

明るい未来のため
の知識

職場でのニッケルの安全 な使用

モジュール1: ニッケル物質の毒性学と有 害性分類

金属ニッケルおよびニッケル化合物、
ニッケル合金を取り扱う作業者の健
康管理指針

第4版

職場でのニッケルの安全な使用 モジュール1: ニッケル物質の毒性学と有害性分類

金属ニッケルおよびニッケル化合物、ニッケル合金
を取り扱う作業者の健康管理指針

第4版

ハンドブックに記載されている資料は、読者の一般的な情報用に作成されたものであり、適切な助言を別途得ることなく、特定の用途に使用したり依拠したりしてはならない。

ここに記載されている情報に関して、ニッケル協会およびそのメンバー、スタッフ、コンサルタントは、一般的または特定の用途へのその適合性を表明または保証するものではなく、いかなる責任も負わない。

ニッケル協会

communications@nickelinstitute.org
www.nickelinstitute.org

目次

1. このガイドについて.....	5	4.3.1 吸入暴露:可溶性ニッケル.....	25
1.1 概要.....	6	4.3.2 皮膚暴露:可溶性ニッケル.....	27
1.2 生産と用途.....	6	4.3.3 その他の暴露:可溶性ニッケル.....	27
1.3 暴露源.....	6	4.4 酸化ニッケル.....	29
1.4 ニッケルの薬物動態.....	7	4.4.1 吸入暴露:酸化ニッケル.....	30
1.5 ニッケル物質の毒性の概要.....	8	4.5 ニッケル硫化物.....	32
1.5.1 金属ニッケルの毒性の概要.....	8	4.5.1 吸入暴露:硫化ニッケル.....	33
1.5.2 ニッケル合金の毒性の概要.....	9	4.6 ニッケルカルボニル.....	34
1.5.3 可溶性ニッケルの毒性の概要.....	9	4.6.1 吸入暴露:ニッケルカルボニル.....	34
1.5.4 ニッケル酸化物の毒性の概要.....	10	5. 有害性分類.....	35
1.5.5 ニッケル硫化物の毒性の概要.....	11	5.1 急性毒性.....	35
1.5.6 ニッケルカルボニルの毒性の概要.....	11	5.2 皮膚腐食性・刺激性・眼に対する重篤な損傷性・刺激性.....	36
1.5.7 危険有害性分類の概要.....	12	5.3 呼吸器感作または皮膚感作.....	36
2. 生産と用途.....	13	5.4 生殖細胞変異原性.....	37
2.1 ニッケル製造産業.....	13	5.5 発がん性.....	37
2.2 ニッケル使用産業.....	15	5.6 生殖毒性.....	37
3. ニッケル化合物の薬物動態.....	15	5.7 特定標的臓器毒性.....	38
3.1 摂取.....	16		
3.2 吸収.....	16		
3.2.1 気道内沈着、吸収および滞留.....	16		
3.2.2 皮膚吸収.....	17		
3.2.3 消化管吸収.....	18		
3.3 分配.....	18		
3.4 排泄.....	19		
3.5 代謝に影響する因子.....	19		
4. 金属ニッケルおよびニッケル化合物の毒性.....	20		
4.1 金属ニッケル.....	20		
4.1.1 吸入暴露:金属ニッケル.....	20		
4.1.2 皮膚暴露:金属ニッケル.....	22		
4.2 ニッケル合金.....	23		
4.2.1 吸入暴露:ニッケル合金.....	23		
4.2.2 皮膚暴露:ニッケル合金.....	24		
4.3 可溶性ニッケル.....	25		

金属ニッケルおよびニッケル化合物、ニッケル合金を取り扱う作業者の健康管理指針

1. このガイドについて

ニッケル化合物の毒性作用に関して動物実験の結果が初めて報告されたのは1826年のことである。それ以降、ニッケルの健康と環境への影響について数多くの報告書や論文が発表されている。ニッケルやその化合物のヒトへの影響はさまざまである。ニッケルは、人体にとって有益で必須元素である可能性についての報告がある一方で、皮膚アレルギーやある条件下で呼吸器系がんを誘発する有害物質であるとする報告もある。これまでニッケルに関し広範な研究調査が行われてきているが、このどこにでも存在するニッケルという金属について今後も学ぶべき課題は多い。工業化社会におけるニッケルの役割を考えると、ニッケル物質の安全な取り扱いを促進するために、職場での暴露と健康リスクを評価する際の指針を持つことが重要である。本ガイドの初版は1993年、ニッケル生産者環境研究協会 (Nickel Producers Environmental Research Association, NiPERA) とニッケル開発協会 (Nickel Development Institute, NiDI) により共同刊行された。第2版は1997年に発行された。印刷版に続いて、オンラインでも公開され、2002年、2004年、2008年に改訂されている。2021年に更新された本ガイドの最新版は第4版であり、ニッケル、ニッケル化合物および合金の使用に伴う健康上の懸念に関して、常に進化する知識が反映されている。第4版は二つのモジュールに分かれている。モジュール1「ニッケル物質の毒性と有害性の分類」は2021年に更新済で、モジュール2「ニッケル物質への作業者の暴露と健康アセスメント」は2022年に更新予定である。これら二つのモジュールはそれぞれ、ニッケル毒性学、または作業者の暴露と健康評価に関する新しい情報を用いて、将来個別に更新が可能である。

本ガイドは、ニッケル、その化合物、および合金に暴露された作業者の健康維持を担う責任者向けに執筆された。したがって、業務管理者、事業管理者、産業衛生士、労働衛生看護師、医師、合同労働安全衛生委員会、その他の医療専門家など、さ

まざまな個人を対象とする。本書の目的は、さまざまな形態のニッケルへの暴露に関連した潜在的な健康障害について読者に知見を与えること、および職場におけるニッケル含有物質の安全な取り扱い方法を教示することである。すべての科学的文献と同様に、本ガイドに含まれる情報は本ガイド作成時点での概要を述べたものであり、ニッケルに関する知識が得られるとともに改訂されるものである。さらなる改訂は必要である。

このガイドを作成する際には、いくつか特定の規則に従っている。本ガイドは、健康影響とニッケルやニッケル含有物質の職業性暴露との関連性を主な対象としているため、暴露の影響に関する評価は主に、疫学的・臨床的調査研究に基づいて行われ、動物試験によって補完されている。評価の多くは定性的であり、ニッケル作業者の研究から報告された総合的な証拠の重み付けを反映している。ニッケル化合物の使用に関連する健康影響に関する議論は、可能であればニッケルの特定の形態に焦点を当てる。有機金属ニッケル化合物はほとんどの作業環境には存在しないので本書では議論の対象外とした。ただし、ニッケルカルボニルは例外とし、この化合物の急性毒性作用について簡単に議論する。また、ニッケル化合物の「溶解度」は特に言及しない限り、水ではなく生物体液に対する溶解性を意味する。

ガイドモジュール1は、概要およびそれに続く製造、薬物動態、毒物学、危険有害性分類に関するセクションで構成される。

1.1 概要

ニッケルは天然に産出する元素であり、自然界には主として硫化鉱物および酸化鉱物、珪酸塩鉱物として存在する。どこにでもある元素であるため、ヒトは日常的にさまざまな量のニッケルに暴露されている。したがって、ニッケルへの「ゼロ暴露」は不可能である。ニッケルは特定の微生物、動物、植物で必須の元素であることが示されている。ヒトにとっても同様に必須元素であるというのが一般的な説である。

ニッケルは実用上極めて重要な元素である。強度、耐食性、延性、熱伝導性と導電性、磁気特性、触媒特性などが優れているため、ニッケルやその合金は価値の高い材料となっている。主な用途は、特に衛生的な特性が評価されているステンレス鋼である。一部の用途では、ニッケル合金は不可欠で他の材料で代替できない場合もある。ニッケルは、気候変動を緩和する環境技術や代替エネルギー源において重要な役割を果たしている。近年、蓄電池やエネルギー貯蔵などのエネルギー分野におけるニッケルの応用が増加している。ニッケルはこのような有益な特性をもっているため、以下のように種々の製品に用いられている。

1.2 生産と用途

ニッケルは、採鉱および精錬作業において、硫化物およびラテライト鉱石から製造される。ラテライト鉱石は熱帯・亜熱帯地域に、硫化鉱石は温帯地域に埋蔵されている。地球の地殻内の推定ニッケル埋蔵量は世界全体で約3億トンであり、海の方が多い。2019年のニッケルの年間世界生産量は約270万トンと推定されている^[1]。一次ニッケル製品はニッケル含有量により、クラスIとクラスIIに大別される。クラスI製品はニッケル含有量が重量比で99.8%以上であり、クラスII製品は99.8%未満である。

ニッケルはさまざまな形で極めて多くの用途に用いられている。一次ニッケル製品のほとんどは合金製造用に使われている。その中で最も重要なものはステンレス鋼とそれから製造される製品である。カトラリー、ポット・パンから食品・飲料の調製や大型貯蔵に至るまでの食品接触材料の製造は、ステンレス鋼の重要な用途である。ニッケル物質の他の用途には、電解メッキや電鍍、ならびに触媒、電池、溶接棒、鋳造など種々の用途の製造が含まれる。近年、電気自動車などに用いられる電池技術の進歩により、ニッケルの価値が高まっている。ニッケルの最終用途の種類は、すべての実際的な目的において、無限にある。ニッケルは、輸送製品、電子機器、医療機器、建設資材、石油・ガスインフラ、航空宇宙機器、耐久消費財、塗料、セラミックスにも用いられる。このような応用先を見ると、ニッケルは工業化社会にとって不可欠な金属であることは明らかである。

1.3 暴露源

多くの用途と応用を考慮すると、ニッケル金属およびニッケル化合物への暴露の可能性は多様かつ広範囲である。職業性暴露に関しては、毒性学的に重要な主な経路は吸入および、程度は低くなるが皮膚接触である^[2]。

ニッケル生産に従事する作業者は、採掘される鉱石の種類、中間製品および一次ニッケル製品を生産するために使用される工程、ならびに作業者に割り当てられた工程に応じて、さまざまなニッケル含有物質・材料に暴露される可能性がある。ニッケル製造中の暴露は一般に、中程度に可溶性のニッケルと不溶性のニッケルによるものである。ニッケル製造業では、可溶性ニッケル化合物は湿式冶金作業において見られることが多い。ニッケル使用産業部門における暴露は製造する製品により異なるが、可溶性ニッケルと比較的難溶性のニッケル物質の双方を含む。

