mg Ni/m³ (NOAEC 0,9 mg Ni/m³) (NTP, 1996a). Niukkaliukoinen nikkelisulfidi aiheutti vastaavia muutoksia annostasoilla $\geq 0,2$ mg Ni/m³ (NOAEC 0,1 mg Ni/m³) (NTP, 1996b). Liukoisen nikkelisulfaatin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia keuhkomuutoksia jo alhaisimmalla annostasolla 0,06 mg Ni/m³ (LOAEC) (NTP, 1996c). Keuhkovaikutusten lisäksi tutkimuksissa ei havaittu muita terveysvaikutuksia.

Kahden vuoden hengitystiealtistumiskokeessa rotilla liukenemattoman nikkelioksidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia ja keuhkoepiteelin pigmentoitumista kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,5 mg Ni/m³) ja imukudoksen hyperplasiaa annostasoilla $\geq 1,0$ mg Ni/m³ (NTP, 1996a). Annostasoilla $\geq 1,0$ mg Ni/m³ esiintyi myös jonkin verran enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinoomia kuin altistumattomilla eläimillä. Niukkaliukoisen nikkelisulfidin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia muutoksia, keuhkoepiteelin ja imukudoksen hyperplasiaa ja fibroosia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³) ja nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,7 mg Ni/m³ (NTP, 1996b). Altistuneilla eläimillä esiintyi merkittävästi enemmän keuhkoadenoomia ja -karsinoomia kaikilla annostasoilla (LOAEC 0,1 mg Ni/m³). Kasvaimia esiintyi eniten korkeimmalla annostasolla. Liukoisen nikkelisulfaatin havaittiin aiheuttavan tulehduksellisia ja fibroottisia muutoksia annostasoilla $\geq 0,06$ mg Ni/m³ (NOAEC 0,03 mg Ni/m³) ja nenäepiteelin vaurioita korkeimmalla annostasolla 0,1 mg Ni/m³ (NTP, 1996c). Kasvaimiin viittaavia muutoksia ei havaittu.

Hengitystiealtistumisen metalliselle nikkeliille on muutamissa vanhoissa tutkimuksissa esitetty lisäävän kasvainten esiintymistä koe-eläinten keuhkoissa (EU, 2008). Tutkimukset ovat kuitenkin heikkolaatuisia, eikä niiden pohjalta voida vetää selviä johtopäätöksiä.

Nikkeliyhdisteet ovat olleet positiivisia useissa mutageenisuustutkimuksissa *in vitro*, mutta *in vivo* -tutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia (EU, 2008). Nikkelin mahdollista perimämyrkyllisyyttä on selvitetty useissa solu- ja eläinkokeissa. Tämänhetkisen arvion mukaan nikkeliyhdisteiden genotoksisuus välittyy epäsuoran mekanismin kautta. Pääasiallisina mekanismeina pidetään happiradikaalien aiheuttamaa oksidatiivista stressiä, DNA:n korjaantumismekanismien estämistä, sekä epigeneettisiä muutoksia (IARC, 2012).

Nikkelisulfaatin ja nikkelisubsulfidin havaittiin aiheuttavan rotilla morfologisia muutoksia kiveksissä 12 päivän hengitystiealtistuskokeessa (6 h/vrk) annostasoilla 1,6 mg Ni/m³ ja 1,8 mg Ni/m³, mutta ei annostasoilla 0,7 Ni/m³ ja 0,9 Ni/m³ (Benson ym., 1987; 1988). Nikkelisulfaatin ei kuitenkaan havaittu aiheuttavan muutoksia rottien kiveksissä tai sperman laadussa OECD:n testiohjeen 416 mukaisessa kahden sukupolven hedelmällisyystutkimuksessa (korkein annos 2,2 mg Ni/kg bw/vrk) (SLI, 2000).

