

ニッケル化合物に係る健康リスク評価について

1. 物質に関する基本的事項

(1) ニッケルの物理化学的性質

表1 ニッケルの物理化学的性質

原子量	: 58.710
融点	: 1,555 °C (Merck Index 11th Ed.), 1,455 °C (Patty)
沸点	: 2,837 °C
比重	: 8.90 (20 °C)
蒸気圧	: 1.000 mmHg (1,810 °C)

a 金属ニッケル・ニッケル合金

ニッケル (Ni) : 水には溶けないが薄い硝酸には良く溶け、硫酸・塩酸にも溶ける。

フェロニッケル (Fe, Ni) : 鉄とニッケルの両者の性質を持つ。アンモニア、アルカリ水酸化物に難溶。

ニッケル含有鋼 (ステンレス鋼、例 21-6-9合金 : Fe 60-69、Cr18-21、Mn 8-10、Ni 5-7、他) : 同上。

b ニッケル酸化物および水酸化物

一酸化ニッケル (NiO) : NiOには反応性の高いblack nickel oxideと不活性の green nickel oxideがある。水に難溶、酸や水酸化アンモニウムに可溶。

水酸化ニッケル (Ni(OH)₂) : 水にはほとんど不溶。酸や水酸化アンモニウムに可溶。

c ニッケル硫化物

二硫化ニッケル (NiS₂) : 水に不溶。

一硫化ニッケル (NiS) : 無晶形、形、形がある。水にほとんど不溶、硝酸に可溶。

二硫化三ニッケル (Ni₃S₂) : 水にほとんど不溶、硝酸に可溶。高温では黄銅色の -Ni₃S₂。低温では安定なgreen -formに転換。

d ニッケル塩

酢酸ニッケル (Ni(OCOCH₃)₂) : ニッケルメッキ、触媒中間物等。水に可溶。エタノールに難溶。

炭酸ニッケル (NiCO₃) : ニッケルメッキ、陶磁器の着色に用いる。水に難溶。酸に可溶。

塩化ニッケル (NiCl₂) : ニッケルメッキ、アンモニア吸着剤。水、エタノール、水酸化アンモニウムに可溶。硝酸に難溶。

硫酸ニッケル (NiSO₄) : 無水物は水に可溶。エタノール、エーテルに難溶。水和物 (6 水分子、7 水分子) は水、エタノールに可溶。

硝酸ニッケル (Ni(NO₃)₂) : ニッケルメッキ、ニッケルカドミウム電池に使用。水、エタノール、水

酸化アンモニウムに可溶。

e その他

ニッケルカルボニル ($\text{Ni}(\text{CO})_4$) : 常温で揮発性の液体で、産業現場ではその毒性が問題になるが、空気中では半減期100秒で分解される (StedmanとHikade 1980)。

(2) ニッケルの用途・使用実態

ニッケルは大部分、ステンレス鋼と種々の耐熱・耐蝕合金の製造、溶接、メッキ、触媒、蓄電池等に用いられる (化学形態別の主な使用実態は以下に示す)。平成12年の生産量は36,230 t、輸出量963 t、輸入量は57,894 t (輸出入ともニッケルの塊) であった。

a 金属ニッケル・ニッケル合金

純金属として、貨幣、家具、実験器具などの製造やメッキに用いられる。合金元素として、ニッケル鋼、ステンレス鋼、耐熱鋼、磁石鋼、耐酸合金などの製造、ニッケル-カドミウム電池、水素添加物用触媒などにも使用される。

b ニッケル酸化物および水酸化物

ガラス・陶磁器の着色剤、アルカリ電池などに使用される。

c ニッケル硫化物

石炭タールや重油の高圧水素添加分解による軽油製造、炭化水素の2重結合の温和な水素添加触媒、芳香族化合物の脱水素触媒、有機化合物の脱硫触媒、ニトリルやニトロ化合物の還元によるアミン製造・触媒として使用される。

d ニッケル塩

電解メッキ、試薬、金属表面処理剤、各種触媒原料、窯業用顔料、うわ薬などに使用される。

2. 有害性評価

< 影響評価の考え方 >

ニッケルには多くの化学形態があるが、その健康影響評価にあたり、遊離の金属以外のニッケル化合物はこれまで一括して取り扱われることが多かった (National Academy of Sciences 1975)。それは、これまでに知られたニッケル化合物の健康影響が、どの化学形態のものによるのかが不明であったためであり、また実際のヒトの曝露の場では化学形態別に分けた測定が行われていなかったことによる。

International Agency for Research on Cancer (IARC, 1989) は、ニッケル化合物の健康影響評価の各章を化学的分類に従い、ニッケル酸化物、ニッケル硫化物、ニッケル塩、ニッケルカルボニルとグループ化して記載している。しかしながら、最終的な安全性の観点において、発がんの原因となったニッケル化合物の化学形態や組成が必ずしも確定されていないことや、燃焼や生体内の代謝過程において

ニッケル化合物の化学形態相互の移行の可能性があることから、全てのニッケル化合物をひとつのグループとして扱い、もっとも重篤な影響が出た化学形態の場合の結果に従って評価するとしている。

一方、American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) では、溶解性に基づき、水溶性ニッケル化合物、難溶性ニッケル化合物、二硫化三ニッケル、ニッケルカルボニルに分けて基準 (TLV) を定めている。このグループ分けにより、それぞれの毒性の特徴が理解できるからである。ニッケル酸化物およびニッケル硫化物は難溶性群に入るが、その他のニッケル塩は大部分水溶性の群に入り、これらは組織障害性が強いことから、より厳しい基準が設定されている。他方、米国の Environmental Protection Agency (EPA-IRIS 1992) は、ニッケルカルボニル、二硫化三ニッケルとニッケル精錬粉塵をそれぞれ取り出し、この3者以外のニッケル化合物群と分けている。

なお、金属の精製工場について「製錬所」(smelter)と「精錬所」(refinery)のふたつの表現があり、厳密には前者は高温で硫化鉱の硫黄を酸化または酸化金属を還元する熔錬工程による金属精製の場合を指し、後者は電解精錬など、金属を熔融させない精製に用いられるが、後者が両方を含む場合も多い。ここでは、原則として後者の文字を両方の意味で用いる。

2 - 1 発がん性および遺伝子障害性 (変異原性)

(1) 定性評価

a 発がん性

・主要論文の概要

<ヒトにおける発がん>

これまでニッケルに起因して発がんが確認されたのは、ニッケル精錬所においてのみである。特に、硫化ニッケル鉱の高温焼結工程に従事する作業者の肺と鼻腔のがんのリスクは非常に高い。Clydach (ウェールズ、英国)、Copper Cliff、Port Colborne (オンタリオ、カナダ)、Kristiansand (ノルウェイ)、Huntington (ウェストバージニア、米国) のニッケル精錬所従業員を対象とした疫学研究で、特に鼻腔のがんの相対危険度が高いことや、曝露期間と発生率との間の量 - 反応関係などが共通にみられた。これは、金属炉のヒュームや硫化ニッケルマットを高温でニッケル酸化物にする時に発生するヒュームの高濃度曝露が関係すると考えられている。このヒュームには二硫化三ニッケル、ニッケル酸化物をはじめ、硫酸ニッケル、他の金属 (セレン、テルル、ヒ素、カドミウム、鉛)、石炭の燃焼生成物、二酸化硫黄等が含まれる。ニッケル精錬の開始初期の炉作業者は、平均濃度が 10 mg Ni/m^3 を越える高濃度の粉塵やヒュームに、一日8時間以上曝露されていた。ニッケルに関する発がん性データを事業所・工程別に整理すると表2のようになる。

表2 . 事業所・工程別にみたニッケルの発がん性

Robertsら (1984) によるとPort Colborneでは、精錬所内の粉塵の多い作業である焙焼、溶出、焼結のいずれかに従事していた者に、肺 (SMR=298) と鼻腔 (SMR=9,412) のがんがみられた。同様にClydachの焙焼工場については、Petoら (1984) が肺 (SMR=510) と鼻腔 (SMR=26,667) のがんを報告し、Copper Cliffの焼結炉については、肺 (SMR=311) と鼻腔 (SMR=3,704) のがんの増加をRobertsら(1989a,b) が報告している。
--

Huntington精錬所で、EnterlineとMarsh (1982) が精錬作業者と非精錬作業者について調査を行ったが、鼻腔がんは精錬作業者だけにみられ (SMR=2,443)、肺がんについてははっきりした増加はみられなかった (精錬作業者のSMR=118、非精錬作業者のSMR=107.6)。しかし、曝露後20年の時間差をおくとニッケルの累積曝露量と肺がんによる量 - 反応関係がみられ、同様にClydach、Copper Cliffのデータでも線形の量 - 反応関係が成立した。

高温の熔錬工程だけでなく、電解工程でも呼吸器がんの増加が報告されている。Magnusら (1982) はKristiansand精錬所の熔錬工程で、肺 (SMR=360) と鼻腔 (SMR=4,000) のがんが見られただけでなく、電解工程で肺 (SMR=550) と鼻腔 (SMR=2,700) のがんが見られたと報告している。後者の電解工程では作業者は主に水溶性ニッケルに曝露しており、しかも肺・鼻腔がんのSMRは非常に高い。Outokumpu銅/ニッケル精錬所では、全がんおよび肺がんについて発生率の増加はなかったが、鼻腔がんが期待数0.02に対し一人見られ、それは電解工程であった (Karjalainenら 1992)。これらより、ニッケルの発がんにおける水溶性ニッケルの重要性が認識されるようになり、二硫化三ニッケルやニッケル酸化物など難溶性のニッケルを含む、全てのニッケル化合物が発がんの可能性のあるものとして取り扱うべきである、とする考え方が生まれた。しかし、Port Colborneの電解工程ではこのような発がんの増加は認められていない (Robertsら 1984)。また、Magnusら (1982) の報告の作業者はかなり工程間の移動があり、電解工程の作業者も過去に熔錬工程に従事していた可能性が高い。事実、この報告では、管理・サービスなど間接作業に分類されている作業者も、肺 (SMR=170) および鼻腔 (SMR=1,500) とともに高い発がんのリスクを示していた。これまでのところ、原料に硫化物ではなく珪酸系ニッケル鉱であるラテライト鉱を用いているNew Caledonia精錬所での呼吸器がんの増加は確認されていない (Goldbergら 1987, 1994)。

その他のニッケル取扱い作業では、鼻腔がんがニッケルに起因しているとする個別の症例報告はあるが (Bourassetら 1966; Sunderman 1977)、メッキ作業者等水溶性のニッケルに曝露する作業者は一般にクロム、酸・アルカリミストの複合曝露があり、ニッケル化合物単独の影響を知るのは困難である。また、ニッケルメッキ作業では電解精錬やニッケル塩処理工程より水溶性ニッケルの曝露濃度ははるかに低いため、肺がんの増加がみられないのであろう。

ニッケル合金工場でがん発生率とニッケル曝露の関係を調べた研究では、有意な関係は認められなかった (Coxら 1981; Redmond 1984; Cornell 1984)。Bernackiら (1978) は航空機会社で研磨、溶接、メッキ作業に伴うニッケル粉塵曝露歴のある作業者について患者対照研究を行なったが、ニッケル曝露群において呼吸器がんが増加しているとする証拠は認められなかった。

金属ニッケルについては、GodboldtとTompkins (1979) がOak Ridgeガス拡散工場において、金属ニッケルに曝露した作業者の長期の死因調査を行なった。金属ニッケル粉末に曝露した作業者814人のコホ - トを、1,600人の対照群と比較した。3,044サンプルの空気中金属濃度の中央値は0.13mg/m³であり、観察期間は少なくとも19年間にわたった。その結果、ニッケル曝露コホ - トにおける肺がんの増加はなく、副鼻腔がんの症例もみられなかった。しかし、この研究ではコホ - トサイズが小さかったので、僅かなリスクの増加を検出できなかった可能性は否定できない。この他、金属ニッケルのみに曝露する作業者の発がんのリスクの増加は観察されていない。

Pangら（1996）は、クロムメッキを扱ったことないニッケルメッキ作業員（塩化ニッケルおよび硫酸ニッケルミストに曝露）の死因別死亡率（SMR）を検討した。英国Birminghamのメッキ工場のメッキ部門で1945～1975年の間働いていた男性284名を1993年末まで85歳まで追跡すると、EnglandとWalesの一般集団と比較して胃がんのSMRは有意に高かった（SMR=322、95％C.I. 139～634）が、肺がんのSMRは108（95％C.I. 54～194）であった。また、曝露年数（1年未満、1年以上）および雇用年数別に肺がんの相対リスクを算出したが、ニッケル曝露との関連は認められなかった（喫煙情報なし）。胃がんの死亡増加はコホートの地域・社会階層の差で説明可能と考えられた。