過去には、作業環境の空气中ニッケル濃度が、ある種の製造作業で非常に高い(>10 mg Ni/m³)と考えられていた。Ni₃S₂焼結(「マツ」焼結と呼ばれることもある)では100 mg Ni/m³以上にも達すると推定された。より最近(1960年以降)の暴露推定値ははるかに低く、現在の測定値は平均で1 mg Ni/m³未満であることが一般的である。ニッケル使用産業におけるニッケルの暴露濃度は歴史的にニッケル製造産業よりもかなり低く、通常推定平均値は1 mg Ni/m³をはるかに下回っている^[3,4]。

職業性皮膚暴露も過去にはかなり高いと考えられていたが、これは主として可溶性ニッケル物質を取り扱うニッケル製造・使用産業であった。これは、関連施設の一部でニッケルアレルギー皮膚反応が発生していたことから明らかである。暴露低減対策(プロセスでの封じ込めの改善やPPEなど)により、職業性ニッケルアレルギー反応の発生は非常に低いレベルまで減少した。種々のニッケル製造・使用産業における皮膚暴露レベルの測定では、全ニッケルレベルの中央値は、ニッケル粉末充填領域で17.4 μg Ni/cm²(顔面)、電解採取/電解領域で0.06 μg Ni/cm²(胸部)であった^[5]。異なるニッケル種を考慮した場合、導出された無影響量(DNEL)と化学形態に対する暴露量(暴露量分布の上位10%)を比較すると、これらのシナリオでは皮膚暴露による過度のリスクは示されなかった^[6]。

1.4 ニッケルの薬物動態

ニッケル摂取の主な経路は食事摂取と吸入である。一般大衆では、食事がニッケル暴露の主な原因となっている。ニッケルの習慣的食事摂取量の平均は2.0~13.1 μg/kg体重/日である^[7]。飲料水中のニッケル濃度(平均0.001未満~0.01 mg Ni/L)および環境大気中のニッケル濃度(平均1~60 ng Ni/m³)は通常きわめて低い。一般大衆へのニッケル暴露の他の発生源には、宝石、医療用途、タバコの煙などのニッケル含有物品との接触がある。これらの暴露におけるニッケルの化学形態は多様であり、吸収に影響を及ぼす。

職業性暴露を受ける人の総ニッケル摂取量は一般大衆に比べて多いと思われる。作業者の主要なニッケルの規則的な摂取源が食事起源か職業性暴露かは、さまざまな因子により決まる。気道のどの部分に、どのくらいの量の粒子が沈着するかに影響する因子には、粒子の大きさと密度、呼吸域のニッケル濃度、作業者の分時換気量、呼吸が鼻か口鼻か、呼吸用保護具の使用、個人の衛生習慣、および一般的な作業パターン(暴露の長さなど)がある。

毒性学的に言えば、職場におけるニッケル暴露の最も重要な経路は吸入であり、次いで皮膚暴露である。気道へのニッケル粒子の沈着および吸収、保持は、上記の因子のうちの多くに依存すると考えられる。一般に、呼吸中に鼻や口に吸入されるのは、空気中の総粒子濃度のごく一部である。職場の風速にもよるが、気道への侵入の50%分離粒子径は、穏やかではない空気条件 ($0.2 \text{ m/s} < w \leq 4 \text{ m/s}$) で $100 \mu\text{m}$ 、穏やかな空気条件 ($w \leq 0.2 \text{ m/s}$) で $100 \mu\text{m}$ を上回る。この効率も空気力学的直径 $100 \mu\text{m}$ よりも大きい(すなわち、吸入可能なエアロゾル分) 粒子では急速に低下すると考えられる。吸入される粒子のうち、空気力学的直径 $10 \mu\text{m}$ の50%分離粒子径は、喉頭を越えて到達する分(すなわち、胸部エアロゾル分)についてであり、空気力学的直径 $4 \mu\text{m}$ の50%分離粒子径は、肺胞領域に到達する分(すなわち、吸入性エアロゾル分)に対するものである^[8]。※この辺の表現ややわかりにくい

粒子の沈着量や溶解度、表面積、電荷のような因子が、粒子が肺に沈着した場合の粒子を排出する動きに影響する。粒子が小さくて溶けやすいほど、血液中に吸収されて排泄されやすくなる。肺におけるニッケル含有粒子の滞留時間は、毒性の重要な要素であると考えられる。

皮膚吸収に関しては、二価ニッケル (Ni^{2+}) は汗管と毛包で最も速く皮膚を透過することが示されている。しかし、これらの管と卵胞の表面積は小さい。したがって、皮膚への浸透は主に、ニッケルが表皮の角質層に拡散する速度によって決定される。ニッケル含有物質から皮膚を透過するニッケルの実際の量は不明であるが、切除したヒトの皮膚を用いた研究では、透過率は小さく、塩化ニッケル投与から144時間後で無視できる範囲から0.23% (開放状態の皮膚) ~3.5% (閉塞状態の皮膚) であった。ニッケルの透過速度に顕著な違いがニッケル溶液で報告されており、硫酸ニッケル溶液の皮膚透過速度は塩化ニッケル溶液よりも50倍低い^[9]。

非職業性暴露を受けた成人の剖検組織の分析では、肺および甲状腺、副腎におけるニッケル濃度が最も高く、次いで腎臓、

肝臓、心臓、脾臓、その他の組織でニッケル濃度が低いことが示されている^[10]。吸収されたニッケルは主として尿から排泄され、吸収されなかったニッケルは主に糞便中に排泄される。汗、毛髪、母乳もニッケルの排泄経路である^[2]。

1.5 ニッケル物質の毒性の概要

ニッケル化学種の薬物動態がその物理的および化学的性質、濃度および暴露経路によって影響されるのと同様に、ニッケルの毒性効果も影響される。動物では腎臓および生殖への影響をはじめとするニッケル関連の影響が数多く報告されているが、ヒトで認められた主な影響は呼吸器および皮膚への局所的なものである。したがって、職場において毒性学的関連のある主な経路は吸入と皮膚接触となる。

ほとんどの作業環境では、ニッケルカルボニルを例外として、各種ニッケルの潜在的な慢性毒作用の方が、急性毒作用よりも懸念される。一部のニッケル化合物への長期暴露と、肺がんおよび副鼻腔がんの罹患率の上昇との関連が指摘されている。この関連性を裏付ける証拠が、あるニッケル精製工場の作業者を対象とした調査研究から得られている。概して、これらの作業者は今日多くの職場に存在するよりも高濃度のニッケルに暴露されていた。これらの作業者は、ヒ素化合物、多環芳香族炭化水素 (PAH)、硫酸ミストなど、他のさまざまな発がん性の可能性のある物質にも暴露されていた。これらへの同時暴露のため、データの直接的な因果関係の解釈が幾分困難となるが、一般にニッケル化合物は吸入による発がん性の危険性を有すると考える必要がある。以下に、ニッケルの主な化学形態への暴露に関連する呼吸器および皮膚への影響をまとめる。

1.5.1 金属ニッケルの毒性の概要

金属ニッケルの健康影響の判定は、主として多くのニッケル使用産業(ニッケル合金製造、ステンレス製造、ウラン濃縮で使用する遮蔽材の製造など)に従事している4万人を超える作業者の疫学的研究調査によるものである。これらの作業者に対して、金属ニッケルや付随するニッケル酸化物やニッケル合金に暴露されたことによる発がんリスクの証拠の有無が調査された。これらの作業者のいずれにも、金属ニッケルに関連した呼吸器系がんの過剰リスクは認められていない。発がん性についての動物実験データはヒトのデータと一致する。金属ニッケル粉末の吸入に関する2008年の規制に準拠した研究では、ラットにおける呼吸器系がんの発がん性は陰性であった。しかし、 0.1 mg/m^3 (呼吸性エアロゾル分)以上の濃度では、動物で慢性呼吸毒性が認められた^[11]。

短時間の金属ニッケル暴露の呼吸器への影響のデータは非常に限られている。熱アーク法を用いたニッケル溶射作業に従事した男性の死亡が1件報告されている。ただし、報告されている総ニッケルへの暴露量は非常に高く(382 mg Ni/m³)、粒子の大きさはナノメートルの範囲であり、放出された粒子は主に酸化ニッケルから構成されていた可能性があるため、このケースと現在の職業環境との関連性は疑わしい^[12]。いずれにしても、微細および超微細Ni含有粉末への吸入暴露を減少させる特別な予防措置を取るべきである。

まとめると、動物およびヒトのデータは、金属ニッケルが非悪性呼吸器疾患において果たす役割に関して、複雑な様相を示している。水不溶性の金属ニッケルおよびニッケル化合物に暴露された作業者は数千人いるが、金属ニッケル暴露に関連した喘息の明確な報告はない^[2]。さらに、文献は総じて、金属ニッケルへの過去の暴露によりこのような疾患を発症し死亡する者の数は増えてはいないことを示している。しかし、非悪性肺疾患の包括的研究は十分でなく、そのような影響(例えば肺機能)に関する追加研究が望ましい。

金属ニッケル(ニッケル金属粉末および合金として)に対する皮膚感作性は、ニッケルを含む物品から露出した皮膚への(閾値を超える)十分な量のニッケルイオンの浸出がある場合にはどこでも生じる。純ニッケル金属粉末との直接的で長期にわたる皮膚接触を伴う職業性暴露は、ニッケルに対して過敏状態の作業者に皮膚アレルギー(アレルギー性接触皮膚炎)を誘発する可能性があるが、このような暴露はまれである。ニッケル皮膚炎は主に非職業性暴露の結果として起こる。ニッケル放出性の高い材料で作られている指輪やネックレス、イヤリング、時計、衣類のファスナーなどの物品への直接的および長期の皮膚暴露である。

1.5.2 ニッケル合金の毒性の概要

ニッケル含有合金は、硬度、韌性、耐食性などの固有の物理化学的特性を有するように製造された、金属同士が混じり合った物質である。合金の特性は、純粋な構成成分の特性、およびそれら成分の単純な組み合わせの特性とは異なる。したがって、国連の化学品の分類および表示に関する世界調和システム(GHS)は、合金を「...機械的手段によって容易に分離することができないように組み合わせられた二つ以上の元素から成る、肉眼的なスケールでは均質な金属材料」と定義している^[13]。合金マトリックスは、その組成だけでは予測できない方法で、合金からの金属放出ならびに関連する化学・物理特性・毒性に影響を与える。

