



Suomen
Syöpärekisteri

Syöpätautiin tilastollinen ja
epidemiologinen tutkimuslaitos

Työterveyslaitos | Arbetshälsainstitutet
Finnish Institute of Occupational Health



Syöpäjärjestöt



Työsuojelurahasto

Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

LYIJYN SYÖPÄVAARA

Työsuojelurahasto, Hanke 113246

Loppuraportti

Ahti Anttila, Sanni Uuksulainen, Matti Rantanen, Eero Pukkala, Markku Sallmén

Suomen Syöpärekisteri, Helsinki (AA, MR, EP)

Työterveyslaitos, Helsinki (SU, MS)

SUOMEN SYÖPÄYHDISTYS

SUOMEN SYÖPÄREKISTERI

HELSINKI

2017

Työsuojelurahasto on osallistunut hankkeen rahoittamiseen.

Painopaikka ja –aika: Grano Oy, Helsinki 2017

Julkaisijan nimi ja yhteystiedot: Suomen Syöpärekisteri / Suomen Syöpäyhdistys,
Unioninkatu 22, 00130 HELSINKI

ISBN 978-952-5815-29-0 (pdf)

ISBN 978-952-5815-28-3 (painettu)

Tiivistelmä

Aiemmissa tutkimuksissa lyijylle altistuneilla työntekijöillä on havaittu suurentunut riski keuhko-, munuais- ja hermostokasvaimille, joskin tulokset ovat vaihdelleet eri tutkimuksissa. Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC on arvioinut epäorgaanisen lyijyn ja sen yhdisteiden olevan ihmiselle todennäköisesti syöpää aiheuttavia (probably carcinogenic to humans, Group 2A) ja epidemiologisista tutkimuksista saatua näyttöä ihmisellä rajallisena (limited evidence to humans). Suomessa lyijytyöntekijöiden syöpäriskejä on tutkittu Työterveyslaitoksessa kerätyn noin 20 700 työntekijää käsittävän veren lyijymittausaineiston avulla. Tulokset olivat keskeisiä IARC:n tekemässä lyijyn syöpävaarallisuuden arvioinnissa. Aineistoon sisältyvä yksilökohtainen altistumistieto on ainutlaatuista työperäisen syövän tutkimuksissa. Tapausmäärä jäi joidenkin syöpien osalta kuitenkin pieneksi melko lyhyen seuranta-ajan vuoksi.

Suomessa altistutaan monilla aloilla edelleen lyijylle, vaikka altistuneiden työntekijöiden määrä onkin vähentynyt viime vuosikymmeninä työmenetelmiä, raaka-aineita ja prosesseja muuttamalla; eräiden perinteisten lyijytyöalojen työpaikkojen siirryttyä muihin maihin ja ympäristöperäisen lyijylle altistumisen vähennettyä merkittävästi. Työsuojelun kannalta on merkittävää, että suurentunutta syöpäriskeä on raportoitu nykyisiä raja-arvoja selvästi pienemmillä altistumistasoilla.

Tutkimuksen pääasiallisena tavoitteena on selvittää lyijylle altistuneiden työntekijöiden syöpä- ja kuolleisuusriskit. Erityisesti tarkastellaan aiempien tutkimusten perusteella esille tulleita riskejä, mutta myös muut syöpätaudit sekä eräiden muiden kroonisten sairauksien aiheuttama kuolleisuus sisältyvät tarkasteluun. Muista kuolemansyistä, kuin syöpäkuolemat, kiinnostuksen kohteena ovat erityisesti kroonisen munuaissairauden, keuhkohtaumataudin (COPD), sekä sydän- ja verenkiertoelinten sairauksien aiheuttamat kuolemat. Tutkimus osallistuu kansainväliseen lyijyn kuolleisuus- ja syöpäriskejä arvioivaan yhteishankkeeseen.

Suomalaisessa aineistossa pyritään arvioimaan altistumisen keston ja mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta syöpäriskeihin ammatti- ja työhistoriatietojen sekä FINJEM työaltistematriisiin avulla. Muiden työaltisteiden osalta arviot perustuvat väestölaskentojen ammattitietoihin ja niistä laadittuihin FINJEM arvioihin. FINJEM-matriisia kehitetään siten, että arvioita tuotetaan altistumishistorioista vuosien 1970-2009 väestölaskentojen avulla. Lyijyaltistumisen kestoa arvioidaan lyijymittaus- ja työhistorian avulla. Tätä varten aineistolle on kerätty tiedot myös Eläketurvakeskuksen ansaintajaksoista (työsuhteista).

Suomen lopullinen tutkimusaineisto käsittää 20,729 työntekijää, joilta Työterveyslaitos on tehnyt veren lyijymäärityksiä työperäisestä altistumisesta vuosina 1973-1983. Aineisto käsittää 2 408 naista ja 18 321 miestä, ja aineistossa on keskimäärin kolme mittausta per henkilö. Noin 11% korkeimmista henkilökohtaisista tuloksista ylitti rajan 1,9 $\mu\text{mol/L}$ ja vastaavasti noin 16%:lla tulokset olivat pienemmät kuin 0,5 $\mu\text{mol/L}$ – joka vastasi mittauksen aikakautena suunnilleen koko Suomen väestön keskimääräistä altistumistasoa. Arvioimme syöpä- ja kuolleisuusriskejä seuraamalla tutkimusaineiston henkilöitä väestö-, syöpä- ja kuolemansyrekisterien avulla. Suomen syöpäilmaantuvuustutkimuksessa henkilön seuranta aloitettiin viimeisestä

henkilökohtaisesta mittauspäivämäärästä ja seuranta lopetettiin ulkomaille muuttoon, kuolemaan tai 31.12.2014. Kansainvälisessä yhteishankkeessa seuranta käynnistyi kunkin ensimmäisestä mittauksesta, ja ulottui väestö- ja kuolemansyrekisterin avulla vastaavasti enintään vuoden 2013 loppuun. Suomen aineistossa mukana oli 4345 syöpätapausta ja 644 842 henkilövuotta. Kansainväliseen yhteistutkimukseen sisällytettiin Suomen, USA:n ja Yhdistyneen Kuningaskunnan aineistot ja siihen sisältyi yhteensä 88 187 henkilön tiedot. Kuolemia tässä osatutkimuksessa havaittiin 14 107 ja henkilöaikaa seurannassa oli noin 1,7 miljoonaa henkilövuotta. Riskejä laskettiin vertailemalla tutkimusaineiston seurantatietoja vastaavan ikäisen kokonaisväestön odotusarvojen kanssa (ulkoinen vertailu), sekä kohortin sisäisinä vertailuina altistumistasoittain Coxin regressiomallien avulla. Sisäisissä vertailuissa tulokset myös vakioitiin vuoden 1975 väestölaskennan sosioekonomisen aseman mukaan.

Tämän tutkimuksen mukaan työperäinen altistuminen lyijylle suurentaa työntekijöiden syöpäilmaantuvuutta ja kuolleisuutta. Erityisesti keuhko-, keskushermosto- ja imu- ja vertamuodostavien kudosten syöpien riski oli suurentunut, samoin kokonaissyöpäriski. Suurentunut syöpäriski liittyi melko pitkään lyijylle altistaneisiin työsuhteisiin, ja vaikka tehtyjen selvitysten mukaan altistuminen myös muille työaltisteille oli varsin yleistä, tutkimuksessa käsitellyt mahdolliset sekoittavat työaltisteet eivät selittäneet lyijyn riskejä. Lyijyn riskit kyseisten syöpien osalta tulivat esille selvästi nykyisiä työperäisen altistumisen toimenpiderajoja pienemmissäkin lyijypitoisuuksissa, ja syöpäriski suureni jonkin verran kaikilla veren lyijyn tasoilla aina siirryttäessä korkeammalle altistumistasolle; ts. aineistossa ei ollut varsinaista kynnyсарvoa esimerkiksi korkeimpiin pitoisuuksiin liittyen.

Viitteitä saatiin myös ruuansulatuselinten (erityisesti ruokatorven) syöpien, ihon ei-melanooman, Hodgkinin lymfooman sekä myeloproliferatiivisten kasvainten riskeistä lyijylle altistuneilla, joskaan aiemmissä tutkimuksissa ei ole raportoitu suurentunutta riskiä näihin syöpiin ja näitten osalta tarvitaan tutkimuksia myös muissa työntekijäaineistoissa. Esimerkiksi ihosyöpien osalta riski ei myöskään liittynyt suhteellisen pitkään työsuhteisiin. Aiemmissä tutkimuksissa lyijytyöntekijöillä on raportoitu suurentunutta riskiä keuhko- sekä aivo- ja keskushermostosyöpien osalta, joten tutkimuksen tulokset osaltaan vahvistavat näyttöä näitten syöpien vaarasta. Toisaalta lyijylle altistuminen ei suurentanut eräiden muiden, aiempien tutkimusten perusteella valittujen syöpien, kuten maha- ja munuaissyöpien, riskiä. Kansainvälisessä yhteistutkimuksessa selvitettiin lisäksi syöpäkuolleisuutta sekä kuolleisuutta eräisiin muihin yleisiin kroonisiin sairauksiin. Yhteistutkimuksen mukaan lyijy suurensi kokonaiskuolleisuuden ohella keuhkosyövän, keuhkohtaumataudin, iskeemisen sydänsairauden sekä aivohalvauksen aiheuttamaa kuolleisuutta ja tutkimuksessa saatiin viitteitä myös aivosyöpäkuolleisuutta suurentavasta vaikutuksesta.

Tutkimuksen tulokset tukevat lyijyn syöpävaarasta aiemmin saatuja tuloksia. Lyijy suurensi erityisesti keuhko-, sekä aivo- ja keskushermostosyöpien riskejä jo suhteellisen pienillä pitoisuuksilla eikä riskissä tullut esille selviä lyijytasoon liittyviä kynnyсарvoja. Syöpävaara aiheuttaa haasteita altistumisen torjunnalle, koska myös melko pieniin, selvästi nykyisiä raja-arvoja pienempiin pitoisuuksiin tulee kiinnittää huomiota. Tutkimus toi esille kiinnostavia uusia

yhteyksiä myös eräiden muiden syöpätautien osalta. Kansainvälisessä tutkimusosiossa saatiin merkittäviä tuloksia lyijylle altistumisen yhteyksistä keuhkohtaumataudin, iskeemisten sydänsairauksien ja aivoverenkierron sairauksien aiheuttamaan kuolleisuusriskiin.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	1
Lyhenteet	6
Luettelo kuvista	7
Luettelo taulukoista	8
1. JOHDANTO	9
2. HANKKEEN TAVOITTEET	11
3. AINEISTOT JA MENETELMÄT	12
3.1. Tutkimusaineistot	12
3.1.1. Lyijyaineiston yhdistäminen muihin tietovarantoihin	13
3.2. Altistumisen arviointi	15
3.2.1. Mittaus- ja Eläketurvakeskuksen tietojen käyttö	15
3.2.2. FINJEM työ-altistematriisi	16
3.2.3. FINJEM-työaltistematriisin kehittäminen hanketta varten	16
3.3. Yksilöllisten veren lyijymittausten ja FINJEM:in lyijyn altistumisarvioiden vertailu tutkimusaineistossa	20
3.3.1. Vertailun havainnot	20
3.3.2. Vertailun pohdintaa	21
3.3.3. Vertailun päätelmät	22
3.4. Syöpäilmaantuvuus- ja kuolleisuusseurannat	22
3.4.1. Biostatistiset analyysit	22
3.5. Tutkimuksen toteuttaminen	24
3.5.1. Eettiset kysymykset	24
3.5.2. Tutkijaryhmä ja laitosten yhteistyö ja vastuut	27
3.5.3. Toteutusaikataulut	27
4. TULOKSET	29
4.1. Vertailu Suomen väestön sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen	29
4.2. Kohortin sisäinen vertailu	38
4.3. Kansainvälinen yhteistutkimus	39
5. POHDINTA JA PÄÄTELMÄT	42
5.1. Vertailu aiempiin tutkimuksiin	43

5.2. Johtopäätökset	46
6. TULOSTEN HYÖDYNNETTÄVYYS	47
7. YHTEENVETO.....	48
Kirjallisuus	50

Lyhenteet

µmol/L	Veren lyijypitoisuuden molaarinen yksikkö. 1 µmol/L vastaa grammayksikössä pitoisuutta 20,72 µg/dL.
COPD	Krooninen keuhkohtaumatauti.
FINJEM	Suomen työ-altiste-matriisi ('Finnish National Job-Exposure Matrix').
NOCCA	Yhteispohjoismainen ammattikohtaisia syöpäriskejä selvittävä tutkimushanke ('Nordic Occupational Cancer Study').
INTEROCC	Kansainvälinen tutkimus työntekijöiden vaikutuksista aivosyöpäriskiin ('INTEROCC-Occupational Exposures And Brain Cancer'). Työntekijöiden vaikutuksia selvitetään tässä hankkeessa työ-altiste-matriisien avulla.
VAL80	Tilastokeskuksen ammattiluokitus, käytössä vuoden 1990 väestölaskennassa.
F-ISCO88	Tilastokeskuksen laatima ammattiluokitus 2001, käytössä vuosien 1995-2009 väestölaskennoissa.
LCF	Tilastokeskuksen väestölaskentojen pitkittäisaineiston ammattiluokitus, käytössä vuosien 1970, 1975, 1980 ja 1985 väestölaskennoissa.
SIR	Vakioitu ilmaantuvuussuhde ('Standardised Incidence Ratio').
95% lv	95 prosentin luottamusväli.
SMR	Vakioitu kuolleisuussuhde ('Standardised Mortality Ratio').
HR	Riskisuhde, riskitiheyksien suhde ('Hazard Ratio').

Luettelo kuvista

Kuva 1. Henkilön korkeimman veren lyijypitoisuuden jakauma	12
Kuva 2. Henkilön keskimääräisen lyijypitoisuuden jakauma	13
Kuva 3. Lyijyn syöpävaara -hankkeen tietolähteet	14
Kuva 4. Tilastokeskuksen väestölaskennan 1980 (VAL80) ja FINJEM luokituksen sekä Pitkittäisaineiston ammattiluokituksen (LCF) ja FINJEM luokituksen väliset konversiot	17
Kuva 5. F-ISCO88 luokituksen ja FINJEM luokituksen välinen konversio	19
Kuva 6. Lyijylle ja sekoittaville tekijöille mahdollisesti altistuneiden henkilöiden lukumäärä lyijykohortissa 1970-2009. Lukumäärät laskettu väestölaskentojen ammattitietojen ja FINJEM matriisin avulla	25
Kuva 7. Lyijyn ja eräiden sekoittavien työaltisteiden altistumisen yleisyys lyijykohortin henkilöillä altistavissa ammateissa vuosina 1970-2009. Yleisyys laskettu väestölaskentojen ammattitietojen ja FINJEM matriisin arvioiden perusteella	26

Luettelo taulukoista

Taulukko 1. Tutkimuksessa käytettyjen väestölaskentojen (n=9), ammattiluokitusten (n=3) ja FINJEM-jaksojen (n=7) vastaavuus.....	18
Taulukko 2. Suomen osatutkimuksen aineistot	23
Taulukko 3. Kansainvälisen osatutkimuksen aineistot	23
Taulukko 4. Kokonaissyövän vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) aineistossa väestöön verrattuna ..	29
Taulukko 5. Vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) aineistossa väestöön verrattuna.....	30
Taulukko 6. Syöpätyyppikohtainen vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) koko aineistossa väestöön verrattuna	31
Taulukko 7. Syöpätyyppikohtainen vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) mittaustasoittain väestöön verrattuna, sekä lyijyaltistumistason trenditestin p-arvo, koko seuranta-aika	32
Taulukko 8. Syöpätyyppikohtainen vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) mittaustasoittain väestöön verrattuna, seuranta 20 vuotta tai enemmän henkilön viimeisestä mittauksesta	34
Taulukko 9. Aineiston sisäinen vertailu koko mittausaineistossa sekä mitatun työsuhteen keston mukaan. Kaikkiaan 16351 henkilöllä mitatun työsuhteen kesto oli vähintään yhden vuoden ja 13102 henkilöllä vähintään viisi vuotta. Coxin regressio, tulokset vakioitu iän, sukupuolen, viimeisen mittauksen vuoden, sekä vuoden 1975 sosioekonomisen aseman mukaan. Trenditestin p-arvo laskettu henkilökohtaisten lyijytulosten keskiarvon luonnollisen logaritmin perusteella.....	36
Taulukko 10. Aineiston sisäinen vertailu koko mittausaineistossa sekä mitatun työsuhteen keston mukaan. Coxin regressio, tulokset vakioitu iän, sukupuolen, viimeisen mittauksen vuoden, vuoden 1975 sosioekonomisen aseman sekä mahdollisten sekoittavien työaltisteiden mukaan.....	39
Taulukko 11. Aineiston sisäinen vertailu koko mittausaineistossa sekä mitatun työsuhteen keston mukaan. Coxin regressio, tulokset vakioitu iän, sukupuolen, viimeisen mittauksen vuoden, vuoden 1975 sosioekonomisen aseman; sekä kaikilla erillisillä FINJEM-altisteilla.....	40
Taulukko 12. Kansainvälisessä aineistossa tutkittujen kuolemansyiden riskit korkeimman henkilökohtaisen lyijytuloksen mukaan (Coxin regressioanalyysit, Steenland ym. 2017)	41

1. JOHDANTO

Lyijylle altistuneilla työntekijöillä on havaittu suurentunut riski keuhko-, munuais- ja hermostokasvaimille, joskin tulokset ovat vaihdelleet eri tutkimuksissa (IARC 2006). Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC arvioi v. 2004–2006 epäorgaanisen lyijyn ja sen yhdisteiden olevan ihmiselle todennäköisesti syöpää aiheuttavia (probably carcinogenic to humans, Group 2A). Koe-eläinnäyttöä pidettiin riittävänä (sufficient evidence in experimental animals) ja epidemiologisista tutkimuksista saatua näyttöä ihmisellä rajallisena (limited evidence to humans, IARC 2006). Suurentuneita riskejä on raportoitu nykyisiä raja-arvoja selvästi pienemmillä tasoilla. Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on myös selvittänyt yhteistyössä Yhdysvaltain Kansallisen työterveyslaitoksen (NIOSH) ja Kansallisen syöpäinstituutin (NCI) kanssa lyijyaltistumisen syöpävaikutuksia koskevan tiedon puutteita. Selvityksen perusteella laitokset suosittelivat tutkimuksia käyttäen luotettavia, yksilökohtaisia tietoja lyijyaltistumisesta (Ward ym. 2010). Tutkimuksiin tulee selvittää, onko lyijyn syöpävaaraa huomattavasti nykyisiä työperäisen altistumisen raja-arvoja matalammilla tasoilla. Mikäli syöpävaarallisuus voidaan vahvistaa, tuloksilla on huomattava merkitys raja-arvojen määrittämiselle ja korvaavien teknologioiden käyttöönotolle Suomessa ja kansainvälisesti.

Suomessa julkaistiin jo 1990-luvun puolivälissä lyijyn syöpäriskejä koskevat tutkimustulokset, jotka perustuivat Työterveyslaitoksessa kerätyn noin 20 700 työntekijää käsittävän veren lyijymittausaineiston seurantaan (Anttila 1994, Anttila ym. 1995 ja 1996). Nämä tulokset olivat keskeisiä IARC:n tekemässä lyijyn syöpävaarallisuuden arvioinnissa (IARC 2006). Aineistoon sisältyvä yksilökohtainen altistumistieto on ainutlaatuista työperäisen syövän tutkimuksissa (Ward ym. 2010). Tutkimuksen seurantatieto syöpärekisteritietokannoista oli myös poikkeuksellisen luotettavaa. Huolimatta mittausaineiston suuresta koosta, tapausmäärä jäi muutamien syöpien osalta kuitenkin pieneksi melko lyhyen seuranta-ajan vuoksi.

Vuonna 2014 julkaistiin ensimmäinen raportti vastaavanlaisesta, noin 70 000 työntekijää käsittävästä amerikkalaisesta veren lyijymittausaineiston kuolleisuusseurantatutkimuksesta (Chowdhury ym. 2014, Chowdhury ym. 2015). Veren lyijymääritysaineistojen seurantatutkimuksia on valmistumassa tai vastikään raportoitu myös Etelä-Koreasta (Kim ym. 2015, Min & Ahn, 2017), Englannista (McElvenny ym. 2015) ja Australiasta (Gwini ym. 2012). Kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen sekä USA:n, Yhdistyneen Kuningaskunnan ja Suomen tutkijoiden kesken on laadittu myös ensimmäinen kansainvälinen yhteistutkimus, jossa arvioitiin riskejä sekä syöpäkuolemien että joidenkin muiden kroonisten sairauksien aiheuttaman kuolleisuuden osalta (Steenland ym. 2017). Suunnitteilla on myös syöpäilmaantuvuuden seuranta näiden kolmen maan aineistoissa.