OECD:n testiohjeen 416 mukaisessa kahden sukupolven hedelmällisyystutkimuksessa nikkelisulfaattilla havaittiin kuolleena syntyneiden F1-jälkeläisten osuudessa lievä, ei tilastollisesti merkittävä nousu korkeimmalla annoksella 2,2 mg Ni/kg bw/vrk (NOAEL 1,1 mg Ni/kg bw/vrk) (SLI, 2000). Kun myös neljän ensimmäisen elinpäivän aikana kuolleet jälkeläiset huomioitiin, tuli jälkeläisten kuolleisuus annoksella 2,2 mg Ni/kg bw/vrk tilastollisesti merkittäväksi. Emoissa ei havaittu vaikutuksia. F2-jälkeläisten kuolleisuus ei poikennut kontrolliryhmästä.

Ihmisiä koskevat tiedot

Nikkelin on raportoitu olevan yleisin kosketushottuman aiheuttaja (Brydl ym., 2004; Liden ja Norberg 2005). Herkimmät yksilöt saavat ihoreaktion jo 0,44 µg Ni/cm² nikkelipitoisuudessa (Fisher ym., 2005). Nikkelin on todettu aiheuttaneen myös ärsytysihottumaa elektronikkateollisuuden työntekijöissä (Shiao ym., 2004). Nikkelisulfaatin ja yksittäistapauksissa myös metallisen nikkelin on raportoitu aiheuttaneen hengitystieherkistymistä työperäisen altistumisen seurauksena (EU, 2008).

Nikkeli ja nikkeliyhdisteet aiheuttivat Suomessa vuonna 2011 21 ammattitautia tai ammattitautiepäilyä. Suurin osa näistä oli allergisia kosketushottumia (14 tapausta) (Oksa ym. 2013).

Nikkelin syöpää aiheuttava vaikutus on pitkään ollut tiedossa. Kohde-eliminä ovat hengitystiet, pääasiassa keuhkot ja nenäontelot. Aiheesta on julkaistu useita epidemiologisia raportteja ja kirjallisuudessa on myös esitetty erilaisia arvioita siitä, eroaako metallisen nikkelin karsinogeenisuuspotentiaali, niukkaliukoisten tai liukoisten nikkeliyhdisteiden karsinogeenisuudesta. Varmuudella tätä asiaa on kuitenkin vaikea selvittää epidemiologisen tiedon pohjalta, koska jokaisessa tutkimuksessa on esiintynyt altistumista erilaisille nikkelimuodoille (SCOEL, 2011).

Metallisen nikkelin ja nikkelilejeerinkien yhteyttä syöpiin on selvitetty muutamissa kohorteissa. Nikkelimetallille ja samanaikaisesti muille nikkeliyhdisteille Iso-Britanniassa altistuneilla työntekijöillä nähtiin lisääntynyt keuhkosityövän ja nenän sivuontelosityövän riski. Kumulatiivisen altistumisdatan tilastollisissa vertailuissa syöpäfrekvenssit eivät kuitenkaan korreloineet metallisen nikkelin altistumisen kanssa (Doll 1990, IARC 1990, 2012). Kanadalaisten, metalliselle nikkelille korkeina pitoisuuksina (keskiarvo 6 mg/m³) altistuneilla työntekijöillä (n=718) ei nähty kohonnuttua keuhkosityöpäriskiä eikä havaittu nenän sivuontelosityöpiä (Egedahl ym. 2001). Nikkelilejeerinkiteollisuuden työntekijöiden kuolleisuutta syöpään selvitettiin laajassa kohortissa (31165 työntekijää) (Arena ym. 1998; Sivulka ja Seilkop 2009). Loppupäätelminä kohortissa kerätyistä tiedoista todettiin, että ei-valkoihoisten miesten paksusuolen- ja valkoihoisten miesten munuaissyöpien riski oli hieman kohonnut, mutta ei nähty tilastollista yhteyttä syöpäkuolemien ja nikkelilejeerinkialtistumisen välillä.