金属ニッケルまたは酸化ニッケルがない状態でニッケル合金のみに暴露されたニッケル作業者を対象とした研究はないが、ステンレス鋼およびニッケル合金作業者(低レベルのニッケル暴露を受けた可能性が高い)を対象とした研究では、ニッケルに関連した呼吸器系がんの過剰なリスクがないことが示唆されている^[14-16]。動物を用いた気管内投与試験では一般に、ニッケル合金に暴露された動物に肺腫瘍は認められなかったことが示されている。これらの研究結果をまとめれば、ニッケル合金は呼吸器への発がん性物質としては作用しないといえる。その理由として、多くの合金でその耐食性のため、金属イオンの標的組織への放出が少ないためであることが考えられる。

呼吸器への発がん性以外の影響に関して、1.0 mg/Lまでのステンレス鋼 AISI 316L (4 μm未満、MMAD 2.5~3.0 μm)を用いた28日間吸入試験では、ラットにおいて有害な毒性影響は認められなかった^[17]。また、このような評価項目を検討したヒトの試験では一般に、非悪性呼吸器疾患による死亡率の増加は示されていない。

合金は、耐久性があり腐食に強い製品のニーズを満たすように特別に配合されているため、すべての合金および金属の重要な特性は、合金および周囲の条件によるが、水溶性が比較的低いことである。しかし、合金は他の媒体の存在下で反応(腐食)することがある。皮膚暴露で特に重要なのは、汗中で、ある種の合金が腐食する可能性と、腐食生成物が溶解してニッケルイオンを生成する可能性である。ニッケル合金が職業環境(例えば工具)でアレルギー反応を引き起こす可能性は、製品から放出されるニッケルの量に依存し、これは合金の耐汗性特性、作業者が合金と直接かつ長時間皮膚接触している時間の長さ、接触部位、および個人が既にニッケルアレルギーであるかどうかに影響される。ニッケル(2+)イオンの放出量が0.5 μg/cm²/週未満の合金は一般に、大多数のニッケルに対して過敏状態の人およびすべてのニッケルに対して過敏状態ではない人が直接および長時間皮膚に接触した場合でも安全であると考えられている。0.5 μg/cm²/週以上のニッケル(2+)イオンを放出する合金は理論的に、すでにニッケルに対して過敏状態の人が長期接触すると、ニッケルアレルギー反応を誘発する可能性がある。ただし、皮膚に直接かつ長時間接触していない場合、または十分な保護具を着用している場合は、安全に使用できる。人口の中でニッケルに過敏な人はごくわずかであるが、そのような人には、ニッケルアレルギーに詳しい皮膚科医が対応できるように特別な配慮が必要であることに注意すべきである。

1.5.3 可溶性ニッケルの毒性の概要

2000年代初頭から、可溶性および不溶性ニッケル化合物は、欧州連合の分類、表示および包装規則 (EUCLP) においてヒト吸入発がん物質として分類されている。しかし、可溶性ニッケルのヒト発がん性への正確な影響は、可溶性ニッケルのみに暴露された十分な規模のコホートがなく研究に利用できないため、未だに不明確である。疫学的情報から、硫化ニッケル 0.2 mg Ni/m^3 以上および酸化ニッケル 2.0 mg Ni/m^3 以上の存在下では、精製工程で 0.1 mg Ni/m^3 を超える濃度の可溶性ニッケル化合物の吸入分へ暴露されると、呼吸器系がんのリスクが増大することが示唆されている^[18]。

適切に実施された吸入動物試験で、職場環境換算の吸入濃度が $0.7 \sim 1.0 \text{ mg Ni/m}^3$ までの可溶性ニッケルに (単独で) ラットを暴露したところ、発がん性の証拠は示されなかった^[19]。しかし、職場環境換算での暴露レベルが 0.2 mg Ni/m^3 より大きい場合、動物実験では慢性の呼吸毒性が観察された。作業員では、可溶性ニッケルへの暴露による呼吸毒性により、溶解性の低いニッケル化合物や他の吸入発がん物質による腫瘍誘発が増強された可能性がある。この作用機序は、可溶性ニッケル化合物からのニッケルイオンは、細胞取り込みが非効率であり、肺から迅速に排除されるため、標的となる呼吸器の細胞核ではバイオアベイラビリティがないことを示す作用機序情報と一致する。

ヒトにおける非悪性呼吸器影響に関しては、可溶性ニッケル塩が職業性喘息の原因因子であるという証拠は圧倒的ではないが、他のニッケル種よりも妥当である。このような症例は少数であるが、主として電気メッキや触媒製造産業で報告されている^[2]。しかし、可溶性ニッケルへの暴露はこれらの症例の一部でしか推測できず、影響を与える他の要因 (低pHのクロム、コバルト、メッキ液への暴露) が多くの場合考慮されていないことに注意すべきである。

喘息以外でニッケル作業員で報告されている唯一の非発がん性呼吸器影響は、肺線維症である。ただし、これらの作業員は有意な程度で塵肺症を経験したとの報告はない。可溶性ニッケルが放射線学的に見て肺線維症を誘発するように作用する可能性があるという証拠が、ニッケル精錬所作業員に対する調査から得られている。これらの作業員の胸部X線における不規則な陰影 (ILO $\geq 1/0$) の存在 (4.5%) は、病院からの「正常な」X線と同程度 (4.2%) であったが、可溶性Niへの累積暴露の4つの区分に対する用量反応傾向が観察されている^[20]。線維症の臨床診断に対するこれらの結果の重要性はまだ確定したものではない。

可溶性ニッケル化合物への皮膚暴露は、可溶性ニッケル化合物を生産・使用する職業環境に限定される。可溶性ニッケルに長期間暴露される作業環境では、アレルギー性ニッケル皮膚炎へのリスクが高いことが歴史的に示されている。例えば、ニッケル皮膚炎は過去にニッケルメッキ業者によくみられた。しかし、ここ数十年での産業界および個人における衛生管理の向上によって、電気メッキなどの作業環境でのニッケル感作の報告はごくまれになってきた。

1.5.4 ニッケル酸化物の毒性の概要

上記のニッケルの種類と同様に、酸化ニッケルへの職業性暴露に関連する重要な健康影響は、呼吸器系がんである。ヒトや動物に対して発がん性がないと思われる金属ニッケルや、ヒトと動物の間で発がん性の証拠に矛盾があるような可溶性ニッケルとは異なり、ある種の酸化ニッケル化合物には明確な発がん性の証拠がある。とはいえ、腫瘍形成作用を誘発する酸化ニッケルの形態に関しては、まだ不確実性が残されている。酸化ニッケルは多くの産業分野で存在するが、興味深いことに、疫学的情報では呼吸器系がんとすべての分野との関係について一貫性のある結果が得られていない。実際、呼吸器系がんの過剰な発生が認められたのは精錬所のみであり、ここでは、硫化亜鉛の精錬で酸化ニッケルが製造され、環境濃度は比較的高かった ($> 5 \text{ mg Ni/m}^3$)。このプロセスのさまざまな段階で、ニッケル-銅酸化物が形成された可能性がある。対照的に、ラテライト亜鉛あるいはニッケル使用産業で銅の存在しない低いレベル ($< 2 \text{ mg Ni/m}^3$) の酸化ニッケルに暴露された作業員では呼吸器系がんのリスク増加は見られていない。

2年間にわたるラットやマウスを対象とした高温焼成された酸化ニッケルの吸入試験では、若干の発がん性がラットで認められたが、その強さは亜硫化ニッケルよりはるかに低かった^[21]。筋肉内投与試験では、ニッケル-銅酸化物は、注射部位での腫瘍誘発能に関して亜硫化ニッケルと同程度であるという結果が得られている^[22]。ただし、ブラック (低温焼成) とグリーン (高温焼成) 酸化ニッケルで、一般的な毒性にかなり差異があることを示す明確な証拠は得られていない。

インビトロでの遺伝毒性や発がん性について、ニッケル化合物を区別するような単一の物理特性はない。発がん性に関与する可能性のある酸化物の一般的な物理的特性としては、粒子サイズが $5 \mu\text{m}$ 以下であること、粒子表面積が大きいこと、金属または他の金属不純物が存在すること、および/またはNi(II)の量、および活性酸素種を誘導する能力があること、などがある。生液体への溶解度は、標的組織 (細胞核など) にどれだけのニッケルが送り込まれるかに影響を及ぼす。

非悪性の呼吸器影響については、酸化ニッケル化合物は呼吸器感受性を有しないと考えられる。ニッケルやニッケル合金およびステンレス製造の作業者を対象とした膨大な疫学的調査結果によれば、ニッケル酸化物への暴露によって慢性呼吸器疾患による死亡率が増加した例はほとんど無い。わずかな例であるが、例えばウェールズの精錬作業で非悪性呼吸器疾患のリスク増加が見られた。リスク増加が見られたのは、暴露が非常に高く (>10mg Ni/m³) しかも粉塵が多かったと報告された領域に限定されている。1930年代までには、このような高粉塵状況がなくなり、以前のリスクはほとんど解消したようである。肺X線写真を用いたニッケル作業者を対象とした2件の研究では、酸化ニッケル粉塵が放射線学的に見て有意な線維化反応を引き起こすという証拠は得られていない。

酸化ニッケルへの皮膚暴露は、ニッケル作業員への毒性に関して重大な懸念はないと考えられる。酸化ニッケル化合物の皮膚への影響に関するデータは直接入手できていないが、水や合成汗への溶解度が非常に低いため^[23]、酸化ニッケルからのニッケルイオンの皮膚吸収はほとんどないと予想される。したがって、ニッケル感作および全身的なニッケル影響のリスクは非常に低い。

1.5.5 ニッケル硫化物の毒性の概要

本文書で検討する全てのニッケル種のうち、呼吸器系がんとその因果関係が最もよく確認されている物質は、亜硫化ニッケルである。ヒトのデータから、呼吸器系がんは主に可溶性の低いニッケル(硫化ニッケルなど)への暴露と関連していることが示唆されている。動物実験のデータでは、結晶性亜硫化ニッケルの発がん性が明白に示されている。

