

Beryllium ja sen yhdisteet

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

| | |
|-----------------|--------------------------|
| CAS No: | 7740-41-7 |
| EINECS No: | 231-150-7 |
| Indeksi No: | 004-001-00-7 |
| Kaava: | Be |
| Molekyylipaino: | 9,01218 |
| Tiheys: | 1,8477 g/cm ³ |
| Sulamispiste: | 1287 °C |
| Kiehumispiste: | 2500 °C |

Beryllium on harmaa, kova ja kevyt metalli. Sen tärkeimpiä yhdisteitä ovat berylliumfluoridi (CAS 7787-49-7), berylliumhydroksidi (CAS 13327-32-7) ja berylliumoksidi (CAS 1304-56-9). Tärkeimpiä berylliumin seosmetalleja ovat berylliumkupaarit ja berylliumalumiinit.

Berylliumin yhdisteitä

| | Molekyylipaino | Tiheys (g/cm ³) | Sulamispiste | Kiehumispiste | Liukenevuus |
|--|----------------|-----------------------------|--------------|-----------------------|--|
| Berylliumfluoridi (BeF ₂) | 47,01 | 1,986 | 555 °C | 1036 °C (sublimoituu) | liin Vesiliukoinen, liukenee vähän alkoholiin |
| Berylliumhydroksidi (Be(OH) ₂) | 43,03 | 1,92 | – | – | Liukenee hyvin vähän veteen ja laimeisiin emäksiin |
| Berylliumoksidi (BeO) | 25,01 | 3,01 | 2530 °C | – | Liukenee hyvin vähän veteen, happoihin ja emäksiin |

Luokitus ja merkinnät:

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| Varoitusmerkit: | T+ |
| R-lauseet: | R49, 25, 26, 36/37/38, 43, 48/23 |

CLP:n mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Carc. 1B, Acute Tox. 2, Acute Tox. 3, STOT RE 1, Eye irrit. 2, STOT SE 2, Skin Irrit. 2, Skin Sens. 1.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H351i, H330, H301, H372, H319, H335, H315, H317
(EY 1272/2008, Annex VI)

Esiintyminen ja käyttö

Kemiallisilta ominaisuuksiltaan beryllium muistuttaa alumiinia; sillä on mm. voimakas taipumus yhtyä happeen. Beryllium sellaisenaan ja metallien seosaineena muodostaa pinnoille pysyvän, korroosiokestävän berylliumoksidikerroksen.

Luonnon berylliummineraaleja ovat sen silikaatti, bertrandiitti ja alumiinisilikaatti, berylli. Altistuminen on mahdollista malmin käsittelyssä, jota ei kuitenkaan tapahdu Suomessa. Suomessa ei myöskään nykyisin tapahtune altistumista liukoisille yhdisteille (berylliumsulfaatti, -karbonaatti, -hydroksidi) mikä olisi mahdollista malminuutossa.

Berylliummetallille ja metalliseoksille altistuminen hengityksen tai ihon kautta on mahdollista metallin/seoksen tuotannossa ja työstössä, kuten mm. hiottaessa ja kiillotettaessa.

Berylliumoksidia käytetään elektroniikkatuotteiden keramiikassa, ja altistumista voi tapahtua keraamisten materiaalien tuotannossa ja työstössä.

Berylliummetallia käytetään rakennemateriaaleissa, sekä elektroniikka,- avaruus- ja lentokoneiteollisuudessa. Kupariberylliumseoksia käytetään yleisesti elektroniikkateollisuudessa. Alumiiniberylliumseoksia käytetään urheiluvälineissä ja rakennemateriaaleina lentokoneissa.

Suomessa berylliumille työssään altistuvien määrä oli vuonna 2009 ASA-rekisterin mukaan 157 työntekijää (Saalo ym. 2011). Heistä 105 oli lentokoneasentajia tai -korjaajia, 22 moottoriajoneuvojen asentajia ja korjaajia, 14 sotilaita ja 10 laboranttia tai kemistiä. Suomessa ei valmisteta berylliumin seosmetalleja.