Nikkeli-altistumisen ja syöpien esiintyvyyden yhteyttä on selvitetty tutkimuksissa, joissa seurattiin vuosina 1916–1995 nikkelinrikastuksen eri vaiheisiin osallistuneita työntekijöitä norjalaisessa Kristiansandissa (Doll 1990; Andersen ym. 1996; Grimsrud ym. 2002, 2003, 2005). Raporteissa todettiin, että muihin nikkeliyhdisteisiin verrattuna keuhkosityöpäriski oli suurin liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa. Nähtiin myös selkeä korrelaatio liukenemattomille nikkeliyhdisteille altistumisen ja keuhkosityövän välillä. Korrelaatiota havaittiin myös altistumisajan / työsuhteen pituuden ja sairastumisriskin välillä.

Suomessa on seurattu 369 Harjavallassa nikkelin rikastuksessa vuosina 1960–1995 työskennelleen työntekijän syöpäesiintyvyyttä (Karjalainen ym. 1992; Anttila ym. 1998). Pääasiassa liukoisille nikkeliyhdisteille keskimäärin 0,25 mg/m³ pitoisuuksissa altistuneiden joukosta havaittiin kaksi

nenäsyöpätapausta, sekä kohonnut keuhko- ja vatsasyövän riski. Sulatossa niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille altistuvien keuhkosyöpäriski oli myös kohonnut.

Venäläisessä tutkimuksessa nikkeli puhdistamossa työskentelevillä naisilla, jotka altistuivat liukoisille nikkeliyhdisteille altistumistasolla $0,2 \text{ mg Ni/m}^3$, normaalien raskauksien osuus oli 29 %, kun se paikallisilla rakennustyöläisillä oli 39 % (Chashschin ym., 1994). Spontaani aborttien määrä oli 16 % (verrokkiryhmällä 9 %) ja epämuodostumien määrä elävänä syntyneillä 17 % (verrokkiryhmällä 6 %). Tutkimuksen toteutus ja raportointi olivat kuitenkin puutteellisia.

Verrattaessa nikkelin jalostuksessa liukoisille nikkeliyhdisteille altistuvia naisia kontrolliryhmään ei havaittu eroja vastasyntyneiden sukupuolielinten kehityksessä, painossa, tai lihasten tai luuston kehityksessä. Spontaani aborttien määrä ei ollut tilastollisesti kohonnut (Vaktskjold ym. 2007, 2008a, 2008b).

HTP-arvo ja biologisten näytteiden viiteraja-arvot

Sosiaali- ja terveysministeriön asetuksella (STM, 2014) on vahvistettu biologisten näytteiden viiteraja-arvoksi $0,1 \text{ } \mu\text{mol Ni/litra virtsaa}$ altistuttaessa nikkeli-metallille ja liukenemattomille nikkeliyhdisteille sekä $0,2 \text{ } \mu\text{mol Ni/litra virtsaa}$ liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa.

Nikkelille ja nikkeliyhdisteille on voimassa seuraavat HTP-arvot (STM, 2014):

- nikkelimetallin sekä liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkeliyhdisteiden alveolifraktio: $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$
- liukoisten ja liukenemattomien epäorgaanisten nikkeliyhdisteiden hengittyvä fraktio: $0,05 \text{ mg Ni/m}^3$

Virtsan kokonaisnikkeli altistumisen indikaattorina

Näytteenotto ja analyttiset menetelmät

Käytössä ovat atomiabsorptiospektrometria (AAS) ja induktiivisesti kytketty plasma-massaspektrometria (ICP-MS) kokonaisnikkelin määrittämiseen. Nikkeli säilyy jääkaapissa ja pakastettuna virtsanäytteessä vähintään puolitoista vuotta. Tulokset korjataan virtsan suhteelliseen tiheyteen ($1,021 \text{ g/l}$). Näytteenoton ajankohta on biologisilla näytteillä kriittinen. Näyte tulee kerätä työvuoron päätymisen jälkeen mielellään altistumisjakson (työviikon) lopulla.

Altistumattomien viitearvot

Työssään altistumattomien virtsan nikkeli pitoisuus jää yleensä (95 % mittauksista) alle $0,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (Kiilunen, 1994).