他のニッケル化合物と比べ、亜硫化ニッケルはがんのプロセスに必要な遺伝的変化を最も効率的に誘起すると考えられる。インビボでは、亜硫化ニッケルは呼吸上皮細胞により容易に取り込まれて溶解し、細胞核内の標的部位へニッケル(II)を効率的に送り込んでいる可能性が高い。さらに、亜硫化ニッケルは生体液中で比較的高い溶解性を有し、その結果ニッケル(II)イオンが放出され、続いて細胞毒性と炎症を誘導する。慢性の細胞毒性および炎症は、(可溶性ニッケル化合物について考察したように) 亜硫化ニッケルまたは他の発がん物質による腫瘍形成を促進する可能性がある。

ニッケル硫化物に暴露された作業員における非悪性の呼吸器影響の事例はさまざまである。非悪性呼吸器疾患による死亡は、カナダの焼結作業員では観察されていない。対照的に、ウェールズの精油所作業員では、就業開始後初期に非悪性呼

吸器疾患による死亡率の上昇が認められた。そのような影響をもたらした原因だと考えられる非常に粉塵の多い状態を解消すると、ウェールズの作業員の呼吸器疾患のリスクは1930年代までに解消された。ノルウェーのニッケル精錬所の作業員を対象とした肺X線検査では、硫化ニッケルに累積暴露された作業員に肺線維症のリスク増大の可能性が認められた^[20]。線維症の臨床診断に対するこれらの結果の有意性はまだ評価されていない。

硫化ニッケルに暴露された作業員については、関連する皮膚暴露調査は実施されていない。同様に、皮膚暴露に関する動物試験も実施されていない。硫化ニッケル化合物の皮膚暴露データは入手できないが、水や合成汗への溶解度が低い^[23]ため、硫化ニッケルからのニッケルイオンの皮膚吸収はほとんどないと考えられる。したがって、ニッケル感作および全身的なニッケル影響のリスクは非常に低い。

1.5.6 ニッケルカルボニルの毒性の概要

ニッケルカルボニルはヒトに対する毒性が極めて強い物質であることが、ヒトに関するデータで明確に示されている。この急性毒性に関しては、動物データでも一致している。

ヒトまたは動物データからニッケルカルボニルの発がん性を評価することは不可能である。毒性に関する最大耐量(MTD)を超えない用量で動物を用いた追加の長期発がん性試験を実施できない限り、ニッケルカルボニルの発がん性に関するデータベースを完成させることはできない。急性毒性を防止するための工学的管理とニッケルカルボニル暴露の綿密なモニタリングによって、この化合物への暴露の可能性が大幅に制限されているため、この問題は学術的な関心事項にすぎないのかもしれない。

ニッケルカルボニルへの暴露は通常、他のニッケル化合物への暴露と交絡する。しかし、急性ニッケルカルボニル暴露については、健康への影響と治療の必要性を予測するための健康指針値として、尿中ニッケルを用いることができる。急性中毒の臨床的重症度と暴露後最初の3日間の尿中のニッケル濃度との間には、次のようなかなり密接な相関関係がある：

症状	18時間尿試料(μg Ni/l)
軽度	60-100
中程度	100-500
重度	>500

ただしこれらの値は、他のニッケル化合物への暴露が原因で尿中ニッケルが上昇しない場合にのみ有効である。ニッケル

カルボニル精錬所での経験から、急性ニッケルカルボニル暴露の臨床的重症度は、初期（暴露後12時間以内）尿試料中のニッケル濃度とも相関することが示されている。暴露後8時間の尿中ニッケル検体の使用も、症例の分類およびキレート療法の必要性の決定に有用である。

吸入暴露によるニッケルカルボニルの毒性が高いため、このタイプのプロセスを使用するニッケル製造施設では、ニッケルカルボニルへのあらゆるタイプの暴露が最小限に抑えられる。したがって、経皮暴露は起こらないことが予想される。

1.5.7 危険有害性分類の概要

ニッケルへの急性および慢性暴露後にヒトにおいて健康有害性があるものとして一部のニッケル物質が分類されているが、その主な健康有害性は概して十分に確立されている。多くのニッケル物質が分類されている急性有害性には、急性毒性、皮膚腐食性／刺激性、重篤な眼損傷性／眼刺激性がある。慢性健康有害性には、皮膚感作性、呼吸器感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性がある。特定標的臓器特異性 (STOT) 分類は、他の健康有害性評価項目でカバーされない単回暴露 (SE) または反復暴露 (RE) 後の有害性評価項目をカバーする。すべてのニッケル物質が同じ有害性または同じ分類区分に分類されるわけではない。ここで議論する有害性分類は、ニッケル協会によるEU化学物質登録・評価・認可・制限 (EU REACH) に登録されたニッケル物質に関する欧州連合分類・表示・包装 (EU CLP) 規則に焦点を当てたものである。

急性毒性有害性とは、経口または経皮による単回または反復暴露後24時間以内、あるいは吸入暴露後4時間以内に生じる有害影響をいう。EU CLP 規制の中でニッケル急性毒性に関する最も厳格な分類は、水酸化炭酸ニッケルへの吸入暴露の Acute Tox.2 である。Acute Tox.4 (経口または吸入) が、分類された残りのニッケル化合物の主要な分類である。経皮急性毒性に分類されたニッケル金属またはニッケル化合物はない。皮膚腐食性とは、皮膚に対する不可逆的な有害損傷を指し、皮膚刺激性または眼刺激性とは、皮膚または眼に対する可逆的な損傷を指す。REACH に登録されたニッケルの EU CLP における最も厳しい分類は、塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケルおよび水酸化炭酸ニッケルに対する Skin Irrit.2、ニッケルビス (リン酸二水素) に対する Skin Corr.1B、硝酸ニッケルおよびビス (リン酸二水素) に対する Eye Damage 1、および水酸化炭酸ニッケルに対する Eye Irrit.2 である。

ニッケルの呼吸器感作性または皮膚感作性の分類はそれぞ

れ、吸入暴露後の肺気道の過敏性、または皮膚接触後のアレルギー反応に基づいている。ニッケル金属、一酸化物、亜硫化物、硫化物は皮膚感作性物質であり、EU CLP では皮膚感作性 (Skin Sens 1) に分類されているが、呼吸器感作性には分類されていない。可溶性ニッケル化合物は皮膚感作性物質と呼吸器感作性物質の両方と考えられ、CLP ではそのような分類になっている。

「生殖細胞変異原性」有害性クラスは、ヒトの生殖細胞の構造または量に永続的な変化を引き起こし、子孫に伝達される可能性のある物質に関するものである。ニッケル金属および酸化ニッケルは、GHS および CLP では、生殖細胞突然変異の影響を有する物質としては分類されていない。しかし、硫化物ニッケルおよび可溶性ニッケル化合物は、種々のインビトロ およびインビボ試験において遺伝毒性について弱く疑わしい結果を示しているため、CLP では区分2の変異原性物質 (Muta.2、遺伝的欠陥を引き起こす疑いがある) に分類されている。

硫化ニッケルおよび酸化ニッケルのヒト疫学のおよび動物発がん性には、説得力のある証拠が存在する。可溶性ニッケルについては、疫学的証拠から呼吸器系の発がん物質であることが示唆されているが、動物を用いた吸入／経口によるがんの生物学的試験では、可溶性ニッケル単独では呼吸器系／全身性の発がん物質であることは立証されていない。いずれにせよ、すべてのニッケル化合物 (可溶性ニッケル、ニッケル硫化物、ニッケル酸化物) は、ヒト発がん性物質として分類されており、CLP では区分1A (Carc.1A)、IARC ではグループ1、NTP では RoC (ヒト発がん性物質として知られている) とされている。

ニッケル金属は、CLP では区分2の発がん性物質 (ヒト発がん性が疑われる物質) に分類されている。IARC はニッケル金属をヒトに対して発がん性を持つ可能性があるとして評価したが (グループ2B)、米国環境保護庁国家毒性発がん性報告書 (NTP RoC) はニッケル金属をヒト発がん性物質であると合理的に予想されるとしてリストした。これらの分類は主に、関連性のない暴露経路による動物試験に基づいている。

最後に、本ガイドで考察した最後の二つのヒトの健康有害性は生殖毒性と STOT である。生殖毒性は、1) 生殖能および性機能に対する有害作用、2) 発生に対する有害作用に分けられる。ニッケル金属および酸化ニッケル、硫化ニッケル、可溶性ニッケル化合物は、CLP と GHS では生殖能および性機能への有害影響を持つものとしては分類されていないが、可溶性

ニッケル化合物は発生毒性(Repr.1B)に分類されている。ニッケル金属およびニッケル化合物は、動物吸入試験に基づいてSTOT RE 1(標的器官としての吸入、気道)に分類されるが、CLPでは単回暴露(SE)後のSTOTには分類されていない。

2. 生産と用途

隕石中の塊状ニッケルなどの例外的なニッケル源は別にして、ニッケルは通常、天然に低濃度で存在し種々の金属や非金属と共に産出する。ニッケルは自然環境のどこにも存在する金属であるが、工業化の結果、地方や都市の環境中の濃度が高くなってきている。

大気中にはニッケル含有粒子が浮遊粒子状物質の成分として、また時としてはミスト・エアロゾル(煙霧体)の成分として存在する。大気中にニッケルを放出する主な人為的固定発生源の区分は、以下のとおりである：(1) 燃焼・焼却源(ユーティリティ、工業、家庭用の重質残油・石炭燃焼装置、都市下水汚泥焼却装置)、(2) 高温冶金事業(鉄鋼・ニッケル合金製造、二次金属製錬、副生ニッケル回収)、(3) 一次生産事業(採鉱、製粉、製錬、精製)、(4) 化学・触媒事業(ニッケル化学製造、電気メッキ、ニッケル・カドミウム電池製造、触媒製造・使用・再生)。

本文書で対象とするニッケルは、主として職場環境に存在するニッケルである。ニッケルの使用は、ステンレス鋼および高ニッケル合金の従来の使用に集中しているが、電気的、磁氣的、触媒的、形状記憶、電磁遮蔽などの独特の特性のため、電池などの新しい用途が常に生まれている。したがって、より多くのニッケルが少量でそしてさまざまな形で、より多くの産業や用途で使用されることが考えられる。ニッケルの貢献はかつてないほど大きく、ニッケルの毒性を理解する必要性も同様に大きい。