Suomessa altistutaan monilla aloilla edelleen lyijylle, vaikka altistuneiden työntekijöiden määrä onkin vähentynyt viime vuosikymmeninä työmenetelmiä, raaka-aineita ja prosesseja muuttamalla; eräiden perinteisten lyijytyöalojen työpaikkojen siirryttyä muihin maihin ja ympäristöperäisen

lyijylle altistumisen vähennettyä murto-osaan aiemmasta. Korkeita veren lyijypitoisuuksia, yli toimenpiderajan $1,4 \mu\text{mol/L}$, mitattiin vuonna 2012 hitsaus-, koneistus-, ja valimotyössä. Työssään altistumattomien viiteraja ($0,09 \mu\text{mol/L}$) ylittyi myös mm. amunnassa (esim. poliisit), asesevän työssä, asennus- ja mekaanikon työssä, elektroniikkatyössä, hionnassa ja hitsauksessa, huolto- ja kunnossapidossa, juotostyössä, jätteen ja saastuneen maan käsittelyssä ja siirrossa, kokoonpanossa, koneistuksessa, koneenkuljetuksessa, laboratoriotyössä, lasinpuhalluksessa, lyijytyössä, maanrakennustyössä, muottien valussa, muurauksessa, ongelmajätteen käsittelyssä, painotyössä, peltisevän työssä, pinnoituksessa ja pintakäsittelyssä, polttoleikkauksessa, purkutyössä, putkiasennuksessa, rakennus- ja purkutyössä, rikasteen käsittelyssä, sahauksessa, siivouksessa, sinkityksessä, tuhkan poistossa, valimotyössä (sorvarit, sulattajat, valajat, muut työntekijät) sekä työnjohtotehtävissä (Biologinen monitorointi vuositilasto 2012). Merkittävää altistumista voi tapahtua muissakin töissä, joista mittaustietoja ei ole saatavilla.

Lyijyn työperäisen altistumisen raja-arvo terveystarkastuksille on $1,9 \mu\text{mol/L}$ ja lyijyvapaalle siirtymisen velvoittava raja-arvo $2,4 \mu\text{mol/L}$ (Vnp 1154/1993). Sosiaali- ja terveysministeriön asettama toimenpideraja on $1,4 \mu\text{mol/L}$ (STM Asetus 1214/2016). Työssään altistumattomien viiteraja on laskettu arvoon $0,09 \mu\text{mol/L}$. Monissa muissa maissa vastaavat raja-arvot ovat paljon korkeampia, myös EU:ssa.

Eri puolilla maailmaa, myös Euroopassa, on altistuminen edelleen merkittävä ongelma. Mm. 15 Euroopan Unionin maassa noin 1,5 miljoonan työntekijän on arvioitu altistuneen työssään lyijylle 1990-luvun lopulla (Kauppinen ym., 2000). Laajamittaisessa käytössä on edelleen monia lyijyä merkittävästi sisältäviä tuotteita, kuten auton akut, ja muut vastaavat lyijyä sisältävät metallituotteet. Eräissä työtehtävissä altistutaan vielä pitkään, kuten lyijytuotteiden romutuksessa, korjauksessa ja sulatuksessa. Mikäli lyijyn syöpävaaraa koskevat tulokset vahvistuvat, se lisää tarvetta siirtyä kokonaan turvallisempiin teknologioihin ja tuotteisiin laajalla säteellä.

2. HANKKEEN TAVOITTEET

Tutkimuksen pääasiallisena tavoitteena on selvittää lyijylle altistuneiden työntekijöiden syöpä- ja kuolleisuusriskit. Erityisesti tarkastellaan keuhko-, maha-, munuais- ja hermostosyöpien riskejä, mutta myös muut syöpätaudit sekä eräät krooniset sairaudet sisältyvät tarkasteluun. Muista kuolemansyistä kuin syöpäkuolemat kiinnostuksen kohteena ovat erityisesti kroonisen munuaissairauden, keuhkohtaumataudin (COPD), sekä sydän- ja verenkiertoelinten sairauksien – kuten iskeeminen sydänsairaus ja aivoverenkierron sairaudet – aiheuttamat kuolemat. Tutkimus osallistuu kansainväliseen lyijyn syöpäriskiä arvioivaan yhteishankkeeseen.

Lyijyn kansainvälisen syöpävaarallisuusarvioinnin yhteydessä on todettu tarve saada luotettavaa lisätietoa lyijyaltistumisen syöpäriskeistä erityisesti aineistoista, joissa altistumisen arviointi perustuu yksilölliseen veren lyijypitoisuuteen (IARC 2006; Ward 2010). Tässä tutkimuksessa käytetään tutkittavien veren lyijypitoisuusmittauksia, tutkimuksen seuranta-aika on aikaisempaa huomattavasti pidempi. Yhdistämällä eri maiden aineistot, voidaan analysoida tarkemmin syöpäkohtaisia riskejä ja tarkentaa aikaisempia tutkimustuloksia. Näiden varsin mittavien aineistojen avulla voidaan myös tutkia sellaisia syöpätyyppejä, joiden syöpäriskeistä ei aiemmissa tutkimuksissa ole saatu riittävään havaintomäärään perustuvia tietoja. Suomalaisessa tutkimuksessa pyritään lisäksi arvioimaan altistumisen keston ja mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta syöpäriskiin ammatti- ja työhistoriatietojen sekä FINJEM työaltistematriisin avulla. Muiden työaltisteiden osalta arviot perustuvat väestölaskentojen ammattitietoihin ja niistä laadittuihin FINJEM arvioihin. Lyijylle altistumisen kestoa arvioidaan lyijymittaus- ja työhistorian avulla. Tällöin mittausten avulla tehtyjä lyijyaltistumisarvioita voidaan ulottaa myös sellaisiin jaksoihin, joista mittauksia ei tehty.

Suurentunutta keuhko- ja hermostosyöpäriskiä on raportoitu pitkäkestoisessa altistumisessa suunnilleen tasolla 0,7 – 1,0 $\mu\text{mol/L}$ tai enemmän (Anttila 1994, Anttila ym. 1995 ja 1996) ja haasteena on saada riittävän luotettavasti selville altistumisen historiatietoja myös tällaisten melko matalien työperäisten altistumistasojen osalta. Aineisto antaa mahdollisuuden arvioida syöpävaaraa huomattavasti nykyisiä työperäisen altistumisen toimenpiderajoja matalammissa pitoisuuksissa. Mikäli syöpävaarallisuus voidaan varmistaa, odotetaan tuloksilla olevan huomattava merkitys raja-arvojen asettamisen ja torjuntatoimien kannalta sekä Suomessa että kansainvälisesti.

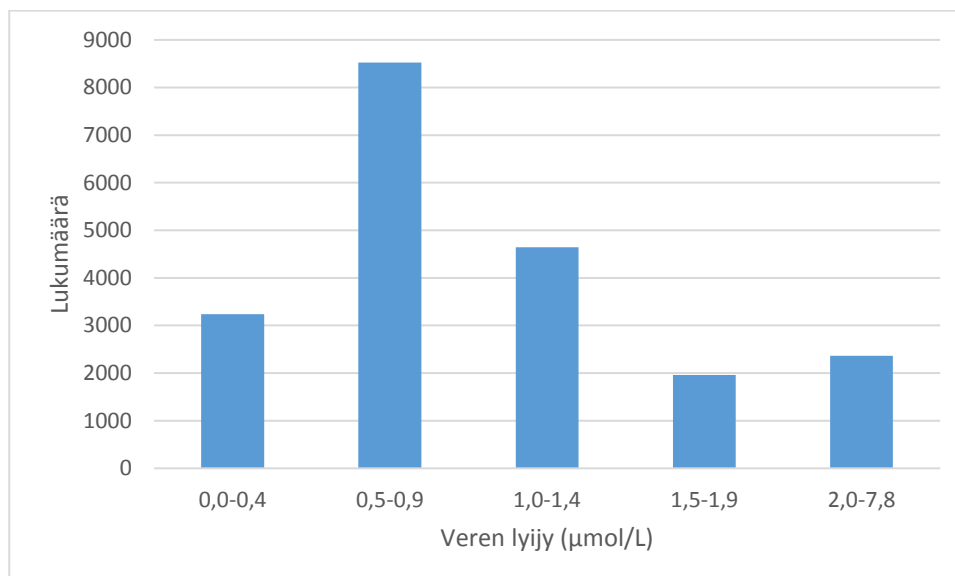
3. AINEISTOT JA MENETELMÄT

Työterveyslaitoksessa kerätty historialliseen kohorttipohjaiseen seurantatutkimukseen soveltuva altistumisen biomonitorointiaineisto käsittää noin 20 700 työntekijän veren lyijymittaukset vuosilta 1973–1983. Biomonitorointiaineistosta on tutkittu keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien esiintymistä ja raskauden viivästymistä mittausjakson aikaisista raskauksista (Taskinen 1988, Lindbohm ym. 1991; Sallmén ym. 1992, 1995, 2000a ja 2000b). Kahden sukupolven tutkimuksessa on seurattu lyijylle altistuneiden miesten jälkeläisten sairastuvuutta skitsofreniaan (Sallmén ym. 2016). Aiemmissä syöpätutkimuksissa on seurattu työntekijöiden kuolleisuutta ja syöpävaaraa 1990-luvun alkuun saakka. Tässä tutkimuksessa seurattiin työntekijöiden syöpäsairastuvuutta ja kuolleisuutta vuoden 2014 loppuun saakka. Henkilöiden altistumishistorioiden arvioimiseksi kerättiin tiedot työhistorioista Eläketurvakeskuksen tietokannoista ja ammattitiedot Tilastokeskuksen väestölaskentatiedoista.

3.1. Tutkimusaineistot

Tutkimusta varten poistettiin alkuperäisestä mittausaineistosta (N=63 700) mittaukset, joista ei saatu henkilötietoja, mittaus oli tehty alle 18- tai yli 65-vuotiaalle; tai mittaustiedoista ilmeni, että mittaus oli tehty muusta syystä kuin työperäisen altistumisen selvittämiseksi. Valintaehdot täyttäviä mittauksia oli 59 920 kaikkiaan 20 752 henkilöllä. Tutkimuksen kuluessa osoittautui 23 henkilön henkilötiedot virheellisiksi ja myös heidät suljettiin pois tutkimusaineistosta. Suomen lopullinen tutkimusaineisto käsitti siten 20 729 työntekijää. Aineistoon sisältyi 2 408 naista ja 18 321 miestä ja aineistossa oli henkilöä kohti keskimäärin kolme mittausta.

Kuva 1. Henkilön korkeimman veren lyijypitoisuuden jakauma

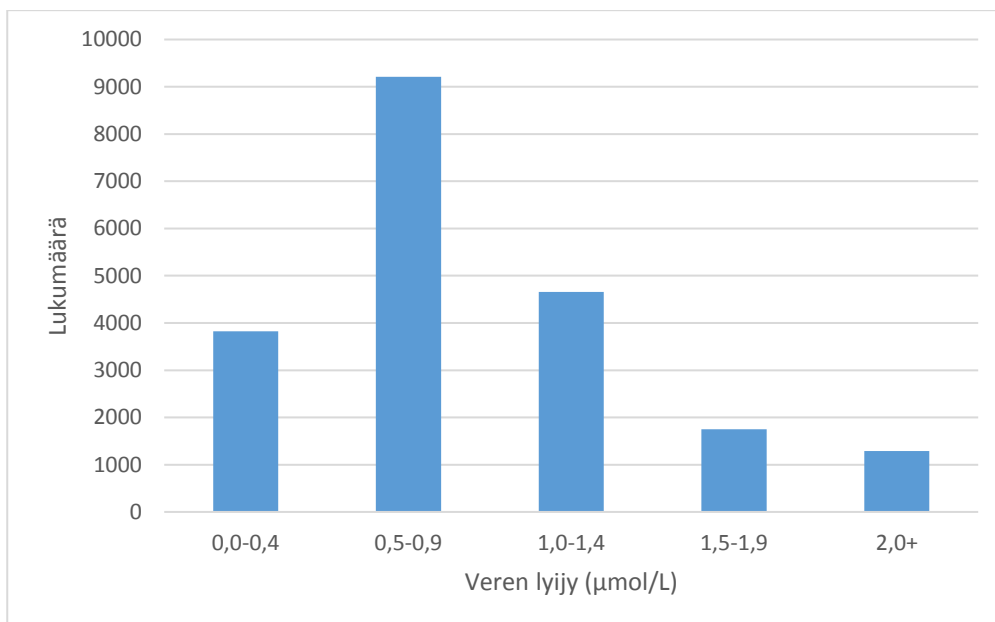


Kunkin henkilön korkeimman lyijytuloksen jakauma on esitetty kuvassa 1. Noin 11% korkeimmista henkilökohtaisista tuloksista ylitti rajan 1,9 $\mu\text{mol/L}$ ja vastaavasti noin 16%:lla tulokset olivat pienemmät kuin 0,5 $\mu\text{mol/L}$ – joka vastasi mittausten aikakautena suunnilleen koko Suomen väestön keskimääräistä altistumistasoa huomioiden sekä elinympäristöstä että työssä saatu kuorma. Syöpävaaraa koskevien tilastoanalyysien suunnittelua varten tuloksia laskettiin lisäksi kunkin henkilön keskimääräisen mittaustuloksen (kuva 2) sekä mitatun ajanjakson pituuden mukaan.

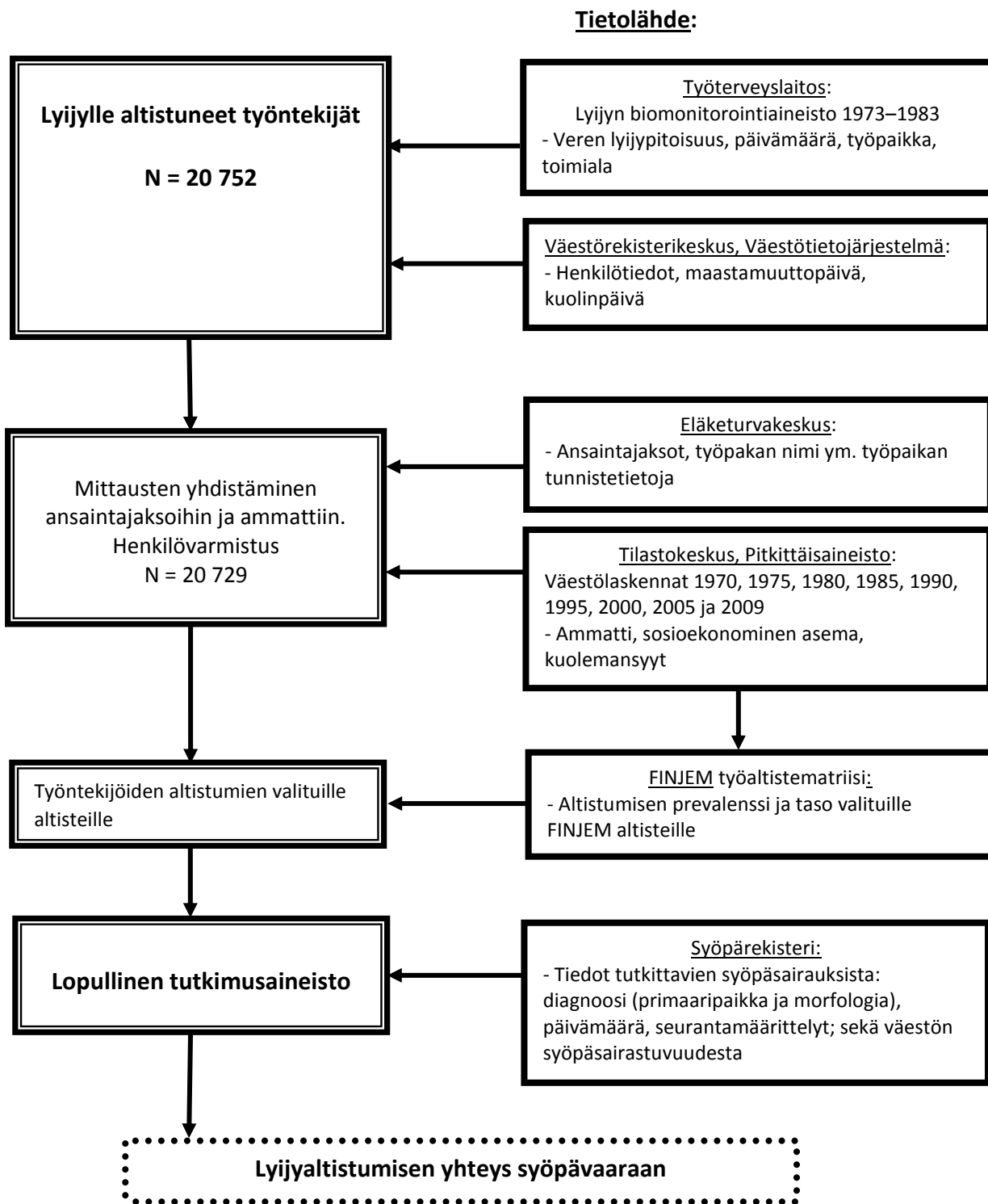
3.1.1. Lyijyaineiston yhdistäminen muihin tietovarantoihin

Lyijyaineiston henkilötunnuksen avulla yhdistettiin tutkimusaineistoon tietoja rekisterien ylläpitäjiltä (kuva 3). Väestörekisterikeskuksesta saatiin tiedot henkilötunnusten aktiivisuudesta sekä mahdollisesta maastamuutto- tai kuolinajasta. Eläketurvakeskuksesta poimittiin tiedot tutkittavien työpaikoista sekä työsuhteiden alku- ja loppupäivämääristä. Nämä tiedot olivat saatavilla vuodesta 1963 alkaen. Tilastokeskuksen väestölaskentatiedoista vuosilta 1970–2009 kerättiin tiedot henkilön ammatista, koulutuksesta ja sosioekonomisesta asemasta. Kaikkia kuolemansyitä koskevat tiedot saatiin Tilastokeskuksen Kuolemansyyrekisteristä (myös muut kuolemansyyt kuin syöpä) vuoden 2013 loppuun saakka. Syöpärekisteristä poimittiin syöpätapaus- ja syöpäkuolleisuustiedot vuoden 2014 loppuun saakka.

Kuva 2. Henkilön keskimääräisen lyijypitoisuuden jakauma



Kuva 3. Lyijyn syöpävaara -hankkeen tietolähteet



3.2. Altistumisen arviointi

Altistumisen arvioinnin keskeinen tehtävä oli arvioida tutkittavien altistumista lyijylle mahdollisimman monipuolisesti ja luotettavasti biomonitorointi- ja muiden tietojen varassa, sekä arvioida altistuminen muille sekoittaville työaltisteille. Työterveyslaitos hankki Tilastokeskuksesta luvat tutustua väestölaskentojen ammattitietoihin sekä tietoihin sosioekonomisesta asemasta vuosilta 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000 ja 2004–2009. Lisäksi Työterveyslaitos pyysi Eläketurvakeskuksesta tiedot tutkittavien ansaintajaksoista mitkä vastaavat työsuhteita. Veren lyijymittaustiedosto yhdistettiin näiden rekisterien kanssa hankkeen altistumisen arviointia varten. Lyijylle altistumisen historiaa arvioitiin henkilöiden mittaushistorioiden ja mittausten aikaisten työsuhdetietojen avulla. Lyijylle altistuminen arvioitiin työntekijän veren lyijymittausten avulla niissä työsuhteissa, joiden aikana biologinen altistumismittaus oli tehty. Muille ajanjaksoille arvioitiin altistuminen lyijylle ja muille työaltisteille Tilastokeskuksen ammattitietojen ja FINJEM työaltistematriisin avulla. Matriisissa on 311 ammatille arvioitu n. 80 työaltisteen altistumisen todennäköisyys ja altistumisen taso. Tämä ammattiryhmätasoinen työhygieeninen arviointimenettely yksilötason veren lyijymittaustiedon lisäksi on tehty vain Suomen osa-aineistoon kansallista tutkimusta varten.

Mahdollisiksi sekoittaviksi tai myötävaikuttaviksi työaltisteiksi valittiin aiemmassa, vuosina 1994–1996 julkaistussa Suomen tutkimuksessa saatujen havaintojen sekä IARC:n karsinogeenisuusarvioiden (luokat 1 tai 2A) perusteella seuraavat 22 kemiallista tekijää, joista on saatavilla tietoja FINJEM-työaltistematriisissa (sulkeissa vastaava FINJEM altistekoodi): asbesti (ASB), arseeni (AS), kadmium (CD), kromi (CR), nikkeli (NI), kvartsipöly (QUAR), alifaattiset ja alisykliset hiilivetyliuottimet (ALHC), aromaattiset hiilivetyliuottimet (ARHC), bentseeni (BENZ), tolueeni (TOLU), kloorihiilivetyliuottimet (CHC), metyleenikloridi (MCH), perkloorietylenei (PER), 1,1,1, -trikloorietaani (TCE), 1,1,2 -trikloorietylenei (TRI), muut liuottimet (OSOL), ympäristön tupakansavu (ETSW), bensiini (GASO, bentseenipitoisuutena), bensiinipakokaasut (GEEX, CO-arviona), dieselpakokaasut (DEEX, NO2-arviona), polysykliset aromaattiset hiilivedyt (PAH) ja bentso(a)pyreeni (BAP). FINJEM matriisiin on 2010 luvulla lisätty arvioita vuosille 1945-2015 mm. styreenistä (STYR) ja alveolipölystä (RESP) ja myös ne otettiin mukaan.