Kinetiikka

Työperäisessä altistumisessa nikkeli imeytyy elimistöön pääasiallisesti hengitysteitse. Liukoiset nikkeliyhdisteet absorboituvat nopeammin kuin niukkaliukoiset. Imeytyneet nikkeliyhdisteet erittyvät pääasiallisesti virtsaan. Työperäisessä altistumisessa liukoisen nikkelin puoliintumisaika plasmassa on 20 - 34 tuntia ja virtsassa 17 - 39 tuntia (Tossavainen ym., 1980).

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Näytteenoton ajankohta ja virtsan suhteellinen tiheys voivat vaikuttaa mittaustuloksiin ja niiden tulkintaan. Näytteenotossa tapahtuva näytteen likaantuminen voi olla merkittävä virhelähde.

Perustelut viitearvolle

Altistuminen nikkeliyhdisteille on epidemiologisissa ja koe-eläintutkimuksissa (nikkelisubsulfidilla) liitetty kohonneeseen keuhkosityöpäriskiin. WHO:n arvioiman yksikköriskin $3,8 \times 10^{-4}$ / $\mu\text{g Ni/m}^3$ (WHO, 2000) perusteella laskettu keuhkosityöpäriski altistuttaessa koko työuran ajan nikkeliyhdisteille on pitoisuudessa $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$ yksi ylimääräinen syöpä 100 altistunutta työntekijää kohti (1×10^{-2}), pitoisuudessa $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$ yksi ylimääräinen syöpä 1000 altistunutta työntekijää kohti (1×10^{-3}) ja pitoisuudessa $0,001 \text{ mg Ni/m}^3$ yksi ylimääräinen syöpä 10 000 altistunutta työntekijää kohti (1×10^{-4}) (EU, 2008).

Liukoiset nikkeliyhdisteet

Elektrolyyttisessä pintakäsittelyssä liukoisille nikkeliyhdisteille (nikkelisulfaatti) altistuneilla työntekijöillä havaittiin korrelaatio työpaikan ilman ja virtsan nikkeliipitoisuuden välillä ($r = 0,96$) (Oliveira ym., 2000). Mitatut ilman nikkeliipitoisuudet tutkimuksessa olivat $0,0028\text{--}0,12 \text{ mg Ni/m}^3$ ja virtsan nikkeliipitoisuudet työvuoron jälkeen $0,05\text{--}0,78 \mu\text{mol/l}$. Suomalaisessa pintakäsittelyä (nikkelisulfaatti-nikkelikloridi) koskeneessa tutkimuksessa havaittiin korrelaatio ilman nikkeliipitoisuuden ja työntekijöiden virtsan nikkeliipitoisuuden välillä työvuoron jälkeen ($r = 0,82$) ja työvuoron jälkeisenä aamuna ($r = 0,96$) (Tola ym., 1979). Tutkimuksessa mitatut ilman nikkeliipitoisuudet olivat $0,03\text{--}0,16 \text{ mg/m}^3$ ja virtsan nikkeliipitoisuudet $0,5\text{--}0,17 \mu\text{mol/l}$. Toisessa pintakäsittelyä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin heikko korrelaatio ($r = 0,17$) ilman nikkeliipitoisuuden ja työvuoron jälkeisen virtsan nikkeliipitoisuuden välillä (Mäkinen ym., 2001). Tutkimuksessa mitatut ilman nikkeliipitoisuudet olivat $<0,003\text{--}0,27 \text{ mg Ni/m}^3$ ja virtsan nikkeliipitoisuudet työvuoron jälkeen $0,06\text{--}0,55 \mu\text{mol/l}$.

Näiden tutkimusten tuloksista laskettujen regressioyhtälöiden perusteella keuhkosityöpäriskitasoa 1×10^{-4} vastaavaa ilman nikkeliipitoisuutta $0,001 \text{ mg Ni/m}^3$ vastaava virtsan nikkeliipitoisuus on $0,03\text{--}0,1 \mu\text{mol/l}$ eli keskimäärin altistumattomien viitearvon $0,05 \mu\text{mol/l}$ tasolla. Riskitasoa 1×10^{-3} vastaavaa pitoisuutta $0,01 \text{ mg Ni/m}^3$ vastaava virtsan nikkeliipitoisuus on noin $0,2 \mu\text{mol/l}$ ja riskitasoa 1×10^{-2} vastaavaa pitoisuutta $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$ vastaava virtsan nikkeliipitoisuus noin $1 \mu\text{mol/l}$.