工業プロセスでは作業者が、自然環境中の通常濃度よりも高濃度のニッケルやその化合物に暴露される可能性がある。ときに、これらの暴露は精製されたニッケルへの暴露であるが、通常は数種類のニッケル物質および／または非ニッケル物質を含む物質への暴露である。これらの「複合的な暴露」は、特定のニッケル種の健康影響の解釈を複雑にし、物質特異的な規制の導入を困難にすることが多い。

2.1 ニッケル製造産業

ニッケルの製造(採鉱、粉碎、選鉱、製錬、転炉、湿式冶金工程、精製など)に従事している作業者は種々のニッケル鉱物や化合物に暴露されているが、暴露形態は採掘鉱石の種類、中間品・一次ニッケル製品の製造法により異なる^[2]。これらの製造

表2-1: クラスI 一次ニッケル製品 (Ni 99.8重量%以上)

製品名	ニッケル含有量、wt%	形状	主な不純物
電解ニッケルスクエア、ラウンド、クラウン	99.8 – 99.99	塊状	複数元素
ペレットーニッケルカルボニルから	> 99.97	塊状	炭素
ブリケットー金属粉末成形体	≥ 99.8	塊状(輸送中および取扱い中にある程度粉末が生成する可能性がある)	コバルト
粉末ーカルボニル分解または析出による	≥ 99.8	分散粒子状	炭素

表2-2: クラスII 一次ニッケル製品 (Ni 99.8 wt%未満)

製品名	ニッケル含有量、wt%	形状	主な不純物
形状	主な不純物		
電解ニッケル	> 99.7	塊状	コバルト
ブリケット	> 99.7	塊状(輸送中および取扱い中にある程度粉末が生成する可能性がある)	コバルト
ユーティリティショット	> 98.7	塊状	鉄
焼結ー酸化ニッケル(一部金属化)	~75 – 90	塊状(輸送中および取扱い中にある程度粉末が生成する可能性がある)	酸素
フェロニッケルーインゴット、コーン、ショット、グラニュール	~20 – 50	塊状	鉄
ニッケル銑鉄ーインゴット	~2 – 15	塊状	鉄

プロセスは多くの場合、採鉱・粉碎・製錬・精製の各部門に大別される。

一般に、製造業における暴露は、ペントランダイト[(FeNi)₉S₈]、含ニッケル磁硫鉄鉱(FeNi)_{1-x}S、亜硫化ニッケル(Ni₃S₂)、ケイ酸塩(ガルニエライトおよび溶融スラグを含む)、および酸化ニッケル(含ニッケルリモナイト、NiO、Ni-Cu酸化物、鉄やコバルトのような他の金属との複合酸化物を含む)などの中程度に溶解性および不溶性の形態の鉱石およびニッケル物質に対するものである。金属および可溶性ニッケル化合物への暴露は、製造工程の初期段階ではあまり一般的ではないが、精製工程で認められる。可溶性ニッケル化合物は、浸出や電解採取のような湿式冶金作業で見出されることが多い^[24]。

上記の作業から製造される一次ニッケル製品は、クラスIおよびIIとして特徴付けられることが多い。クラスIの製品は、塊状または分散性形態の純ニッケル金属で、重量比で99.8%以上のNiを含むものと定義される(表2-1)。クラスIIの製品は重量比で<99.8%のNiを含み、3種類の製品、すなわちさまざまな製品形態の金属ニッケル、酸化ニッケル、フェロニッケルとニッケル銑鉄を対象とする(表2-2)。

クラスI製品は、純電解フルプレート、ニッケルスクエア、ラウンド、クラウン、球状ペレット、圧密純ニッケル粉末成形体のブリケット、および数種類の純ニッケル粉末などのさまざまな形態で市販されている。クラスIIの金属ニッケルは、電解ニッケル製品および、Niを99.7%超~99.8%未満含有するブリケット、Niを98.7%超含有するユーティリティニッケルショットである。クラスIIの酸化物製品には、ロンデル(約90% Niを含む部分還元酸化ニッケル圧粉体)、およびNiを約75%含む酸化ニッケル焼結体が含まれる。フェロニッケル製品のニッケル含有量は約20~50%である。ニッケル銑鉄(NPI)の濃度は、約2%~15% Niの範囲である。

製造工程は異なるが、大きく二つのグループに分類できる。(1)硫化鉱からニッケルが回収されるもの(常にはないが一般的に、温帯地域の地殻で見つかる)、および(2)ラテライト鉱から回収されるもの(現在熱帯および亜熱帯地域であるか、または地質学的にそうであった地域に一般的に存在する)。伝統的には硫化鉱からの一次ニッケル生産が支配的であったが、その状況は変化した。ニッケルの一次生産はラテライト鉱石に依存するようになり、この傾向は今後も続く可能性が高い。しかし、Niの二次供給源(スクラップステンレス鋼とNi合金の形のもの)が圧倒的に多いが、使用済み触媒や電池などの製品も含む)が、世界のNi供給の大きな割合を構成してい

るのに注意することが重要である。

吸入の可能性のあるニッケル粉末を除き上記製品は全て塊状で、吸入される可能性は無い。しかしブリケット、ロンデル、シンターなどの製品は、製造、取扱、梱包、出荷、解梱あるいは製品受入れ後の加工処理の過程で粉末化した結果、吸入の可能性のある粒子を生成する可能性がある。

一次ニッケル産業は成長し、発展している。新規参入者も多く、古くから操業している生産者の多くが現在、世界最大の鉱山会社の一部となっている。製錬事業は数十カ国以上で行われており、さらに多くの場所から精鉱が供給されている。国内および国際貿易量は増加しており、中間製品および完成品の包装および輸送方法も同様である。

2.2 ニッケル使用産業

ニッケルの生産と最終用途は、さまざまな公的および民間の統計サービス機関によって調査されている。分類はさまざまで、すべてのパーセンテージは「最も妥当と考えられる推定」である。2020年の内訳は以下の通りである。

図1 ニッケルの製品形態別の初回使用

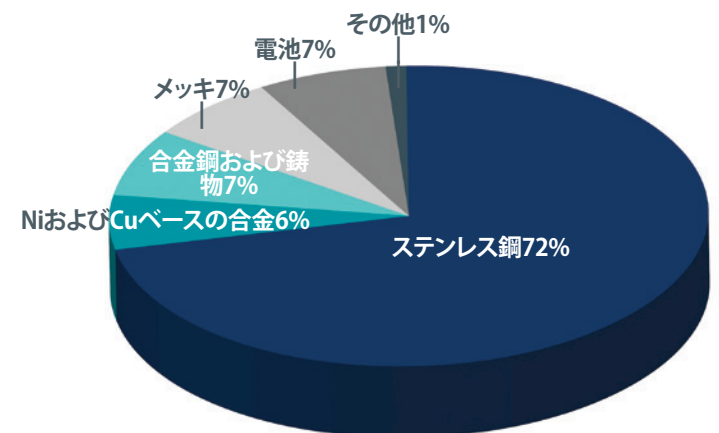
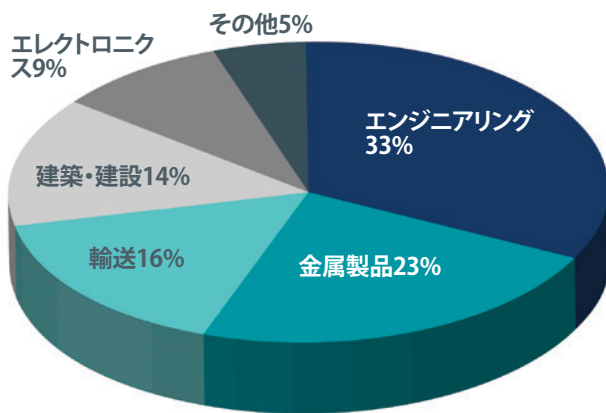


図1 (ニッケル協会 <https://nickelinstitute.org/about-nickel/#04-first-use-nickel>) は産業部門別のニッケル使用物質を示す。ここに示されているように、全ニッケル物質の約85%がさまざまな種類のステンレス鋼、合金鋼、その他のニッケル合金、鋳造製品の製造に使用されている。約7%はメッキ製品、7%は電池、残りの1%はその他の用途、例えば硬貨鋳造、顔料、触媒、その他何千もの小規模な化学用途に使用されている。

ニッケルの新しい用途は絶えず生まれている。例えば、ニッケ

ルには気候変動を緩和し、他の環境便益をもたらす重要な用途がある。メッキおよび「その他」の用途の大部分は、ニッケルの「最終用途」である。つまり、製品は顧客または「エンドユーザー」によって直接使用される。一方、鋼および他のニッケル合金は、多くの産業または消費者用途において最終用途製品にさらに加工または「変換」される「中間」製品である。これらの用途には建築材料が含まれる。チューブ、金属製品、輸送・電気・電子、工学、消費者およびその他の製品である(図2 ニッケル協会 <https://nickelinstitute.org/about-nickel/#04-first-use-nickel>)。

図2 ニッケルの部門別最終用途



本文書の焦点である労働衛生管理問題の背景を示すために、ニッケルの生産と使用についてのごく概略的な記述のみをここでは示している。ニッケルの製造や用途、ニッケルを含有する材料や製品およびニッケルのリサイクルについては、ニッケル協会(Nickel Institute: www.nickelinstitute.org)に問い合わせ願いたい。

3. ニッケル化合物の薬物動態

ニッケルおよびその化合物、合金にとって生物学的に重要な因子には、溶解度、化学形態(種)、物理形態(例えば、塊状か分散状か)、粒子サイズ、表面積、濃度、および暴露の経路と期間などがある。可能な場合、これらの因子とニッケルの摂取・吸収・分配・排泄との関係をこのセクションで考察する。ニッケル種の生物力学的活性に影響する独立因子、例えば、疾患状態と生理的ストレスについて簡単に述べる。

3.1 摂取

ニッケル摂取の主な経路は食事摂取と吸入である。職業的に暴露される人も含め、一般大衆の大部分では、食事がニッ

ケル摂取の主な源である。食品中のニッケル濃度は、一般に0.01~0.1 mg/kgである^[25]。ヨーロッパにおける幼児から高齢者までのニッケルの短期および長期の平均摂取量は、それぞれ1.89~14.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日および1.57~14.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲である^[7]。米国では、1日の食事からのニッケルの平均摂取量は69~162 $\mu\text{g}/\text{日}$ である^[26-29]。ただし、オートミール、ココア、チョコレート、ナッツ、大豆製品など、ニッケルを多く含む食品を摂取すると、ニッケルの摂取量が増えることがある^[2, 30]。