Andersenら（1996）は、Falconbridgeニッケル精錬所で働く男子作業員のニッケル化合物曝露による肺がんおよび鼻腔がんの発症を、喫煙影響を考慮して検討した。コホートは1916～1940年間に働き始め、少なくとも3年以上勤務していた379人、および1946～1983年間に働き始め、1年以上勤務していた4,385人であった。1953～1993年の追跡の間に203人の新たな肺がんが観察され（期待発症数は68であり、standardized incidence ratio (SIR)は3.0で、95％信頼区間(C.I.)は2.6～3.4）、また32人の鼻腔がんが観察された（期待発症数は1.8でSIRは18.0で、95％C.I.は12～25）。水溶性ニッケルの曝露量の増加に伴って有意に肺がんリスクが高くなった。また、ニッケル酸化物の曝露でも増加傾向が認められた（ $P=0.05$ ）。また、喫煙歴のないニッケル化合物曝露者の肺がんリスクは1.1（95％C.I.は0.2～5.1）であり、喫煙歴のある曝露者のリスクは5.1（95％C.I.は1.3～20.5）であった。

Arenaら（1998）は、全米にある13のニッケル合金工場で1年以上働いたことのある男女労働者（31,165名）を対象（コホート）とし、1948年～1988年までの追跡期間におけるコホートの死因別死亡を（人年法で算出した）相対リスク（RR）で検討した。男子の全死因別死亡（白人および非白人）は、全米一般集団および工場近くの地域住民を対照群として比較すると有意に低かった（RR=0.80と0.96）。白人男性の呼吸器がん死亡は全米集団を対照とすると有意に高かった（RR=1.11、95％C.I. 1.03～1.18）が、地域住民を対照群とすると有意でなくなった（RR=1.00）。同様に、Arenaら（1999）は、同じコホートの女子2,877名を対象（コホート）とした再調査を行い、全米一般女子と比べて相対リスクが総死亡0.98（95％C.I. 0.92～1.06）、肺がん1.34（0.98～1.79）を報告している。しかしながら、喫煙に関する記述が曖昧であり、呼吸器がんの増加は喫煙で説明されうる可能性がある。

Egedahlら（2001）は、Sherritt精錬所（Canada, Albertaにある）で1954年から1978年間に1年以上働いた男子作業員1649名を1995年末まで追跡した。このうち、高純度ニッケル鉱とニッケル金属のみに曝露したと考えられる湿式精錬工程作業員718名（延べ18,237人・年）の死亡はカナダ一般集団と比べていずれの死因別死亡率（SMR）でも高くなかった。

Richard Dollを座長とする疫学者による委員会（International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, 1990；以下“Doll委員会”と略す）は、ニッケルに職業的に曝露されていた作業員で、発がん性を詳細に検討した。この検討の対象は、上に挙げた調査研究の対象事業所が多いが、それだけでなく、またそれぞれ新たに事業所内の資料を再収集し、作業工程別の曝露ニッケル粉塵の化学形態と濃度を独自に推定した。このデータを作業員別の工程別従事年数に当てはめ、肺がんおよび鼻腔がんの死亡率から、ニッケルの化学形態別の発がん性を推定するという手法を用いた。しかし、曝露ニッケルの

化学形態別の濃度評価は、古い時代の製造工程の記録や現在の知識からの類推、粉塵が多かったか否かの主観的判断、あるいは直接実際の粉塵を分析したのではなく、その工程で使われていた材料の150 meshの分析結果を用いた間接的な測定に基づくものであった。従って、ガス状ニッケル化合物の影響、粒径が細かく吸入されやすいか否か、等々の考慮はなされていない。以上を留保した上で、この報告に従ってニッケルの化学形態別の発がん性を整理すると表3のようになる (International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, 1990)。

表3 . ニッケルの化学形態別の発がん性

<p>金属ニッケル</p>
<p>ClydachおよびKristiansand精錬所のコホート研究によると、金属ニッケルの曝露量と呼吸器がんの間に因果関係は認められなかった。なお、Oak Ridge Gaseous Diffusion Plantの作業者は金属ニッケルだけに曝露しており、1 mg Ni/m³以下の濃度の金属ニッケルの曝露で呼吸器がんが増加する証拠はなかった。</p>
<p>ニッケル酸化物</p>
<p>ニッケル酸化物の曝露が肺がんと鼻腔がんの死亡率を高めるという証拠がある。主にニッケル酸化物に曝露されていると考えられるKristiansandの焙焼および熔錬工程の作業場で、肺がんのリスクが高かった。しかし過剰死亡の程度は小さく、リスクと曝露期間との関係は弱かった。また精錬工程の変更で、環境中のニッケル酸化物が減少すると肺がんのリスクも減少した。Clydachでもニッケル酸化物に、50mg Ni/m³・年以上の累積曝露、または銅工程で10mg Ni/m³以上の濃度のニッケル酸化物に曝露した作業者の肺がんのリスクは明らかに高かった。</p>
<p>Hanna Mining and SmeltingとNew Caledoniaではラテライト鉱を用いているが、この鉱石のニッケル酸化物に銅は含まれず、呼吸器がんの増加の証拠もないことから、ニッケル酸化物の発がん性には銅の存在が関与している可能性が示唆された。このことは各種の精錬中間産物を用いたSundermanら(1987)の動物実験の結果とも一致する。しかし、Clydachの作業者は10~100mg Ni/m³、Kristiansandでは8 mg Ni/m³以上の曝露に対し、Hanna Mining and SmeltingとNew Caledoniaでは1 mg Ni/m³未満の曝露であり、この曝露濃度の差で精錬所間の差を説明できる可能性もある。</p>
<p>Clydachの炉作業で15年以上ニッケル酸化物に曝露していた者に鼻腔がんが見られ、累積曝露量との間に一定の傾向が見られた。Kristiansandでも同様の傾向があり、鼻腔がん7例のうち5例は熔錬作業に長く従事していた者であった。その作業場ではニッケル硫化物濃度も低くはなかったが、Clydachでは鼻腔がんが見られない程度の濃度であった。</p>
<p>ニッケル硫化物</p>

ニッケル精錬所の熔錬工程で発生するニッケル硫化物、特に二硫化三ニッケルの発がん性については、ほぼ合意が見られる。すなわち、肺がんと鼻腔がんの死亡率が最も高かったCopper Cliffの焼結工程、Port Colborneの溶出、焙焼、焼結工程、Clydachの線状焙焼工程でいずれもニッケル硫化物の極めて高濃度の曝露があり、二硫化三ニッケルがその主要な成分であった。しかし、これらの工程はニッケル酸化物も最も高濃度となる場所であり、水溶性ニッケル濃度も低くない。Clydachではニッケル硫化物の累積曝露量は肺がんや鼻腔がんの増加に関係していたが、KristiansandとHuntington Alloyではニッケル硫化物の累積曝露量と発がんの間に量 - 反応関係は明らかでなかった。これは、Clydachではニッケル硫化物濃度が 9 mg Ni/m^3 以上であったのに対して、Kristiansandではニッケル硫化物の最高推定濃度が 2 mg Ni/m^3 、Huntington Alloyで 4 mg Ni/m^3 以下ということが関係していたと考えられるが、同時に曝露しているニッケル酸化物や水溶性ニッケルの濃度の差であった可能性もある。

水溶性ニッケル

Kristiansand精錬所の電解工程の作業者に明らかな過剰死亡が観察されたことから、水溶性のニッケル曝露は呼吸器がんのリスクを高めると考えられた。この電解工程では $1 \sim 5 \text{ mg Ni/m}^3$ 以上の水溶性ニッケルの曝露があったが、ニッケル酸化物やニッケル硫化物は 1 mg Ni/m^3 以下であった。肺がんのリスクは水溶性ニッケルへの曝露期間と強く相関し、10年以上の曝露を受けた作業者は非曝露者に比べ3倍以上のリスクであった。このKristiansandでの観察結果は、同様の濃度の水溶性ニッケルに曝露したと考えられるClydachの湿式精錬作業でも肺がんが多いことで、確認されたように思われた。しかし、Clydachでは、量 - 反応関係が明らかでなかった。また、水溶性ニッケルの累積曝露量が最大でありながらニッケル酸化物や金属ニッケルの曝露量は少ない作業員たちにがんの増加はみられなかった。

水溶性のニッケルは、他の化学形態のニッケル化合物と相互作用を起こし、発がんリスクを増加させている可能性がある。例えばClydachの銅工程作業員の場合、高濃度のニッケル酸化物と 1 mg Ni/m^3 を超える水溶性ニッケルに曝露した場合、肺と鼻腔のがんが高頻度に観察されたが、同程度のニッケル酸化物に曝露しても水溶性ニッケル曝露の少ない作業員は、発がんリスクが低かった。同様の現象は、Kristiansandのニッケル酸化物と水溶性ニッケルの混合曝露者やClydachのニッケル硫化物と水溶性ニッケルの混合曝露者でも観察された。このような相互作用がPort Colborneの電解工程の作業員で肺がんの増加が見られなかったことに対する説明になる可能性がある。すなわち、Port Colborneの電解工程では水溶性ニッケル濃度はKristiansandの電解工程とほぼ同じであったが、不溶性のニッケル濃度は後者の1/7であったからである。実際Port Colborneで電解槽のスライム汲出しとアノードスクラップの洗浄を行っていた作業員は、不溶性と水溶性のニッケルの両者に曝露をしており、数が少ないため統計的に有意でないものの、肺がんリスクの増加を示した。

鼻腔がんについては、Kristiansand、Clydach、OntarioのINCO、Outokumpuの作業員の中で、水溶性ニッケルに主に曝露しており、他のタイプのニッケル曝露の少ない作業員で鼻腔がんが見られた。ただ、比較的最近のOutokumpuの報告 (Karjalainenら 1992) では、もっぱら水溶性ニッケルのみに曝露すると考えられている電解工程の反応槽の底にニッケルサブファイドが多くあり、洗浄などの過程で曝露が考えられる。

Grimsrudら (2002) は、Kristiansendの精錬工場で1910年から1994年まで働いていた5,389名の男性を対象に、曝露量を見直して、水溶性ニッケル、ニッケル硫化物、ニッケル酸化物、金属の化学形態別に推定累積曝露量を定め、累積喫煙量を補正して肺がんに関する患者対照研究を行なった。この結果、水溶性ニッケル曝露量と肺がん発症率の間でのみ明確な量 - 反応関係が認められ (対数累積曝露量$\langle \text{mg Ni/m}^3 \times \text{年数} \rangle$が1ユニット増加した時のOdds比は1.7で95%信頼区間は1.3~2.2)、この化学形態の発がんへの関与が推定された。

ニッケルカルボニル

ニッケル精錬所の呼吸器がんの増加が初めて報告されたClydachの精錬所 (Doll 1958) は、ニッケルカーボニルを用いるMond法精錬であったため、呼吸器がんの増加の原因はニッケルカルボニルへの曝露であると当初考えられた (Mastromatteo 1967)。しかし、OntarioやKristiansand (Pedersenら 1973)、ソ連 (SaknynとBlohkin 1978) のニッケル精錬所では、ニッケルカルボニルを用いていないにもかかわらず、がんの増加が見られた。また、Clydachでは1930年以降呼吸器がんの増加は見られなくなったが (Dollら 1977)、今日までニッケルカルボニル工程は依然として続けられている。したがって、ニッケルカルボニルが呼吸器がんの原因とは考えにくい。

その他のがん

肺と鼻腔以外のがんがニッケル化合物の曝露で起こるという証拠はない。すなわち肺と鼻腔のがんの増加のないコホートで、それ以外のがんの増加が観察されたことはなく、肺と鼻腔のがんの増加したコホートで見られた他のがんの僅かな増加は、診断の誤謬 (骨、咽頭) ないし偶然 (前立腺) のためと考えられた。

< 動物実験による発がん >

吸入曝露実験を要約すると表4のようになる (粉塵径は数 μm までの可吸入粉塵)。

表4 . 動物実験の結果 (化学形態別)

精錬粉塵
<p>ニッケル精錬所の煙煤粉塵 (金属ニッケル、二硫化三ニッケル、ニッケル酸化物) 70 mg/m³をラットに1日5時間、6カ月吸入させた研究では、生存した5匹のうち2匹に肺の扁平上皮がんがみられた (SaknynとBlohkin 1978)。また、彼らは同じ粉塵をラット腹腔に1匹当り90~150 mg注入し、生存ラット39匹中6匹に肉腫を認めている。GilmanとRuckerbauer (1962) はPort Colborne精錬所の煙煤粉塵 (20% 硫酸ニッケル、57% 二硫化三ニッケル、6.3% 酸化ニッケル、ほか) をラットの筋肉内に注射し、注射部位に高率に肉腫が生じることを見いだした。</p>
金属ニッケル