Saksan DFG:n arvion mukaan altistuminen liukoisille nikkeliyhdisteille tasolla $0,025 \text{ mg/m}^3$ johtaa virtsan nikkeliipitoisuuteen $0,43 \mu\text{mol/l}$ ($25 \mu\text{g/l}$) (DFG, 2013).

Metallinen nikkeli ja niukkaliukoiset nikkeliyhdisteet

Altistuttaessa niukkaliukoisille nikkeliyhdisteille ilman nikkeliipitoisuuden ja virtsan nikkeliipitoisuuden välillä ei ole tutkimuksissa havaittu selvää korrelaatiota (Kiilunen, 1999; Kiilunen, 2005; Stridsklev ym., 2004; 2007). Saksassa DFG on arvioinut metallisen nikkelin ja niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden ilmapitoisuuden $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$ vastaavan $0,25 \mu\text{mol/l}$ ($15 \mu\text{g/l}$) nikkeliipitoisuutta virtsassa (DFG, 2013). Tämä pitoisuus vastaa syöpäriskitasoa 1×10^{-2} . Ilman nikkeliipitoisuuksilla $0,01$ ja $0,001 \text{ mg Ni/m}^3$ (syöpäriskitasot 1×10^{-3} ja 1×10^{-4}) virtsan nikkeliipitoisuudet jäivät altistumattomien viitearvon $0,05 \mu\text{mol/l}$ tasolle tai sen alle.

Työterveyslaitoksen toimenpideraja-arvot ja tavoitetaso nikkelin biologiselle altistusindikaattorille

Toimenpiderajoiksi suositellaan Sosiaali- ja terveysministeriön asettamia viitearvoja (STM, 2014), jotka ovat $0,1 \mu\text{mol Ni/l}$ virtsaa nikkeliille ja liukenemattomille nikkeliyhdisteille altistuttaessa sekä $0,2 \mu\text{mol Ni/l}$ virtsaa liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa.

Syöpävaarallisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa katsotaan, että altistuminen näille yhdisteille tulee minimoida niin alas kuin mahdollista. Liukoisille nikkeliyhdisteille altistuttaessa laskennallinen syöpäriski jää pieneksi (alle tason 1 ylimääräinen syöpä 10 000 altistunutta kohti) jos U-Ni jää alle al-

tistumattomien viiterajan. Niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden kohdalla virtsan nikkelin altistumattomien viiteraja vastaa arviolta laskennallista syöpäriskitasoa 1 ylimääräinen syöpä 1000 altistunutta kohti. Työterveyslaitos suosittelee tavoitetasona nikkelille ja sen yhdisteille altistumattomien viitearvoa 0,05 µmol/l.

Niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden kohdalla on kuitenkin huomioitava, että altistumattomien viiterajan alapuolellekin jäätäessä terveysriski (syöpäriski) ei ole poissuljettu. Tämä johtuu niukkaliukoisten nikkeliyhdisteiden huonommasta imeytymisestä verenkiertoon ja siitä johtuvasta vähäisemmästä erittymisestä virtsaan.

Laskennallinen syöpäriski nikkeliyhdisteille eri altistumistasoilla:

Liukoiset nikkeliyhdisteet

Ilman nikkeli-pitoisuus (mg/m ³)	Virtsan nikkeli-pitoisuus (µmol/l)	Laskennallinen syöpäriski
0,001	≤ 0,05 (altistumattomien viiteraja)	1 ylimääräinen syöpätapaus 10 000 altistunutta kohti
0,01	0,2	1 ylimääräinen syöpätapaus 1000 altistunutta kohti
0,1	1	1 ylimääräinen syöpätapaus 100 altistunutta kohti