通常、飲料水中のニッケル量は極めて低く、平均0.001 未満~0.010 mg 未満 Ni/Lである^[31]。米国およびヨーロッパでは、飲料水中のニッケル濃度は一般に0.020 mg/L以下である^[25, 32]。地下水中のニッケル濃度は、pH、土壌の利用状況、ニッケル精錬工場への近接性にもよるが、より高い可能性がある。飲料水または飲料に用いられている水として2L/日の摂取量を想定すると、1日の総ニッケル摂取量に水中のニッケルが追加される量は一般的には0.002~0.02 mg Niである。

ニッケルへの職業性暴露がない個人では、吸入によるニッケル摂取量は食事による摂取量よりかなり少ない。米国の大気中の粒子状物質およびエアロゾル中のNi濃度は7~12 ng/m³、または点発生源近傍では150 ng/m³までの範囲である^[33]。カナダの一部の都市の平均大気中Ni濃度は0.1 未満~4.5 ng/m³の範囲である(Alberta Environment, 2004)。遠隔地の大気中Ni濃度は世界的に1~3 ng/m³の範囲であるが、農村部と都市部の濃度は5~35 ng/m³の範囲である^[34]。屋内空気中のニッケル濃度は通常、10 ng/m³以下である^[33, 35, 36]。ニッケルの大気中濃度は、工業化が進んだ地域や大都市で高く記録されている^[37]。平均的な都市居住者(体重70 kg、呼吸量20 m³、20 ng Ni/m³/日)は、約0.4 μg Ni/日を吸入する計算となる^[38]。農村部の住民の場合、空气中ニッケルの1日摂取量はさらに低いと考えられる。喫煙もニッケル吸入暴露の原因となる可能性がある。研究者の中には、1日20本のタバコを吸うことで、最大0.004 mg/日のNiの吸入になることを示唆する人もいる^[39]。この量は総ニッケル摂取量にはほとんど寄与しないが、ニッケルに汚染された手でタバコを喫煙すると、経口ニッケル暴露の可能性が有意に増大する。結論としては、一般集団は食物から最大量のニッケルを吸収する。

職業暴露を受けた個人では、総ニッケル摂取量は一般集団のそれよりも高くなる可能性が高い。作業者のニッケル摂取の主な原因が食事かまたは職場での暴露であるかは、多くの要因に依存する。これらの要因には、粒子の空気力学的サイズおよび粒子が吸入可能であるかどうか、吸入されるニッ

ルの濃度、作業者の分時換気量、呼吸が鼻または口鼻のいずれであるか、呼吸用保護具の使用、個人の衛生習慣、および一般的な作業パターンなどがある。

その他の暴露源には、ニッケル放出物質（例えば宝石）との皮膚接触があるが、他の経路に比べて吸収される相対量ははるかに少ない。ニッケル放出物品への直接および長期の皮膚暴露は、ニッケルアレルギー性接触皮膚炎に関して一般大衆にとって最も毒性学的に重要な暴露経路の一つである。

3.2 吸収

3.2.1 気道内沈着、吸収および滞留

毒性学的に言えば、職場におけるニッケル暴露の最も重要な経路は吸入であり、次いで皮膚暴露である。気道におけるニッケル粒子の沈着、吸収、および滞留は、肺動態の一般原理に従う。したがって、粒子の空気力学的サイズおよび換気速度などの因子が、気道の鼻咽頭、気管気管支、または肺（肺泡）領域へのニッケル粒子の沈着を大きく左右する。

ニッケル粒子は全て吸入されるわけではない。第2章 生産と使用 で述べたように、ニッケルの一次製品の多くは形が大きく、もともと吸入できない。また「分散性」の製品であっても、粒子が十分小さく気道に入る場合を除き、吸入可能であるとは限らない。ヒトは空気力学的直径が80 μm 以上の粒子の約半分しか吸入しないため、空気力学的直径が100~200 μm の粒子ではこの効率が急速に小さくなると考えられる。吸入された粒子のうち、空気力学的直径が10 μm より大きい粒子はごく一部のみが肺の下部領域に沈着する。この領域での沈着は主に4 μm 以下の粒子に限られる^[40-42]。

沈着量や粒子の溶解度、表面積、大きさなどの要因が、一旦気道に沈着した粒子の挙動に影響を与え、おそらく吸収や機械的手段（粘液線毛による排出など）による滞留と排出の差の原因になることが考えられる。年齢や一般的な健康状態などの生理学的要因もこの過程に影響を及ぼす。残念ながら、ヒト肺におけるニッケル粒子の正確な薬物動態についてはほとんど知られていない。

主として実験データに基づくと、この化合物は溶解度が高いほど、肺から血流に吸収され、尿中に排泄されやすいと結論できる。したがって、硫酸塩や塩化物のようなニッケル塩は速やかに吸収され、排泄される。吸入暴露されたラットの肺におけるニッケルの総滞留半減期は、硫酸ニッケル0.03 mg Ni/m³ (MMAD=2.2~2.5 μm) への15ヵ月暴露後で4.2日、亜硫化ニッケル0.11 mg Ni/m³ (MMAD=2.17 μm) への15ヵ月暴露

後で28日、ニッケル金属0.1 mg Ni/m³ (MMAD=1.7~1.8 μm) への15ヵ月暴露後で39日、緑色酸化ニッケル0.5 mg Ni/m³ (MMAD=2.21 μm) への6~12ヵ月暴露後で116~500日と算出されている^[43]。

酸化ニッケルなどの比較的不溶性の化合物は、肺から血液中にゆっくりと吸収されるため、時間の経過とともに肺に蓄積すると考えられている（第6.3節参照）。Dunnickら^[44]は、げっ歯類の肺におけるニッケルの平衡濃度は、可溶性のNiSO₄ (NiSO₄・6H₂Oとして) および中程度の可溶性を有するNi₃S₂への13週間の暴露によって達成されるが、濃度はNiOへの暴露とともに増加し続けることを見出した。また、肺に滞留するニッケルの一部が高分子に結合している可能性を示す証拠もある^[45]。

不溶性ニッケル化合物に暴露されたと考えられる作業員では、鼻粘膜に蓄積されたニッケルの生物学的半減期は数年と推定されている^[46]。一部の研究者は、蓄積され、ゆっくりと吸収されるニッケル分が、吸入によるニッケルの毒性作用を生じるのに重要であると考えている。この問題については本ガイドの第5節で議論する。

ニッケルの職業性暴露を受ける作業員の肺中のニッケル負荷は一般人より高い。剖検時の肺の乾燥重量ニッケル濃度は、難溶性化合物に暴露された焙焼および製錬作業員で330±380 $\mu\text{g/g}$ 、可溶性ニッケル化合物に暴露された電解作業員で34±48 $\mu\text{g/g}$ 、非暴露対照で0.76±0.39 $\mu\text{g/g}$ であった^[47]。この研究の最新情報として、Svenes and Andersen^[48]は、死亡したニッケル精錬所作業員15人の肺のさまざまな部位から採取した10の肺サンプルを調査した。平均ニッケル濃度は50 $\mu\text{g/g}$ (乾燥重量)であった。がん犠牲者の肺のニッケル濃度は、他のニッケル作業員と違いはなかった^[49, 50]。鼻粘膜のニッケル濃度は、可溶性ニッケル化合物と比較して、溶解性の低いニッケル化合物に暴露された作業員で高い^[46]。これらの結果は、吸入暴露後、溶解度の低いニッケル化合物が鼻粘膜に沈着したままであることを示している。

ニッケル化合物の肺からの排出への影響を明らかにするため、げっ歯類およびサルにおけるNiOまたはNiSO₄・6H₂Oの急性毒性動態試験、ならびにげっ歯類における90日間の反復吸入試験が実施されている^[51]。NiOの肺からの排出は、全ての動物種について緩慢であった。続けてアイソトープで標識したNiOを吸入させた場合、特に最高濃度（ラット2.5 mg NiO/m³、マウス5.0 mg NiO/m³）の場合に排出の障害がげっ歯類動物で観察された。NiO暴露動物とは対照的

に、 $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の排出は全ての種で迅速であり、その後吸入されたアイソトープで標識した $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の排出障害は観察されなかった。

ヒトに関しては、ニッケル化合物の沈着、滞留、排出の測定値はない。

3.2.2 皮膚吸収

ニッケルの経皮吸収は定量的な重要性は無視できるが、接触皮膚炎の発症では臨床的に重要である^[37]。利用可能なデータが示すところによると、さまざまなニッケル化合物への皮膚接触後にニッケルの吸収が起こり得るが、吸収された用量の大部分が皮膚表面または角質層の限られた範囲に残留する。二価ニッケル(Ni^{2+})は汗管と毛包から最も速く皮膚に浸透し、そこでケラチンに結合して表皮に蓄積することが示されている。しかし、これらの管と毛包の表面積は小さいので、皮膚への浸透は主にニッケルが表皮の角質層を拡散する速度によって決定される^[31]。皮膚へのニッケルの浸透は、手袋着用などの保護、汗、溶剤、洗剤などの多くの要因によって影響を受ける^[52-54]。皮膚損傷または角質層の水分含有量の増加は、皮膚を介した吸収を増加させる可能性があり、一部の溶剤および洗剤も経皮吸収を増加させることがある。

ニッケル物質への職業性経皮暴露はニッケル物質の化学種に依存する。Hostýnekら^[55]によるニッケル金属粉末を用いたヒトのインビボ試験において、96時間後では投与量の大部分が皮膚表面に残留し、少量(約0.2%)が角質層に吸収されることが明らかとなった。硫酸ニッケルを用いて24時間後に皮膚を検査した同様の試験でも、同様の結果が得られている^[56]。ヒトの皮膚を用いた可溶性ニッケル化合物(硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル)のインビトロ試験^[57]では、投与量の約98%がドナー溶液中に残留し、1%未満がレセプター液中に、1%以下が角質層中に残留した。インビトロ試験でも、皮膚接触後の吸収には顕著な遅延時間があることが示されている。

3.2.3 消化管吸収

ニッケルの消化管吸収は、職場あるいは十分な手洗いなしでの食事摂取や喫煙が相当量のニッケル化合物を摂取する可能性がある限り、職場の安全と健康において考慮する必要がある。