3.2.1. Mittaus- ja Eläketurvakeskuksen tietojen käyttö

Lyijyn monitorointiaineistoon perustuvassa analyysissä tietoina käytettiin monitorointityösuhteen alku- ja loppupäivämääriä, ensimmäistä ja viimeistä mittauspäivämääriä, mittausten lukumäärää, lyijyn mittaustulosten keskiarvoa, mediaania, minimiä ja maksimia sekä altistumisen kestoa ja ensimmäisestä ja viimeisestä altistumisesta kulunutta aikaa. Yksilöllinen lyijyn altistumishistoria voitiin arvioida mittaus- ja työsuhdetietojen perusteella 18 128 henkilölle (87,6%) aineiston 20 729 henkilöstä. Lyijylle altistumisen historian arviointimenetelmää voidaan pitää tältä osin hyvin onnistuneena. Työsuhdetietojen ja mittaustietojen osuvuutta laski osaltaan se, että Eläketurvakeskuksen tietokannoista ei ollut kaikkia julkisen sektorin työsuhteita. Lisäksi tutkittavilla saattoi olla useampia työsuhteita mittausten ajoilta eikä aina pystytty varmistamaan, mistä työsuhteesta mittaukset olivat.

3.2.2. FINJEM työ-altistematriisi

FINJEM matriisi on kolmidimensioinen altistumismatriisi, jossa altistuminen on määritetty ammattiryhmittäin (N=311) 80 altisteelle eri vuosijaksoina. Altisteista noin 50 on kemiallisia tekijöitä. Altistuminen on arvioitu sekä ammattiryhmän prevalenssina (P, yleisyys) että altistumistasona (L). Vuosijaksot ovat eripituisia eri altisteilla ja ulottuvat vuodesta 1945 vuoteen 2015.

FINJEM altistumisarviot on tehty ammattiluokitukselle, joka pohjautuu Tilastokeskuksen pitkittäisaineiston väestölaskennoissa (vuodet 1970–1985) käytettyyn ammattiluokitukseen. FINJEM ammattiluokitus eroaa pitkittäisaineiston luokituksesta vain muutamassa ammattiluokassa. Matriisia rakennettaessa määriteltiin kynnyksarvot arvion laittamiseksi matriisiin. Erityisesti lyijyn osalta: jos ajanjaksona 1945–95 ammattiryhmän prevalenssi ylitti 5 % ja samalla altistumisen vuosikeskiarvo oli vähintään 0,3 µmol/L, lisättiin arviot FINJEM matriisiin.

Lyijy on ainoa altiste, missä FINJEM altistumisarviot perustuvat biomonitorointituloksiin, mitkä ilmentävät kokoaikaista altistumista. Muissa kemiallisissa altisteissa, kuten tämän tutkimuksen sekoittavissa tekijöissäkin, arviot perustuvat yleensä ilmamittauspitoisuuksiin, jolloin lopullisessa altistumisen arvioinnissa on huomioitu altistumisaika sekä päivä- että vuositasolla. Mikäli asiantuntija arvioi altistavan työn osa-aikaiseksi tai kausiluonteiseksi, on lopullinen tasoarvio alkuperäinen arvio kerrottuna altistavan työajan osuudella.

FINJEM arviot ovat myös keskiarvoja, eikä matriisi ota huomioon altistumisen vaihtelua. Altistumien voi vaihdella samaa työtä tekevien työntekijöiden välillä mutta myös samalla työntekijällä päivittäin. FINJEM altistumisarvion luotettavuus on sitä parempi, mitä yhteneväisempiä on ammattiryhmän sisällä olevien työntekijöiden työtehtävät, ja mitä vähemmän ryhmän sisällä on altistumisen vaihtelua sekä mitä korkeampi altistumisen prevalenssi on.

FINJEM aineistoa ei ole pystytty validoimaan millään saatavilla olevalla altistumisdatalla, koska se koostuu useasta altisteesta ja ammatista sekä 10 vuosijaksoperiodista vuosille 1945–2009. Käyttökelpoisuutta on kuitenkin pystytty todentamaan tutkimuksessa, jossa FINJEM altistumistieto tunnetusta riskialtisteesta kvartsista yhdistettiin keuhkosityöpätautauksiin (Pukkala 2005). FINJEM arvioita on myös parannettu vuosien varrella esim. kansainvälisten NOCCA ja INTEROCC hankkeiden tulosten perusteella.

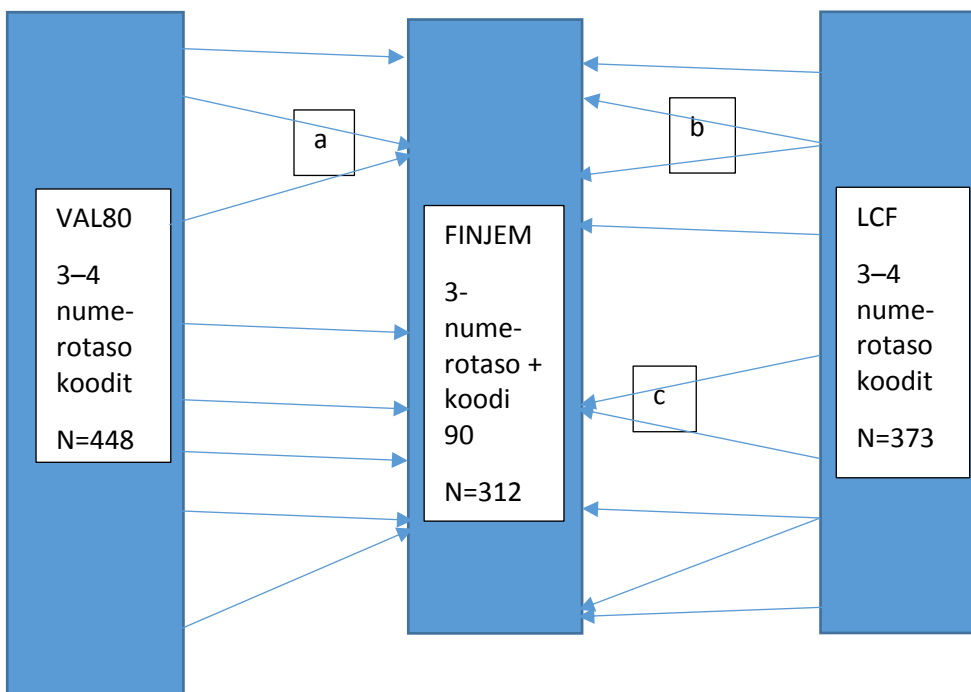
3.2.3. FINJEM-työaltistematriisin kehittäminen hanketta varten

A. Ammattiluokitusten yhtenäistäminen

Altistuminen mahdollisille sekoittaville voidaan arvioida Tilastokeskuksen väestölaskentojen ammattitietojen ja FINJEM - työaltistematriisin avulla. Tämä edellyttää lähtökohtaisesti, että ammattiaineisto on FINJEM ammattiluokituksen mukainen tai muunnetaan FINJEM ammattikoodeiksi. Tutkimuksemme on tiettävästi ensimmäinen, missä tutkimusajan väestölaskennoissa oli käytetty kolmea erilaista ammattiluokitusta: pitkittäisaineiston mukainen luokitus laskennoissa (1970–1985), Tilastokeskuksen ammattiluokitus 1980 eli VAL80 (1990) ja Tilastokeskuksen ammattiluokitus 2001 eli F-ISCO88 (1995–2009; taulukko 1). FINJEM työaltistematriisissa käytetty luokitus poikkeaa väestölaskentojen ammattiluokituksista. Siksi

altistumisen arvioimiseksi laadimme ensin muunnosavaimet eri ammattiluokituksen ja FINJEM luokituksen välille (kuva 4). Tämä työvaihe osoittautui varsin haasteelliseksi.

Vuoden 1990 väestölaskennassa käytetyssä VAL80 ammattiluokituksessa on 448 ammattikoodia ja Pitkittäisaineiston ammattiluokituksessa (LCF) on 373 koodia. FINJEM luokituksessa koodeja on 311 ja jokainen VAL80 koodi vastaa vain yhtä FINJEM koodia. Sama pätee suurelta osin myös pitkittäisaineiston ja FINJEM luokituksen välistä muunnosta. Luokitusten väliset poikkeamat on kuvattu alla olevassa kaaviossa.



Kuva 4. Tilastokeskuksen väestölaskennan 1980 (VAL80) ja FINJEM luokituksen sekä Pitkittäisaineiston ammattiluokituksen (LCF) ja FINJEM luokituksen väliset konversiot

- Jokainen 448:sta vuoden 1980 ammattiluokituksen koodista vastaa yhtä FINJEM luokkaa. Yhteen FINJEM luokkaan voi kuulua kuitenkin useampia VAL80 koodeja.
- Kahdeksan pitkittäisaineiston ammattiluokituksen (LCF) koodista jakautui kahteen tai useampaan FINJEM luokkaan. Loput LCF koodit vastaavat kukin vain yhtä FINJEM ammattiluokkaa.
- Yksi FINJEM luokka voi vastata yhtä tai useampaa LCF koodia.

Tilastokeskuksen laatima Ammattiluokitus 2001 (eli F-ISCO88) perustuu Euroopan unionin ammattiluokitukseen, ISCO-88(com):iin, mikä puolestaan noudattaa Kansainvälisen työjärjestön (ILO) suositusta ISCO-88:aa. F-ISCO88 –luokitus perustuu pitkälti koulutustasoon ja työssä hankittuun kokemukseen. Aiemmat ammattiluokitukset LCF ja VAL80 sekä FINJEM luokitus

Taulukko 1. Tutkimuksessa käytettyjen väestölaskentojen (n=9), ammattiluokitusten (n=3) ja FINJEM-jaksojen (n=7) vastaavuus

Väestölaskenta	FINJEM jakso						
	1960–84	1985–94	1995–97	1998–2000	2001–03	2004–06	2007–09
1970	X						
1975	X						
1980	X						
1985		X					
1990		X					
1995			X				
2000				X			
2005						X	
2009							X
	Pitkittäisaineisto	VAL1980		F-ISCO88			

Pitkittäisaineiston mukainen ammattiluokitus oli käytössä neljässä väestölaskennassa, VAL80 yhdessä ja F-ISCO88 neljässä laskennassa.

FINJEM-jaksolla 1985–94 oli käytössä sekä pitkittäisaineiston mukaiset ammattikoodit (1985) että VAL80 koodit (1990).

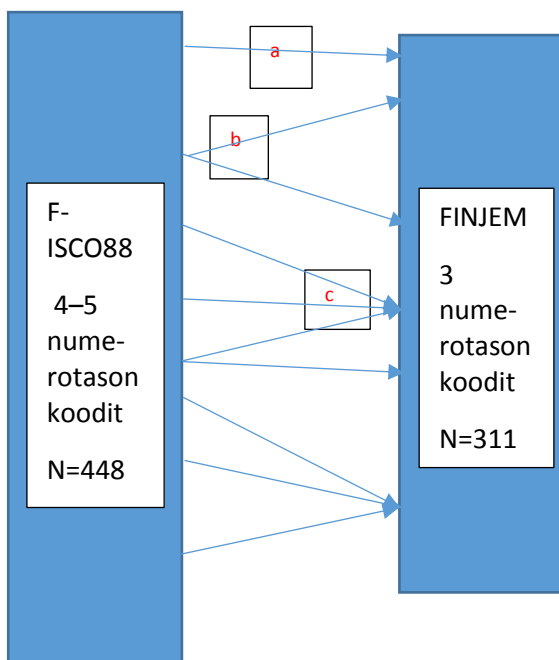
FINJEM jakson 2001–03 altistumisarviot eivät ole käytössä missään väestölaskennassa.

FINJEM jakson 1960–84 altistumisarvioita käytetään kolmessa väestölaskennassa ja jakson 1985–94 altistumisarvioita kahdessa laskennassa.

perustuvat pikemminkin itse työtehtävään. Siten F-ISCO88 luokitus poikkeaa oleellisesti muista ja jakautuvien ammattikoodien osuus oli suuri (noin neljännes kaikista koodeista).

Vuosien 1995–2009 väestölaskentojen ammattiaineistossa oli joukko 2- tai 3- numeroisia ammattiryhmäkoodeja (jatkossa: ryhmäkoodi) F-ISCO88 luokituksen mukaisten 4- tai 5- numerokoodien asemesta (kuva 5). Ryhmään saattoi kuulua muutamasta ammatista muutamaan kymmeneen varsinaista ammattia.

Jakautuvat ammattikoodit ja ryhmäkoodit eivät käänny suoraan FINJEM -altistumistiedoiksi. Tästä syystä selvitimme pilottimaisesti, voiko henkilöiden ammattihistorioiden avulla a) täydentää 2- tai 3- numeroisia ryhmäkoodeja tai b) saada jakautuvista F-ISCO88 ammattikoodeista varmistus, mikä mahdollisista FINJEM ammasteista kullakin henkilöllä on kyseessä. Vuoden 1990 väestölaskennan VAL80 koodi oli standardina sitä edeltävien ja myöhempien laskentojen jakautuvien ja ryhmäkoodien tarkentamisessa.



Kuva 5. F-ISCO88 luokituksen ja FINJEM luokituksen välinen konversio

- a. 358 F-ISCO88 koodia saa vastineen yhdestä FINJEM luokasta
- b. F-ISCO88 koodeista 90 koodia jakautuu kahteen tai useampaan FINJEM luokkaan
- c. 53 FINJEM koodia saa vastineen yhdestä tai useammasta F-ISCO88 koodista sekä jakautuvasta koodista

Osa vuosien 1970–85 ja 1995–2009 ongelmakoodista olisi voitu tarkentaa tällä menettelyllä. Eräissä ammateissa oli lisäksi katsottava Eläketurvakeskuksen tietojen avulla työpaikan toimialaa tai tuotantotietoja. Tällainen työ olisi vienyt manuaalisesti kohtuuttomasti aikaa, emmekä käyttäneet tätä menettelyä tutkimusaineistossa. Tämä ongelmakoodien tarkennustyö jatkuu parhaillaan käynnissä olevassa US yhteistyöhankkeessa ”Risk of Parkinson Disease Associated with Solvent Exposures in Finland” (Markku Sallmén ym. Subaward WU-15-148) sekä Työsuojelurahaston rahoittamassa hankkeessa ”Occupational risk factors and neurodegenerative disease” (TSR hanke 115189).

Työterveyslaitoksessa laadittiin muunnosavaimet väestölaskennoissa käytettyjen ammattikoodien ja FINJEM –koodien välille.

B. Kolme ammattiluokitusta – Kolme uutta altistumismatriisia

Aiemmissä FINJEM-syöpätutkimuksissa on käytetty vain vuoden 1970 väestölaskentaa ja yhtä ammattiluokitusta. Tällöin ei altistumisen arvioinnissa otettu huomioon sitä, että henkilöt saattoivat vaihtaa työpaikkaa ja ammattia seurannan aikana. Tässä hankkeessa käytettiin yhdeksän väestölaskennan ammattitietoja ja Työterveyslaitoksessa laadittiin oma altistumismatriisi jokaiselle tutkimuksessa käytetylle ammattiluokitukselle: pitkittäisaineiston ammattiluokitus, VAL80 ja FISCO88. Kaikkien väestölaskentojen ammattikoodille laskettiin altistumisarviot (yleisyys ja taso) FINJEM matriisiin sekä ammattiluokitusten konversiotaulujen avulla. Arviot laskettiin kaikille FINJEM altisteille ja kaikille vuosiperiodeille.

Ammattikoodille, mikä vastaa yhtä FINJEM koodia, saatiin altistumisarviot suoraan vastaavan FINJEM koodin altistumisarvioista. Sen sijaan ryhmäkoodeille ja vajaille ammattikoodille laskettiin altistumisarviot painotettuna keskiarvoina niihin kuuluvien yksittäisten FINJEM ammattien vuosittaisen yleisyydet ja altistumisarvioiden avulla. Mittava työ tehtiin osana TTL:n FINJEM päivitystyötä ja se palvelee myös muita hankkeita. Tällä tavoin on saatu altistumisindikaattorit kaikille ammattikoodille koko tutkittuna ajanjaksona.

3.3. Yksilöllisten veren lyijymittausten ja FINJEM:in lyijyn altistumisarvioiden vertailu tutkimusaineistossa

Tutkimusaineistossa oli mahdollista verrata yksilöllisiä veren lyijymittauksia ja ammattikohtaisia FINJEM altistumisarvioita. Vertailun tarkoituksena oli arvioida FINJEMin soveltuvuutta lyijyaltistumisen arviointiin. Pyrimme myös tunnistamaan seikat, mitkä rajoittavat biomonitorointiaineiston käytettävyyttä. Vertailu tehtiin eräillä voimakkaasti altistavilla toimialoilla. Vertailuun otettiin työntekijät, joilla oli mittauksia joko vuosina 1974, 1975 ja 1976 ja/tai 1979, 1980 ja 1981. Näin varmistettiin, että tutkittava oli työsuhteessa väestölaskentavuosina 1975 tai 1980.

3.3.1. Vertailun havainnot

Biomonitorointiaineistossa oli veren lyijypitoisuuden ($\mu\text{mol/L}$) lisäksi tietoina mittausajankohta ja työpaikan toimiala. Tutkittavien ammattitiedot saatiin vuosien 1975 ja 1980 väestölaskentatiedoista. Lyijyn FINJEM altistumisarviot saatiin edellä kuvattujen ammattiluokitusten muunnosavainten ja Pitkittäisaineiston altistumismatriisin avulla.

Akkujen valmistuksen akkutyöntekijät (mm. akkuasentaja ja akkulataaja) on luokiteltu yleiseen sähkötyöntekijöiden joukkoon. Akkutyöntekijöiden osuus sähkötyöntekijöistä oli arvion mukaan alle 5 %, joten kynnys altistumisarvion merkitsemiseksi matriisiin ei ylittynyt. Siksi kaikki akkutyöntekijät ovat vuosien 1970–1985 FINJEM-arvioissa altistumattomia. Lyijyn biomonitorointiaineistossa oli akkutyöntekijöiden keskimääräinen veren lyijypitoisuus n. 2 µmol/L.

Metallien valmistuksessa (12 biomonitoroinnin perusteella altistunutta työntekijää 16:sta oli FINJEM:in perusteella altistunut), laivojen valmistuksessa (mm. hitsaajien ja maalarien FINJEM: arviot biomonitorointitulosten mukaisia) autokorjaamoissa ja kiskoilla kulkevien ajoneuvojen valmistuksessa työskennelleillä oli FINJEM-arvio parempi kuin akkutyöntekijöillä mutta useimmiten kuitenkin alle veren lyijyvarvon.

Tarkastelussa keskityttiin altistumisen tason vertailuun. On kuitenkin huomattava, että vertailtavien henkilöiden yksilöllinen altistumisen prevalenssi oli tarkastelujaksolla 100 %. FINJEM arvioissa oli altistumisen prevalenssi selvästi alhaisempi tarkasteluun osuneiden ammateissa: esimerkiksi maalareilla (20%), hitsaajilla (17%), sulatto- ja sulatusuunityöntekijöillä (42%), valimotyöntekijöillä (36%) ja koneen- ja moottorinkorjaajilla (23%, mm. auton asentajat kuuluvat tähän ammattiin). Mainittakoon, että akkutyöntekijöiden kohdalla altistumisen prevalenssi olisi FINJEM-arvioissa ollut mitä todennäköisimmin 100, mutta ammattiryhmän luokittelu Tilastokeskuksen väestölaskennoissa aiheutti sen, että kaikki akkutyöntekijät kuuluvat FINJEM-arvioissa altistumattomiin.

3.3.2. Vertailun pohdintaa

On monia syitä, miksi FINJEM arviot poikkeavat yksilöllisistä mittaustuloksista. FINJEM arviot kuvaavat ammattiryhmän keskimääräistä vuosialtistumista. Veren lyijyn toistomittauksia tehdään puolestaan silloin, jos jonkun työntekijän veren lyijy oli 1,9 µmol/L tai enemmän. Toistomittaus siis indikoi voimakasta altistumista. Tästä seuraa, että tarkasteluun osuneiden ja säännöllisesti monitoroitujen työntekijöiden FINJEM arviot ovat useimmiten alle yksilöllisten mittausten. Kuitenkin esimerkiksi laivojen valmistuksessa ja metallien valmistuksessa antoi FINJEM melko samansuuntaisen arvion kuin biomonitorointi.

FINJEM-arvioiden luotettavuus voi vaihdella toimialoittain. Väestölaskentojen ammattitiedot ja FINJEM-ammattiluokitus eivät kata toimialatietoa, mutta altistumisen tiedetään vaihtelevan ammatin sisällä toimialoittain. Samaa lyijyn biomonitorointiaineistoa käytettiin isän lyijyaltistumista ja puolison keskenmenojen esiintymistä koskevassa tutkimuksessa (Lindbohm ym. 1991). Siinä koottiin tietoa isän ammatista/työtehtävistä toimialoittain. Näiden tietojen vertailu veren lyijytuloksiin osoitti huomattavaa vaihtelua lyijypitoisuuksissa samassa ammatissa eri toimialojen välillä ja jopa saman toimialan sisällä (Markku Sallmén, julkaisematon tieto).