Metallinen nikkeli ja niukkaliukoiset nikkeliyhdisteet

Ilman nikkeli-pitoisuus (mg/m ³)	Virtsan nikkelpitoisuus (µmol/l)	Laskennallinen syöpäriski
< 0,01	≤ 0,05 (altistumattomien viiteraja)	< 1 ylimääräinen syöpätapaus 1000 altistunutta kohti
0,1	0,2	1 ylimääräinen syöpätapaus 100 altistunutta kohti

Muulla asetettuja ohjearvoja

Asettaja	Vuosi	Nikkelimetalli ja niukkaliukoiset nikkeliyhdisteet		Liukoiset nikkeliyhdisteet		Huom.
		µg/l	µmol/l	µg/l	µmol/l	
Sveitsi	2014	45 ¹	0,77 ¹	40	0,68	U-Ni

¹ Nikkelioksidi ja nikkelisulfidi: 10 µg/l (0,17 µmol/l).

Muut biologiset indikaattorit

Veren nikkelpitoisuutta on käytetty altistumisen arvioon, mutta riittämättömän kvantitatiivisen tiedon vuoksi sitä ei suositella käytettäväksi työperäisen nikkelialtistuksen indikaattorina.

Viitteet

Andersen A, Berge SR ym. (1996) Exposure to nickel compounds and smoking in relation to lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53: 708-713.

Anttila A, Pukkala E ym. (1998) Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Occup Environ Med* 53: 708-713.

Arena VC, Sussman NB ym. (1998) Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. *J Occup Environ Med* 40: 907-916.

Benson J, Carpenter R et al. (1987). Comparative inhalation toxicity of nickel subsulfide to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for 12 days. *Fundam Appl Toxicol* 9: 251-65.

Benson J, Burt D et al. (1988). Comparative inhalation toxicity of nickel sulphate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for 12 days. *Fundam Appl Toxicol* 10: 164-78.

Brydl L, Hindsberger C et al. (2004). Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol* 123: 1025-9.

Chashschin V, Artunina G et al. (1994). Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 148(2-3): 287-91.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2013). List of MAK and BAT Values 2013. Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Weinheim: Wiley-VCH.

Doll R (1990) Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health* 16: 1-82.

Egedahl R, Carpenter M ym. (2001) Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertilizer complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-1995). *Occup Environ Med* 58: 711-715.

EU (2008) European Union risk assessment report. Nickel.

<http://echa.europa.eu/documents/10162/cefd8bc-2952-4c11-885f-342aac769b3>

EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.

Fisher L, Menne T et al. (2005). Experimental nickel elicitation thresholds - a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis* 52: 57-64.

Grandjean P. (1984). Human exposure to nickel. *IARC Sci Publ* (53): 469-85.

Grimsrud TK, Berge SR ym. (2002) Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 156: 1123-1132.

Grimsrud TK, Berge SR ym. (2003) Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers: 1953-2000. *J Environ Monit* 5: 190-197.

Grimsrud TK, Berge SR ym. (2005) Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 16: 146-154.