摂取したニッケルの腸管吸収は、摂取する食物の種類、摂取時に胃に存在する食物の種類と量によって異なる^[58, 59]。ヒトにおける吸収試験では、硫酸ニッケルを飲料水に混ぜて

与えられた場合(27±17%)は、食物と混ぜて与えられた場合(0.7±0.4%)よりも40倍多くのニッケルが消化管から吸収されることが示された^[60]。吸収、移動および排泄の速度定数は、飲料水または食物とともに摂取されたニッケルの間で有意差はなかった。血清ニッケル濃度で測定したニッケルのバイオアベイラビリティは、硫酸ニッケルを飲料水に混ぜて与えた絶食時の被験者では上昇したが(3時間後のピーク濃度は80 μg/L)、ニッケルを食物と一緒に与えた場合には上昇しなかった^[58]。

安定なニッケル同位体(^{63}Ni)をボランティアに投与したヒトにおける別の研究では、摂取された標識の29~40%が吸収されたと推定された(糞便中排泄データに基づく)^[61]。血清ニッケル濃度は、ニッケル摂取後1.5および3時間でピークに達した^[60-63]。硫酸ニッケルおよび塩化ニッケルで汚染された水を誤って摂取した作業員では、ニッケルの平均血清半減期は60時間であった^[64]。この半減期は、作業員に輸液を静脈内投与する処置を施した場合、大幅に短縮した(27時間)。

ラットおよびイヌを用いた試験では、ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケルとして食餌中投与または強制経口投与されたニッケルの1~10%が、消化管に速やかに吸収されることが示されている^[65-68]。5%デンプン生理食塩水に溶解したニッケル物質(10種のニッケル物質)をラットに単回強制経口投与した試験では、吸収と物質の溶解度とは直接的に相関した^[69]。吸収された用量の割合は、緑色酸化ニッケルで0.01%、金属ニッケルで0.09%、黒色酸化ニッケルで0.04%、亜硫化ニッケルで0.47%、硫酸ニッケルで11.12%、塩化ニッケルで9.8%、硝酸ニッケルで33.8%であった。吸収はニッケル化合物の溶解性が高くなると多くなった。

経口暴露は作業員の主要な暴露経路ではないが、良好な産業衛生慣行には、ニッケル化合物が使用されている場所での食事摂取と喫煙の禁止を含めるべきであり、これらの場所を離れる際の手洗いの必要性も含めるべきである。

3.3 分配

体内のニッケルの輸送と分配を支配する速度論的過程は、吸収部位、ニッケル暴露の速度と濃度、ニッケル化合物の溶解度、および身体の生理学的状態に依存する。ニッケルは主に血清アルブミンとの結合を介して血中を輸送され、程度は低いがヒスチジンとも結合する。ニッケルイオンはまた、体タンパク質と結合して、ニッケルに富む金属タンパク質を形成する^[70]。

ニッケルへの職業性暴露が知られていない10人の組織を死後分析したところ、1人の例外を除いて、ニッケル濃度が最も

高かったのは肺、甲状腺、副腎であり、次いで腎臓、心臓、肝臓、脳、脾臓、膵臓の順で濃度が低くなった^[10]。これらの値は、肺のニッケル濃度が最も高く、次いで腎臓、肝臓、心臓、脾臓の順にニッケル濃度が低くなることを示した他の剖検研究^[71, 72]と概ね一致している。

種々のニッケル化合物の組織における分配が動物で調査されている。このような研究で、暴露経路によりさまざまな組織に沈着するニッケルの相対量が変化することが明らかになっている。動物実験では、吸入されたニッケルは主に肺に沈着し、肺におけるニッケルレベルは比較的不溶性のNiOの吸入後に最大となり、次いで中程度に可溶性のNi₃S₂と可溶性のNiSO₄ (NiSO₄・6H₂Oとして)の順となることが示されている^[44]。Ni₃S₂およびNiSO₄の気管内投与後、ニッケル濃度は肺で最も高く、次いで気管、喉頭、腎臓および膀胱の順であった^[73, 74]。腎臓のニッケル濃度は、吸入によるNiSO₄への暴露に比例して増加することが示されており、気道から出た可溶性ニッケルのかなりの部分が腎臓に分配されることを示している^[75]。また、NiSO₄を投与したラットにおいて、肺のニッケル結合部位の飽和、または腎臓の再吸収機構の飽和もしくは破壊が、より迅速な排出をもたらすといういくつかの証拠がある^[74]。経皮暴露を用いた分配試験は行われていないようであるが、これは経皮吸収量が非常に少なく、全身用量への寄与が無視できることを考えると驚くべきことではない。

当然のことながら、身体負荷の予測は、負荷を計算するために使用した分析方法および研究者が行った仮定に依存して変化する。Bennett^[38]は、ヒトのニッケルの平均体内負荷量を約0.5 mg (0.0074 mg/kg x 70 kg) と推定している。一方、Suminoら^[76]は剖検例の組織分析に基づいて5.7 mgと推定している。

3.4 排泄

いったん血液中に吸収されると、ニッケルは主として腎臓により尿中に排泄される。ニッケルの尿中排泄は反応速度論的に一次反応であると考えられている^[62]。

ニッケルに吸入暴露された作業者の尿中半減期は、17時間～39時間と幅があり、ニッケルメッキ作業者の大部分が可溶性ニッケルに暴露されていた^[77]。比較的不溶性のニッケルに暴露されたガラス作業員や溶接作業員では、30～53時間という比較的短い尿中半減期が報告されている^[78]。ただしこれらの場合、作業員が暴露された不溶性ニッケル(おそらくNiOまたは複合酸化物)は溶接ヒュームまたは微粒子の形であった可能性が高いことに注意すべきである。このような微粒子は大きな粒子よりも吸収しやすい。粒径の違いは、他の研究者が、おそらく比較的不溶性で粒径の大きいニッケル化合物への暴露について、生物学的半減期が数ヵ月から数年とはるかに長いと推定している^[46, 79, 80] 理由となる可能性がある。ヒトにおける不溶性ニッケル化合物の吸収と排泄において、粒子の大きさや投与量がどのような役割を

果たしているのかは、正確には把握されていない^[70]。

経口暴露後の尿中排泄半減期に関する報告は、吸入暴露で報告されたものと類似している^[60, 62]。Christensen and Lagesson^[62]は、可溶性ニッケル化合物を摂取してから最初の8時間以内に、尿中へのニッケルの排泄が最大となると報告している。同研究者らが報告している腎臓からの1日の最高排泄量は0.5mg Ni/日であった。

他の経路からの排泄は、吸収されるニッケル化合物の形態と暴露経路にある程度依存する。経口摂取されたニッケルで吸収されないものは糞便中に排泄される。粘液線毛作用により肺から排除され消化管に嚥下された不溶性粒子も、主に糞便中に排泄される。

汗は体内からニッケルを排出するもう一つの経路である。汗中のニッケル濃度は、尿中濃度の10倍から20倍高いと報告されている^[81, 82]。Sundermanら^[70]は、大量の発汗によりかなりの量のニッケルが排泄される可能性があるとして述べている。

胆汁は実験動物において排泄経路であることが示されているが、ヒトにおける排泄経路としての重要性は不明である。

毛髪もニッケルの排泄組織である。しかし、内部暴露指標としての毛髪の使用は、外部表面の汚染や標準化されていない洗浄方法に関連する問題があるため、広く受け入れられてはいない^[37]。

ニッケルはヒトの母乳中にも排泄され、母乳で育てられた乳児の食事による暴露につながる可能性がある。体重ベースでは、このような暴露は成人の食事からのニッケルの平均摂取量に近いと考えられる^[39]。

3.5 代謝に影響する因子

一部の病態および生理的ストレスは、血清ニッケル濃度を増加または減少させることが示されている。Sundermanら^[70]および米国環境保護庁^[83]のレビューによると、心筋梗塞や重度の心筋虚血、急性脳卒中後の患者で血清ニッケル濃度の上昇が認められている。肝硬変患者では血清ニッケル濃度がしばしば低下するが、これはおそらく低アルブミン血症によるものであろう^[84]。急性火傷のような生理的ストレスは、ラットのニッケル血清レベルの増加に対応することが示されている。

4. 金属ニッケルおよびニッケル化合物の毒性

職場における毒性学に関連するニッケル暴露の主な経路は、吸入および経皮暴露である。経口暴露も起こる可能性があるが(例えば、手から口への接触)、良好な産業衛生慣行の確立(例えば、食べる前に手を洗う)は、このような暴露を最小

限に抑える上で大いに役立つ。したがってこの章では、主に前者の経路(すなわち、呼吸器系と皮膚)の影響を受ける標的器官をおもな対象とする。他の経路(経口暴露など)もニッケルおよびその化合物の全般的な毒性に関与する可能性があるため、これらの経路についても簡単に述べる。職場に最も関連する個々のニッケル種、すなわち、金属ニッケルやニッケル合金、酸化ニッケル、硫化ニッケルや可溶性ニッケル化合物、およびニッケルカルボニルに焦点を当てる。

4.1 金属ニッケル

金属ニッケルへの職業性暴露はさまざまな発生源を通じて起こる可能性がある。これらの発生源の中で最も注目すべきものは、ステンレス鋼製造、ニッケル合金製造、および関連する粉末冶金作業などの冶金作業である。金属ニッケルへの職業性暴露の可能性のある他の発生源には、ニッケル-カドミウム電池製造、化学品および触媒製造、メッキ、ならびに硬貨製造のような種々の用途が含まれる。ほとんどすべての場合、金属ニッケルへの暴露には他のニッケル化合物(最も顕著なのは酸化ニッケルであるが、他のニッケル化合物も同様である)への同時暴露が含まれ、職場で行われる特定の活動または工程に特異的な他の非ニッケル物質への暴露と交絡する可能性がある。したがって、他のニッケルおよび非ニッケル化合物が存在しても、職業環境において金属ニッケルに関連するものとして最も合理的かつ確実に考えられる健康影響についてまとめることが重要である。