Nyt käsillä olevassa aineistotarkastelussa oli ainutlaatuinen mahdollisuus verrata biomonitoroinnin ja FINJEM:in altistumisarvioita muutamalla toimialalla. Esim. laivojen valmistuksessa ja metallien valmistuksessa työskentelevien FINJEM-arvot ovat sopusoinnussa biomonitorointitulosten kanssa.

Työpaikoilla, missä ei mitata altistumista vuosittain, eivät työntekijät juuri osuneet tähän tarkasteluun. Tämä koski erityisesti autokorjaamoalaa, mistä on aineistossa paljon työntekijöitä, mutta tyypillisesti vain yksi tai kaksi mittausta henkilöä kohden. Pienillä työpaikoilla oli yleisemminkin vähän mittauksia. Tällaisissa tilanteissa on biomonitorointiaineiston käytettävyyss heikko, koska on vaikea arvioida pitkän työsuhteen kokonaisaltistumista.

FINJEM matriisissa oli altistumisen yleisyys kaikkein altistavimmissa ammateissa 10–42%. Tämä seikka puoltaa voimakkaasti yksilöllisen mittaustiedon käyttöä altistumisen arvioinnissa.

3.3.3. Vertailun päätelmät

Lyijyn biomonitorointiaineistossa soveltuu henkilökohtainen veren lyijymittaustieto ryhmätason tietoa paremmin altistumisen mittariksi. FINJEM soveltuu lyijyaltistumisen arviointiin paremmin yleistä väestöä koskevissa tutkimuksissa, koska altistumisen voimakkuus ei vaikuta siihen, kuuluuko henkilö tutkimusaineistoon ja altistumisen yleisyys on silloin kohdallaan. FINJEM on laajoissa tutkimuksissa käytännössä ainoa vaihtoehto.

Tutkimuksessa käytettiin yksilöllistä altistumisarviota monitorointityösuhteiden ajanjaksolle. Biomonitorointitiedon käytettävyyss altistumisen arvioinnissa on heikko pitkissä työsuhteissa, joissa on vain yksi mittaus. FINJEM arvioita käytettiin sellaisten työsuhteiden aikana, joista ei ollut mittaustietoa. Altistuminen tutkimukseen valituille mahdollisille sekoittaville tekijöille arvioitiin FINJEM:in avulla.

3.4. Syöpäilmaantuvuus- ja kuolleisuusseurannat

Syöpä- ja kuolleisuusriskejä arvioitiin seuraamalla tutkimusaineiston henkilöitä väestö-, syöpä- ja kuolemansyyrekisterien avulla. Suomen syöpäilmaantuvuustutkimuksessa henkilön seuranta aloitettiin viimeisestä henkilökohtaisesta mittauspäivämäärästä ja seuranta lopetettiin ulkomaille muuttoon, kuolemaan tai 31.12.2014. Seuranta toteutettiin eri syöpätyypeille, lisäksi laskettiin kokonaiskuolleisuutta kuvaavia tietoja. Kansainvälisessä yhteishankkeessa seuranta käynnistyi kunkin ensimmäisestä mittauksesta, ja ulottui väestö- ja kuolemansyyrekisterin avulla vastaavasti enintään vuoden 2013 loppuun saakka.

Suomen aineistossa mukana oli 4 345 syöpätapausta ja 644 842 henkilövuotta (taulukko 1). Matalimman mittaustason, veren lyijy $<0,5 \mu\text{mol/L}$, henkilöillä oli noin 16% ja korkeimman tason, $\geq 2,0 \mu\text{mol/L}$, henkilöillä vastaavasti noin 11% seuranta-ajasta.

Kansainväliseen yhteistutkimukseen sisällytettiin Suomen, USA:n ja Yhdistyneen Kuningaskunnan (UK) aineistot ja siihen sisältyi yhteensä 88 187 henkilön tiedot. Kuolemia havaittiin tutkimusjaksolla 14 107 ja henkilöaikaa oli noin 1,7 miljoonaa henkilövuotta (taulukko 2).

3.4.1. Biostatistiset analyysit

Riskejä laskettiin vertailemalla tutkimusaineiston seurantatietoja vastaavan ikäisen suomalaisen väestön odotusarvojen kanssa (ulkoinen vertailu), sekä kohortin sisäisinä vertailuina altistumistasoittain. Ulkoisissa vertailuissa riskisuhteita laskettiin iän, sukupuolen ja seurantaperiodin mukaan vakioituna; nk. ilmaantuvuus- (SIR) ja kuolleisuussuhteina (SMR).

Taulukko 2. Suomen osatutkimuksen aineistot

Sukupuoli	Henkilöt	Henkilövuodet	Syöpätapauksia	Kuolemia
Naiset	2408	77840	517	794
Miehet	18321	567002	3828	6853
Yhteensä	20729	644842	4345	7647
Korkein mittaustulos				
µmol/L				
0,0-0,4	3825	100880	582	926
0,5-0,9	9209	268858	1822	3126
1,0-1,4	4656	145170	1004	1779
1,5-1,9	1751	60074	445	781
2,0-7,8	1288	69859	492	1035
Seuranta-aika seurannan alusta				
0-9 vuotta	--	201858	424	999
10-19 vuotta	--	188590	903	1676
20-29 vuotta	--	166540	1611	2632
30+ vuotta	--	87854	1407	2054

Taulukko 3. Kansainvälisen osatutkimuksen aineistot

Maa	Henkilöt	Henkilö- vuodet*	Kuolemia (%-osuus henkilöistä)	Syöpä- kuolemia	Seurannan keskimääräinen aloitusvuosi*	Seurannan viimeinen vuosi	Naisten osuus, %
USA	58313	732657	3339 (6%)	992	1997	2010	0
UK	9122	272680	3477 (38%)	1103	1976	2011	15
Suomi	20752	656209	7155 (34%)	1786	1977	2013	12
Yhteensä	88187	1661546	14 107	3881	1990	2011	4

*Seuranta käynnistettiin kunkin ensimmäisestä mittauksesta

Ulkoista vertailua tehtiin koko seuranta-ajan yli, sekä ryhmitellen seurannan käynnistymisestä kulunut aika ja mittaustasot. Ulkoisessa vertailussa syöpäriskejä seurattiin, paitsi aiempien epidemiologisten tai koe-eläintutkimusten perusteella a priori valituille syöville (maha, kurkunpää, keuhkot, munuainen, rakko, sekä aivot ja hermosto), myös tarkastellen riskejä kokonaissyövän sekä muiden yksittäisten syöpien ja syöpäryhmien osalta. Mikäli ulkoisessa vertailussa havaittiin kohonneita riskejä ($p < 0,10$ koko seuranta-ajassa, tai pisimmässä ulkoisissa vertailuissa käytetyssä seuranta-aikaryhmässä 20 vuotta tai enemmän; veren lyijy $1,0 \mu\text{mol/L}$ tai enemmän), kyseinen syöpätyyppi sisällytettiin tarkempiin sisäisiin vertailuihin. Sisäiset vertailut tehtiin Coxin regressiomallien avulla (R Studio, SAS PHREG). Sisäisissä vertailuissa vertailuryhmät muodostettiin mm. korkeimman ja keskimääräisen henkilökohtaisen mittaustuloksen, mitatun ajanjakson keston sekä mitatun työsuhteen keston mukaan ja tuloksia kontrolloitiin iän, sukupuolen, sosioekonomisen aseman sekä tärkeimpien sekoittavien työaltisteiden suhteen. Lyijyaltistumista kuvattiin eri mittaustasoja kuvaavien ryhmien estimaatteina, sekä käyttäen lyijytulosta jatkuvana

muuttujana. Jälkimmäisessä analyysissä jatkuvan muuttujan arvo muunnettiin sen luonnolliseksi logaritmiksi, jotta kyseinen trenditesti noudatti lineaarista vastesuhdetta.

Työaltisteita analysoitiin sekä altistumisen yleisyyden (P), tason (L) sekä näiden tulon (P*L) mukaan vuosien 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, 2005 ja 2009 väestölaskennoista. Eräät muutkin syöpävaaralliset työaltisteet kuin lyijy olivat varsin yleisiä kohortin henkilöillä, varsinkin 1970–1980 luvuilla. Altistumisen yleisyys laski tutkimusjakson aikana. Esimerkiksi ammateissa, missä voitiin altistua asbestille tai kromille, työskenteli vuonna 1980 n. 8 800 aineiston henkilöä, kun vastaavat henkilömäärät vuonna 2009 olivat n. 2 000 (asbesti) ja n. 1 600 (kromi) (kuva 6). Myös altistumisen yleisyys altistavissa ammateissa laski selvästi tutkimusjakson aikana (kuva 7).

Biostatistista analyysia varten muodostettiin alkuperäisistä FINJEM-arvioista indeksit jatkuvina muuttujina, joissa arvo 1 kuvaa kyseisen altisteet maksimiarvoa ja kukin sitä pienempi indeksi tarkoittaa osuutta maksimiarvosta. Lopullisiin analyysihin valittiin yleisyyttä ja tasoa kuvaavien arvojen tulo (P*L), koska kyseinen muuttuja sovittui aineistoon eri FINJEM-indikaattoreista parhaiten. Analyysihin sisällytettiin em. väestölaskennoista arvioitu korkein altistumisindikaattorin arvo.

3.5. Tutkimuksen toteuttaminen

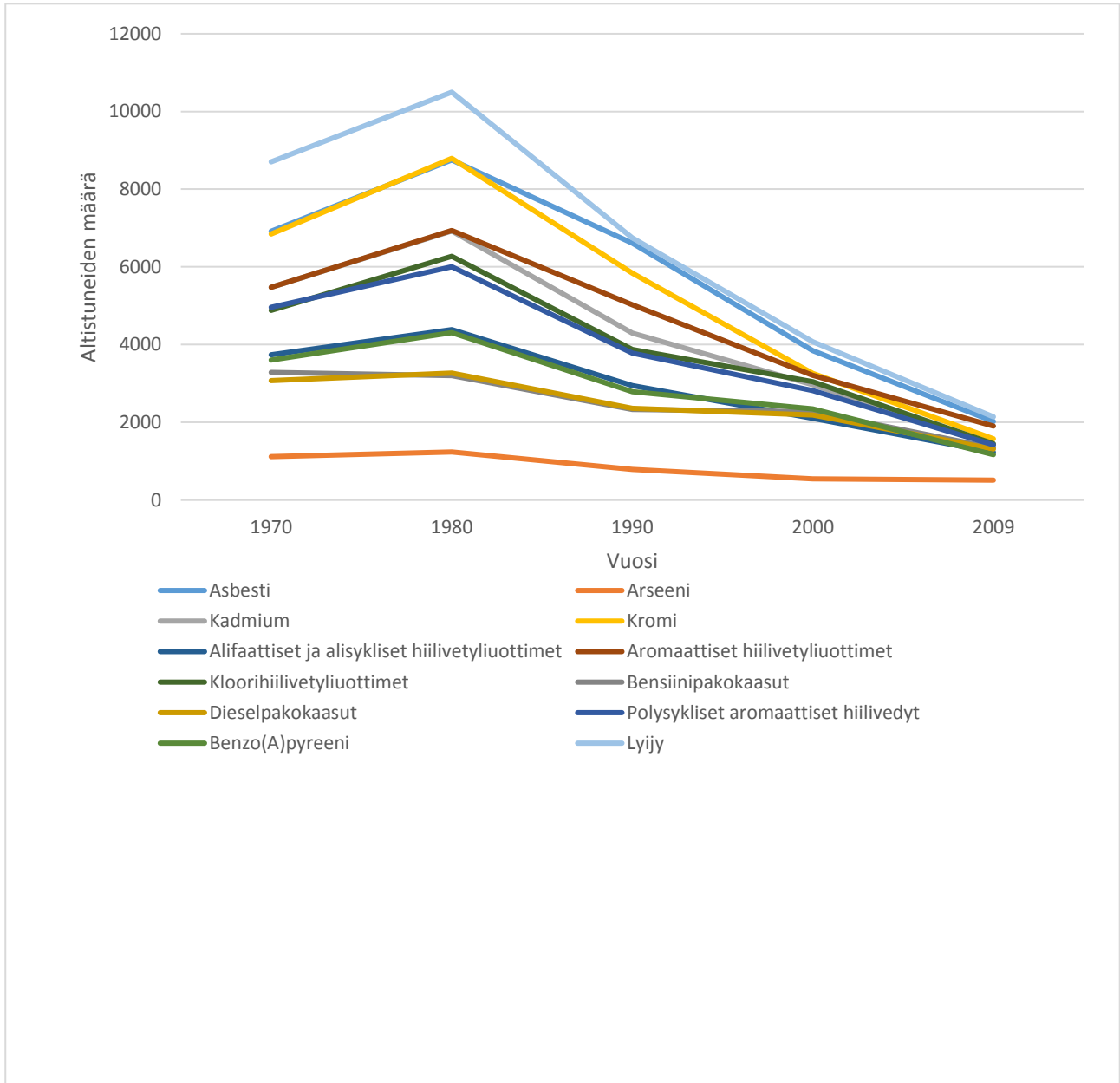
Syöpärekisteri osallistui tarvittavien tutkimuslupien hakuun, tilastollisten analyysien suunnitteluun, suorittamiseen sekä tulosten raportointiin. Työterveyslaitos osallistui tarvittavien tutkimuslupien hakuun, työhistoria- ja ammattitietojen hankintaan sekä arvioi tutkittavien altistumisen veren lyijymittausaineiston, työsuhde- ja ammattitietojen avulla. Työterveyslaitos on osallistunut myös tilastollisten analyysien suunnitteluun, suorittamiseen sekä tulosten raportointiin kaikissa vaiheissa. Työterveyslaitoksessa laadittiin tutkimuksen kuluessa eri ammattiluokitusten väliset muunnosavaimet sekä laskettiin altistumisarviot näiden avainten ja FINJEM työaltistematriisin avulla. Kumpikin laitos on kerännyt tiedot hankkeen edistymisestä ja kustannuksista kustannusarvioin ja laitosten määräysten mukaisesti. Työterveyslaitos on toimittanut tietonsa ja luonnoksensa määräaikais- ja loppuraportteja varten Syöpärekisteriin, joka on sitten raportoinut Työsuojelurahastolle molempien laitosten tiedot.

Kansainvälinen yhteistutkimus toteutettiin Kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen IARC Monographs –osaston johdolla, yhteyshenkilöinä osaston johtaja Kurt Straif sekä vieraileva tutkija, professori Kyle Steenland USA:sta. Osasto vastaa IARC:n karsinogeenisuusluokitusmonografioiden tuottamisesta ja koordinoi tämän tehtävän kannalta tärkeiden yhteistutkimusten toteuttamista.

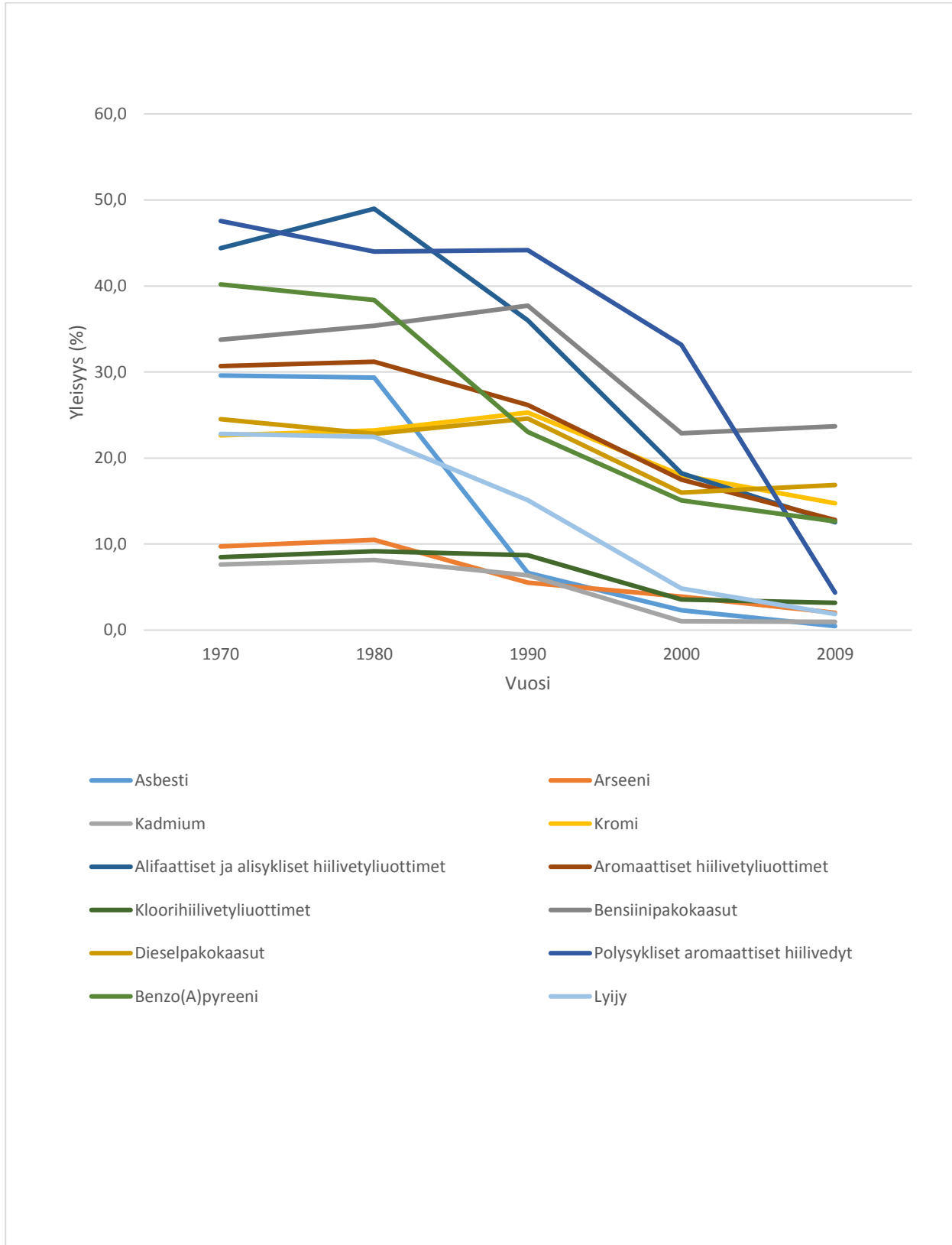
3.5.1. Eettiset kysymykset

Lyijymittausaineiston käyttöön hankittiin tutkimusta varten Työterveyslaitoksen lupa (TTL/2/2014). Tutkittaviin ei ole otettu yhteyttä tutkimuksen missään vaiheessa ja tulokset julkaistaan ryhmiä kuvaavina taulukoina, joista ei voi tunnistaa yksilöitä. Yksityiskohtainen eettisen toimikunnan käsittely ei ollut siksi tarpeen. Tätä rekisteritutkimushanketta varten on saatu tutkimusluvat myös Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL/738/5.05.00/2014 ja THL/532/5.05.00/2015), Väestörekisterikeskuksesta (1770/410/14), Eläketurvakeskuksesta (Eläketurvakeskus, päätös 27.1.2015), sekä Tilastokeskuksesta (TK53-796-15).

Kuva 6. Lyijylle ja sekoittaville tekijöille mahdollisesti altistuneiden henkilöiden lukumäärä lyijykohortissa 1970-2009. Lukumäärät laskettu väestölaskentojen ammattitietojen ja FINJEM matriisin avulla



Kuva 7. Lyijyn ja eräiden sekoittavien työaltisteiden altistumisen yleisyys lyijykohortin henkilöillä altistavissa ammateissa vuosina 1970-2009. Yleisyys laskettu väestölaskentojen ammattitietojen ja FINJEM matriisin arvioiden perusteella



Tutkimusta varten laadittiin yksityiskohtainen yhteistyösopimus Syöpärekisterin ja Työterveyslaitoksen kesken. Tässä sovittiin myös hankkeen tietosuojakäytännöistä molempien laitosten osalta. Lisäksi kansainvälistä yhteistutkimusta varten tehtiin vastaavanlainen yhteistyösopimus molempien kotimaisten laitosten ja WHO:n alaisen, Lyonissa sijaitsevan Kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen kanssa. Tietosuojasta on huolehdittu lainsäädännön, Työterveyslaitoksen ja Syöpärekisterin tietokäytäntöjen ja lupaehtojen mukaisesti. Aineistojen omistus ja arkistointipaikka ovat Työterveyslaitoksessa, ja tutkimuksen kuluessa tapahtuvasta aineiston säilytyksestä ja analyyseistä Syöpärekisterissä sekä Kansainvälisessä syöväntutkimuslaitoksessa on sovittu laitosten välisillä sopimuksilla.