IARC (2012) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php>

- IARC (1990). Nickel and nickel compounds. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, nickel and welding. Lyon, IARC 49:447-525.
- Ishimatsu S, Kawamoto T et al. (1995). Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol Trace Elements Res* 49(1):43–52.
- Karjalainen S, Kerttula R ym. (1992) Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 63:547-551.
- Kiilunen M (2005). Use of biological monitoring for exposure assessment in welding. International conference: Health and Safety in Welding and Allied Processes 9-11 May 2005. Copenhagen: Force Technology.
- Kiilunen M (2013) Biologinen monitorointi vuositilasto 2011. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen M, Anttila S et al. (1992). Nickel concentration in tissues of Finnish men without occupational exposure. In: Nieboer E, Nriagu J. Nickel and human health. Current perspectives. New York: John Wiley & Sons. pp. 113-22.
- Kiilunen M, Utela J et al. (1997). Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann of Occup Hyg* 41(2):167-88.
- Kiilunen M, Teräsahde P ym. (1999). Altistuminen hitsaussavuille täytelanka- ja plasmahitsauksessa. Helsinki: Työterveyslaitos.
- Klein C, Costa M (2007). Nickel. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, Friberg L. Handbook on the toxicology of metals. Burlington: Elsevier. pp. 743-58.
- Liden C, Norberg K (2005). Nickel on the Swedish market. Follow-up after implementation of the Nickel Directive. *Contact Dermatitis* 52(1):29-35.
- McNeely M, Sunderman F Jr et al. (1971). Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clin Chem* 17(11):1123-8.
- Mäkinen M, Linnainmaa M ym. (2001). Työhygieeninen kokonaisaltistuminen nikkelle, kromille ja koboltille, ihoaltistumisen arviointimenetelmien kehittäminen ja altistumisen vähentäminen. Kuopio: Työterveyslaitos.
- Nielsen G, Söderberg U et al. (1999). Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 154:67-75.
- NTP (1996a). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No: 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 451 (NIH Publication No. 96-3370). Springfield (VA): National Institutes of Health.
- NTP (1996b). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulphide (CAS No: 12035-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 453 (NIH Publication No. 96-3370). Springfield (VA): National Institutes of Health.
- NTP (1996c). Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate (CAS No: 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series 454 (NIH Publication No. 96-3370). Springfield (VA): National Institutes of Health.
- Oliveira J, Pereira Bastos de Siqueira M et al. (2000). Urinary nickel as bioindicator of workers' Ni exposure in a galvanizing plant in Brazil. *Int Arch Occup Environ Health* 73:65-8.
- Oksa P, Palo L, ym. (2013) Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2011. Työperäisten sairauksien rekisteriin kirjatut uudet tapaukset. Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/ammattitaudit/Documents/Ammattitaudit_2011.pdf
- Oller A, Kirkpatrick D et al. (2008). Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 233:262-75.

SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for nickel and inorganic nickel compounds. SUM 85. European Commission.

Shiao J, Sheu H et al. (2004). Prevalence and risk factors of occupational hand dermatoses in electronics workers. *Toxicol Ind Health* 20(1-5):1-7.

Sivulka DJ ja Seilkop SK (2009) Reconstruction of historical exposures in the U.S. nickel alloy industry and the implications for carcinogenic hazard and risk assessments. *Regul Toxicol Pharmacol* 53:174-185.

SLI (2000). An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Study No. 3472.2. Spencerville (OH): Springborn Laboratories.

STM (2014). Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön asetus haitallisiksi tunnetuista pitoisuuksista. STM 268/2014.

Stridsklev I, Schaller K et al. (2004). Monitoring of chromium and nickel in biological fluids of stainless steel welders using the flux-cored-wire (FCW) welding method. *Int Arch Occup Environ Health* 77(8):587-91.

Stridsklev I, Schaller K et al. (2007). Monitoring of chromium and nickel in biological fluids of grinders grinding stainless steel. *Int Arch Occup Environ Health* 80(5):450-4.

Tola S, Kilpiö J et al. (1979). Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J Occup Med* 21:184-8.

Tossavainen A, Nurminen M et al. (1980). Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *British J Ind Med* 37:285-91.

Vaktskjold A, Talykova LV ym. (2007) Small-for-gestational age newborns of female refinery workers exposed to nickel. *Int J Occup Med Environ Health* 20:327-338.

Vaktskjold A, Talykova LV ym. (2008a) Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med* 51:825-833. Erratum in *Am J Ind Med* 51:881.

Vaktskjold A, Talykova LV ym (2008b) Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. *Int J Environ Health Res* 18:99-115.

WIL Research Laboratories (2003). A 13-week inhalation toxicity study (with recovery) of nickel metal in albino rats. Study No. WIL-437002. Ashland (OH): WIL Research Laboratories.

WHO (2000). Air Quality Guidelines for Europe. Geneva: World Health Organization.

Asiantuntijat

Tämän perustelumuiston ovat toimittaneet Mirja Kiilunen, Piia Taxell ja Helene Stockmann-Juvala.

© Työterveyslaitos 2008, 2012, 2014