Aineenvaihdunta

Inhalaatioaltistuksen seurauksena berylliumyhdisteet imeytyvät keuhkoista systemaattiseen verenkiertoon. Berylliumyhdisteet eivät metaboloitu kehossa, mutta hyvin liukenevat berylliumsuolat voivat keuhkoissa osittain muuttua vähemmän liukoiseen muotoon.

Kahdeksan työntekijän tapaturmaisen berylliumkloridialtistumisen jälkeen 60-70 % veressä havaitusta berylliumista oli sitoutunut seerumin prealbumiiniin ja γ -globuliiniin. Biologinen puoliintumisaika oli 2-8 viikkoa. (ATSDR 2002).

Ihoaltistumisen seurauksena tapahtuvaa imeytymistä ei ole tutkittu erityisen paljon. Yleisesti ottaen on oletettu, että ihon kautta tapahtuva imeytyminen on varsin pientä (ATSDR 2002). Käyttäen ihmisen ihoa *in vitro*, sekä hiirimallia, Tinkle ym. (2003) ovat kuitenkin osoittaneet, että liukenemattomat berylliumpartikkelit voivat läpäistä ihon.

Terveysvaikutukset

Beryllium ei tiettävästi ole ihmisen elimistölle välttämätön alkuaine.

Työperäisellä altistumisella berylliumille ja sen yhdisteille on syy-yhteys akuuttiin berylliumsairauteen, herkistymiseen ja krooniseen berylliumsairauteen (beryllioosi, krooninen berylliumgranulomatoosi) sekä keuhkosyöpään.

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutti berylliumsairaus

Akuutti berylliumsairaus syntyy lyhytaikaisesta altistumisesta suurehkoille berylliumpitoisuuksille. Vaikutukset ilmenevät hengitysteissä kauttaaltaan mm. nenätulehduksena (riniitti), nielutulehduksena (faryngiitti), keuhkoputkentulehduksena (trakeobronkiitti) ja keuhkokuumeena (pneumoniitti). Päävaikutus on hengenahdistus. Yleisesti esiintyy myös huonovointisuutta, ruokahaluttomuutta ja painonmenetystä. Potilaalla voidaan havaita syanoosia, tihentynyttä hengitystä (takhypnea) ja keuhkojen ritinää. Keuhkomuutokset voivat johtaa veren vähähappisuuteen (hypoksemia) ja korkeaan hiilidioksidipitoisuuteen (hyperkapnia). Röntgenkuvista saatetaan nähdä keuhkoödeemaa ja keuhkonystyröitä. Akuutti berylliumsairaus voi olla tappava. (ACGIH 2011; NRC 2007).

Syöpävaarallisuus ihmisessä

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet berylliumin ja sen yhdisteiden lisäävän keuhkosyöpäriskiä altistuneissa työntekijäryhmissä (Steenland ja Ward 1991, Ward ym. 1992). Suhteellinen lisäriski on ollut 1,2 - 1,6. Johtopäätöstä syy-seuraussuhteen olemassaolosta vahvistaa riskin annosvasteisuus. Voimakasta berylliumaltistumista osoittavan akuutin keuhkotulehduksen lisääntynyt ilmeneminen on yhdistetty nousseen keuhkosyövän ilmaantuvuuteen (suhteelliset lisäriskit jopa 2,3) (Steenland ja Ward 1991)

Berylliumyhdisteet eivät ole olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta ovat aikaansaaneet geneettisiä muutoksia viljellyissä nisäkässoluissa (IARC 1993). Syynä muutoksiin voi olla berylliumionien sitoutuminen nukleiinihappoihin, mikä aiheuttaa virheitä DNA-synteesissä (Leonard ja Lauwerys 1987). Tarkemmin berylliumin ja sen yhdisteiden genotoksisuudesta on Agency for Toxic Substances and Disease Registryn ja National Research Council'in Committee on Toxicology'n katsauksissa (ATSDR 2002; NRC 2007)

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos on arvioinut berylliumin ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 1) vuonna 1993, ja päivittänyt arvionsa vuonna 2012 (IARC 1993, 2012).