3.5.2. Tutkijaryhmä ja laitosten yhteistyö ja vastuut

Suomalaiseen tutkijaryhmään ovat kuuluneet tutkimuksen eri vaiheissa

Markku Sallmén, FT, vanhempi tutkija (epidemiologia, aineistotyöt, altistumisen arviointi erityisesti biomonitorointiaineiston ja muiden rekisteritietojen avulla), Työterveyslaitos, Helsinki

Marja-Liisa Lindbohm, THT, dosentti, vanhempi tutkija (epidemiologia), Työterveyslaitos, Helsinki (eläköitynyt)

Sanni Uuksulainen, FM, MMM, vanhempi asiantuntija (altistumisen arviointi, FINJEM), Työterveyslaitos, Helsinki

Ilpo Mäkinen, Työterveyslaitos (ICT asiantuntija FINJEM)

Anja Saalo, FM, Työterveyslaitos (rekisterit ja ammattitilastot)

Eero Pukkala, FT, professori, tutkimusjohtaja (epidemiologian asiantuntija), Suomen Syöpärekisteri, Helsinki

Ahti Anttila, FT, dosentti, tutkimusjohtaja (epidemiologia ja biostatistiikka, Syöpärekisterin aineistotyöt), Joukkotarkastusrekisteri, Suomen Syöpärekisteri, Helsinki, hankkeen päätutkija.

Lisäksi tilastotieteilijä, FM Matti Rantanen on avustanut väestön syöpäsairastuvuuden odotusarvojen ja vastaavien SIR-lukujen ulkoista käyttäjää varten tarkoitetun sovelluksen kehittämisessä, sekä muissa biostatististen analyysien suunnittelussa ja analyysiohjelmien kehittämisessä.

3.5.3. Toteutusaikataulut

Tutkimus käynnistyi 1.1.2014 ja Työsuojelurahaston rahoittama osuus päättyy 30.9.2017, kesto yhteensä kolme vuotta ja yhdeksän kuukautta. Vuoden 2014 aikana hankittiin eettisen työryhmän lausunto ja haettiin tarvittavat luvat tutkimusaineiston keräämiseksi eri tietolähteistä (Työterveyslaitoksen biomonitorointiaineisto, Terveystieteiden ja Hyvinvoinnin laitos, Väestörekisterikeskus, Eläketurvakeskus ja Tilastokeskus). Lisäksi hankittiin tiedot syöpään sairastuneista sekä aineiston henkilöiden kuolemansyistä. Tässä vaiheessa myös viimeisteltiin tutkimussuunnitelmaa altistumisen arvioinnin osalta ja käynnistettiin kansainvälisen osahankkeen suunnittelu ja toteutus.

Vuonna 2015 saatiin työhistoriatiedot Eläketurvakeskuksesta, sekä käynnistettiin altistumisen arviointi. Tässä vaiheessa toteutettiin kansainvälisen yhteishankkeen analyysit. Väestölaskentojen työvoimatietojen avulla täydennettiin FINJEM-työaltistematriisin arvioita tuoreimpiin vuosiin saakka. Tämä osoittautui erittäin työlääksi vaiheeksi johtuen mm. ammattiluokitusten muutoksista. Myös Eläketurvakeskusten työsuhdetietojen vertailu lyijyn altistumismittausaineiston kanssa käynnistyi. Lyijylle altistumista koskevat historiatiedot saatiin biostatistista analyysiä varten valmiiksi alkuvuoden 2017 aikana, jonka jälkeen aloitettiin biostatistisen analyysit. Vuonna 2016 laadittiin kansainvälisestä yhteishankkeesta ensimmäinen artikkelikäsikirjoitus, joka julkaistiin toukokuussa 2017. Vuoden 2017 aikana on viimeistelty altistumishistoriatiedot niin lyijyn kuin muiden työaltisteiden osalta, samoin biostatistiset analyysit, laadittu Työsuojelurahaston loppuraportti sekä käynnistetty ensimmäisen artikkelikäsikirjoituksen laadinta.

Suunnitteluvaiheessa hankkeen kesto oli arvioitu kolmeksi vuodeksi, mutta toteutusjaksoa jouduttiin lisäämään yhdeksällä kuukaudella, johtuen pääasiassa altistumishistoriatietojen arvioinnissa tarvittavien työvaiheiden suunniteltua suuremmasta laajuudesta.

4.TULOKSET

4.1. Vertailu Suomen väestön sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen

Taulukossa 4 esitetään lopulliselle tutkimusaineistolle lasketut kokonaissyövän vakioidut ilmaantuvuussuhteet (SIR). Kokonaissyövän SIR oli lievästi suurentunut (SIR 1,05, 95% luottamusväli (lv) 1,02-1,08); miehillä 1,05 ja naisilla 1,02 (taulukko 4). Syöpäilmaantuvuus oli suurentunut keskiväestöön väestöön verrattuna erityisesti niillä työntekijöillä, joiden korkein veren lyijy oli 1,0 µmol/L tai enemmän. Syöpäriski suurentui hieman pitkiä seuranta-aikoja kohti.

Kaikkien kuolemansyiden perusteella laskettu vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) oli 1,02 (95 % lv 0,99-1,04); miehillä 1,01 ja naisilla 1,07 (taulukko 5). Kuolleisuusriski suurentui veren lyijytason suurentuessa ja kahdella korkeimmalla mittaustasolla riski oli suurentunut tilastollisesti merkitsevästi. Kuolleisuusriski oli suurimmillaan 20-39 vuotta viimeisestä mittauksesta ja korkeimmassa tasoryhmässä lisäksi 10-19 vuotta viimeisestä mittauksesta.

Taulukoissa 6-8 esitetään syöpäriskejä ulkoisen vertailun perusteella syöpätyypeittäin. Kokonaiskohortissa syöpäriski oli suurentunut useissa syöpätyypeissä: haimasyöpä, hengityselinten syöpä, erityisesti keuhkosyöpä; virtsaelinten syöpä, erityisesti munuaissyöpä; aivosyöpä (glioomat ja astrozytoomat), Hodgkinin lymfooma sekä mesoteliooma. Ainoastaan rintasyöpäriski oli odotusarvoa pienempi, johtuen ainakin osittain eroista kohortin ja kokonaisväestön sosioekonomisessa asemassa (kohortissa enemmän matalan sosiaalikuokan naisia kuin kokonaisväestössä). Mahdollisesti myös esim. lisääntymisterveyshistoria on kohortin naisilla erilainen kuin kokonaisväestössä.

Taulukko 4. Kokonaissyövän vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) aineistossa väestöön verrattuna

Aineisto	Syöpiä havaittu	Odotusarvo	SIR	95% luottamusväli
KOKO AINEISTO	4345	4141,5	1,05	1,02–1,08
Miehet	3828	3632,0	1,05	1,02–1,09
Naiset	517	509,5	1,02	0,93–1,11
KORKEIN VEREN LYIJY				
(µmol/L)				
0,0–0,4	582	658,6	0,88	0,81–0,96
0,5–0,9	1822	1768,5	1,03	0,98–1,08
1,0–1,4	1004	924,0	1,09	1,02–1,16
1,5–1,9	445	360,0	1,24	1,12–1,36
2,0–7,8	492	430,3	1,14	1,04–1,25
SEURANNAN KESTO (v)				
0–9	424	411,2	1,03	0,94–1,13
10–19	903	864,4	1,04	0,98–1,12
20–29	1611	1582,5	1,02	0,97–1,07
30–39	1372	1259,0	1,09	1,03–1,15
40+	35	24,4	1,43	1,00–1,99

Taulukko 5. Vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) aineistossa väestöön verrattuna

Aineisto	Havaittu kuolemia	Odotusarvo	SMR	95% luottamusväli
KOKO AINEISTO	7647	7531,4	1,02	0,99–1,04
Miehet	6853	6787,0	1,01	0,99–1,03
Naiset	794	744,4	1,07	0,99–1,14
KORKEIN VEREN LYIJY ($\mu\text{mol/L}$)				
0,0–0,4	926	1106,7	0,84	0,78–0,89
0,5–0,9	3126	3238,4	0,97	0,93–1,00
1,0–1,4	1779	1715,5	1,04	0,99–1,09
1,5–1,9	781	667,9	1,17	1,09–1,25
2,0–7,8	1035	803,0	1,29	1,21–1,37
SEURANNAN KESTO (v)				
0–9	1007	1128,6	0,89	0,84–0,95
10–19	1717	1839,7	0,93	0,89–0,98
20–29	2751	2594,2	1,06	1,01–1,10
30–39	2140	1930,9	1,11	1,06–1,16
40+	32	38,0	0,84	0,58–1,19

Syöpäriski suureni henkilön korkeimman lyijytuloksen perusteella arvioituna erityisesti keuhkosityövissä (taulukko 7). Keuhkosityöpä myötävaikutti suurelta osin myös hengityselinten syöpien riskiin. Korkeimmalla mittauksella keuhkosityöpäriski oli noin kaksinkertainen ja pitkällä seurannalla noin kolminkertainen väestön keskimääräiseen riskiin verrattuna (taulukot 7 ja 8). Toisaalta keuhko- ja hengityselinten syöpäriski oli vähiten altistuneilla suunnilleen samaa luokkaa kuin vastaavassa Suomen väestössä tai hieman sitä pienempi. Väestöä hieman pienempi syöpäsairastuvuus on odotettua, koska työssäkäyvät ovat yleensä jonkin verran muuta väestöä terveempiä. Sisäinen vertailu vaikuttaa siten erittäin käyttökelpoiselta ja lyijylle altistuneiden suurentuneet riskiestimaatit viittaavat muuta väestöä suurempiin riskeihin ja siten 'ylimääräiseen' sairastuvuuteen.

Suurentuneita riskejä lyijylle altistuneilla havaittiin myös ruokatorven ja kiveksen syövissä, ihon eimelanoomissa sekä myeloproliferatiivisissa kasvaimissa (taulukko 7) sekä yli 20 vuoden seurantarivissä suun ja nielun, ruuansulatuselinten, erityisesti ruokatorven, syövissä ja ihon eimelanoomissa ($p < 0,05$). Viitteellistä trendiä ($p < 0,05-0,10$) havaittiin lisäksi rintasyövissä, aivo- ja keskushermoston syövissä ja Hodgkinin lymfoomissa (taulukko 7) sekä virtsarakon syövissä ja myeloproliferatiivisissa kasvaimissa (taulukko 8). Mesotelioman riski oli samansuuntainen kaikilla lyijytasoilla ($p < 0,88-0,92$).

Ennakkohypoteesin perusteella tutkittavista syövästä tässä tarkastelussa maha- ja munuaissyövissä lyijylle altistuneilla ei tullut esille erityisiä riskejä. Kurkunpään syöpätapausmäärä jäi melko pieneksi eniten altistuneilla, viitaten puutteelliseen tilastovoimaan tämän melko harvinaisen syövän kohdalla.

Sisäiseen vertailuun sisällytettiin em. tulosten ja ennakkohypoteesien perusteella seuraavat syöpätyypit tai niiden pääluokat: kokonaissyöpä, suu ja nielu, ruuansulatuselimet, ruokatorvi,

maha, hengityselimet, kurkunpää, keuhkot, munuainen, virtsarakko, ihon ei-melanoomat, aivot ja keskushermosto, imukudoksen ja vertamuodostavien elinten syövät, Hodgkinin tauti, myeloproliferatiiviset kasvaimet, sekä mesotelioma; lisäksi kokonaiskuolleisuus. Kivessyövässä merkittävästi altistuneissa ryhmissä oli liian vähän tapauksia jatkotutkimuksia ajatellen; ja rintasyövässä suurentunut trendi näytti johtuvan pitkälti poikkeuksellisen matalasta riskistä vähiten altistuneilla eikä missään altistumisryhmässä todettu selvästi yli yhden riskitasoja. Näistä syistä näitä kahta syöpätyyppiä ei sisällytetty jatkovaiheisiin.

Taulukko 6. Syöpätyyppi-kohtainen vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) koko aineistossa väestöön verrattuna

Syöpätyyppi tai pääluokka	Syöpiä havaittu	Odotusarvo	SIR	95% luottamusväli
KAIKKI SYÖVÄT	4345	4141,5	1,05	1,02–1,08
SUU JA NIELU	92	102,4	0,90	0,72–1,19
Huuli	21	25,9	0,81	0,50–1,24
Kieli	15	15,8	0,95	0,53–1,57
Nielu	30	30,0	1,00	0,67–1,42
RUUANSULATUSELIMET	884	851,6	1,04	0,97–1,11
Ruokatorvi	62	50,7	1,22	0,94–1,57
Maha	153	148	1,03	0,88–1,21
Paksusuoli	193	219	0,88	0,76–1,01
Peräsuoli	172	160,5	1,07	0,92–1,24
Maksa ja sappitiet	65	66,7	0,97	0,75–1,24
Haima	170	145	1,17	1,00–1,36
HENGITYSELIMET	750	612,2	1,23	1,14–1,32
Kurkunpää	47	38,5	1,22	0,90–1,62
Keuhko, henkitorvi, keuhkoputki	690	561	1,23	1,14–1,32
RINTA	135	165,7	0,82	0,68–0,96
NAISTEN SUKUELIMET	57	67,9	0,84	0,64–1,09
MIESTEN SUKUELIMET	1034	1029,6	1,00	0,94–1,07
Eturauhanen	1017	1010	1,01	0,95–1,07
Kivekset	8	14,4	0,55	0,24–1,09
VIRTSÄELIMET	400	358,3	1,12	1,01–1,23
Munuainen	180	147	1,22	1,05–1,42
Virtsarakko	220	211	1,04	0,91–1,19
AIVOT JA KESKUSHERMOSTO	139	125,1	1,11	0,93–1,31
Aivot, gliooma ja astrocytooma	50	37,1	1,35	1,00–1,78
Aivot, meningeooma	58	55,2	1,05	0,80–1,36
IHO				
Iho, ei-melanooma	151	142,3	1,06	0,90–1,24
Iho, melanooma	131	143,8	0,91	0,76–1,08
IMUKUDOS JA VERTA MUODOSTAVA KUDOS	398	361,4	1,10	0,996–1,22
Non-Hodgkin-lymfooma	149	162	0,92	0,78–1,08
Hodgkinin lymfooma	31	20,1	1,52	1,05–2,19
Myelooma ja muut plasmalutaudit	64	52,7	1,22	0,94–1,55
Myeloproliferatiiviset kasvaimet	31	23,2	1,33	0,91–1,89
Leukemia	103	90,0	1,14	0,93–1,39
MUU TAI MÄÄRITTELEMÄTÖN				
Luu	8	6,5	1,23	0,53–2,42
Mesotelioma	36	19,8	1,81	1,27–2,51
Määrittelemätön tai tieto puuttuu	75	79,7	0,94	0,74–1,18

Taulukko 7. Syöpätyypikohtainen vakioitu ilmaantuvuussuhde (SIR) mittaustasoittain väestöön verrattuna, sekä lyijyaltistumistason trenditestin p-arvo, koko seuranta-aika

Syöpätyyppi ja seuranta-aika (v)	Veren lyijy (µmol/L)												P-arvo
	0,0-0,4		0,5-0,9		1,0-1,4		1,5-1,9		2,0-2,9		3,0-7,8		
	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	
KAIKKI SYÖVÄT	582	0,88 0,81-0,96	1822	1,03 0,98-1,08	1004	1,09 1,02-1,16	445	1,24 1,12-1,36	337	1,06 0,95-1,18	155	1,39 1,18-1,63	< 0,0001
Suu ja nielu	9	0,60 0,28-1,15	40	0,92 0,66-1,25	19	0,80 0,48-1,26	11	1,17 0,58-2,10	10	1,22 0,59-2,25	3	1,01 0,21-2,94	0,16
Ruuansulatuselimet	113	0,86 0,71-1,03	380	1,04 0,94-1,15	212	1,10 0,96-1,26	94	1,26 1,02-1,55	54	0,82 0,62-1,07	31	1,34 0,91-1,90	0,13
Ruokatorvi	7	0,96 0,39-1,98	20	0,93 0,57-1,43	14	1,20 0,65-2,00	10	2,15 1,03-2,96	5	1,24 0,40-2,90	6	4,08 1,50-8,88	0,006
Maha	19	0,87 0,52-1,36	59	0,93 0,71-1,20	49	1,45 1,07-1,92	18	1,38 0,82-2,18	3	0,26 0,05-0,76	5	1,19 0,38-2,77	0,89
Haima	23	1,01 0,64-1,51	85	1,37 1,09-1,69	30	0,92 0,62-1,32	15	1,19 0,67-1,97	10	0,90 0,43-1,66	7	1,79 0,72-3,70	0,84
Hengityselimet	72	0,84 0,66-1,21	283	1,08 0,96-1,21	183	1,29 1,11-1,49	91	1,66 1,33-2,04	82	1,67 1,32-2,07	39	2,18 1,55-2,98	< 0,0001
Kurkunpää	6	1,18 0,43-2,57	17	1,04 0,60-1,66	11	1,20 0,60-2,15	4	1,11 0,30-2,84	7	2,22 0,89-4,57	2	1,69 0,20-6,09	0,20
Keuhko, henkitorvi, keuhkoputki	64	0,81 0,62-1,04	262	1,09 0,96-1,23	169	1,30 1,11-1,51	83	1,65 1,32-2,05	75	1,66 1,31-2,08	37	2,26 1,59-3,12	< 0,0001
Rinta	31	0,53 0,36-0,76	69	1,00 0,77-1,26	19	0,88 0,53-1,37	9	1,14 0,52-2,17	6	0,81 0,30-1,77	1	0,77 0,02-4,28	0,08
Naisten sukuelimet	21	0,91 0,57-1,40	21	0,72 0,45-1,11	10	1,08 0,52-1,98	3	0,96 0,20-2,82	2	0,67 0,08-2,41	0	0,00 0,00-8,11	0,82
Eturauhanen	143	1,05 0,88-1,23	437	1,01 0,92-1,11	231	0,98 0,86-1,12	103	1,11 0,91-1,35	69	0,85 0,66-1,07	34	1,16 0,80-1,62	0,69

Kivekset	1	0,52 0,01-2,92	1	0,17 0,00-0,94	1	0,29 0,01-1,63	2	1,37 0,16-4,93	2	1,62 0,20-5,84	1	2,17 0,06-12,1	0,024
Munuainen	30	1.34 0,91-1,92	74	1,18 0,93-1,48	45	1,35 0,98-1,80	18	1,37 0,81-2,16	9	0,78 0,36-1,48	4	0,97 0,26-2,48	0,39
Virtsarakko	29	0,96 0,64-1,38	99	1,09 0,89-1,33	43	0,88 0,64-1,19	18	0,95 0,56-1,51	21	1,24 0,77-1,90	10	1,67 0,80-3,06	0,37
Aivot ja keskushermosto	13	0,62 0,33-1,06	63	1,20 0,92-1,53	31	1,13 0,77-1,60	14	1,27 0,69-2,12	11	1,15 0,57-2,06	7	2,07 0,83-4,26	0,054
- Gliooma tai astroosytooma	5	0,69 0,22-1,61	22	1,41 0,88-2,13	14	1,82 1,00-3,06	4	1,31 0,36-3,36	3	1,13 0,23-3,29	2	2,23 0,27-8,04	0,28
- Meningiooma	5	0,59 0,19-1,39	29	1,25 0,84-1,80	7	0,56 0,22-1,15	7	1,37 0,55-2,82	7	1,60 0,64-3,29	3	1,88 0,39-5,50	0,16
Iho, ei-melanooma	27	1,18 0,78-1,72	51	0,83 0,62-1,09	33	1,05 0,72-1,47	15	1,26 0,70-2,08	16	1,48 0,85-2,41	9	2,53 1,16-4,80	0,02
Iho, melanooma	19	0,84 0,51-1,32	57	0,94 0,71-1,22	30	0,93 0,63-1,32	15	1,16 0,65-1,91	8	0,72 0,31-1,41	2	0,50 0,06-1,81	0,74
Non-Hodgkin-lymfooma	24	0,94 0,60-1,40	62	0,90 0,69-1,15	36	0,99 0,69-1,37	14	0,97 0,53-1,63	9	0,72 0,33-1,36	4	0,90 0,24-2,30	0,77
Hodgkinin lymfooma	3	1,04 0,21-3,04	10	1,19 0,57-2,19	8	1,72 0,74-3,38	4	2,08 0,57-5,33	4	2,46 0,67-6,30	2	3,32 0,40-12,0	0,06
Myeloproliferatiiviset kasvaimet	1	0,27 0,01-1,48	11	1,11 0,55-1,98	10	1,94 0,93-3,56	4	2,00 0,54-5,11	5	2,84 0,92-6,62	0	0,00 0,00-5,98	0,04
Leukemia	11	0,80 0,40-1,43	48	1,25 0,92-1,66	22	1,08 0,68-1,64	10	1,26 0,60-2,31	11	1,56 0,78-2,89	1	0,40 0,01-2,24	0,59
Mesotelioma	8	2,86 1,24-5,64	10	1,18 0,57-2,18	12	2,60 1,34-4,53	2	1,10 0,13-3,96	2	1,27 0,15-4,58	2	3,45 0,42-12,5	0,92
Määrittelemätön tai tieto puuttuu	9	0,70 0,32-1,33	34	0,99 0,69-1,38	18	1,02 0,60-1,61	6	0,89 0,33-1,94	6	0,99 0,36-2,16	2	0,96 0,12-3,48	0,64