15 mg/m³の金属ニッケルを6時間/日、4～5日/週、21カ月間吸入させる実験がマウス (C57B1雌20匹)、ラット (ウィスター系雌雄各50匹、Bethesda Black Rat雌60匹) およびモルモット (Strain 13 雄32匹 雌10匹) で行われ、肺腫瘍の有意な増加は見られなかったと報告されている (Hueper 1958)。しかし、IARC Working Groupは、これらの実験には対照群の設定や曝露期間など、方法論上の問題があり発がん性の評価には不適當であるとした (IARC 1989)。Pottら (1987) は、11週令の雌ウィスター系ラットに生食に溶かした金属ニッケル粉末を週1回0.9 mgの投与量で10週間、または0.3 mgを20週間気管内注入し、2.5年観察した。その結果、それぞれ32匹中8匹と、39匹中10匹の動物に肺の扁平上皮がんまたは腺がんが生じたが、生食のみの対照群では腫瘍は見られなかった。この他、IARC Working Groupの総説 (1989) によると、ラットの胸膜腔注入で肉腫が生じた他、ラットの皮下へのニッケル金属ペレット留置や、ラットとハムスターに金属ニッケル粉末を注入しても肉腫が発生した。ラットの腹腔内注入では幾つかの報告でがんや肉腫が生じているが、腎内注射では腫瘍はみられなかった。

ニッケル酸化物

Horieら (1985) は1群6～8匹のウィスター系ラットに0.6または8.0 mg/m³のgreen nickel oxide粒子を1日6時間、週5日、1カ月間吸入曝露させ、その後20カ月観察した。その結果、低濃度曝露群で1匹に肺の腺がんが、別の1匹に腺腫様変化を認め、副鼻腔領域原発の悪性histiocytomaも1匹に見られたが、対照群5匹にはこのような障害は認められなかった。またウィスター系ラットを60と200 μg/m³の酸化ニッケルエアロゾールに18カ月吸入曝露させ、その後1カ月観察したが、発がん性が認められなかったという報告がある (Glaserら 1986)。しかしIARC Working Groupは、前者については動物数の少なさや曝露期間の短さが、後者については他の原因による動物の死亡率が高く、いずれも発がん性検討の証拠として採用していない (IARC 1989)。シリアンハムスターにblack nickel oxide 53.2 mg/m³を1日7時間週5日生涯吸入させた実験では、じん肺が起こったが寿命の短縮はなく、有意な肺腫瘍の増加は見られなかった (Wehnerら 1975, 1979)。なお、Haratakeら (1992) は、NiPERAから供給されたgreen nickel oxideとblack nickel oxide (Sundermanら 1987) をウィスター系ラット各群50匹にそれぞれ平均1.1 mg Ni/m³と1.3 mg Ni/m³吸入曝露させ6ヶ月曝露直後に剖検したが腫瘍発生は認められず、さらに12ヶ月のクリアランス後に剖検したところ、腺腫等は認められたが、その頻度は対照群と差が無かった。

US DHHS NTP Technical Report 451によると、99%以上の純度を持つgreen nickel oxide 0.5～2.0 mg Ni/m³を1日6時間、週5日、最大2年まで吸入曝露したF344/Nラット (雌雄) で肺胞・細気管支の腺腫やがんおよび副腎髄質の良性・悪性の褐色細胞腫の発生が用量依存性に増加したことから発がん性の証拠ありとした。一方、B6C3F₁マウスの場合、4 mg Ni/m³までの曝露で雄には発がん性の証拠は認められなかったが、雌では2 mg Ni/m³で気管の腺腫、1 mg Ni/m³で気管支の腺腫とがんがわずかに増加していた (この結果に対しては発がん性の証拠が曖昧であると結論した)。

Pottら (1987) は、11週令の雌ウィスター系ラットに0.3 mlの生食に溶かした酸化ニッケルをニッケルとして週1回5または15 mg、10週間気管内注入し、124週間観察した。その結果それぞれ37匹中10匹、38匹中12匹に肺の扁平上皮がん、腺がん等が生じたが、生食のみの対照群では腫瘍は見られなかった。この他IARC Working Groupの総説 (1989) によると、胸膜腔注入、筋注、腹腔内注入で

高率に肉腫が生じたが、Sundermanら (1987) が開発した発がん性検出のための実験系である腎臓内注射では、腫瘍は認められなかった。

ニッケル硫化物

Ottolenghiら (1974) は雄122匹、雌104匹のFischer344ラットに二硫化三ニッケルを0.97 mg/m³の濃度で、1日6時間、週5日、78週間吸入させたところ、実験終了の108週まで生存したラットは5%以下であった。他方、対照群の241匹では31%が生存した。曝露群では腺がん10匹、扁平上皮がん3匹、線維肉腫1匹と良性腫瘍15匹を観察したが、対照群では腺がん、腺腫各1匹であった。

US DHHS NTP Technical Report 453 によると、97%以上の純度を持つ二硫化三ニッケル (平均径2.4 ± 2.2 μm) 各群2.5 mg Ni/m³ まで4段階以上、1日6時間、週5日で、16日、13週、2年まで吸入曝露した結果、F344/Nラット (雌雄) で気管支の腺腫やがんと副腎髄質の良性および悪性の褐色細胞腫の発生の増加が見られ、明らかな発がん性が確認された。一方、B6C3F₁マウスの場合、0.6または1.2 mg Ni/m³の曝露で雌雄とも発がん性は見られなかった。

Pottら (1987) は、二硫化三ニッケルをウイスター系ラットに気管内注入し、曝露群にのみ肺の扁平上皮がん、腺がん等を観察した。この他IARC Working Groupの総説 (1989) によると、二硫化三ニッケルの胸膜腔注入、筋注、皮下注、精巣内注射、眼内注射、関節腔内注射等で実験動物に高率に肉腫が生じている。なお、Haratakeらの報告 (1992) では、酸化ニッケルに加え、二硫化三ニッケルも用いて吸入実験を行ったが、腫瘍発生の頻度は対照群と有意差が無かった。

ニッケル精錬過程のどの中間産物 (主にニッケル酸化物) に発がん性があるのかについて、Sundermanら (1987) を中心にした実験研究が行われた。彼らは実験動物における赤芽球症を指標とした発がん性の推測や細胞の形質転換等の短期試験から、粒子の表面積と3価のニッケルの存在が毒性に関与していると推測した。

ニッケル塩

IARCのモノグラフ (1989) やEnvironmental Health Criteria (IPCS 1991) に動物実験の結果の詳細な総説があるが、ニッケル塩を用いた発がん性に関する吸入実験の報告は見当たらなかった。しかし1994年に発表されたUS DHHS NTP Technical Report 454によると、98%以上の純度を持つ硫酸ニッケルの六水和物の0.03、0.06、0.11 mg Ni/m³に1日6時間、週5日で、112週吸入曝露させたF344/Nラット (雌雄) で発がん性は見られなかった。同様に、0.06、0.11、0.22 mg Ni/m³に1日6時間、週5日で、112週吸入曝露させたB6C3F₁マウスでも雌雄とも発がん性は見られなかった (Dunnickら 1995)。

Stonerら (1976) とPoirierら (1984) は各々、Strong strain Aマウスに酢酸ニッケルを腹腔内に反復投与を行い、肺の腺がんの有意な増加を認めた。Pottら (1989, 1990) は、1mgの塩化ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケル、炭酸ニッケル、水酸化ニッケルをそれぞれ50回ウイスター系ラットの腹腔内に反復注入し、生食投与群と比較した (炭酸ニッケルは25回)。その結果、30カ月までに塩化

ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケルで腹腔内に中皮腫または肉腫が有意に増加した。しかし、筋肉内注射では腫瘍の増加はなかった。

フライアッシュ

Wehnerら (1981) は各群102匹の雄シリアンゴールデンハムスター 4群にニッケル添加フライアッシュを1日6時間、1週5日、20カ月間吸入曝露させた。その結果肺の病変はフライアッシュの量の多い方が顕著であったが、添加したニッケルには関係なかった。また高曝露の2匹に肺腫瘍が見られたが、統計的に有意ではなかった。

まとめ

ニッケル精錬作業者の呼吸器がんは、精錬粉塵中のニッケル酸化物と二硫化三ニッケルの10 mg/m³以上の高濃度の曝露によると考えられるが、ニッケル硫化物濃度が低くても肺と鼻腔のがんは起こる。水溶性のニッケルはこれより少ない1 mg/m³程度の曝露でもこれらのがんが起こり、また水溶性ニッケルは難溶性のニッケルの発がん性を高める可能性がある。一方、金属ニッケルが肺と鼻腔のがんに関与するという証拠はない。したがって、EPA (IRIS 1992) はニッケル精錬粉塵二硫化三ニッケルをClass A (human carcinogen)、ニッケルカルボニルをClass B2 (probable human carcinogen) としているが、他の化学形態のニッケルは判定していない。なお、動物実験の吸入曝露では肺がんを引き起こす可能性を示す証拠が2～3あるが、否定的な報告もあり、確実な証拠と言えない状況にある。

IARCのモノグラフ (1989) では、ニッケル化合物は問題となる臓器の標的細胞においてニッケルイオンを生じるという考え方を考慮に入れ、ニッケル化合物をひとつのグループとして評価し、ニッケル化合物をグループ1 (ヒトに発がん性を持つ)、金属ニッケルをグループ2 B (おそらくヒトに発がん性を持つ) と総合評価している。

b 遺伝子障害性

・主要論文の概要

<これまでの報告>

金属ニッケルとニッケル化合物による遺伝子障害性についての研究は多数あり、現在も盛んに行われている。それらを大きく分けると、曝露した作業員や実験動物の細胞の遺伝学的な変異を観察した *in vivo*の研究と、試験管内で培養細胞等をニッケル化合物で処理した *in vitro*の研究がある。これらを整理すると表5のようになる。

表5 . ニッケルによる遺伝子障害

<p><i>in vivo</i>の細胞遺伝学的研究</p>
<p>鼻腔がんが見られたOutokumpu精錬所で鼻粘膜の代替として、口腔粘膜上皮細胞の小核細胞割合を調べたが、対照群に比べ増加しておらず、作業環境中、尿、血液中のニッケル濃度との関係も見られなかった (Kiilunenら 1997a)。</p>
<p>デンマークのステンレス鋼溶接作業者の末梢リンパ球の染色体変異、姉妹染色分体交換 (SCE)、不定期DNA合成を調べた研究で、呼気や尿中のクロムやニッケル濃度と血中のクロム濃度は対照群の80人に比べ溶接工127人の方が高い平均値を示したが、血中ニッケル濃度に差がなかった。また金属アーク溶接ではフューム中に高濃度の6価クロムが検出された (Knudsenら 1992)。Gennartら (1993) は金属粉末製造工場ではクロム、ニッケル、コバルトに曝露する作業員26人と年齢と喫煙状態をマッチさせた事務作業対照群25人について、SCEと腫瘍マーカーのCEA (carcinoembryonic antigen)、TPA (tissue polypeptide antigen) を測定した。その結果、尿中金属量は両群で有意差があり、SCEも曝露群で高かった。この工場では金属粉末への曝露が主ではあるが、製造の1段階で金属を炉で溶かすので、クロムやニッケルの酸化物に僅かに曝露する可能性があり、著者らはそれがSCE増加の原因ではないかと考えている。しかし、クロムとニッケルのどちらが関与したのかはわからず、また作業環境中の金属濃度と尿中値が与えられてはいるが、酸化物の割合はわからない。</p>
<p>これに対して Senftら (1992) は、化学工場ではニッケル化合物のみに曝露している21人と間接部門から選んだ対照群の19人について、染色体異常を観察している。作業環境中のニッケルは0.05 mg/m³を明らかに越えていた。曝露ニッケル種ごとの染色体異常は難溶性のニッケル酸化物曝露群の方が多く、硫酸ニッケル群では多くなかった。ニッケル酸化物曝露作業員の染色体異常数は曝露期間と正の相関を示し、尿中のニッケル濃度と逆相関がみられた。これは尿中の排泄量の少ない者の方が体内に滞留するニッケル量が多くなるためではないかと解釈している。一方、対照群中にも染色体異常が多いことに関して、作業場外の環境にまで汚染が広がっているためと著者らは考えた。</p>
<p>US DHHS NTP Technical Report 451、453ではgreen nickel oxideと二硫化三ニッケルの吸入曝露による発がん性の試験と平行して、13週目まで曝露したB6C3F₁マウスの<i>in vivo</i>小核試験を行っているが、雌雄ともいずれも小核赤血球の増加は見られなかった。</p>
<p><i>in vitro</i>の染色体異常と姉妹染色分体交換</p>
<p>NishimuraとUmeda (1979) はマウスの乳房腫瘍細胞FM3Aを用い、塩化ニッケル、酢酸ニッケル、シアン化ニッケルカリ、硫化ニッケルの染色体異常誘導を調べた。その結果4種の化合物とも、蛋白、DNA、RNAの産生を阻害し、切断、ギャップ、交換、断片化などの染色体異常が観察された。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (以下、CHO細胞) を硫化ニッケルの結晶や塩化ニッケルで処理しても同様な染色体異常が観察され、特にセントロメア (着糸点) の部分の障害が多かった。硫酸ニッケルが、シリアンハムスターの胎芽細胞 (以下SHE細胞) やチャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)、ヒト培養リンパ球でSCEや染色体異常の増加 (Larramendyら 1981)、異数体形成 (Ohsima 2001) を引き起こすことが観察された。<i>in vitro</i>でのSCEは、二硫化三ニッケルや塩化ニッケルでも報告されている (IPCS 1991)。</p>