Tuoreessa katsauksessa on kriittisesti evaluoitu berylliumiin ja keuhkosyöpään liittyvät epidemiologiset julkaisut (Boffetta ym. 2012). Kyseisen katsauksen kirjoittajat totesivat, että useat tutkimukset perustuvat osittain samoihin populaatioihin, ja tutkimuksissa seuratuista berylliumsairautta sairastaneista potilaista oleva data on vanhaa ja puutteellista. Boffetta ym (2012) päätyivät siihen, että olemassa olevien epidemiologisten tutkimusten perusteella ei voida päätellä, että työperäisen berylliumaltistumisen ja syövän välillä olisi syy-yhteyttä.

Herkistyminen berylliumille ja krooninen berylliumsairaus

Työtoksikologisesta näkökulmasta berylliumaltistuksiin liittyvä kriittinen vaikutus on herkistyminen ja krooninen berylliumsairaus (ACGIH 2011; NRC 2007).

Herkistymiseen berylliumille liittyy immunologinen reaktio, mutta siihen ei liity oireita. Herkistymistä pidetään edellytyksenä sille, että beryllium saa aikaan granuloomamuodostuksen keuhkoissa kroonisessa beryllioosissa (Kreiss ym. 1993).

Vain osa altistuvista työntekijöistä herkistyy, mutta herkistymistä ei voida ennustaa etukäteen. Herkistymisen todentamiseen voidaan sen sijaan käyttää immunologista testiä (HSE 2011).

Krooninen berylliumsairaus (beryllioosi) on usein seurausta pitkäaikaisesta suhteellisen pienestä altistumisesta. Kyseessä on granulomaattinen keuhkosairaus, jonka latenssiaika on kuukausista vuosiin. Sairaus alkaa herkistymisenä ja kehittyy ajan myötä krooniseksi. Jopa berylliumia käyttävien tehdaslaitosten lähellä asuvilla on kuvattu beryllioosia (Eisenbud ym. 1949; Hardy 1962).

Suomessa on tiettävästi kuvattu yksi beryllioositapaus (Saxen ja Pihkala 1978).

Tuoreissa julkaisuissa on selvitetty berylliumin tuotantolaitoksessa havaittujen kroonisen berylliumsairauden ja herkistymistapauksien korrelaatiota berylliumille altistumiseen alle kuusi vuotta tehtaassa töissä olleiden henkilöiden osalta (Virji ym. 2012, Park ym. 2012, Schuler ym. 2012). Tutkimuksessa seurattiin 264:ää < 6 vuotta berylliumtehtaassa töissä ollutta henkilöä. 26 työntekijällä todettiin herkistyminen berylliumille, ja heistä kuusi sai myös kroonisen berylliumsairauden diagnoosin. Henkilökohtaiset altistumistasot arvioitiin laatimalla matriisi työtehtävistä ja historiallisista ilmapitoisuusmittaustiedoista (Virji ym. 2012). Alhaisin keskimääräinen kokonaisilmapitoisuus, jolle herkistyneet henkilöt arvioitiin altistuneen, oli $0,09 \mu\text{g Be}/\text{m}^3$ (kaksi herkistynyttä). Vastaavasti arvioitu alhaisin keskimääräinen pitoisuus, jolle krooniseen berylliumsairauteen sairastunut työntekijä oli altistunut, oli $0,20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Altistumisen ja herkistymisen välillä nähtiin positiivinen korrelaatio sekä kokonaisilmapitoisuuden että alveolijakeen osalta. (Schuler ym. 2012).

Kelleher ym. (2001) ja Madl ym. (2007) selvitykset osoittivat, että 10 berylliumille herkistynyttä työntekijää 27 herkistyneen joukosta, oli työssään berylliumin työstössä altistunut $0,09\text{-}0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ keskiarvotetuille elinaikaisille pitoisuuksille. Mediaanipitoisuuksia seurattaessa, herkistyneiden ($n=27$) altistumistasot olivat vastaavasti 7 herkistynyttä elinaikaisessa mediaanipitoisuudessa $0,03\text{-}0,10 \text{ mg}/\text{m}^3$ ja 8 herkistynyttä $0,11\text{-}0,20 \text{ mg}/\text{m}^3$ -pitoisuudessa. Madl ym. (2007) totesivat, että pitämällä altistustasot alle $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 95 % ajasta voidaan välttyä herkistymisiltä ja krooniselta berylliumsairaudelta.