Taulukko 8. Syöpätyyppi-kohtainen vakioitu ilmaantuvuusuhde (SIR) mittaustasoittain väestöön verrattuna, seuranta 20 vuotta tai enemmän henkilön viimeisestä mittauksesta

Syöpätyyppi ja seuranta-aika (v)	Veren lyijy (µmol/L)												P-arvo
	0,0-0,4		0,5-0,9		1,0-1,4		1,5-1,9		2,0-2,9		3,0-7,8		
	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	Syöpiä	SIR 95% lv	
KAIKKI SYÖVÄT	384	0,87 0,79-0,96	1287	1,04 0,98-1,10	699	1,08 1,00-1,16	304	1,21 1,08-1,36	231	1,09 0,95-1,24	113	1,56 1,28-1,87	<0,0001
Suu ja nielu	7	0,77 0,31-1,58	27	0,98 0,65-1,42	15	1,00 0,56-1,64	7	1,18 0,47-2,42	10	2,02 0,97-3,72	3	1,71 0,35-4,99	0,04
Ruuansulatuselimet	67	0,77 0,59-0,97	265	1,06 0,94-1,19	143	1,09 0,92-1,28	71	1,41 1,10-1,77	39	0,91 0,65-1,25	25	1,71 1,11-2,53	0,005
Ruokatorvi	7	1,42 0,57-2,92	11	0,72 0,36-1,28	10	1,19 0,57-2,19	7	2,11 0,85-4,26	4	1,46 0,40-3,73	5	5,10 1,66-11,9	0,008
Maha	8	0,71 0,31-1,40	33	0,97 0,67-1,36	27	1,50 0,99-2,18	12	1,75 0,90-3,05	2	0,34 0,04-1,24	3	1,51 0,31-4,42	0,32
Haima	8	0,51 0,22-1,01	57	1,31 0,99-1,69	17	0,75 0,43-1,19	13	1,49 0,80-2,55	7	0,95 0,38-1,95	6	2,39 0,88-5,20	0,13
Hengityselimet	47	0,94 0,69-1,25	177	1,13 0,97-1,31	120	1,42 1,18-1,70	49	1,51 1,11-1,99	45	1,64 1,20-2,20	29	3,04 2,04-4,37	<0,0001
Kurkunpää	4	1,47 0,40-3,77	12	1,30 0,67-2,26	6	1,15 0,42-2,50	3	1,46 0,30-4,26	3	1,77 0,36-5,16	2	3,23 0,39-11,7	0,43
Keuhko, henkitorvi, keuhkoputki	42	0,91 0,65-1,23	163	1,13 0,96-1,32	111	1,42 1,02-1,90	42	1,41 1,02-1,90	42	1,67 1,20-2,26	27	3,10 2,04-4,51	<0,0001
Rinta	17	0,48 0,28-0,76	38	0,88 0,62-1,21	10	0,75 0,36-1,38	2	0,43 0,05-1,54	4	0,93 0,25-2,39	1	1,17 0,03-6,53	0,25
Naisten sukuelimet	21	0,91 0,57-1,40	21	0,72 0,45-1,11	10	1,08 0,52-1,98	3	0,96 0,20-2,82	2	0,67 0,08-2,41	0	0,00 0,00-8,11	0,83
Eturauhanen	113	1,01 0,84-1,23	381	1,04 0,94-1,15	195	0,97 0,84-1,12	87	1,11 0,89-1,38	53	0,81 0,60-1,06	25	1,08 0,70-1,59	0,44

Kivekset	0	0,00 0,00-7,06	0	0,00 0,00-2,13	0	0,00 0,00-3,72	0	0,00 0,00-8,88	1	2,90 0,07-16,2	0	0,00 0,00-29,9	0,16
Munuainen	17	1,25 0,73-2,00	50	1,25 0,92-1,64	31	1,44 0,98-2,04	9	1,08 0,49-2,04	7	1,00 0,40-2,06	3	1,23 0,25-3,59	0,72
Virtsarakko	20	0,98 0,60-1,52	55	0,87 0,65-1,13	28	0,82 0,55-1,19	9	0,69 0,32-1,31	18	1,61 0,96-2,55	7	1,84 0,74-3,79	0,08
Aivot ja keskushermosto	6	0,53 0,19-1,14	36	1,20 0,84-1,66	15	0,96 0,54-1,58	8	1,29 0,56-2,54	4	0,77 0,21-1,98	4	2,24 0,61-5,74	0,25
- Gliooma tai astrozytooma	3	0,70 0,14-2,03	13	1,33 0,71-2,28	7	1,45 0,58-2,98	2	1,06 0,13-3,81	2	1,26 0,15-4,54	1	1,89 0,05-10,5	0,50
- Meningiooma	2	0,47 0,06-1,71	16	1,30 0,74-2,10	0	0,00 0,00-0,55	4	1,47 0,40-3,76	2	0,89 0,11-3,22	3	3,74 0,77-10,9	0,25
Iho, ei-melanooma	23	1,25 0,79-1,88	43	0,85 0,62-1,15	31	1,21 0,82-1,72	13	1,36 0,73-2,33	15	1,80 1,00-2,96	8	3,02 1,30-5,94	0,005
Iho, melanooma	13	0,89 0,47-1,52	42	1,02 0,74-1,38	21	0,96 0,59-1,46	9	1,04 0,47-1,97	4	0,55 0,15-1,40	2	0,79 0,10-2,86	0,52
Non-Hodgkin-lymfooma	16	0,96 0,55-1,57	35	0,75 0,52-1,01	25	1,01 0,66-1,50	10	1,01 0,50-1,91	4	0,50 0,14-1,27	1	0,36 0,01-2,00	0,52
Hodgkinin lymfooma	1	0,92 0,02-5,11	5	1,50 0,49-3,51	3	1,62 0,34-4,75	2	2,70 0,33-9,74	3	4,88 1,01-14,3	0	0,00 0,00-16,8	0,19
Myeloproliferatiiviset kasvaimet	0	0,00 0,00-1,48	10	1,49 0,71-2,74	6	1,72 0,63-3,76	2	1,48 0,18-5,36	4	3,52 0,96-9,02	0	0,00 0,00-9,63	0,09
Leukemia	4	0,47 0,13-1,20	37	1,51 1,06-2,08	13	1,01 0,54-1,72	9	1,80 0,82-3,42	8	1,90 0,82-3,74	0	0,00 0,00-2,57	0,34
Mesotelioma	6	3,20 1,18-6,98	5	0,83 0,27-1,93	7	2,09 0,84-4,31	1	0,77 0,02-4,27	2	1,87 0,23-6,74	1	2,57 0,06-14,3	0,88
Määrittelemätön tai tieto puuttuu	6	0,71 0,26-1,55	26	1,11 0,72-1,63	10	0,83 0,40-1,53	5	1,12 0,36-2,60	1	0,26 0,01-1,45	2	1,58 0,19-5,70	0,79

Taulukko 9. Aineiston sisäinen vertailu koko mittausaineistossa sekä mitatun työsuhteen keston mukaan. Kaikkiaan 16351 henkilöllä mitatun työsuhteen kesto oli vähintään yhden vuoden ja 13102 henkilöllä vähintään viisi vuotta. Coxin regressio, tulokset vakioitu iän, sukupuolen, viimeisen mittauksen vuoden, sekä vuoden 1975 sosioekonomisen aseman mukaan. Trenditestin p-arvo laskettu henkilökohtaisten lyijytulosten keskiarvon luonnollisen logaritmin perusteella

Syöpätyyppi ja työsuhteen kesto	Keskimääräinen veren lyijy (µmol/L)								Trenditestin p-arvo
	0,0-0,6*			0,7-1,1		1,2-1,9		2,0+	
	Syöpiä	Syöpiä	HR (95% lv)	Syöpiä	HR (95% lv)	Syöpiä	HR (95% lv)		
KAIKKI SYÖVÄT	1569	1630	1,12 (1,04-1,20)	867	1,15 (1,05-1,25)	280	1,32 (1,16-1,50)	<0,0001	
≥1 vuotta	1295	1333	1,12 (1,03-1,21)	691	1,16 (1,06-1,28)	176	1,29 (1,10-1,52)	<0,0001	
≥5 vuotta	1141	1172	1,13 (1,04-1,23)	586	1,18 (1,06-1,30)	119	1,28 (1,06-1,55)	<0,0001	
Suu ja nielu	29	35	1,26 (0,76-2,09)	22	1,49 (0,85-2,64)	6	1,41 (0,58-3,47)	0,58	
≥1 vuotta	24	30	1,37 (0,78-2,39)	14	1,25 (0,64-2,46)	4	1,55 (0,53-4,56)	0,92	
≥5 vuotta	20	27	1,44 (0,79-2,63)	13	1,42 (0,69-2,90)	2	1,18 (0,27-5,10)	0,32	
Ruuansulatuselimet (kaikki)	310	357	1,22 (1,04-1,43)	164	1,08 (0,89-1,32)	53	1,24 (0,92-1,67)	0,048	
≥1 vuotta	252	290	1,23 (1,03-1,47)	126	1,07 (0,86-1,34)	35	1,31 (0,91-1,87)	0,09	
≥5 vuotta	224	249	1,21 (1,00-1,46)	109	1,10 (0,87-1,39)	24	1,31 (0,85-2,00)	0,09	
Ruokatorvi	19	20	1,03 (0,54- 1,97)	15	1,41 (0,70-2,82)	8	2,38 (1,01- 5,60)	0,02	
≥1 vuotta	14	17	1,15 (0,56-2,39)	11	1,42 (0,63-3,18)	4	2,04 (0,66-6,33)	0,051	
≥5 vuotta	13	16	1,21 (0,57-2,57)	9	1,34 (0,56-3,18)	1	7,40 (0,10-5,70)	0,32	
Maha	50	63	1,30 (0,88-1,91)	34	1,34 (0,86-2,10)	6	0,80 (0,34-1,90)	0,40	
≥1 vuotta	43	49	1,16 (0,76-1,78)	21	0,99 (0,58-1,69)	3	0,61 (0,19-1,99)	1,00	
≥5 vuotta	39	46	1,24 (0,80-1,94)	19	1,06 (0,61-1,86)	1	0,30 (0,04-2,16)	1,00	
Hengityselimet (kaikki)	220	256	1,20 (0,99-1,44)	204	1,82 (1,50-2,21)	71	2,12 (1,66-2,88)	<0,0001	
≥1 vuotta	184	205	1,16 (0,94-1,42)	161	1,78 (1,43-2,21)	46	2,18 (1,57-3,03)	<0,0001	
≥5 vuotta	158	178	1,17 (0,94-1,46)	134	1,78 (1,41-2,25)	34	2,36 (1,62-3,43)	<0,0001	
Kurkunpää	15	16	1,06 (0,52-2,20)	11	1,37 (0,62-3,04)	5	2,18 (0,77-6,17)	0,72	
≥1 vuotta	13	12	0,92 (0,52-6,74)	11	1,63 (0,72-3,73)	3	1,87 (0,52-6,74)	0,94	
≥5 vuotta	11	10	0,91 (0,38-2,18)	10	1,81 (0,75-4,37)	2	1,90 (0,41-8,73)	0,23	
Keuhkot, henkitorvi, keuhkoputki	201	238	1,22 (1,01-1,48)	186	1,82 (1,49-2,23)	66	2,24 (1,68-2,97)	<0,0001	
≥1 vuotta	168	192	1,19 (0,96-1,47)	144	1,75 (1,39-2,20)	43	2,24 (1,59-3,16)	<0,0001	
≥5 vuotta	145	167	1,20 (0,95-1,51)	120	1,74 (1,36-2,23)	32	2,42 (1,64-3,56)	<0,0001	

Munuainen	71	73	1,11 (0,79-1,55)	29	0,83 (0,53-1,29)	7	0,70 (0,32-1,54)	0,41
≥1 vuotta	55	59	1,19 (0,82-1,75)	27	1,09 (0,68-1,75)	6	1,04 (0,44-2,45)	0,82
≥5 vuotta	51	55	1,23 (0,83-1,83)	23	1,07 (0,65-1,78)	1	0,25 (0,03-1,80)	0,73
Virtsarakko	81	84	1,06 (0,78-1,45)	39	0,94 (0,64-1,39)	16	1,37 (0,80-2,37)	0,40
≥1 vuotta	71	67	0,96 (0,68-1,36)	30	0,85 (0,55-1,31)	6	0,73 (0,32-1,70)	0,51
≥5 vuotta	65	52	0,82 (0,56-1,19)	28	0,90 (0,57-1,41)	4	0,67 (0,24-1,86)	0,68
Aivot ja keskushermosto (kaikki)	48	54	1,39 (0,93-2,09)	27	1,32 (0,81-2,14)	10	1,66 (0,82-3,36)	0,02
≥1 vuotta	42	38	1,12 (0,71-1,77)	24	1,41 (0,84-2,38)	6	1,49 (0,62-3,58)	0,03
≥5 vuotta	31	33	1,22 (0,73-2,04)	20	1,55 (0,87-2,79)	5	2,08 (0,79-5,44)	0,04
Iho, ei-melanooma	53	50	1,03 (0,69-1,54)	35	1,44 (0,93-2,23)	13	2,09 (1,13-3,88)	0,12
≥1 vuotta	43	40	1,00 (0,64-1,56)	31	1,58 (0,98-2,53)	7	1,64 (0,73-3,68)	0,28
≥5 vuotta	36	36	1,12 (0,69-1,81)	25	1,62 (0,96-2,74)	3	1,02 (0,31-3,35)	0,53
Imukudos ja verta muodostava kudos (kaikki)	147	151	1,09 (0,86-1,38)	74	1,03 (0,77-1,37)	26	1,27 (0,83-1,94)	0,06
≥1 vuotta	118	119	1,09 (0,84-1,42)	60	1,11 (0,80-1,52)	21	1,68 (1,05-2,70)	0,02
≥5 vuotta	102	109	1,20 (0,91-1,60)	52	1,22 (0,86-1,72)	12	1,50 (0,82-2,75)	0,02
Hodgkinin lymfooma	7	13	2,08 (0,80-5,37)	9	2,69 (0,96-7,49)	2	2,07 (0,41-10,5)	0,03
≥1 vuotta	4	10	2,94 (0,88-9,76)	6	3,65 (0,98-13,6)	2	5,35 (0,92-31,1)	0,02
≥5 vuotta	2	9	6,05 (1,26-29,1)	5	7,52 (1,38-40,9)	2	17,9 (2,36-136)	0,003
Myeloproliferatiiviset kasvaimet	6	15	2,93 (1,11-7,75)	7	2,64 (0,87-8,02)	3	4,20 (1,02-17,3)	0,01
≥1 vuotta	4	15	4,54 (1,47-14,0)	7	4,35 (1,24-15,2)	2	5,59 (1,00-31,3)	0,003
≥5 vuotta	4	13	4,28 (1,36-13,5)	6	4,31 (1,18-15,7)	1	3,99 (0,44-36,5)	0,008
Mesotelioma	13	16	1,17 (0,55-2,49)	3	0,43 (0,12-1,54)	4	2,24 (0,72-7,02)	0,71
≥1 vuotta	10	14	1,23 (0,54-2,87)	3	0,54 (0,15-2,01)	3	2,48 (0,66-9,27)	0,98
≥5 vuotta	10	13	1,09 (0,46-2,55)	3	0,53 (0,14-1,95)	2	1,97 (0,42-9,15)	0,68

* Vertailuryhmä

4.2. Kohortin sisäinen vertailu

Mittausaineiston 20 729 henkilöstä keskimääräinen elämänaikainen veren lyijy oli alle 0,7 $\mu\text{mol/L}$ 7 869 henkilöllä (38%), 0,7-1,1 $\mu\text{mol/L}$ 7 436 henkilöllä (36%), 1,2-1,9 $\mu\text{mol/L}$ 4 136 henkilöllä (20%) sekä 2,0 $\mu\text{mol/L}$ tai enemmän 1 288 henkilöllä (6%). Työsuhteen kesto voitiin arvioida kaikkiaan 18 128 henkilöltä (87%). Mitatun työsuhteen kesto oli alle yhden vuoden 1 756 henkilöllä (10%), 1-4 vuotta 3 249 henkilöllä (18%) ja vähintään viisi vuotta 13 102 henkilöllä (72%).

Henkilökohtaisen keskimääräisen lyijytason perusteella analysoituna lyijy suurensi keuhkosyövän, aivojen ja keskushermoston syöpien sekä Hodgkinin lymfooman ja myeloproliferatiivisten kasvainten riskejä (trendikertoimen $p < 0,05$), ja myös kokonaissyövän, hengityselinten syövän sekä imukudoksen ja vertamuodostavan kudoksen syöpien riski oli suurentunut (taulukko 9). Näiden syöpien osalta riski suureni jonkin verran kaikilla veren lyijyn tasoilla aina siirryttäessä korkeammalle altistumistasolle; ts. aineistossa ei ollut varsinaista kynnyksarvoa esimerkiksi korkeimpiin pitoisuuksiin liittyen ja trenditestin p -arvoon vaikuttaa pitoisuus luokkarajoista riippumatta (myös vertailuryhmän ylärajaa pienemmät lyijyarvot). Suurentuneet riskit näkyivät edellä mainituissa syövässä hyvin myös henkilöillä, joilla mitatun työsuhteen kesto oli vähintään viisi vuotta, ts., pisimpään altistuneilla. Näistä henkilöistä kahteen korkeimpaan lyijytasoluokkaan sisältyviä voidaan pitää erittäin paljon altistuneina.

Keuhkosyöpäriski oli suurentunut 2,4-kertaisesti ja aivosyöpäriski 2,1-kertaisesti henkilöillä, joiden keskimääräinen veren lyijypitoisuus oli 2,0 $\mu\text{mol/L}$ tai enemmän ja mitatun työsuhteen kesto vähintään viisi vuotta, verrattuna niihin joilla keskimääräinen lyijypitoisuus vastaavan pituisena ajanjaksona oli alle 0,7 $\mu\text{mol/L}$. Kokonaissyöpäriski oli vastaavasti 1,3-kertainen. Toisaalta myeloproliferatiivisten kasvainten sekä Hodgkinin lymfooman riski perustui tämänkaltaisessa vertailussa hyvin pieniin lukumääriin ja piste-estimaattien luottamusvälit ovat hyvin leveät. Piste-estimaatit vähintään viiden vuoden pituisista työsuhteista laskettuna olivat pääasiallisesti hyvin samansuuruiset kuin koko aineistossa. Tämä ilmentää sitä, että riskisuhteet eivät oleellisesti kasvaneet altistumisen keston myötä.

Myös ruuansulatuselinten, erityisesti ruokatorven, syöpien riski oli suurentunut lyijylle altistuneilla koko aineiston tasolla (trenditestin $p < 0,05$). Näiden syöpien riski ei korreloinut kuitenkaan kovinkaan selvästi pitkien työsuhteiden kanssa.

Muista a priori-syöivistä munuais-, kurkunpää- ja mahasyöpien riski ei suurentunut lyijypitoisuuden kasvaessa, kuten ei myöskään mesoteliooman riski (trenditestin p -arvo välillä 0,40-1,00).