*in vitro*哺乳類細胞の形質転換

DiPaoloとCasto (1979) は硫酸ニッケル、二硫化三ニッケル、アモルファス硫酸ニッケル()がSHE細胞に形態的な形質転換を起こすか否か調べた。その結果、硫酸ニッケルは2.5、5、10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で量 - 反応関係に従った形質転換が認められたが、アモルファス硫酸ニッケル()では陰性であった。二硫化三ニッケルにも同様の作用が見られ、しかも硫酸ニッケルより形質転換の誘導能が強かった。CostaとMollenhauer (1980)、Costaら (1980) によると、種々のニッケル化合物によるSHE細胞やCHO細胞における形質転換は直接、貧食能に関係しているという。また形質転換したSHE細胞をヌードマウスの皮下に移植すると、繊維肉腫が生じた (Costaら 1979)。その他、SHE細胞の形質転換を指標にニッケル化合物とベンヅピレンの相互作用を示した研究もある (CostaとMollenhauer 1980; RivedalとSanner 1980)。

*in vitro*変異原性

ニッケル化合物は標準の細菌を用いた変異原性テストで陰性の報告が多い。しかし、先に触れたUS DHHS NTP Technical Report 453によると、二硫化三ニッケルの吸入曝露による発がん性試験に平行して行われた*Salmonella*の変異原性試験では、TA100で時に弱い陽性の結果がS9の存在下、非存在下で見られた。

fluctuation assay (LaVelleとWitmer 1981) やco-mutagenesis test (Ogawaら 1987) などの特殊な系で陽性の結果が得られている。塩化ニッケルのV79チャイニーズハムスター細胞とCHO細胞のHGPRT locusでの変異原性については報告者間で異なっていた (IPCS 1991)。AmacherとPaillet (1980) は塩化ニッケルのマウスリンパ腫細胞L51784Yのthymidine kinase (TK) locusへの影響を調べ、対照に比べ4倍までの変異コロニー数が観察された。これには量 - 反応関係が見られたが、これが同時に観察された染色体変異の結果であった可能性は否定できない。先に発がん吸入試験で取り上げたUS DHHS NTP Technical Report 454によると、硫酸ニッケル六水和物の500から800 $\mu\text{g/mL}$ で処理したL51784Y細胞でTK locusへの変異原性はS9(-)で陽性であった。SwierengaとMcLean (1985) はラット肝上皮細胞由来のT51B細胞を用い、塩化ニッケルと二硫化三ニッケルの遺伝毒性を浮遊液や洗浄した状態で調べ、HGPRT locusでの変異を見出している。

まとめ

これらの結果を概括すると、*in vivo*の作業員での研究では他の化学物質の曝露もあり、ニッケル化合物の曝露に帰することのできる明確な結果は得られていない。*in vitro*の研究では、細菌を用いた試験で、ニッケル化合物は一般に変異原性を示さない (Environmental Health Criteria 108, IPCS 1991) が、ニッケルの化学形態に関わらず、種々の培養細胞で形質転換を引き起こすことが報告されている (IARC 1989; IPCS 1991)。また、哺乳類の培養細胞ではDNA合成障害、染色体障害、SCE、形質転換等の突然変異が認められる。他の発がん物質の遺伝子障害の機序に関係すると考えられている酸素ラジカルの産生が、ニッケルを用いた様々な系で確認されている。

(2) 定量評価

これまでの呼吸器がんの報告は大部分1930年以前の精錬所での曝露であったが、その後作業場での粉塵の濃度等は大幅に改善された。従って、かつて非常に高頻度に肺や鼻腔のがんがあった工程を含め、今日の大部分のニッケル工業での曝露レベルでは発がんリスクは検出し得ない。先に引用したDoll委員会 (1990) は、どの程度の曝露量になれば健康障害を引き起こすかということについて、個々のニッケル化合物の化学形態ごとに有害な量を定めることはできないが、呼吸器がんは水溶性ニッケルでは 1 mg Ni/m^3 以上の曝露、難溶性のものでは 10 mg Ni/m^3 以上の曝露がリスク管理上問題になると述べている。

NIOSHもニッケル精錬作業者の疫学データと動物実験データから「反証がない以上、金属ニッケルと全ての無機ニッケル化合物は浮遊性の時は発がん性があると考えらるべきである」とし、ニッケルとその無機化合物の曝露許容濃度として当時の測定限界の 0.015 mg/m^3 を勧告している。

1) 米国EPAによるリスク判定

EPAはIRIS (1992) で、ニッケルについては水溶性ニッケル (塩)、二硫化三ニッケル、ニッケル精錬粉塵、ニッケルカルボニルの4者についてリスク判定を行っている (表6)。EPAは水溶性ニッケルを発がん物質として分類していないが、Andersenら (1996) およびGrimsrudら (2002) の水溶性ニッケルの研究よりこの結論は変わる可能性がある。

表6 . EPAの評価 (IRIS 1992)

職業性曝露のデータより、ニッケル精錬粉塵の吸入曝露についてはRelative Risk Modelを用いて外挿し、 2.4×10^{-4} ($1 \mu\text{g/m}^3$ 当たり) というユニットリスク値を得る

Study	Relative Risk Model
Huntington WV (EnterlineとMarsch 1982)	
精錬作業員	$1.5 \times 10^{-5} \sim 3.1 \times 10^{-5}$
非精錬作業員	$9.5 \times 10^{-6} \sim 2.1 \times 10^{-5}$
Copper Cliff (Chovilら 1981)	$1.1 \times 10^{-5} \sim 8.9 \times 10^{-5}$
Clydach (Petoら 1984)	$8.1 \times 10^{-5} \sim 4.6 \times 10^{-4}$
Kristiansand (Magnusら 1982)	$1.9 \times 10^{-5} \sim 1.9 \times 10^{-4}$

精錬作業員平均 (midpoint of range) 2.4×10^{-4}

ニッケル精錬粉塵吸入の勾配値として $0.84 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を得て、そのリスクレベルは $4 \times 10^{-4} \sim 4 \times 10^{-7} \text{ mg/m}^3$ であり、そのときのリスクは $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-7}$ と計算される

Risk Level	Concentration
10^{-4}	$4 \times 10^{-1} \mu\text{g/m}^3$
10^{-5}	$4 \times 10^{-2} \mu\text{g/m}^3$
10^{-6}	$4 \times 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$

職業性曝露のデータより、二硫化三ニッケルの吸入曝露についてRelative Risk Modelを用いて外挿し

て $4.8 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ というユニットリスク値を得、二硫化三ニッケルの勾配値 $1.7 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ を得る。そこでリスクレベルは $2 \times 10^{-3} \sim 2 \times 10^{-7} \text{ mg}/\text{m}^3$ であり、そのときのリスクは $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-7}$ となる

Risk Level	Concentration
10^{-4}	$2 \times 10^{-1} \mu\text{g}/\text{m}^3$
10^{-5}	$2 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$
10^{-6}	$2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$

2) WHO欧州ガイドラインによるリスク判定

WHO欧州ガイドライン (Air Quality Guidelines for Europe; WHO 1987) では、ノルウェイ、カナダ、英国の3つのニッケル精錬所の情報からユニットリスク(UR) を算定している (表7)。

表7 . Air quality guidelines for Europe (WHO 1987) によるユニットリスク (UR) の算定

国	精錬所	曝露濃度	曝露期間	相対危険度	平均生涯曝露濃度	ユニットリスク
ノルウェイ	Kristiansand	$3 \text{ mg}/\text{m}^3$	生涯の1/4	3.7	$0.164 \text{ mg}/\text{m}^3$	5.9×10^{-4}
カナダ	Copper Cliff	$100 \text{ mg}/\text{m}^3$	6年	8.7	$1.9 \text{ mg}/\text{m}^3$	1.5×10^{-4}
英国	Clydach	$10 \text{ mg}/\text{m}^3$	10.5年	6.2	$0.329 \text{ mg}/\text{m}^3$	5.7×10^{-4}

Kristiansand精錬所のデータ (Magnusら 1982) によると、鼻と喉頭のがんの平均の相対危険度は3.7となる。初期の曝露濃度は、1970年代前半の測定値の $0.1 \sim 0.8 \text{ mg}/\text{m}^3$ よりはるかに高く $3 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以上であった可能性が高い。更に曝露期間が一生の4分の1とすると平均の1日当たり生涯曝露濃度は $164 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。そこでKristiansand精錬所のデータによるURは $5.9 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

Copper Cliff精錬所のデータ (Chovilら 1981) でも上と同じように計算できる。すなわち相対危険度は8.7で、平均曝露期間が6年で、時間加重平均で $100 \text{ mg}/\text{m}^3$ 程度の曝露を毎日8時間受けると、平均の1日当たり生涯曝露濃度は $1.9 \text{ mg}/\text{m}^3$ となる。そこでURは $1.5 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

さらにClydach精錬所の疫学データ (Dollら 1977)では平均の曝露期間が10.5年、平均曝露濃度が $10 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ 以上とすると、平均の1日当たり生涯曝露濃度は $329 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。肺がんの相対危険度は6.2と推定されている (Dollら 1977) から、ニッケルによる肺がんによる死亡の増加URは $5.7 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

3カ所の精錬所のデータから計算されたURの範囲は $1.5 \times 10^{-4} \sim 5.7 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、比較的近い値であるのでこれらの幾何平均値を求め、ニッケル精錬粉塵の $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に対して、生涯リスクを 4×10^{-4} としている (10^{-5} リスクは $0.025 \mu\text{g}/\text{m}^3$)。なお、2000年のWHO欧州ガイドライン (Air Quality Guidelines for Europe) では、Andersenら (1996) のニッケル化合物とともに喫煙曝露を考慮した研究に注目し、ニッケル化合物の曝露濃度 $2.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ と推定リスク1.9を用いて、生涯曝露濃度 $155 \mu\text{g}/\text{m}^3$ および生涯リスク $3.8 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ を算出している。

2 - 2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

一般にニッケルとその無機化合物は、経口投与による急性・慢性毒性は低いが、ニッケル塩は血管内投与、皮下投与で強い毒性を示す (NIOSH 1977)。ヒトにおけるニッケルの急性、慢性および免疫毒性を表8に要約する。また、動物実験における吸入・経口曝露影響および胎児への影響(催奇形性を含む)について表9に示す。US DHHS ATSDRの総説(1993)によると、妊娠直後のラットに21日間継続的に酸化ニッケルを曝露させた実験では、胎子の体重の減少が観察されたが、胎子数や胎盤重量に変化はなかった。人間においては成長発達の障害や催奇形性の報告はない。なお、動物の長期吸入試験では、長期・高濃度のニッケル酸化物曝露はラットに進行性のじん肺を引き起こす。ニッケルの化合物の毒性は、硫酸ニッケル>二硫化三ニッケル>ニッケル酸化物の順で、溶解性の高い方が毒性は高いが、肺障害は逆である。ラットに二硫化三ニッケルを投与すると、肺の線維化が見られる。

表8 . ニッケルの急性および慢性毒性の報告

急性毒性
ニッケルで汚染された水による透析を受けた患者や硫酸ニッケル、塩化ニッケルで汚染された水を誤って飲んだメッキ作業員の報告がある (Sundermanら 1988)。後者の誤飲例では嘔吐、腹痛、下痢等の消化器症状が見られたが、輸液による利尿排泄を行い、1週間で全員が退院した。誤飲した液のニッケル濃度は1.63g Ni/Lであり、症状が出た作業員のニッケル摂取量は0.5~2.5gと推定された。
ニッケル電気分解槽のエアロゾルに曝露する作業員の眼に対する刺激は良く知られているが、ニッケルに特異的な眼症状はなく、この種のエアロゾルはニッケルというより酸を含んでいるためと考えられる。水溶性ニッケルは軽い眼刺激作用があると考えべきである。
慢性毒性 - ヒトの症例報告
職業的にニッケル酸化物や金属ニッケルの0.04mg/m ³ 以上の濃度に曝露している労働者は、呼吸器疾患で死亡する確率が高い (CornellとLandis 1984; US DHHS ATSDR 1993)。ニッケル精錬とニッケルメッキ作業員に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の報告がある。ニッケル粉塵やヒュームに曝露する作業員には、後述する喘息のほか、肺線維症 (Zislinら 1969; JonesとWarner 1972) がある。またニッケル合金を使っている溶接工の肺浮腫の症例報告もしばしばみられるが、これらの作業では通常、窒素酸化物、オゾン、フッ素等その他の呼吸器刺激物との混合曝露であり、ニッケルのみ影響を確定するのは困難である。この他、水溶性ニッケルがヒトの尿細管機能に影響するという報告もある (Vyskocilら 1994a)。
免疫毒性