Schuler ym. (2005) ovat saaneet viitteitä siitä, että lyhytkestoisilla berylliumaltistuspiikeillä olisi herkistymistä edesauttava vaikutus. Tämä puoltaa lyhytaikaisenkin HTP-arvon asettamista.

On viitteitä siitä, että ihmisten ihon kautta tapahtuva altistuminen etenkin liukoisille berylliumyhdisteille aiheuttaisi herkistymistä, ihottumaa ja muita iho-oireita (Curtis 1951, Haberman ym. 1993, Nordberg ym. 2007) ja on esitetty, että ihoaltistumisen minimoimisella on merkittävä vaikutus herkistymisen ehkäisyssä (Day ym. 2006, Cummings ym. 2007).

Eläinkokeiden havainnot

Berylliumin riskinarvioinnin kannalta relevantteja ovat ne eläinkokeet, joissa on selvitetty sen syöpävaarallisuutta. Kroonisen berylliumsairauden selvittämiseen nykyiset eläinmallit eivät sovi. Eläinkokeissa on havaittu keuhkosityövän ilmaantumisen kasvu altistettaessa rottia, hiiriä ja apinoita berylliumille tai sen yhdisteille hengitysilmassa tai intratrakeaalisesti (laittamalla altiste keuhkoputkiin). Be-metalli, -karbonaatti, -oksidi, -fosfaatti ja -silikaatti sekä sinkkiberylliumsilikaatti ovat aiheuttaneet luusyöpää (osteosarkooma) suoneen ruiskutettuna ja/tai luuhun asettamalla. (IARC 2012; Finch ym. 1996).

Testattaessa berylliummetallin toksisuutta standardimenetelmillä, ei ole havaittu minikäänlaisia viitteitä siitä, että se olisi silmiä tai ihoa ärsyttävä, ihoa herkistävä tai akuutisti myrkyllinen suun kautta annosteltuna (Strupp 2011). Nämä tulokset eivät ole linjassa berylliumin yhdenmukaistetun CLP-luokituksen kanssa, jossa berylliumilla ja sen kaikilla yhdisteillä on sama luokitus liukoisuudesta riippumatta (EY 2008).

HTP-arvon perusteet

Berylliumin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä vaikutuksena voidaan pitää sen herkistävyttä. Kroonisen berylliumsairauden kehittyminen taas edellyttää herkistymistä. Jo 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pitoisuuden on katsottu aiheuttaneen herkistymistä berylliumille.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että berylliumin haittoja voidaan vähentää asettamalla berylliumille ja sen yhdisteille kahdeksan tunnin HTP-arvoksi 0,1 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ hengittyvälle jakeelle. Koska lyhytaikaiset altistumishuiput näyttävät edistävän herkistymistä, esitetään 15 minuutin HTP-arvoksi 0,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Berylliumin yhdisteiden imeytymisen ihon kautta katsotaan olevan merkittävää, joten myös *iho*-huomautus on tarpeen.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

| Asettaja | Vuosi | Vertailuaika | | | | Huomautus |
|--------------------|-------|--------------|-------------------|---------------|-------------------|--|
| | | 8 h ppm | mg/m ³ | 15 min ppm | mg/m ³ | |
| Suomi | 2011 | - | 0,001 | - | - | - |
| Ruotsi | 2011 | - | 0,002 | - | - | - |
| Norja | 2011 | - | 0,001 | - | - | - |
| Tanska | 2007 | - | 0,001 | - | 0,002 | - |
| Itävalta | | | 0,002 | | 0,008 | |
| Saksa | 2012 | - | - | - | - | - |
| Iso-Britannia | 2007 | - | 0,002 | - | - | - |
| Espanja | | - | 0,0002 | | | hengittyvä jae, her- kistävä |
| Puola | | | 0,0002 | | | |
| USA (ACGIH) | 2012 | - | 0,00005 | - | - | hengittyvä jae, iho |
| USA (NIOSH) | | | 0,0005 | | 0,0005 | kattoarvo |
| Kanada (Quebec) | | | 0,00015 | | | |
| EU | 2009 | - | - | - | - | - |
| Ehdotus, Suomi | 2014 | - | 0,0001 | - | 0,0004 | iho (liukoiset berylliumyh- disteet) |