Taulukossa 10 esitetään mahdollisilla sekoittavilla työaltisteilla vakioidut tulokset tärkeimpien sisäisessä vertailussa havaittujen lyijyn syöpäriskien osalta (keuhkot, aivot ja keskushermosto, imukudoksen ja vertamuodostavien kudosten kasvaimet; sekä kokonaissyöpä). Kunkin syöpätyypin aineistossa on sovitettu ensin taulukossa 9 esitetyt mallit, sitten analysoitu erillisissä malleissa jokainen FINJEM-työaltiste, kukin erikseen yhden tekijän malleissa, joissa tulos vakioitiin iän ja sukupuolen mukaan. Taulukossa 10 esitettyihin monimuuttuja-analyysihin kerättiin mukaan ne työaltisteet, joiden p -arvo erillisissä malleissa oli pienempi kuin 0,20 ja riskisuhde suurempi kuin yksi. Tämän lisäksi kokeiltiin monimuuttujamallia, johon lisättiin kaikki erilliset FINJEM altisteet

Taulukko 10. Aineiston sisäinen vertailu koko mittausaineistossa sekä mitatun työsuhteen keston mukaan. Coxin regressio, tulokset vakioitu iän, sukupuolen, viimeisen mittauksen vuoden, vuoden 1975 sosioekonomisen aseman sekä mahdollisten sekoittavien työntilasteiden mukaan

Syöpätyyppi ja työsuhteen kesto	Keskimääräinen veren lyijy (µmol/L)			Trenditestin p- arvo
	0,7-1,1 HR (95% lv)	1,2-1,9 HR (95% lv)	2,0+ HR (95% lv)	
KAIKKI SYÖVÄT ¹	1,12 (1,04-1,20)	1,14 (1,05-1,24)	1,30 (1,14-1,49)	<0,0001
≥5 vuotta ¹	1,13 (1,04-1,23)	1,17 (1,06-1,30)	1,27 (1,05-1,54)	<0,0001
Keuhkot, henkitorvi, keuhkoputki ²	1,20 (0,99-1,46)	1,76 (1,43-2,16)	2,04 (1,53-2,73)	<0,0001
≥5 vuotta ²	1,18 (0,94-1,48)	1,68 (1,31-2,16)	2,23 (1,50-3,30)	<0,0001
Aivot ja keskushermosto (kaikki) ³	1,39 (0,93-2,09)	1,32 (0,81-2,14)	1,66 (0,82-3,36)	0,02
≥5 vuotta ³	1,22 (0,73-2,04)	1,55 (0,87-2,79)	2,08 (0,79-5,44)	0,04
Imukudos ja verta muodostava kudos (kaikki) ⁴	1,08 (0,86-1,37)	1,00 (0,75-1,34)	1,22 (0,80-1,88)	0,09
≥5 vuotta ⁴	1,19 (0,90-1,58)	1,18 (0,83-1,66)	1,44 (0,79-2,64)	0,03

¹ FINJEM-altisteista vakioitu arseeni, kadmium, nikkeli, kvartsipöly, polysykliset aromaattiset hiilivedyt, ja bentso(a)pyreeni. ² FINJEM-altisteista vakioitu asbesti, arseeni, kadmium, kromi, nikkeli, kvartsipöly, alveolipöly, polysykliset aromaattiset hiilivedyt ja bentso(a)pyreeni. ³ Aivo- ja keskushermostosyövässä mikään FINJEM-altisteista ei täyttänyt malliin sisällytettävien mahdollisten työntilasteiden kriteereitä. ⁴ FINJEM-altisteista vakioitu arseeni ja polysykliset aromaattiset hiilivedyt.

välttämällä päällekkäisyyksiä. Esimerkiksi, kun klooratut hiilivedyt olivat yhtenä altisteiden pääluokkana, silloin yksittäisiä kloorattuja hiilivetyjä ei tuotu samaan malliin.

Kokonaissyövässä FINJEM-työntilasteiden perusteella vakioidut tulokset säilyivät suunnilleen ennallaan. Esimerkiksi henkilöillä, joiden keskimääräinen veren lyijy oli 2,0 µmol/L tai enemmän ja työsuhteen kesto vähintään 5 vuotta, FINJEM-altisteilla vakioimaton vs. vakioitu HR ja 95% luottamusväli olivat 1,28 (1,06-1,55; taulukosta 9) vs. 1,27 (1,05-1,54; taulukosta 10). Tulokset eivät muuttuneet oleellisesti myöskään sisällytettäessä kaikki erilliset FINJEM-työntilasteet malliin (taulukko 11). Aivo- ja keskushermostokasvainten osalta mikään tutkituista FINJEM-altisteista ei täyttänyt valikoitujen työntilasteiden malliin sisällytettävien tekijöiden kriteereitä ja kaikkien FINJEM-työntilasteiden sisällyttäminen malliin ei myöskään vaikuttanut tuloksiin. Vastaavasti keuhkosyövässä 2,42 (1,64-3,56) vs. 2,23 (1,50-3,30) ja imu- ja vertamuodostavan kudoksen syövässä 1,50 (0,82-2,75) vs. 1,44 (0,79-2,64) mahdollisesti sekoittavilla työntilasteilla vakioidut lyijyn riskisuhteet olivat aavistuksen pienempiä kuin ilman vakiointia, joskaan estimaattien tilastollinen merkittävyys ei oleellisesti muuttunut.

4.3. Kansainvälinen yhteistutkimus

Taulukossa 12 esitetään lyijyn riskejä tutkittujen kuolemansyiden osalta kolmen maan aineiston kohorttien sisäisessä vertailussa henkilön korkeimman veren lyijytason mukaan arvioituna. Mukana on syöpien sekä eräiden muiden, tutkittujen kroonisten sairauksien aiheuttama kuolleisuus. Veren lyijy suurensi kokonaiskuolleisuutta sekä kuolleisuutta keuhkosyöpään, keuhkohtaumatautiin (COPD), iskeemiseen sydänsairauteen sekä aivoverisuonien sairauksiin

Taulukko 12. Kansainvälisessä aineistossa tutkittujen kuolemansyiden riskit korkeimman henkilökohtaisen lyijytuloksen mukaan (Coxin regressioanalyysit, Steenland ym. 2017)

Kuolemansyy	Veren lyijy (µmol/L)	Kuolemia	HR	95% luottamusväli	Trenditestin p-arvo
Kaikki kuolemat	0,0-0,9	4724	1,00	vertailu	<0,0001
	1,0-1,4	2833	1,15	1,10-1,21	
	1,5-1,9	1963	1,21	1,15-1,28	
	2,0+	4451	1,43	1,36-1,50	
Mahasyöpä	0,0-0,9	67	1,00	vertailu	0,93
	1,0-1,4	57	1,62	1,13-2,32	
	1,5-1,9	18	0,84	0,49-1,44	
	2,0+	53	1,09	0,70-1,67	
Kurkunpään syöpä	0,0-0,9	8	1,00	vertailu	0,09
	1,0-1,4	6	1,21	0,41-3,54	
	1,5-1,9	4	0,97	0,28-3,35	
	2,0+	21	2,69	1,07-6,76	
Keuhkosityöpä	0,0-0,9	348	1,00	vertailu	<0,0001
	1,0-1,4	271	1,39	1,19-1,64	
	1,5-1,9	214	1,54	1,29-1,84	
	2,0+	500	1,78	1,51-2,08	
Munuaissyöpä	0,0-0,9	53	1,00	vertailu	0,79
	1,0-1,4	24	0,89	0,54-1,45	
	1,5-1,9	9	0,50	0,24-1,03	
	2,0+	42	1,21	0,74-1,97	
Rakkosityöpä	0,0-0,9	27	1,00	vertailu	0,06
	1,0-1,4	15	1,02	0,54-1,93	
	1,5-1,9	14	1,40	0,71-2,76	
	2,0+	40	1,86	1,04-3,33	
Aivosyöpä	0,0-0,9	38	1,00	vertailu	0,09
	1,0-1,4	26	1,31	0,79-2,17	
	1,5-1,9	14	1,05	0,55-1,99	
	2,0+	33	1,42	0,83-2,42	
COPD	0,0-0,9	128	1,00	vertailu	<0,0001
	1,0-1,4	107	1,43	1,10-1,86	
	1,5-1,9	72	1,31	0,96-1,78	
	2,0+	236	1,84	1,42-2,38	
Iskeeminen sydänsairaus	0,0-0,9	1109	1,00	vertailu	<0,0001
	1,0-1,4	657	1,14	1,04-1,26	
	1,5-1,9	413	1,16	1,03-1,31	
	2,0+	1048	1,41	1,28-1,57	
Aivoverisuonien sairaudet	0,0-0,9	299	1,00	vertailu	0,0002
	1,0-1,4	181	1,24	1,03-1,50	
	1,5-1,9	130	1,49	1,20-1,85	
	2,0+	261	1,41	1,16-1,72	

* Henkilökohtaisen korkeimman veren lyijypitoisuuden luonnollinen logaritmi jatkuvana muuttujana. Kaikkien mallien tulokset vakioitu sukupuolen, syntymävuosikymmenen sekä maan mukaan.

5. POHDINTA JA PÄÄTELMÄT

Tämän tutkimuksen mukaan työperäinen altistuminen lyijylle suurensi työntekijöiden syöpäilmaantuvuutta ja kuolleisuutta. Erityisesti keuhko-, keskushermosto- ja imu- ja vertamuodostavien kudosten syöpien riski oli suurentunut, samoin kokonaissyöpäriski. Suurentunut syöpäriski liittyi melko pitkiin lyijylle altistaneisiin työsuhteisiin, eikä tutkimuksessa käsitellyt mahdolliset sekoittavat tekijät selittäneet lyijyn riskejä. Kyseiset riskit tulivat esille selvästi nykyisiä työperäisen altistumisen toimenpiderajoja pienemmissäkin lyijypitoisuuksissa, eikä riskille havaittu selvää lyijyaltistumistasoon liittyvää kynnsarvoa. Viitteitä saatiin myös ruuansulatuselinten (erityisesti ruokatorven) syöpien, ihon ei-melanooman, Hodgkinin lymfooman sekä myeloproliferatiivisten kasvainten riskeistä lyijylle altistuneilla. Aiemmissä tutkimuksissa lyijytyöntekijöillä on raportoitu suurentunutta riskiä edellä mainituista syöivistä ainoastaan keuhko- sekä aivo- ja keskushermostosyöpien osalta, joten tutkimuksen tulokset osaltaan vahvistavat näyttöä näitten syöpien vaarasta. Toisaalta lyijylle altistuminen ei suurentanut eräiden muiden, aiempien tutkimusten perusteella valittujen syöpien, kuten maha- ja munuaissyöpien, riskiä.

Kansainvälisessä yhteistutkimuksessa selvitettiin lisäksi syöpäkuolleisuutta sekä kuolleisuutta eräisiin muihin yleisiin kroonisiin sairauksiin. Yhteistutkimuksen mukaan lyijy suurensi kokonaiskuolleisuuden ohella keuhkosyövän, keuhkohtaumataudin, iskeemisen sydänsairauden sekä aivohalvauksen aiheuttamaa kuolleisuutta ja tutkimuksessa saatiin viitteitä myös aivosyöpäkuolleisuutta suurentavasta vaikutuksesta.

Tutkimuksemme perustui veren lyijymittausaineiston syöpä- ja kuolleisuusseurantaan. Veren lyijy kuvastaa suhteellisen luotettavasti melko lyhytaikaista – muutamien viime kuukausien aikana tapahtunutta – altistumista. Osa veren lyijystä voi kuitenkin olla peräisin elimistöön, erityisesti luustoon, keräytyneestä lyijystä. Elimistöön keräytyneen lyijy merkitys liittyy erityisesti pitkäaikaisiin suuriin pitoisuuksiin. Veren lyijyaineiston käyttämisellä on tiettyjä etuja syöpätutkimuksessa. Erityisesti yksilölliset erot altistumisessa voidaan saada esille. Altistumistieto on uniikkia erityisesti silloin, kun henkilöllä on suhteellisen pitkäaikainen mittaushistoria. Toisaalta mikäli tiedossa ei ole riittävän yksityiskohtaista työhistoriaa, pitempiaikaisen altistumishistorian puuttuminen voi olla ongelma. Tässä tutkimuksessa arvioimme altistumisen keston lyijymittausaineistoon sisältyvän työpaikan osalta Eläketurvakeskuksen ansaintatietokannasta, missä on myös tieto työpaikasta. Tämän perusteella suurentuneet syöpäriskit liittyivät erityisesti yli viiden vuoden pituisiin jaksoihin mitatuissa, melko huomattavastikin altistaneissa työsuhteissa. Mikäli suurille lyijypitoisuuksille altistuneilla henkilöillä on myös paljon toistomittauksia ja mittaukset kattavat melko pitkän ajan, altistumista voidaan pitää ainutlaatuisen varmana. Matalissa lyijypitoisuuksissa toisaalta mittaustenaikaisen työsuhteen keston varassa on mahdollista ekstrapoloida (suhteellisen matalia) tasotietoja myös niihin vuosiin, joista mittauksia ei ole saatavilla mutta joissa työsuhte on ollut voimassa. Toisaalta, mikäli mitattu työsuhte oli

alkanut paljon ennen vuotta 1973 tai päätynyt selvästi vuoden 1983 jälkeen – jää tämän tyyppiseen tarkasteluun puutteita. Ilman työpaikkakohtaisia lisätietoja mittaustietoja ei ole mahdollista ekstrapoloida kovin pitkälle ajassa, jolloin tarkkoja ajankohtia kunkin työntekijän altistumisen alkamis- ja päättymisajankohdista ei saada selville. Yksilöllisen historiallisen altistumisen määrittäminen onkin erittäin haastavaa, eikä tässä yli 20000 työntekijää käsittävässä aineistossa ollut mahdollista kerätä yksilö- tai työpaikkakohtaisia lisätietoja. Sellaisten lisätietojen keräämistä tulee harkita rajatummissa tapaus-verrokki-aineistoissa tai rajoittamalla aineisto pieneen määrään työpaikkoja.

USA:ssa parhaillaan käynnissä olevassa tutkimuksessa pyritään arvioimaan lyijyannosta vertailemalla kumulatiivisen veren lyijyn (pitoisuus x mitatun ajan kesto) ja luuston lyijypitoisuutta melko pitkän veren lyijymittaushistorian omaavilla henkilöillä. Toistaiseksi saavutettujen tulosten mukaan jo yksittäinen veren lyijy maksimiarvo korreloi melko hyvin luuston lyijyyn (Barbosa ym., 2005; Steenland ym., 2017), erityisesti niillä työntekijöillä joiden lyijytulos ylitti 2,0 $\mu\text{mol/L}$. Toisaalta esimerkiksi altistumisen päättymisestä kulunut aika tulisi myös ottaa huomioon, koska se voi liittyä yksittäisten kohde-elinten lyijykuormaan (Anttila 1994).

5.1. Vertailu aiempiin tutkimuksiin

Nyt saavutetut tulokset tukevat pitkälti IARC:n tekemää arviota lyijy syöpävaarasta keuhko- ja keskushermostosyöpien osalta (IARC, 2006). Keuhkosyöpäriskejä on raportoitu Suomen lyijyaineiston aiemman seurantatutkimuksen ohella kuudesta kohorttitutkimuksesta voimakkaasti altistaneilla aloilla, sisältäen tutkimuksia mm. akkutehtaissa (USA ja Yhdistynyt Kuningaskunta), sulatoissa (Italia, Ruotsi ja USA) sekä melko pieneen työntekijämäärään perustuneessa veren lyijymittausaineiston seurannassa Ruotsissa. Esimerkiksi ruotsalaisessa sulattotyöntekijöiden tutkimuksessa keuhkosyöpäriske korreloi voimakkaasti työntekijöiden korkean veren lyijypitoisuuden kanssa (Gerhardsson ym., 1986; Lundström ym., 1997), mutta muiden työntekijöiden (kuten arseeni ja muut raskasmetallit ja mahdollisesti polysykliset aromaattiset hiilivedyt) osuutta ei voitu sulkea pois, koska niille altistumista tutkimuksessa ei oltu arvioitu. Toisaalta useissa muissa, jo melko vanhoissa tutkimuksissa vastaavilla voimakkaasti altistavilla aloilla keuhkosyöpäriskejä ei ole tullut esille. Eräissä näistä on tosin raportoitu suurentuneita maha- ja/tai munuaissyöpäriskejä. Aivosyöpäriske on suurentunut aiemmissa Suomen ja Ruotsin biomonitorointiaineistojen seurannoissa. Suomalaisessa aineistossa ei ole saatu tukea kansainvälisille löydöksille mm. maha- ja munuaissyöpäriskien osalta. IARC:n arviossa tämän ajateltiin osaltaan johtuvan siitä, että Suomessa lyijyn altistumistasot ovat olleet selvästi matalammat kuin useissa muissa maissa, johtuen pitkälti meillä saavutetuista hyvistä tuloksista lyijyaltistumisen torjunnassa ja kroonisten lyijymyrkytysten estämisessä (Hernberg ja Tola, 1979).

IARC:n arvion jälkeen on julkaistu ainoastaan muutamia uusia seurantatutkimuksia lyijyn syöpävaarasta. Gwini ym. tutki syöpäilmaantuvuusriskejä Australiassa pienessä 240 syöpätapauksen aineistossa, joista vain osalla (n=95) oli saatavilla henkilökohtaisia veren lyijymittauksia ja heistä noin kolmasosalla (n=27) lyijytaso oli 1,5 $\mu\text{mol/L}$ tai enemmän. (Gwini ym., 2012). Tutkimuksen voima oli siten puutteellinen. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevästi

suurentunut riski maksa- ja ruokatorven sekä tuntemattoman primaaripaikan syövässä lyijylle altistuneilla ja keuhkosyöpäriski oli suurentunut noin 25% (ei-merkitsevä).

Liao ym. selvitti syöpäilmaantuvuutta noin 7 000 lyijylle altistuneen henkilön keskuudessa Shanghaissa, Kiinassa (Liao ym., 2016). Tutkimuksessa verrattiin lyijylle altistuneiden riskejä melko suureen, ei-altistuneiden väestöpohjaan. Altistumisen arviointi perustui työaltistematriisiin, jonka avulla työntekijät luokiteltiin ei-altistuneiksi; tai vähän, keskimääräisesti tai paljon altistuneiksi. Tutkimuksessa saatiin viitteitä aivo- ja munuaissyöpäsyöpäriskistä lyijylle altistuneilla (riskisuhde ja luottamusväli 1,8 (0,70-4,28), 10 altistunutta aivosyöpätapausta; ja 1,4 (0,9–2,3), 17 altistunutta munuaissyöpätapausta. Myös maha- ja keuhkosyöpien riskisuhteet olivat hieman suurentuneet lyijylle altistuneilla.

McElvenny ym. raportoivat veren lyijymittausaineiston kuolleisuusseurannan Iso-Britanniasta (2015; 9 122 henkilöä, aineisto sisältynyt kansainväliseen yhteistutkimukseen). Veren lyijytasot ovat olleet tässä aineistossa melko korkeat, mittaustulosten keskiarvo noin 2 $\mu\text{mol/L}$. Kokonaissyöpäkuolleisuus oli suurentunut noin 13%, keuhkosyöpäkuolleisuus 42%, munuaissyöpäkuolleisuus noin 30% ja kuolleisuus määrittelemättömiin kuolemansyihin 28%. Aivosyöpäkuolleisuus ei ollut suurentunut tässä tutkimuksessa.

Etelä-Koreassa on kerätty kaikkiaan noin 81 000 henkilöä käsittävä veren lyijyaineisto. Kuolleisuusseuranta on valmistunut toistaiseksi ainoastaan vuosille 2000-2004, eikä syöpäilmaantuvuustietoja ole saatavilla (Kim ym. 2015). Tässä varsin mittavassa, joskin melko matalan altistumistason ja lyhyen seurannan omaavassa aineistossa oli miesten kokonaiskuolleisuus suurentunut lyijylle altistuneilla noin 36% (veren lyijy suunnilleen 1,0 $\mu\text{mol/L}$ tai enemmän, vs <0,5 $\mu\text{mol/L}$). Miesten syöpäkuolleisuusriski ei ollut suurentunut. Aineistoon sisältyi kaikkiaan 17 miesten syöpäkuolemaa. Naisilla raportoitiin suurentuneita riskisuhteita kokonais-, ja syöpä- ja keuhkosyöpäkuolleisuudesta altistumistasoilla 0,5-0,9 $\mu\text{mol/L}$ ja 1,0 $\mu\text{mol/L}$ tai enemmän, verrattuna alle 0,5 $\mu\text{mol/L}$ altistumistasoon.

Kaikkiaan eri tutkimusten tulokset vaikuttavat yhdenmukaisilta erityisesti keuhko- sekä aivo- ja keskushermostosyöpien osalta. Muiden syöpien osalta päätelmiä hankaloittaa pienet aineistonkoot ja se, ettei kaikkia yksittäisiä syöpätyyppejä ole pienten lukumäärien takia edes sisällytetty raportteihin.

Keuhkosyöpien, toisin kuin esimerkiksi aivo- ja keskushermostosyöpien, riskiin vaikuttaa ennen kaikkea tupakointi ja myös muut työaltisteet. Koska tupakointi on selvitetty ainoastaan yhdessä aiemmassa tutkimuksessa (Anttila ym. 1994 ja 1995), on aiheellisesti kysytty voisiko eniten altistuneiden muita yleisempi tupakointi mahdollisesti selittää keuhkosyöpätuloksia (IARC 2006). Aiemmassa tutkimuksessa tupakointi ei kuitenkaan liittynyt suurempaan lyijytasoon, eikä tupakoinnilla vakiointi muuttanut lyijystä saatua tulosta (Anttila ym. 1994 ja 1995). 1970-luvulla raportoidussa suomalaistutkimuksessa tupakointi ei juurikaan vaikuttanut veren lyijypitoisuuteen myöskään kokonaisväestössä, ml. melko pienille pitoisuuksille altistuneet: keskimääräinen veren lyijy oli tupakoivilla 0,62 $\mu\text{mol/L}$ ja tupakoimattomilla 0,58 $\mu\text{mol/L}$ (Nordman 1975). Nyt käsillä olevassa tutkimuksessa ei ollut käytettävissä yksilötasoisia tupakointitietoja. Tutkimuksessa voitiin

kuitenkin käyttää sukupuolta ja sosioekonomista asemaa koskevia tietoja ryhmätason indikaattoreina myös elämäntapaan liittyvistä tekijöistä. Suunnilleen 75% aineistostamme oli sinikaulustyöntekijöitä, ja lyijyn riski tuli voimakkaasti esille myös rajaamalla aineisto heidän keskuuteensa (yhteneväisesti sosioekonomisella asemalla vakioitujen tulosten kanssa koko aineistossa). Huomioiden myös melko suuret suhteelliset erot keuhkosyöpäriskissä eniten altistuneilla verrattuna vain vähän altistuneisiin, tupakointi käsityksemme mukaan ei juurikaan selitä havaittua lyijyn keuhkosyöpäriskiä lyijylle altistuneilla. Hermosto- ja imu- ja vertamuodostavien kudosten syöpien osalta taas muita yhtä selkeitä, tutkimuksin osoitettuja riskitekijöitä ei tunneta.