接触性皮膚炎の患者の調査では、ピアスや腕時計のバンドが主に問題になっている。職業性の患者の比率は低いが、職業性の場合には湿式作業を行う者が多い (Schubertら 1987)。ニッケルの経口摂取により非接触部位に皮膚炎が生じることもある。しかし、ヒトの接触性皮膚炎データは感作の経緯や曝露量の推定が困難であることから曝露影響を推定することは難しい (Harborら 2000b)。

ニッケル粉塵やヒュームに曝露する作業者にみられるがん以外の呼吸器影響として、気管支喘息 (Tolotら 1956; McConnellら 1973) があるが、これまでに世界中で症例報告として約20例あるだけで非常に少ない (Morgan 1994)。その上、職業性の曝露ではなく、一般環境大気中のニッケルへの曝露がアレルギー反応を起こすという証拠はない (WHO 1987)。

表9．動物実験の報告

吸入曝露実験

Hueper (1958) は $15\text{mg}/\text{m}^3$ の金属ニッケル粉塵に曝露させたところ、ラットの副鼻腔の炎症と潰瘍、ラットとモルモットの肺の炎症が見られたという。マウスでも肺の炎症所見はあったがラットほどではなかった。一般に、ラットの方がマウスよりニッケルの毒性に対する感受性が高い。ウサギに $0.13\text{mg}/\text{m}^3$ の金属ニッケル粉塵を4カ月と8カ月曝露させたところ、組織の変化はなかったが、リン脂質の産生増加が見られた (Curstedtら 1983)。

Tanakaら (1988) はラットに酸化ニッケルを $0.2\text{mg Ni}/\text{m}^3$ の濃度で1年間吸入させたところ、肺炎と気管上皮の異形成が見られた。Wehnerら (1975) は酸化ニッケル $53\text{mg}/\text{m}^3$ をハムスターに吸入させ、肺胞隔壁への粒子の沈着を観察した。肺気腫は曝露早期に認められ、曝露期間が長くなるに従いじん肺の病像を呈してきたが、寿命の短縮はなかった。酸化ニッケルをF344/NラットとB6C3F₁マウスに2年間吸入曝露させたUS DHHS NTPのTechnical Report 451によると肺の炎症と色素沈着が見られ、肺のリンパ節の過形成と色素沈着も観察された。

US DHHS NTPのTechnical Report 453によると、二硫化三ニッケルの2年間の吸入曝露で、ラットでは肺の炎症と過形成線維化が、鼻では嗅上皮の炎症と萎縮が見られ、雌では副腎髄質の過形成も見られた。マウスでは、肺で炎症、気管支上皮の過形成、線維化が見られ鼻の嗅上皮の炎症と萎縮が観察された。 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ の塩化ニッケルを1日に12時間、2週間にわたって吸入曝露させたラットは、肺胞細胞の増生と軽度の刺激症状を呈していた (Bingham 1972)。Clary (1975) はラットとモルモットに $1.0\text{mg}/\text{m}^3$ の塩化ニッケルを毎日6ヵ月間にわたって曝露した。その結果、曝露群の動物には軽度の刺激症状の証拠と考えられる肺重量の増加が認められた。 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ の塩化ニッケルを1日12時間2週間にわたって吸入曝露させたラットは、肺胞上皮細胞の過形成と軽度の刺激症状を呈していた (Binghamら 1972)。ラットを $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ の硫酸ニッケルに13週間曝露しても、有害作用は見られなかった (Dunnickら 1989)。US DHHS NTPのTechnical Report 454によると硫酸ニッケル六水塩の2年間の吸入曝露を受けたラットおよびマウスにおいて、肺で慢性的炎症、マクロファージの増生、気管支の蛋白増多、線維化が起こり、気管支リンパ節のリンパ過形成および嗅上皮の萎縮もみられた。

<p>Wehner (1981) は、ハムスターに20カ月間ニッケル濃度の高いフライアッシュを17および70 $\mu\text{g Ni}/\text{m}^3$の濃度で吸入させたところ、70 $\mu\text{g Ni}/\text{m}^3$吸入群で肺重量と肺容量が増加していた。じん肺や間質性の変化には量反応関係がみられた。</p>
<p>経口曝露実験</p>
<p>経口投与でニッケルは呼吸器、循環器、消化管、血液系、筋骨格系、肝臓、腎臓、皮膚および体重への影響が報告されている (US DHHS ATSDR 1993)。8.6mg Ni/kg/dayの塩化ニッケルを91日間強制給餌されたラットに肺炎と心重量の変化が起こった他、消化管内の変色もみられた (American Biogenic Corp. 1986)。前記報告によると、消化管への影響は25 mg Ni/kg/dayではより顕著で、変色に加え潰瘍性胃腸炎が生じた。Schroederら (1974) は5 ppmのニッケルを含む飲料水を2年間ラットに与え続けたが、一般毒性、発がん性は認められなかった。</p>
<p>Ambroseら (1976) は0、100、1,000、2,500ppm (0、5、50、125mg Ni/kg BW) のニッケルを餌に混ぜ2年間ラットに投与したところ、1,000ppm以上で対照に比べ体重の有意の減少が見られたが、100ppmでは有意な影響はなかった。同じ報告で、イヌでは2,500ppm Ni (63 mg/kg/day) で体重増加の抑制が見られたが、100ppm (2.5mg/kg/day) や1,000ppm (25mg/kg/day) では影響がなく、イヌよりラットの方が感受性が高いと思われた。American Biogenic Corp. (1986) は、水に溶かした塩化ニッケルを0、5、35、100mg/kg/dayの用量で、雌雄のCDラットに90日間強制投与したところ、35と100 mg/kg/dayの投与を受けた雄では対照と比較して、体重の抑制と摂食量の減少が見られたが、5 mg/kg/dayの投与では何ら影響が見られなかった。</p>
<p>胎児への影響 (催奇形性を含む)</p>
<p>雄ラットに硫酸ニッケル1.6mg Ni/m³を1日6時間、12日間曝露させたBensonらの研究 (1988) では、精巢上皮細胞の変性が観察されたが、0.7mg Ni/m³の濃度では変化がなかった。二硫化三ニッケルの場合、1.8mg Ni/m³の濃度の曝露でラットとマウスに精巢の変性が観察されたが、0.9mg Ni/m³ではどちらの動物にも変化は見られなかった (Bensonら 1987)。0.4mg Ni/m³以下の濃度の硫酸ニッケル、1.8mg Ni/m³以下の濃度の二硫化三ニッケル、7.9mg Ni/m³以下の濃度の酸化ニッケルに13週間曝露したラットやマウスでは、精子の数、運動性、形態、または性周期に量反応関係を持った影響は示されなかった (Dunnickら 1989)。人間での精巢への影響や先天異常の報告はない。</p>

(2) 定量評価

1) ヒトへの曝露影響

EPA (IRIS) は、2003年現在ニッケル精錬粉塵硫化ニッケルについては発がん性ありとしているが、経口吸入のReference Concentration (RfC) は定めていない。

2) 胎児影響による評価

US DHHS ATSDRの総説 (1993) によると、妊娠直後のラットに21日間継続的に酸化ニッケルを曝露させた実験では、胎仔の体重の減少が観察され、その No-observed-adverse-effect level (NOAEL) は0.8

mg Ni/m³、Lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) は1.6 mg Ni/m³であった。

3) 動物実験 (経口曝露) による評価

EPAは、経口のReference Dose (RfD) 決定のためのAmbroseら (1976) の研究デザインは適切であるとして、この研究のラットの体重や臓器重量の変化から、NOAELとして100 ppm (5 mg/kg bw)、LOAELとして1,000 ppm (50 mg/kg bw) を採用している (IRIS 1992)。この値は、American Biogenic Corp. (1986) の亜慢性試験から得られたNOAELの5 mg/kg/dayとも良く対応している。しかし、Ambroseら (1976) の研究では2年間の生存率が対照群のラットで特に低く (死亡動物 44/50)、結果の解釈にやや問題を残している。

上記のEPAの報告では、種差を考えた外挿のためのUncertainty Factor (UF、不確実係数) を10、感受性の高い集団の保護のために10、加えて生殖毒性の結果では一貫した量 - 反応関係が成立しないなどの問題があるため、さらに3を与えており、全体でUF=300、Modifying Factor (修飾係数)=1とした。従って、RfDは $5/300 = 0.0167$ mg/kg/dayとなる。またHaberら (2000b) は、Vyskocilら (1994b) がラットに水溶性ニッケル (硫酸ニッケル) を6ヶ月間飲水させて糸球体障害 (アルブミン尿症) をおこさせる実験結果を基に、0.008 mg Ni/kg/dayのRfDを算出している。

4) 動物実験 (吸入曝露) による評価

ATSDR (US DHHS 1993) は、Dunnickら (1989) のラットを用いた13週間の吸入曝露 (週5日、1日6時間) 実験から得られた慢性の肺の炎症作用についてのNOAEL 0.05 mg Ni/m³より、ニッケルの水溶性の塩 (硫酸ニッケル) の亜慢性吸入曝露 (13週) のMinimal Risk Level (MRL) として 9×10^{-5} mg/m³ (約0.1 μg/m³) を算出している。ここで動物から人間への外挿に10、個体間の変動にさらに10、併せて100のUFを用いている。ただしこの値は、特に感受性の強い個人を保護するものではないとしている。なお、LOAELは0.1 mg Ni/m³である。また、US DHHS NTPのTechnical Report 453 (1996) の吸入曝露による雄ラットの肺線維化形成の研究を基に、Haberら (2000a) は非がん毒性の水溶性ニッケル化合物のRfCとして0.17 μg Ni/m³を算出した。この研究ではBenchmark Dose法 (ヒト等価濃度) を適用して得られた最も低い値 (BMCL₁₀) が0.0017mg Ni/m³であり、これをUF10で除している。

3. 曝露評価

(1) 大気中のニッケルの起源と形態

大気中には自然起源、人為起源をあわせ、様々な源からニッケルが放出されている。自然起源では、波しぶきによる海塩粒子の巻き上げを最も大きな源とする報告もあるが (Barrie 1981)、一般には土壌粒子の風による巻き上げと火山活動を主要な源とする報告が多い (表10) (Nriagu 1979, SchmidtとAndren 1980)。また、植物も成長過程で大気中にニッケルを放出する。

1980年頃には地球全体で人間活動は自然起源を上回るニッケルを大気に放出していたと見積もられる (表11) (Nriagu 1979)。この見積もりによれば、石油の燃焼に伴う放出が多く、廃棄物の焼却と合わせて人為起源のニッケルの放出の70%以上を占めていた。これに次ぐのがニッケルの採鉱・精錬で17%を占めていた (SchmidtとAndren 1980)。しかし、現状では排ガス処理対策が進み、全体と

してニッケルの大気への排出量は減少しているものと考えられ、また排出源ごとの比率も変わっている可能性がある。

表10 地球規模での自然起源のニッケルの大気への放出量（1,000 t/年）（WHO 1991）

起源	Barrie 1981	Nriagu 1979	SchmidtとAndren 1980
土壌粒子の巻き上げ	7.5 ~ 37.5	20	4.8
火山活動	10 ~ 60	3.8	2.5
植物からの放出	1.5 ~ 20	1.6	0.82
森林火災	0.3 ~ 15	-	0.19
流星ダスト	-	-	0.18
海塩粒子の巻き上げ	27	-	-
海水エアロゾル	-	-	0.009
合計	46 ~ 160	26	8.5

表11 地球規模での人為起源のニッケルの大気への放出量（1,000 t/年）

排出源	排出量
重油の燃焼	17
燃料油の燃焼	9.7
採鉱・精錬	7.2
都市ごみ焼却	5.1
鉄鋼製造	1.2
ガソリン及びディーゼル油燃焼	0.9
ニッケル合金製造	0.7
石炭燃焼	0.66
鋳鍛鋼製造	0.3
下水汚泥焼却	0.048
銅ニッケル合金製造	0.04
合計	42.85