Viitteet

- ATSDR (2002). "Toxicological Profile for Beryllium. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=185&tid=33>
- Boffetta, P., J. P. Fryzek, ym. (2012). "Occupational exposure to beryllium and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence". *Crit Rev Toxicol* **42**(2): 107-118.
- Cummings, K. J., D. C. Deubner, ym. (2007). "Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers". *Occup Environ Med* **64**: 134-140.
- Curtis, G. H. (1951). "Cutaneous hypersensitivity due to beryllium; a study of thirteen cases." *AMA Arch Derm Syphilol* **64**(4): 470-82.
- Day, G. A., A. B. Stefanik, ym. (2006). "Beryllium exposure: dermal and immunological considerations". *Int Arch Environ Health* **79**: 161-164.
- Eisenbud, M., R. C. Wanta, ym. (1949). "Nonoccupational berylliosis." *Ind Hyg Toxicol* **31**: 282-294.
- EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.
- Finch, G. L., M. D. Hoover, ym. (1996). "Animal models of beryllium-induced lung disease." *Environ Health Perspect* **104 Suppl 5**: 973-9.
- Hardy, H. (1962). "Beryllium Case Registry progress report: 1962." *Arch Environ Health* **5**: 265-268.
- HSE (2011). "Beryllium. A review of the health effects and the evidence for screening or surveillance in workers exposed to beryllium". Health and Safety Laboratory, Health and Safety Executive. <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr873.pdf>
- IARC (1993). "IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58. Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry." 41-117.
- IARC (2012). "IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C. A review of human carcinogens: Arsenic, metals, fibres and dusts." 95-120.
- Kelleher, P. C., J. W. Martyny, ym. (2001). "Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant." *J Occup Environ Med* **43**(3): 238-49.
- Kreiss, K., M. M. Mroz, ym. (1993). "Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers." *Am Rev Respir Dis* **148**(4 Pt 1): 985-91.
- Leonard, A. ja R. Lauwerys (1987). "Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of beryllium." *Mutat Res* **186**(1): 35-42.
- Madl, A. K., K. Unice, ym. (2007). "Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease among workers in a beryllium metal machining plant." *J Occup Environ Hyg* **4**(6): 448-66.
- NIOSH (2008). "Draft NIOSH Alert - Preventing chronic beryllium disease and beryllium sensitization. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). http://www.cdc.gov/niosh/review/public/120/pdfs/Beryllium_alert_29January2008.pdf."
- Nordberg, G. F., B. A. Fowler, ym. (Ed.) (2007). "Handbook on the toxicology of metals. Third edition". Elsevier, Amsterdam.
- NRC (2007). "Health Effects of Beryllium Exposure: A Literature Review. Committee on Beryllium Alloy Exposures, Committee on Toxicology, National Research Council. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12007>"
- Park, J.Y., M.A. Virji, ym. (2012). "Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 2: validation of historical exposures". *Scand J Work Environ Health* **38**(3):259-269.

- Saalo, A., A. Soosaar, ym. (2011). "ASA 2009. Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa." Helsinki, Työterveyslaitos.
http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2009.pdf
- Saxen, L. ja M. Pihkala (1978). "Inhalaatioberyllioosi." *Duodecim* **4**: 504-508.
- Schuler, C. R., M. S. Kent, ym. (2005). "Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility." *American Journal of Industrial Medicine* **47**(3): 195-205.
- Schuler, C.R., M.A. Virji, ym. (2012). "Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 3: exposure-response among short-term workers". *Scand J Work Environ Health* **38**(3): 270-281.
- Strupp, C. (2011). "Beryllium metal I. Experimental results on acute oral toxicity, local skin and eye effects, and genotoxicity". *Ann Occup Hyg* **55**(1); 30-42.
- Tinkle, S. S., J. M. Antonini, ym. (2003). "Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease." *Environ Health Perspect* **111**(9): 1202-8.
- Virji, M.A., J.Y. Park, ym. (2012). Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 1: historical exposure reconstruction. *Scand J Work Environ Health* **38**(3): 247-258.