Pyrimme arvioimaan mahdollisten sekoittavien tai myötävaikuttavien työperäisten altisteiden osuutta löydöksissä käyttäen apuna väestölaskenta-aineistojen perusteella laadittuja FINJEM-altistumisarvioita. Tämä oli erittäin arvokas lisä lyijyn syöpävaaraa koskevalle tutkimukselle, koska aiemmissa lyijyaineistoissa tehdyissä kohorttitutkimuksissa muiden työaltisteiden merkitystä on arvioitu systemaattisesti ainoastaan suomalaisissa aineistoissa (Anttila ym. 1994-1996). On mahdollista, että eräissä aiemmin raportoiduissa tutkimusaineistoissa (esimerkiksi metallivalimot ja sulatot) korkeat lyijypitoisuudet korreloivat muiden raskasmetallien kanssa, joten muita työaltisteita koskevien analyysien puuttuminen on ollut yksi tärkeimmistä lyijyn evidenssiä koskevista puutteista (IARC 2006). Koe-eläintutkimusten ja eräiden epidemiologisten tutkimusten perusteella on toisaalta mahdollista, että lyijyn syöpävaaraan voisi liittyä nk. 'ko-karsinogeenisuutta', eli lyijy voisi lisätä muiden karsinogeenien vaikutusta syövän kehittämisessä vaikuttamalla solujen säätelymekanismeihin, kasvuun ja erilaistumiseen (IARC 2006). Nyt käsillä olevassa tutkimuksessa lyijylle altistuneet tulivat hyvin monenlaisilta aloilta ja työtehtävistä, joten myös muiden työaltisteiden profiilit poikkesivat toisistaan suuresti. Esimerkiksi keuhkosyöpäriskiin liittyi myös tässä tutkimuksessa joukko muita tunnettuja karsinogeneja, kuten asbesti, arseeni ja muut raskasmetallit, kvartsipöly, bentso(a)pyreeni sekä polysykliset aromaattiset hiilivedyt. Nämä muut työaltisteet eivät kuitenkaan selittäneet lyijyn riskejä – niitten merkitys oli hyvin samankaltainen kaikilla lyijytasoilla.

Yhtenä ongelmana käytetyssä muiden työaltisteiden arviointimenetelmässä on, ettei sen avulla ole saatavissa esille yksilöllistä altistumista. Jäännössekoittavuus FINJEM-arvioinnin jälkeenkin on siksi mahdollista. Lisäksi FINJEM:in tuottamia altistumisarvioita ole vielä validoitu riittävästi. Kuitenkin näin laajassa tutkimuksessa yleinen altistumismatriisi on käytännössä ainoa keino muiden työaltisteiden arvioinnissa.

Kansainvälisenä yhteishankkeena toteutetun kuolleisuustutkimuksen tulokset tukevat lyijyn syöpäilmaantuvuudesta tässä tutkimuksessa tehtyjä havaintoja. Yhteistutkimuksessa tuli esille myös joukko muita, suhteellisen yleisten kansansairauksien aiheuttamia kuolemansyitä. Näiden osalta tarvitaan edelleen lisätutkimuksia lyijystä, mm. kyseisten tautien ilmaantuvuudesta sekä mahdollisten sekoittavien tekijöiden merkityksestä. Esimerkiksi tapaus-verrokki-tutkimuksin voisi olla edelleen mahdollista kerätä lisätietoja muista tekijöistä ja lyijylle altistumisen historiasta. Tulokset kuitenkin tukevat jossain määrin jo nyt lyijylle altistumisen torjunnan tavoitteita.

Vähintäänkin tulee huolehtia siitä, että nykytuloksista informoidaan lyijylle altistuneita työpaikkoja ja henkilöitä riittävästi.

5.2. Johtopäätökset

Tutkimuksen tulokset tukevat lyijyn syöpävaarasta aiemmin saatuja tuloksia. Lyijy suurensi erityisesti keuhko- sekä aivo- ja keskushermostosyöpien riskejä. Myös kokonaissyöpäriski sekä kokonaiskuolleisuusriski oli suurentunut. Lyijy suurensi kyseisiä syöpäriskejä jo suhteellisen pienillä pitoisuuksilla eikä riskissä tullut esille selviä lyijytasoon liittyviä kynnyсарvoja. Syöpävaara aiheuttaa haasteita altistumisen torjunnalle, koska myös melko pieniin, selvästi nykyisiä raja-arvoja pienempiin pitoisuuksiin tulee kiinnittää huomiota. Tutkimus toi esille kiinnostavia uusia yhteyksiä myös eräiden muiden syöpätautien osalta, kuten ruokatorven syöpä, ihon ei-melanooma, Hodgkinin lymfooma – joskaan tämän tutkimuksen perusteella ei vielä voida sitovia päätelmiä vaan syöpäilmaantuvuusriskejä tulee tutkia myös muissa kohorteissa. Kansainvälisessä tutkimusosiossa saatiin merkittäviä tuloksia lyijylle altistumisen yhteyksistä myös eräisiin muihin kuolemansyihin (kuin syöpiin), erityisesti keuhko- ja sydänsairauksien ja aivoverenkierron sairauksien osalta. Tässä tutkimuksessamme selvitimme huolellisesti muiden, mahdollisesti sekoittavien työaltisteiden merkitystä lyijyn aiheuttamiin syöpäriskeihin FINJEM-työaltistematriisin avulla. Muut työaltisteet tai sosioekonominen asema eivät selittäneet lyijyn riskejä. Myös tulevaisuudessa on pyrittävä selvittämään systemaattisesti altistumishistorioita lyijyn ja muiden tekijöitten osalta. Tupakointi on voinut pieneltä osin selittää lyijyn riskiä joissain syövässä, ennen muuta keuhkosyövässä, joskin vaikuttaa melko epätodennäköiseltä, että tupakointi yksistään selittäisi lyijystä saadut tulokset. Suunnitteilla olevat tutkimukset muiden yhteistutkimuksessa mukana olleiden maiden lyijykohorttien syöpäilmaantuvuudesta voivat myös tuoda lisävalaistusta erityisesti melko harvinaisten syöpien riskeihin.

6.TULOSTEN HYÖDYNNETTÄVYYS

Tutkimuksessa havaittiin työperäisen lyijyaltistumisen suurentavan syöpäriskiä sekä kuolleisuutta eräisiin muihin kroonisiin sairauksiin jo melko matalilla altistumistasoilla. Suomessa lyijyn työperäisen altistumisen raja-arvo terveystarkastuksille on 1,9 µmol/L ja lyijyvapaalle siirtymisen velvoittava raja-arvo 2,4 µmol/L (Vnp 1154/1993). Sosiaali- ja terveysministeriön asettama toimenpideraja on 1,4 µmol/L. Työssään altistumattomien viiteraja on laskettu arvoon 0,09 µmol/L. Lyijylle altistutaan edelleen monilla aloilla, vaikka altistuneiden työntekijöiden määrä onkin vähentynyt viime vuosikymmeninä työmenetelmiä, raaka-aineita ja prosesseja muuttamalla; eräiden lyijytyöalojen työpaikkojen siirryttyä muihin maihin ja ympäristöperäisen lyijylle altistumisen vähennettyä murto-osaan aiemmasta. Korkeita veren lyijypitoisuuksia, yli toimenpiderajan 1,4 µmol/L, mitattiin vuonna 2012 hitsaus-, koneistus-, ja valimotyössä. Työssään altistumattomien viiteraja ylittyi vastaavasti mm. ammunnessa, asesevän työssä, asennus- ja mekaanikon työssä, elektroniikkatyössä, hionnassa ja hitsauksessa, huolto- ja kunnossapidossa, juotostyössä, jätteen ja saastuneen maan käsittelyssä ja siirrossa, kokoonpanossa, koneistuksessa, koneenkuljetuksessa, laboratoriotyössä, lasinpuhalluksessa, lyijytyössä, maanrakennustyössä, muottien valussa, muurauksessa, ongelmajätteen käsittelyssä, painotyössä, peltisevän työssä, pinnoituksessa ja pintakäsittelyssä, polttoleikkauksessa, purkutyössä, putkiasennuksessa, rakennus- ja purkutyössä, rikasteen käsittelyssä, sahauksessa, siivouksessa, sinkityksessä, tuhkan poistossa sekä työnjohtotehtävissä (Biologinen monitorointi vuositilasto 2012). Merkittävää altistumista voi tapahtua muissakin töissä, joista mittaustietoja ei ole saatavilla. Monissa muissa maissa vastaavat raja-arvot ovat paljon korkeampia, myös EU:ssa ja altistuminen edelleen erittäin merkittävä ongelma. Laajamittaisessa käytössä on edelleen monia lyijyä merkittävästi sisältäviä tuotteita, kuten auton akut, ja muut vastaavat lyijyä sisältävät metallituotteet. Eräissä työtehtävissä altistutaan vielä pitkään, kuten lyijytuotteiden romutuksessa, korjauksessa ja sulatuksessa.

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos on arvioinut epäorgaanisen lyijyn ja sen yhdisteiden olevan ihmiselle todennäköisesti syöpää aiheuttavia (IARC 2006). Saavutetuilla tuloksilla on huomattava merkitys karsinogeenisuusarvioinnin, raja-arvojen asettamisen sekä torjuntatoimien kannalta. Syöpävaara tulee ottaa huomioon raja-arvoja asetettaessa. Lyijymittauksia tulee suunnata myös sellaisiin tehtäviin, joissa altistumistaso on nykyisiä toimenpiderajoja matalampaa. Lyijyn syöpävaarasta tulee informoida työntekijöitä – tämä voi osaltaan edesauttaa työsuojeluohjeiden noudattamista kuten suojainten käyttöä ja prosessitekniistä suojausta. Samalla lisääntyy tarve siirtyä turvallisempiin teknologioihin ja tuotteisiin niin Suomessa kuin kansainvälisestikin.

7.YHTEENVETO

Tutkimuksessa selvitettiin Työterveyslaitoksen ja Suomen Syöpärekisterin yhteistyönä lyijylle altistumisen yhteyttä syöpävaaraan ja eräiden muiden kroonisten sairauksien aiheuttamaan kuolleisuuteen. Aiemmissa tutkimuksissa lyijylle altistuneilla työntekijöillä on havaittu suurentunutta riskiä keuhko-, munuais- ja hermostokasvaimissa, joskin tulokset ovat vaihdelleet eri tutkimuksissa. Kansainvälinen syövätutkimuslaitos IARC on aiemmin arvioinut epäorgaanisen lyijyn ja sen yhdisteiden olevan ihmiselle todennäköisesti syöpää aiheuttavia, joskin epidemiologisista tutkimuksista saatu näyttö on ollut rajallinen.

Lyijytyöntekijöiden syöpä- ja kuolleisuusriskejä tutkittiin Työterveyslaitoksessa kerätyn noin 20 700 työntekijää käsittävän veren lyijymittausaineiston avulla. Tutkimus osallistui myös kolmen maan kansainväliseen, lyijytyöntekijöiden kuolleisuutta selvittäneeseen yhteistutkimukseen.

Suomalaisessa aineistossa arvioitiin lyijyaltistumisen tason ja keston sekä mahdollisten sekoittavien työaltisteiden vaikutusta lyijyn syöpäriskiin. Lyijyaltistumisen kestoa arvioitiin lyijymittaus- ja työhistorian avulla. Tätä varten aineistolle kerättiin työsuhteita koskevat tiedot myös Eläketurvakeskuksen tiedostoista. Muita työaltisteita arvioitiin väestölaskentojen ammattitietojen sekä FINJEM työaltistematriisin avulla. Näitten osalta arviot perustuivat väestölaskentojen ammattitietoihin ja niistä laadittuihin FINJEM arvioihin. Samalla FINJEM-matriisia kehitettiin siten, että arvioita voitiin tuottaa vuosien 1970-2009 väestölaskennoista. Kansainvälisessä hankkeessa altistuminen on arvioitu toistaiseksi yksinomaan mittausaineistojen perusteella.

Suomen lopullinen tutkimusaineisto käsitti 20 729 työntekijää, joilta Työterveyslaitos on tehnyt veren lyijymäärityksiä työperäisestä altistumisesta vuosina 1973-1983. Aineisto käsittää 2 408 naista ja 18 321 miestä, ja henkilöä kohti aineistossa on keskimäärin kolme mittausa. Arvioimme syöpä- ja kuolleisuusriskejä seuraamalla tutkimusaineiston henkilöitä väestö-, syöpä- ja kuolemansyyrekisterien avulla. Suomen aineistossa mukana oli 4 345 syöpätapausta ja 644 842 henkilövuotta. Kansainväliseen yhteistutkimukseen sisällytettiin Suomen, USA:n ja Yhdistyneen Kuningaskunnan aineistot ja siihen sisältyi yhteensä 88 187 henkilön tiedot. Kuolemia tässä osatutkimuksessa havaittiin 14 107 ja henkilöaikaa seurannassa oli noin 1,7 miljoonaa henkilövuotta. Riskejä laskettiin vertailemalla tutkimusaineiston seurantatietoja vastaavan ikäisen kokonaisväestön odotusarvoihin, sekä kohortin sisäisinä vertailuina altistumistasoittain. Sisäisissä vertailuissa suomalaisen aineiston syöpäriskejä koskevat tulokset myös vakioitiin vuoden 1975 sosioekonomisen aseman mukaan.

Tämän tutkimuksen mukaan työperäinen altistuminen lyijylle suurentaa työntekijöiden syöpäilmaantuvuutta ja kuolleisuutta. Erityisesti keuhko-, keskushermosto- ja imu- ja vertamuodostavien kudosten syöpien riski oli suurentunut, samoin kokonaissyöpäriski. Suurentunut syöpäriski liittyi melko pitkiin lyijylle altistaneisiin työsuhteisiin. Vaikka altistuminen

muillekin työaltisteille on ollut varsin yleistä, muut työaltisteet eivät selittäneet lyijyn riskejä. Lyijyn riskit kyseisten syöpien osalta tulivat esille selvästi nykyisiä työperäisen altistumisen toimenpiderajoja pienemmissäkin lyijypitoisuuksissa, ja syöpäriski suureni kaikilla veren lyijyn tasoilla aina siirryttäessä korkeammalle altistumistasolle; ts. aineistossa ei ollut varsinaista kynnyksarvoa liittyen ainoastaan korkeimpiin pitoisuuksiin. Tutkimuksessa saatiin myös viitteitä joidenkin muiden syöpätyyppien riskeistä, joskin niiden osalta tarvitaan tutkimuksia myös muissa aineistoissa. Kansainvälisen yhteistutkimuksen mukaan lyijy suurensi kokonaiskuolleisuuden ohella keuhkosityövän, keuhkohtaumataudin, iskeemisen sydänsairauden sekä aivoverenkierron sairauksien aiheuttamaa kuolleisuutta.

Aineistoon sisältyvä yksilökohtainen altistumistieto on ainutlaatuista työperäisen syövän tutkimuksissa. Tämä varsin mittava seurantatutkimus tukee lyijyn syöpävaarasta aiemmin saatuja tuloksia. Lyijy suurensi erityisesti keuhko-, sekä aivo- ja keskushermostosyöpien riskejä jo suhteellisen pienillä pitoisuuksilla eikä riskissä tullut esille selviä lyijytasoon liittyviä kynnyksarvoja. Syöpävaara aiheuttaa haasteita työperäisen altistumisen torjunnalle niin Suomessa kuin kansainvälisesti, koska huomiota tulee kiinnittää jo melko pieniin, selvästi nykyisiä raja-arvoja pienempiin pitoisuuksiin. Suomessakin lyijylle altistutaan edelleen monilla aloilla. Syöpävaara tulee ottaa jatkossa huomioon raja-arvoja asetettaessa. Lyijymittauksia tulee suunnata myös sellaisiin tehtäviin, joissa altistumistaso on nykyisiä toimenpiderajoja matalampaa. Lyijyn syöpävaarasta tulee informoida työntekijöitä – tämä voi osaltaan edesauttaa työsuojeluohjeiden noudattamista kuten suojainten käyttöä ja prosessitekniistä suojausta. Samalla lisääntyy tarve siirtyä kokonaan turvallisempiin teknologioihin ja tuotteisiin.

Kirjallisuus

Anttila A. Occupational risk of lead and risk of cancer. *Acta Universitatis Tamperensis Ser A Vol 417*. University of Tampere, Tampere, Finland, 1994:1—86.

Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, Nykyri E, Kauppinen T, Hernberg S, Hemminki K. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:460—469.

Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, Kauppinen T, Pukkala E, Hernberg S, Hemminki K. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996;38:131—136.

Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, ym. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect* 2005;113:1669—1674.

Biologinen monitorointi vuositilasto 2012. Toimittanut Mirja Kiilunen. Helsinki: Työterveyslaitos 2013.

Chowdhury R, Sarnat SE, Darrow L, ym. Mortality among participants in a lead surveillance program. *Environ Res* 2014;132:100—104.

Chowdhury R, Mukhopadhyay A, McClellan W, Sarnat S, Darrow L, Steenland K. Survival patterns of lead-exposed workers with end-stage renal disease from Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance program. *Am J Med Sci* 2015;349(3):222—227.

Gerhardsson L, Lundström N-G, Nordberg G, Wall S. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 1986;43:707—712.

Gwini S, MacFarlane E, Del Monaco A, et al. Cancer incidence, mortality, and blood lead levels among workers exposed to inorganic lead. *Ann Epidemiol* 2012;22:270—6.

Hernberg S, Tola S. The battle against occupational lead poisoning in Finland. Experiences during the 15-year period 1964-1978. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:336—344.

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87, Inorganic and Organic Lead Compounds. IARC, Lyon 2006.

Kauppinen, T, Toikkanen, J, Pedersen, D, Young, R, Ahrens, W, Boffetta, P, Hansen, J, Kromhout, H, Maqueda Blasco, J, Mirabelli, D, de la Orden-Rivera, V, Pannett, B, Plato, N, Savela, A, Vincent, R, Kogevinas, M. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57(1):10—18.

Kim M-G, Ryoo J-H, Chang S-J, Kim C-B, Park J-K, Koh S-B, Ahn Y-S. Blood Lead Levels and Cause-Specific Mortality of Inorganic Lead-Exposed Workers in South Korea. *PLoS ONE* 2015;10(10):e0140360. doi:10.1371/journal.pone. 0140360.

- Liao LM, Friesen MC, Xiang YB, ym. Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the Shanghai Men's and Women's Health Study Cohorts. *Environ Health Perspect* 2016;124:97–103.
- McElvenny DM, Miller BG, MacCalman LA, ym. Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements. *Occup Environ Med* 2015;72:625–632.
- Min Y-S, Ahn Y-S. The association between blood lead levels and cardiovascular diseases among lead-exposed male workers. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(4):385–390.
- Lindbohm ML, Sallmén M, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17:95–103.
- Lundström N-G, Nordberg G, Englyst V, Gerhardsson L, Hagmar L, Jin T, Rylander L, Wall S. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:24–30.
- Nordman H. Environmental lead exposure in Finland. A study of selected population groups. Institute of Occupational Health, Helsinki, 1975.
- Pukkala E, Guo J, Kyyrönen P, Lindbohm ML, Sallmén M, Kauppinen T. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(2):97–107.
- Sallmén M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and congenital malformations. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46:519–522.
- Sallmén M, Anttila A, Lindbohm M-L, Kyyrönen P, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Med* 1995; 37:931–934.
- Sallmén M, Lindbohm M-L, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 2000a; 11:141–147.
- Sallmén M, Lindbohm M-L, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology* 2000b; 11:148–152.
- Sallmén M, Suvisaari J, Lindbohm M-L, Malaspina D, Opler MG. Paternal occupational lead exposure and offspring risks for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Oct;176(2-3):560–5. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16.
- Sallmén M, ym. Subaward WU-15-148 (Prime award: NIH/NIEHS, 1R21ES024120-01) for a collaboration study "Risk of Parkinson disease associated with solvent exposures in Finland" between Washington university, St. Louis and Finnish Institute of Occupational Health. PI Prof. Brad Racette, Washington University, St. Louis.
- Sallmén M, ym. Työsuojelurahasto. Hanke 115189. Occupational risk factors and neurodegenerative disease.
- Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, STM asetus haitalliseksi tunnetuista pitoisuuksista (1214/2016, liite).

Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmén M, McElvenny D, Todd AC, Straif K. A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occup Environ Med* 2017;74(11):785-791.

Taskinen H. Spontaneous abortions among women occupationally exposed to lead. In: Hogstedt C, Reuterwall C, editors. *Progress in Occupational Epidemiology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1988:197–200.

Valtioneuvoston päätös Vnp 1154/1993.

Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf N, Caldwell JC, Carreon T, ym. Research recommendations for selected IARC-classified agents. *Environmental Health Perspectives* 2010;118:1355—1362.