特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（以下「PRTR法」という。）による全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、わが国では2001年度に製造・使用に伴う1.5 tのニッケルと11.5 tのニッケル化合物の大気への放出が届出られている（経済産業省と環境省 2003）。業種別に届出られた大気への排出量を見ると、鉄鋼業が最も多く、大気への排出届出量全体のニッケルで約60%、ニッケル化合物で約78%を占めている。鉄鋼業に次いで、ニッケル化合物では化学工業が、ニッケルでは輸送用機械器具製造業が多くのニッケルの大気への排出を報告している。

なお、届出対象業種の届出規模未満の事業所からは、排出媒体は特定されていないものの、1,518 tのニッケルと292 tのニッケル化合物が排出されたと推定されている（経済産業省と環境省 2003）。

ニッケルの全媒体での届出排出量は合計で25 tに過ぎず、届出対象外の事業所からの排出が圧倒的に多くなっている。ニッケル化合物の全媒体への排出量は256 tであり、届出量と届出対象外の推定量がほぼ同じである。業種別に見ると、ニッケルでは非鉄金属製造業が97.5%と圧倒的に多く、これに次いで金属製品製造業、電気機械器具製造業、その他の製造業、家具・装備品製造業、一般機械器具製造業、鉄鋼業の順に1 t以上のニッケルを環境中に排出していると推定されている。ニッケル化合物の排出推定量が多いのは、化学工業と非鉄金属製造業で、この2業種で95%を占めている。この他に金属製品製造業、電気機械器具製造業、その他の製造業で1 t以上のニッケル化合物を環境に排出していると推定されている。

有害大気汚染物質については業界団体ごとの大気への排出量の計画的な削減が求められているが、金属関係の業界団体の排出実績報告を見ると、1999年度実績で二硫化三ニッケル0.038 t、硫酸ニッケル0.29 tが大気へ放出されたと報告されている。

自然起源から大気へ放出されるニッケルの化学形態に関するデータはないが、発生源での組成から考えて一部は硫化物($(\text{FeNi})_9\text{S}_8$)や珪酸塩の混合物の形で存在している可能性が考えられる(SchmidtとAndren 1980)。火山活動や森林火災を除くと、自然起源のニッケルはおそらく酸化物の形で存在しているとする報告もある(Barrie 1981)。

人為起源で大気中に排出されるニッケルの化学形態は発生源によって多様である。石油焼き発電所のフライアッシュ中のニッケルは60~100%が水溶性であり、石炭焼き発電所のフライアッシュでは1サンプルを除き、20~80%が水溶性であった(HenryとKnapp 1980)。水溶性成分から検出された唯一の主要イオン種は硫酸イオンであり、水溶性ニッケルの化学形態は硫酸ニッケルと考えられる。また、フィルターで捕集したフライアッシュの分析では、ニッケルを含む金属類は水溶性画分に硫酸塩の形で存在していた(DietzとWieser 1983)。一方、石油焼き発電所のフライアッシュの不溶画分のX線解析では金属酸化物が見いだされており、ニッケルも酸化物の形で存在すると考えられる(HenryとKnapp 1980)。また、石炭焼き発電所のフライアッシュの100~200 μm 成分を磁氣的に3つの画分に分けると、90%のニッケルが磁性成分に存在していた(Hulettら 1980)。この画分では置換スピネル $\text{Fe}_{3-x}\text{Ni}_x\text{O}_4$ の形で存在するものと考えられる。これらの結果から、石油や石炭の燃焼に伴い大気へ放出されるニッケルの化学形態は硫酸ニッケルが主で、少量の酸化物と他の金属との複合酸化物が含まれるものと考えられる。

廃棄物や下水汚泥の燃焼排ガスには元の廃棄物や汚泥に含まれていたニッケルの一部しか出てこないが(GerstleとAlbrinck 1982, Dewlingら 1980)、排ガス中の水溶性画分中のニッケルは下水汚泥では硫酸ニッケル、廃棄物焼却では硫酸ニッケルと塩化ニッケルと考えられる(Henryら 1982)。また、不溶性画分中のニッケルは酸化物や鉄とのスピネルの形で存在していると考えられる。

精錬工程や合金製造工程から大気中に放出されるニッケルの化学形態に関するデータは実質上存在しない(WHO 1991)。米国での採鉱やフェロニッケルの製造工程から大気へ放出されるニッケルは珪酸ニッケルと考えられている(Radian Corporation 1984)。しかし、温度によっては乾燥やか焼の過程では表面のニッケルの一部は酸化され、鉄-ニッケル酸化物の形で放出される可能性もある。焙焼や溶解から排出されるニッケルはおそらく酸化鉄と結合した酸化ニッケルの形を取っていると思われる。マットの精錬から排出されるニッケルは20%が硫酸ニッケル、57%が硫化ニッケル、6.3%が酸化ニッケルであった(GilmanとRuckerbauer 1962)。ステンレススチールの製造工程から排出されるニッケルは一部には酸化物を含むものの、主に鉄マトリックスに含まれた金属合金元素として

ニッケルが放出される（Koponenら 1981）。また、切断や研磨といった加工工程からは金属ニッケルが放出される可能性がある。

（２）大気モニタリング

大気中のニッケルの濃度については、1996年度までは環境庁が23ヶ所の国設大気環境測定局で毎月1回、浮遊粉塵及び浮遊粒子状物質中のニッケル含有量を測定し、浮遊粉塵及び浮遊粒子状物質の濃度に掛け合わせてニッケルの大気濃度に換算している（日本環境衛生センター 1997）。浮遊粉塵をベースとした年平均濃度の経年変化をみると、1960年代始め頃までは100ng/m³を超える地点も見られたが、1970年代に入ると低下し始め、1976年度以降は50ng Ni/m³を超えることはなくなった。これまでの最大値は測定を開始した1966年度に記録された210ng/m³が最大値である。1996年度の最大値は24ng Ni/m³であった。一方、浮遊粒子状物質をベースとした年平均濃度の最大値も測定が開始された1974年度に記録された23ng Ni/m³であったが、その後は濃度が低下傾向にある。1996年度の最大値は11ng Ni/m³であった。全般に、大都市あるいは工業都市で濃度が高い傾向にあった。

これらも含めて、1986年度以降に環境庁や地方公共団体が実施した種々の調査による測定結果を環境省がまとめたものを見ると、平均濃度は浮遊粉塵で9ng Ni/m³、浮遊粒子状物質で12ng Ni/m³であり、浮遊粉塵での最大値は53ng Ni/m³であった。

1997年度からは改正大気汚染防止法に基づき、地方公共団体による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが開始され、この中でニッケル化合物の大気濃度がモニタリングされている（環境省環境管理局 2002）。毎年約250～290地点で、約1,600～3,100検体が調査されている。各測定地点の年平均濃度の全国平均は、1997年度から1999年度にかけては9.5ng Ni/m³から6.0ng Ni/m³へといくらか低下したが、その後は横這いで推移している（表12）。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の3つに分類している。2001年度の調査結果を見ると、一般環境では、平均で5.2ng Ni/m³、最大で23ng Ni/m³（192地点：0.15～23ng Ni/m³）であった。発生源周辺では、平均で9.7ng Ni/m³、最大で44ng Ni/m³（52地点：1.5～44ng Ni/m³）であった。また、沿道においては、平均で6.7ng Ni/m³、最大で26ng Ni/m³（31地点：2.1～26ng Ni/m³）であった。一般環境や沿道に比べて発生源周辺で高い濃度を示している（表13）。また、沿道は一般環境に比べ若干高い傾向を示している。

濃度別の地点数の頻度分布を見ても、発生源周辺と一般環境や沿道とは差が見られる。

表12 ニッケル化合物の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の経年変化（ng Ni/m³）

	地点数	検体数	平均	最小	最大
1997年度	248	1,608	9.5	1.0	393
1998年度	270	2,801	7.3	1.4	72
1999年度	274	2,972	6.0	1.30	43
2000年度	285	3,063	6.4	0.50	47
2001年度	275	2,994	6.2	0.15	44

表13 地点分類別のニッケル化合物の有害大気汚染物質モニタリング調査結果：2001年度(ng Ni/m^3)

	地点数	平均	最小	最大
全地区	275	6.2	0.15	44
一般環境	192	5.2	0.15	23
沿道	31	6.7	2.1	26
発生源周辺	52	9.7	1.5	44

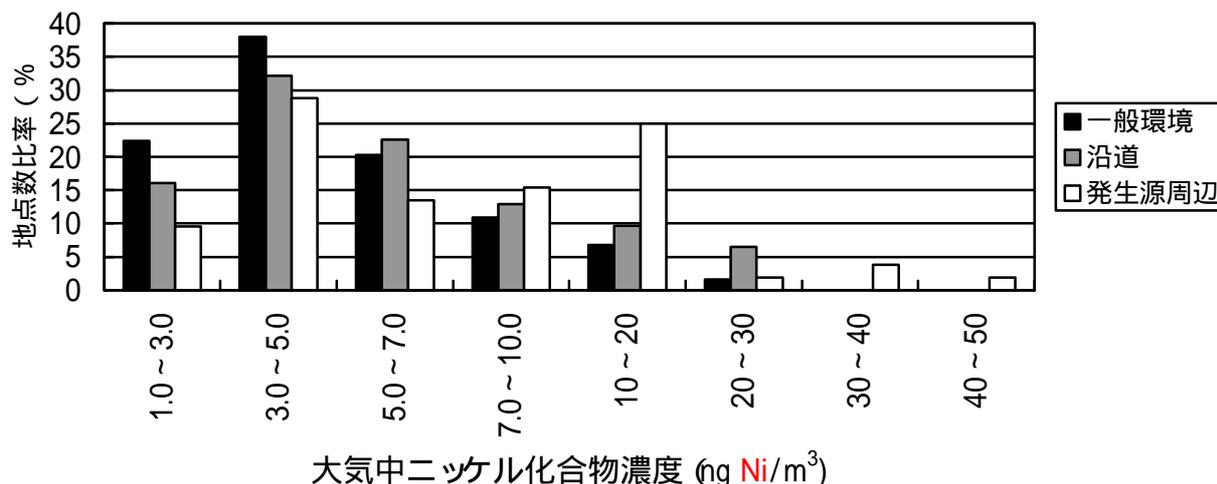


図1 2001年度ニッケル化合物に係る有害大気汚染モニタリング調査結果（濃度分布）

(3) 発生源周辺

地方公共団体による有害大気汚染モニタリング調査結果では、発生源周辺の調査地点の年平均大気濃度の最大値は 44ng Ni/m^3 であった（環境省環境管理局 2002）。この測定局における検出範囲は $3.8 \sim 310\text{ng Ni/m}^3$ と大きくばらついた。この測定地点が属する自治体にはPRTR法で 1kg 以上のニッケル化合物の大気への排出を報告している2つのニッケル等を扱う事業所が存在する。

1997年度の調査では発生源周辺で年平均濃度の最大値で 393ng Ni/m^3 ($54 \sim 974\text{ng Ni/m}^3$) と高濃度のニッケル化合物が検出されているが、その測定局で1998年度には 38ng Ni/m^3 ($< 15 \sim 120\text{ng Ni/m}^3$) に低下し、2001年度の調査では 27ng Ni/m^3 であった。一方、1998年度の調査で 72ng Ni/m^3 と最大値が検出された地点でも2001年度の調査での最大値は 14ng Ni/m^3 と低下している。

(4) ニッケルの曝露評価

大気中のニッケルのほとんどは呼吸に伴って人に曝露されると考えられる。大気濃度のモニタリング結果に基づいて、呼吸量を大人 15m^3 、子供 6m^3 として、大気の呼吸に伴う肺への取り込み量を算定すると、一般環境での平均的なニッケル濃度に対して大人 78.0ng/日 、子供 31.2ng/日 、発生源周辺を含めた最大値として大人 660ng/日 、子供 264ng/日 と計算される。大人の体重を 50kg 、子供の体重を 10kg とすると、体重あたりの取り込み量は、一般環境の平均濃度に対して大人 $1.56\text{ng/kg} \cdot \text{日}$ 、子供 $3.12\text{ng/kg} \cdot \text{日}$ 、最大値に対して大人 $13.2\text{ng/kg} \cdot \text{日}$ 、子供 $26.4\text{ng/kg} \cdot \text{日}$ と算定される（表14）。

表14 大気からの肺へのニッケルの取り込み量の算定 (ng/kg・日)

	大人		子供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
一般環境	1.56	6.9	3.12	13.8
発生源周辺	2.91	13.2	5.82	26.4

わが国での食事からのニッケルの摂取量については、208 µg/日 (毛利ら 1985) あるいは 246 µg/日 (17~1,400 µg/日) (池辺ら 1989) と報告されている。

わが国の水道水については、資機材からのニッケルの溶出に対して暫定的に0.01mg/Lの水質管理目標値が提案されている (厚生科学審議会 2003)。この暫定目標値で水質が管理されるとすると、飲水量を大人2L、子供1Lとすると、水道水からのニッケルの摂取量は大人20 µg/日以下、子供10 µg/日以下に抑制されることになる。

1994~2000年度の要監視項目の地下水調査によれば、延べ1,721の調査地点のうち279地点でニッケルが検出され、最高濃度は0.025mg/Lであった。一方、1994~2000年度に延べ3,912地点の水道原水の地下水中のニッケルの調査では、延べ4地点の水道原水の地下水が指針値の0.01mg/Lを超過し、9.4%が指針値の1/10を超えていた。仮に要監視項目調査の最大値0.025mg/Lのニッケルを含む地下水を大人が2L、子供が1L飲むとすると、これによるニッケルの曝露量は大人50 µg/日、子供25 µg/日となる。

ニッケルには皮膚吸収による曝露なども知られているが、食事、飲料水や呼吸を通じた環境中のニッケルの曝露量を比較すると、食事からの曝露量が大部分を占めており、大気から呼吸を通じての曝露は少ないが、大気からの曝露は他の経路の曝露に上乗せされて健康リスクを高めることになる。

4. 総合評価

ニッケル精錬所で働く労働者において、肺および鼻腔がんが起こることはこれまでの疫学研究で明らかである。ニッケル精錬所で発生する物質としては、金属ニッケル、ニッケル酸化物、ニッケル硫化物、水溶性ニッケル化合物、ニッケルカルボニルの他に、使用する鉱石によりクロム、砒素、マンガ、コバルト、銅、鉄などがあり、さらに精錬過程では硫酸や亜硫酸も現れる。これらがニッケルの健康影響評価を難しくしていることは否めない。このうち、金属ニッケルについては疫学研究で発がん性を示す根拠は見つかっていない。

3つのニッケル精錬所で働く労働者を対象とした研究より、WHO (2000) はニッケル化合物の発がんに対するユニットリスク値として $3.8 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ を公表 (1987年には $4 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$) しており、これより 10^{-5} リスクとして年平均値0.025 µg Ni/m³以下が算出される。この値はEPA (IRIS 1992) が算出した値と大体似通っている。しかしながら、以下の問題点も指摘されている。すなわち、ニッケル精錬所以外ではヒトの発がんに関する報告がない、発がんに関連するニッケル化合物の化学形態が決定されていない、およびニッケル化合物間に相互作用が考えられる。また、ニッケルの精錬過程においてラテライト鉱では少量のクロムを含み、その他の鉱石 (硫化鉱、砒化鉱) では砒素の混入がありうるが、これらの金属と肺がんとの関連に言及しているデータはない。その上、硫酸や亜硫酸はこれら精錬過程で現れるので、鼻腔がんに関連した可能性もあろう。

このような状況下で“ニッケル化合物の一般環境における指針値”を設定するに当たり、以下に示

す選択肢が可能となる。

- (1) 上述の問題点にもかかわらず、ニッケル化合物のヒトへの発がん影響を鑑み、一般環境にニッケル精錬所から得られた $0.025 \mu\text{g Ni/m}^3$ を外挿する。
- (2) 発がん性研究に疑義があるとして、動物実験結果から算出された非がん毒性の水溶性ニッケル化合物のRfC $0.17 \mu\text{g Ni/m}^3$ を用いる。
- (3) EPA (IRIS) は、2003年現在ニッケル精錬粉塵硫化ニッケルについては発がん性ありとしているが、経口吸入によるRfCを定めていない。したがって、我が国においても同様に指針値を設定しない。

IARC (1989) は最終的な安全性の観点において、全てのニッケル化合物をひとつのグループとして扱い、もっとも重篤な影響が出た化学形態の場合の結果に従って評価すべきとしている。また、NIOSHもニッケル精錬作業者の疫学データと動物実験データから「反証がない以上、金属ニッケルと全ての無機ニッケル化合物は浮遊性の時は発がん性があると考えらるべきである」としている。この認識下で非発がん性データ由来のRfC値を選択することには多少抵抗があろう。

一方、我が国における大気モニタリングの最近の調査では、2001年度のデータで一般環境のニッケル化合物の平均濃度が $0.0052 \mu\text{g Ni/m}^3$ (192地点、範囲 $0.00015 \sim 0.023 \mu\text{g Ni/m}^3$) および沿道で $0.0067 \mu\text{g Ni/m}^3$ (31地点、 $0.0021 \sim 0.026 \mu\text{g Ni/m}^3$)であり、発生源周辺52地点ですら平均 $0.0097 \mu\text{g Ni/m}^3$ (範囲 $0.0015 \sim 0.044 \mu\text{g Ni/m}^3$)であった。これらの化学形態を分析した報告はないが、我が国における目標達成の実行性とともヒトにおけるニッケル化合物の発がん性を重視すると、精錬所という特殊な環境下での発がん性データから得られた年平均値 $0.025 \mu\text{g Ni/m}^3$ 以下を指針値として一般環境に外挿することに現段階で問題があるとは思われない。これにより、我が国の大気からのニッケル化合物曝露による有害影響の予防・防止が機能すると期待される。但し、今回の設定はニッケル精錬作業者の発がんに関する疫学的研究に対して科学的反証がこれまでなされていなかったことを前提としており、今後ニッケル化合物の有害性に関する新たな知見の集積が図れた場合、それに即した指針値の見直しが行われるべきである。

文 献

- Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T: Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53: 708-713, 1996
- Ambrose AW, Larson DS, Borzelleca JR, Hennigar Jr GR: Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J Food Sci Technol* 13: 181-7, 1976
- Amacher D, Paillet S: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK⁺ cells. *Mutat Res* 78: 279-88, 1980
- American Biogenic Corp. Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Draft final report submitted to Research Triangle Institute, 1986
- Arena VC, Sussman NB, Redmond CK, Costantino JP, Trauth JM: Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk: results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 40: 907-16, 1998
- Arena VC, Costantino JP, Sussman NB, Redmond CK: Issues and findings in the evaluation of occupational risk among women high nickel alloys workers. *Am J Ind Med* 36: 114-21, 1999
- Barrie LA: Atmospheric nickel in Canada. In: *Effects of nickel in the Canadian environment*, Ottawa, National Research Council of Canada, 55-76, 1981
- Benson JM, Carpenter RL, Hahn FF, Haley PJ, Hanson RL, Hobbs CH, Pickrell JA, Dunnick JK: Comparative toxicity of nickel subsulfide to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam Appl Toxicol* 9: 251-65, 1987
- Benson JM, Burt DG, Carpenter RL, Eidson AFF, Hahn FF, Haley PJ, Hanson RL, Hobbs CH, Pickrell JA, Dunnick JK: Comparative toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam Appl Toxicol* 10: 164-78, 1988
- Bernacki EJ, Parsons GE, Sunderman FWJr: Investigation of exposure to nickel and lung cancer mortality, case control study at aircraft engine factory. *Ann Clin Lab Sci* 8: 190-4, 1978
- Bingham EW, Barkley W, Zerwas M, Stemmer K, Taylor P : Responses of alveolar macrophages to metals. I. Inhalation of lead and nickel. *Arch Environ Health* 25:406-14, 1972
- Bourasset A, Galland G: [Cancer of the respiratory tract and exposure to nickel salts] Cancer des voies respiratoires et exposition aux sels de nickel. *Arch Mal Prof* 27: 227-9, 1966 (in French)
- Canadian Environmental Protection Act: Priority Substances List Assessment Report, Nickel and its Compounds, Ministry of Supply and Services Canada 1994 Catalogue No. En 40-215/43E National Printers (Ottawa) Inc.
- Chovil A, Sutherland RB, Halliday M: Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 38: 327-33, 1981
- Clary JJ: Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 55-65, 1975
- Cornell RG: Mortality patterns among stainless-steel workers. In: *Nickel in the Human Environment*. IARC Sci Publ No.53 1984, pp.65-71

- Cornell RG, Landis JR: Mortality patterns among nickel/chromium alloy foundry workers. In: Nickel in the Human Environment. IARC Sci Publ No.53 1984, pp.87-93
- Costa M, Nye JS, Sunderman FWJr, Allpass PR, Gondos B: Induction of sarcomas in nude mice by implantation of Syrian hamster fetal cells exposed in vitro to nickel subsulfide. *Cancer Res* 39: 3591-7, 1979
- Costa M, Mollenhauer HH: Carcinogenic activity of particulate nickel compounds is proportional to their cellular uptake. *Science* 209: 515-7, 1980
- Costa M, Jones MK, Lindberg O: Metal carcinogenesis in tissue culture. In Martell AE. ed *Inorganic chemistry in biology and medicine (ACS Symp Series 140)*. Washington DC, 1980, pp.45-73
- Cox JE, Doll R, Scott WA, Smith S: Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med* 38: 235-9, 1981
- Curstedt T, Hagman M, Robertson B, Camner P: Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. I. Effects on phospholipid concentration and surfactant activity. *Environ Res* 30: 89-94, 1983
- Dewling R, Manganelli R, Baer G: Fate and behaviour of selected heavy metals in incinerated sludges. *J Water Pollut Control Fed*, 52: 2552-2557, 1980
- Dietz RN, Wieser RF: Sulfate formation in oil-fired power plant plumes. Vol. 1: Parameters affecting primary sulfate emissions and a model for predicting emissions and plume opacity, Upton, NY, Brookhaven National Laboratories 1983.
- DiPaolo JA, Casto BC: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian golden hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res* 39: 1008-13, 1979
- Doll R: Cancers of the lung and nose in nickel workers. *Br J Ind Med* 15: 217-23, 1958
- Doll R, Mathews JD, Morgan LG: Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med* 34: 102-5, 1977
- Dunnick JK, Elwell JM, Benson CH, Benson JM, Hobbs CH, Hahn FF, Haly PJ, Cheng YS, Eidson AF: Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F₁ mice. *Fund Appl Toxicol* 12:584-94, 1989
- Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, Benson JM, Hahn FF, Nikula KJ, Barr EB, Hobbs CH: Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 55: 5251-6, 1995
- Egedahl R, Carpenter M, Lundell D: Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertilizer complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95). *Occup Environ Med* 58: 711-5, 2001.
- Enterline PE, Marsh GM: Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst* 68: 925-33, 1982
- Gennart JP, Baleux C et al.: Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-, cobalt-, and nickel-containing dusts *Mutat Res* 299: 55-61, 1993
- Gerstle RW, Albrinck DN: Atmospheric emissions of metals from sewage sludge incineration. *J Air Pollut Control Assoc*, 32(11): 1119-1123, 1982

- Gilman JPW, Ruckerbauer GM: Metal carcinogenesis. 1. Observations on the carcinogenicity of a refinery dust, cobalt oxide, and colloidal thorium dioxide. *Cancer Res* 22: 152-7, 1962
- Gilman JPW: Metal carcinogenesis. II. A study of the carcinogenic activity of cobalt, copper, iron and nickel compounds. *Cancer Res* 22:158-62, 1962
- Glaser U, Hochrainer D, Oldiges H, Takenaka S: Long-term inhalation studies with NiO and As₂O₃ aerosols in Wistar rats. *Excerpta Med Int Congr Sci* 676: 325-8, 1986
- Goldberg M, Goldberg P, Leclerc A, Chastang JF, Fuhrer R, Brodeur JM, Segnan N, Floch JJ, Michel G: Epidemiology of respiratory cancers related to nickel mining and refining in New Caledonia (1978-1984). *Int J Cancer* 40: 300-4, 1987
- Goldberg M, Goldberg P, Leclerc A, Chastang JF, Marne MJ, Dubourdieu D: A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 5: 15-25, 1994
- Godbold JH Jr, Tompkins EA : A long-term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nickel at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *J Occup Med* 21: 799-806, 1979
- Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A: Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 156: 1123-32, 2002
- Haber LT, Erdreich L, Diamond GL, Maier AM, Ratney R, Zhao Q, Dourson ML: Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 31: 210-30, 2000a
- Haber LT, Diamond GL, Zhao Q, Erdreich L, Dourson ML: Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 31: 231-41, 2000b
- Haratake J, Horie A, Kodama Y, Tanaka I: Histopathologic examinations of rats treated by inhalations of various types of nickel compounds. *Inhal Toxicol* 4: 67-79, 1992
- Henry WM, Barbour RL, Jakobsen RJ, Schumaker PM: Inorganic compound identification of fly ash emissions from municipal incinerators. Final Report, Washington, DC, US Environmental Protection Agency 32pp, 1982
- Henry WM, Knapp KT: Compound forms of fossile fuel fly ash emissions. *Environ Sci Tech* 14: 405-56, 1980
- Horie A, Haratake J, Tanaka I, Kodama Y, Tsuchiya K: Electron microscopical findings with special reference to cancer in rats caused by inhalation of nickel oxide. *Biol Trace Elem Res* 7: 223-39, 1985
- Hueper WC: Experimental studies in metal caricinogenesis. IX. Pulmonary lesions in guinea pigs and rats exposed to prolonged inhalation of powdered metallic nickel. *Arch Pathol* 65: 600-7, 1958
- Hulett LD, Weinburger AJ, Northcutt KJ, Ferguson M: Chemical species n fly ash from coal-burning power plants. *Science*, 210: 1356-1358, 1980
- Hutchinson TC, Freedman B, Whitby L: Nickel in Canadian soils and vegetation. In: Effects of nickel in the Canadian environment (Publication No NRCC 18568). Ottawa, National Research Council of Canada, 1981, pp.119-57
- IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 49 Chromium, Nickel and Welding. World Health Organization, Lyon. 1989
- 池辺勝彦, 西宗高弘, 田中涼一: 陰膳方式による22金属元素の一日摂取量調査 . 大阪府立公衛研所報, 食品衛生編: 20, 57-62, 1989.

- International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (Chairman Doll R): Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. Scand J Work Environ Health 16: 1-82, 1990
- International Programme on Chemical Safety (IPCS): Nickel (Environmental Health Criteria 108). World Health Organisation, Geneva, 1991
- IRIS (Integrated Risk Information System) Office of Health and Environment Assessment: Environmental Criteria and Assessment Office. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 1992
- Jones JG, Warner CG: Chronic exposure to iron oxide, chromium oxide, and nickel oxide fumes of metal dressers in a steel works. Br J Ind Med 29: 169-77, 1972
- Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E: Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. Int Arch Occup Environ Health 63: 547-51, 1992
- 環境省環境管理局大気環境課、自動車環境対策課: 平成13年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について . 2002
- 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省総合政策局環境保健部環境安全課: 平成13年度PRTRデータの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果 - . 2003
- Kiilunen M, Utela J, Rantanen T, Norppa H, Tossavainen A, Koponen M, Paakkulainen H, Aitio A: Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. Ann Occup Hyg 41: 167-88, 1997a
- Kiilunen M, Aitio A, Tossavainen A: Occupational exposure to nickel salts in electrolytic plating. Ann Occup Hyg 41: 189-200, 1997b
- Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jernes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K, et al.: Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. Mutat Res 1992 279: 129-43, 1992
- 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会: 水質基準の見直し等について . 2003
- Koponen M, Gustafsson T, Kalliomaki PL, Pyy L: Chromium and nickel aerosols in stainless steel manufacturing and grinding and welding. Am Ind Hyg Assoc J, 42(8): 596-601, 1981
- Larramendy ML, Popescu NC, Dipaolo JA: Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. Environ Mutagen 3: 597-606, 1981
- LaVelle JM, Witmer CM: Mutagenicity of NiCl₂ and the analysis of mutagenicity of metal ions in a bacterial fluctuation test. Environ Mutagen 3: 320-1, 1981
- McConnell LH, Fink JN, Shlueter DP, Schmidt MG Jr: Asthma caused by nickel sensitivity. Ann Intern Med 78: 888-90, 1973
- Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC: Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. Int J Cancer 30: 681-5, 1982
- Mastromatteo E : Nickel: a review of its occupational health aspects. J Occup Med 9: 127-36, 1967
- Morgan LG, Usher V: Health problems associated with nickel refining and use. Ann Occup Hyg 38: 189-98, 1994
- 毛利孝明, 西岡千鶴, 石川秀樹, 黒田弘之: 香川県における日常食品の金属の一日摂取量について . 香川県衛生研究所年報: 14, 71-78, 1985
- National Academy of Sciences: Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants,

- Nickel. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1975
- 日本環境衛生センター：平成8年度環境庁委託業務結果報告書 国設大気測定網（NASN）浮遊じんおよび浮遊粒子状物質分析結果報告書, 1997
- NIOSH: Criteria for a Recommended Standard, Occupational exposure to inorganic nickel. U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute of Occupational Safety and Health, Washington, D.C. 1977
- Nishimura M, Umeda M: Induction of chromosomal aberrations in cultured mammalian cells by nickel compounds. *Mutat Res* 68: 337-49, 1979
- Nriagu JO: Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the atmosphere. *Nature*, 279, 5712, 409-411, 1979
- Ogawa HI, Tsuruta S, Niyitani Y, Mino H, Sakata K, Kato Y: Mutagenesis of metal salts in combination with 9-aminoacridine in *Salmonella typhimurium*. *Jpn J Genet* 62: 159, 1987
- Ohshima S: Induction of aneuploidy by nickel sulfate in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 492: 39-50, 2001
- Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN: Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 54: 1165-72, 1974
- Pang D, Burges DCL, Sorahan T: Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med* 53: 714-7, 1996
- Pedersen E, Hogetveit AC, Andersen A: Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 12: 32-41, 1973
- Peto J, Cuckle H, Doll R, Hermon C, Morgan LG: Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. *IARC Sci Publ* (53) 1984, pp.37-46
- Poirier LA, Theiss JC, Arnold LJ, Shimkin MB: Inhibition by magnesium and calcium acetates of lead subacetate- and nickel acetate-induced lung tumors in strain A mice. *Cancer Res* 44: 1520-2, 1984
- Pott F, Ziem U, Reiffer FJ, Huth F, Mohr U: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 32: 129-52, 1987
- Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F: Tumours in the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of nickel compounds. In: Vernet JP ed. *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment, Geneva, 12-15 September, Vol 2, Geneva, World Health Organization, 1989, pp.127-9*
- Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F: Carcinogenicity studies on nickel compounds and nickel alloys after intraperitoneal injection in rats. In: Nieboer E & Aitio A eds. *Advances in Environmental Sciences and Toxicology, Nickel and Human Health: Current Perspectives, John Wiley & Sons, New York, 1990*
- Radian Corporation: Locating and estimating emissions from sources of nickel. Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards, 188pp, 1984
- Redmond CK : Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys. *IARC Sci Publ* (53) 1984, pp.73-86

- Rivedal E, Sanner T: Synergistic effect on morphological transformation of hamster embryo cells by nickel sulphate and benz(a)pyrene. *Cancer Lett* 8: 203-8, 1980
- Roberts RS, Julian JA, Muir DC, Shannon HS: Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. *IARC Sci Publ* (53) 1984, pp.23-35
- Roberts RS, Julian JA, Sweezey D, Muir DC, Shannon HS, Mastromatteo E: A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. I: Methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol Ind Health* 5: 957-74, 1989a
- Roberts RS, Julian JA, Muir DC, Shannon HS: A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. II: Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol Ind Health* 5: 975-93, 1989b
- Saknyn AV, Blohkin VA: Development of malignant tumors in rats under the influence of nickel-containing aerosols. *Vopr Onkol* 24: 44-8, 1978 (in Russian)
- Schmidt JA, Andren AW: The atmospheric chemistry of nickel. IN: Nriagu JO ed, *Nickel in the Environment*. John Wiley & Sons, New York, 1980, pp.93-135
- Schroeder HA, Mitchener M, Nason AP: Life-term effects of nickel in rats: survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. *J Nutr* 104: 239-43, 1974
- Schubert H, Berova N, Czernielewski A, Hegyi E, Jirasek L, Kohanka V, Korossy S, Michailov P, Nebenfuhrer L, Prater E, et al.: Epidemiology of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 16: 122-8, 1987
- Senft V, Losan F, Tucek M: Cytogenetic analysis of chromosomal aberrations of peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to nickel. *Mutat Res* 279: 171-9, 1992
- Stedman DH, Hikade DA: Nickel Toxicology. In: Brown SS, Sunderman FWJR eds, *Proceedings of the International Conference on Nickel Toxicology*, Academic Press, London, 1980, pp.183-6
- Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS: Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 36: 1744-7, 1976
- Sunderman FWJr: The Metabolism and Toxicology of Nickel. In: *Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1977
- Sunderman FWJr, Hopfer SM, Knight JA, McCully KS, Cecutti AG, Thornhill PG, Conway K, Miller C, Patierno SR, Costa M: Physicochemical characteristics and biological effects of nickel oxides. *Carcinogenesis* 8: 305-13, 1987
- Sunderman FWJr, Dingle B, Hopfer SM, Swift T: Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 14: 257-66, 1988
- Swierenga SH, McLean JP: Further insights into mechanisms of nickel-induced DNA damage studies with cultured rat liver cells. In: Brown SS, Sunderman FWJr eds. *Progress in Nickel Toxicology (Proceedings of the 3rd International Conference of Nickel Metabolism and Toxicology held in, Paris 4-7 September, 1984)*. Oxford, Blackwell Sci Pub, Oxford, 1985, pp.101-4
- Tanaka I, Horie A, Haratke J, et al: Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol Trace Elem Res* 16: 19-26, 1988
- Tolot F, Brodeur P, Neulat G: Troubles pulmonaires asthmatiformes chez des ouvriers exposes a l'inhalation de chrome, nickel et aniline (Asthmatic pulmonary disorder caused by inhalation exposure to chrome, nickel

- and aniline). Arch Mal Trof Med Trav Secur Soc 18: 291-3, 1956 (in French)
- US DHHS, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR): Toxicological Profile for Nickel. USDHHS TP-92/14, 1993
- US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health: NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies) NTP TR 451, NIH Publication No.94-3363
- US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health: NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Subsulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies) NTP TR 453, NIH Publication No.94-3363
- US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health: NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate (CAS No. 10101-97-0) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies) NTP TR 454, NIH Publication No.94-3363
- US EPA: Estimation of nickel species in ambient air (EPA Contract No. 68-02-3818). Report to Pollution Assessment Branch, U.S. Environmental Assessment Agency, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, 1985
- Vyskocil A, Senft V, Viau C, Cizkova M, Kohout J: Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. Hum Exp Toxicol 13: 257-61, 1994a
- Vyskocil A, Viau C, Cizkova M: Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. Hum Exp Toxicol 13: 689-93, 1994b
- Warner JS: Occupational exposure to airborne nickel in producing and using primary nickel products. IARC Sci Publ (53) 1984, pp.419-37
- WHO: Air quality guidelines for Europe. World Health Organization (WHO Regional Publications, European Series No 23), Copenhagen, 1987, pp.285-96
- WHO: Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization (WHO Regional Publications, European Series No 91), Copenhagen, 2000, pp. 162-5
- WHO: Environmental Health Criteria 108 Nickel. International Programme on Chemical Safety, Geneva, 1991
- Wehner AP, Busch RH, Olson RJ, Craig DK: Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. Am Ind Hyg Assoc J 36: 801-10, 1975
- Wehner AP, Stuart BO, Sanders CL: Inhalation studies with Syrian golden hamsters. Prog Exp Tumor Res 24: 177-98, 1979
- Wehner AP, Dagle GE, Milliman EM: Chronic inhalation exposure of hamsters to nickel-enriched fly ash. Environ Res 26: 195-216, 1981
- Zislin DM, Ganiushkina SM, Dubilina ES, Tiushniakova NV: Ostatchnyi ob'em legkikh v kompleksnoi otsenke funktsional'nogo sostoia niia respiratornoi sistemy pri nachal'noi stadii pnevmokonioza i podozrenii na nego (The residual volume of the lungs in complex assessment of the functional status of the respiratory system in initial and suspected pneumoconiosis). Gig Tr Prof Zabol 13: 26-9, 1969

(資料) ニッケルの有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

ニッケル化合物 グループ1

金属ニッケル グループ2B

米国EPA

精錬粉じん グループA、 ユニットリスク： 2.4×10^{-4} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (IRIS)

二硫化三ニッケル グループA、 ユニットリスク： 4.8×10^{-4} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (IRIS)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

金属ニッケル A5

水溶性ニッケル A4

難溶性ニッケル A1

二硫化三ニッケル A1

日本産業衛生学会

ニッケル化合物 第1群

ニッケル(金属) 第2群B

WHO欧州事務局大気質ガイドライン

ニッケル精錬粉じん ユニットリスク： 3.8×10^{-4} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

(2) 職業曝露に関する基準

日本産業衛生学会許容濃度

$1\text{mg}/\text{m}^3$

ACGIH TLV-TWA

金属ニッケル $1.5\text{mg}/\text{m}^3$

水溶性ニッケル $0.1\text{mg}/\text{m}^3$

難溶性ニッケル $0.2\text{mg}/\text{m}^3$

二硫化三ニッケル $0.1\text{mg}/\text{m}^3$

(3) その他法令による指定

化学物質排出把握管理促進法

特定第1種指定化学物質(ニッケル化合物)

労働安全衛生法

名称等を通知すべき有害物