4.1.1 吸入暴露:金属ニッケル

吸入に関しては、金属ニッケルに職業的に暴露された作業員に見られる重大な健康影響は唯一呼吸器系で起こる。ニッケル化合物が原因となる可能性のある毒性学的情報に基づくと、金属ニッケル暴露に関して最も懸念される可能性のある二つの影響は、非悪性の呼吸器影響(喘息および線維症を含む)と呼吸器系がんであろう。これらの作用に影響を及ぼす因子には、肺組織の気管支肺胞表面上の粒子の存在、肺からの排出の機序(溶解度に依存)、細胞取り込みの機序(粒子サイズ、粒子表面積、粒子電荷に依存)および標的組織へのNi(II)イオンの放出(喘息を引き起こす発がん性および型免疫反応の両方にとって重要)などがある。

呼吸器系がんの場合、過去の暴露およびがん死亡率に関する研究から、呼吸器腫瘍はすべての化学種のニッケルと一貫して関連しているわけではないことが分かっている。金属ニッケルは、これが当てはまる種の一つである。実際、疫学的データは一般に、金属ニッケルはヒトに対して発がん性がないことを示している。さまざまなニッケル使用産業部門(ニッケル合金製造、ステンレス鋼製造、ウラン濃縮用バリア材製造)の4万人を超える作業員を対象として、金属ニッケル、およびほとんどの例で、付随する酸化ニッケル化合物とニッケル合金への暴露による発がんリスクの

証拠について調査が行われた^[14, 15, 85-8]。これらの作業員のいずれにも、ニッケルに関連した呼吸器系がんの過剰なリスクは認められていない。

特に重要なのは、Cragleら^[88]およびArenaら^[14]の研究である。813人のバリア製造作業員を対象とした前者の研究は、金属ニッケルについて具体的に明らかにしている内容が重要である。主として金属ニッケルに暴露された作業員のこのグループでは、呼吸器系がんの過剰リスクの証拠はなかった。後者の研究は、その規模(>31,000人のニッケル合金作業員)、すなわち呼吸器系がんリスクの増加の検出能力が高いという点で重要である。これらの作業員の暴露は主に酸化ニッケルと金属ニッケルであった。これらの作業員では、米国の全人口と比較した場合(喫煙は考慮されていない)、肺がんの相対リスクはごくわずかであり(RR、1.13、95%信頼区間1.05~1.21)、地域集団と比較するとリスクは低下し、統計的に有意でなくなった(RR、1.02、95%信頼区間0.96~1.10)。地域集団と比較して肺がんの有意な過剰リスクが認められないことと、比較対象集団にかかわらず、雇用期間に応じた用量反応が観察されないことから、地理的な居住または喫煙に関連する他の非職業的要因が、このコホートで観察された肺がんリスクのわずかな上昇を説明していることが示唆される^[14]。

ニッケル使用産業における金属ニッケルへの職業性暴露は歴史的に低い(<0.5 mg Ni/m³)が、粉末冶金のような作業員の一部のサブグループは高濃度の金属ニッケル(約1.5 mg Ni/m³)に暴露されていた^[14]。このようなサブグループでは、規模は小さいものの、ニッケルに関連する過剰ながんリスクは示されていない。

ニッケル生産作業員(6,000人を超える作業員)を対象とした研究では、金属ニッケルへの暴露量がニッケル使用産業で認められた暴露量を大幅に上回った例もあるが、金属ニッケルと呼吸器系がんとの一貫した関連性を示す証拠はない。これらのコホートの一つについて、International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man^[24]は、呼吸器系がんの過剰死亡リスクと金属ニッケル作業員との間に関連性を認めなかったが、別の研究者グループ^[89]は多変量回帰モデルを用いて有意な関連性を認めた。しかし、Eastonら^[89]のモデルは、1930年~1939年の間に雇用されていた長期作業員(>10年)のがんリスクを大幅に過大予測している。このことから、研究者らは「金属(およびおそらく可溶性)ニッケルのリスクを過大評価し、硫化物および/または酸化物のリスクを過小評価した」可能性がある」と結論づけるに至った^[89]。比較的高濃度の金属ニッケルに暴露されている水冶金作業員に関する2001年の最新情報では、精錬中のニッケル元素への暴露に関連した過剰な呼吸器系がんリスクはないことが確認されている^[90]。2005年^[91]、さらに最近では2020年^[92]に発表された総説では、従来の知見が確認

されているが、金属ニッケルへの暴露と肺癌リスクの増加との関連性は認められていない。

発がん性に関する動物データは、ヒトのデータとほぼ一致している。金属ニッケル粉末の吸入に関する初期の研究は、実験計画に関してはいくぶん制限があるが、本質的に発がん性は陰性である^[93, 94]。ニッケル金属粉末の気管内注入により動物の肺または縦隔に腫瘍を生じることが示されているが^[95, 96]、ヒトの肺癌の病因とそのような研究との関連性は疑わしい。これは、気管内投与試験では、吸入による通常の防御機構や排出機序が無視されるためである。さらに、研究のうちの一つ^[96]で死亡率が高かったが、この研究では毒性が発がん性の所見と交絡している可能性が示唆される。Driscollら^[97]は、気管内注入試験の場合には、過剰な用量を避けるように注意しなければならず、大量の急速な投与によって直ちに肺に毒性作用が生じる可能性があるかと警告している。

Wistarラットの雌雄にニッケル金属粉末（ $\sim 1.8 \mu\text{m}$ MMAD、 $2.4 \mu\text{m}$ GSD）を吸入させ、0、0.1、0.4、1 mg/m³に2年間暴露するという完全で正確な動物発がん性試験が実施された。毒性と致死性のため、1 mg/m³の試験は中止しなければならなかった。それにもかかわらず、0.4 mg/m³群ではニッケル金属粉末の吸入に対する最大耐量（MTD）が設定され、発がん性の決定に妥当な結果を得ることが可能となった。OECDガイドラインとGLPに従って実施されたこの試験では、1.5～4.6 mg Ni/m³吸入可能Ni濃度までの職場同等暴露において（ニッケルCSR 2019付録C 2）、ニッケル金属粉末への暴露と呼吸器腫瘍との関連性は示されなかった^[11]。

これらのデータは、最新の疫学的知見および水溶性ニッケル塩（最もバイオアベイラビリティの高い形態のニッケル）を用いた別の経口発がん性試験の陰性結果と一致しており、ニッケル金属粉末が関連する暴露経路によってヒトの発がん物質となる可能性は低いことを強く示唆している。実際、疫学的および動物学的、機序的な証拠に関する最近の系統的レビューでは、「ヒトにおける金属ニッケルへの暴露と呼吸器系がんとの因果関係を裏付ける証拠はない」^[92]と結論付けられている。

非悪性の呼吸器疾患に関しては、金属ニッケルに暴露された作業員で喘息や線維症を発症しやすいという説得力のある報告はない。喘息の場合、ニッケルを含む微細粉塵への暴露が職業性喘息の原因となる可能性について、信憑性が低い出版物でまれに報告されているのみである^[98-100]。ただし、このような粉塵暴露には、影響を与える他の要因がほとんど確実に含まれている。さらに、気管支チャレンジ試験における水溶液

中のニッケルカチオン濃度と、職場環境における等電位金属ニッケルとの間には定量的関係は容易には確立されていない。テネシー州オークリッジの原子力施設の溶接工（微量の金属ニッケルを含む複雑なスピネルや他の金属を含む煙に暴露される）を対象とした米国の研究では、研究対象の作業員で喘息による死亡率の増加は認められなかった^[86]。総合すると、決定的な研究は存在しないが、金属ニッケルが呼吸器感作性物質であるという全体的なデータは説得力に欠ける。

喘息に関する説得力のないごく少数の信頼性に欠ける症例報告に加えて、金属ニッケル暴露による他の呼吸器への影響も数件報告されている。短時間の金属ニッケル暴露の呼吸器への影響のデータは非常に限られている。熱アークプロセスを用いたニッケル溶射作業に従事していた作業員の死亡例が一件報告されている^[12]。この作業員は、おそらく金属ニッケルあるいは酸化ニッケルを含む微粉やヒュームに暴露されていた。肺炎を発症して暴露の13日後に死亡し、剖検ではショック肺が認められた。しかし、報告されている比較的微細なニッケル粒子への非常に高い暴露（382 mg Ni/m³）を考えると、この症例が通常の日常的な職業性暴露の参考となるかどうかは疑わしい。

他のいくつかの研究では、肺機能および線維症に対するニッケル暴露の影響が調査されている。肺機能に関しては、Kilburnら^[101]が、ステンレス鋼溶接作業員のグループ（複合酸化物へのニッケル暴露が主であるが、金属ニッケルへのわずかな暴露もある）における肺への勤務シフトを挟んだ時間による影響と慢性的な影響を調査している。勤務シフトを挟んだ時間または短期暴露では、被験作業員と対照作業員の肺機能に差は認められなかった。長期作業員では肺活量の低下が認められたが、ニッケルによる肺機能への慢性的影響の証拠はほとんど認められなかった。逆に、ステンレス鋼および軟鋼溶接作業員の研究では、短期の勤務シフトを挟んだ時間による影響がステンレス鋼作業員で認められたが（FEV1:FVC比の低下）、肺機能の長期効果は溶接作業経験が20年までの作業員では認められなかった^[102, 103]。しかし、肺機能の一般的な低下が、ステンレス鋼溶接の最も長い経歴（25年以上）を有する作業員で見られた。これらの溶接作業員が高濃度の複合的な汚染物質（ダスト、金属酸化物、ガス）に暴露されたためであると考えられる。咳などの気管支刺激症状の有病率が高いことも報告された。

線維症に関しては、ノルウェーのニッケル精錬所作業員を対象とした研究で、X線異常（ILO $\geq 1/0$ ）の発生率が調査されている^[20]。X線における不規則な陰影の発生率は、「正常な」X線

における病院発生率と有意差はなかった（それぞれ4.5%対4.2%）。硫化物および可溶性ニッケルへの累積暴露では異常X線のリスク上昇が認められたが、酸化ニッケルおよび金属ニッケルでは認められなかった^[20]。

金属ニッケルの非発がん性呼吸作用に関する動物試験は少ない。HeuperとPayne^[94]による初期の試験では、ニッケル粉末を吸入投与したラットおよびハムスターに肺の炎症性変化が観察されることが示されている。しかし、試験の詳細が欠けていたため、所見の重要性に関して結論を出すことができなかった。2年間のがんの生物学的試験^[11]では、0.1 mg/m³以上のニッケル金属粉末（MMAD 1.8 μm、GSD 2.4）に暴露されたラットに慢性炎症が認められた。ラットに超微細金属ニッケル粉末（平均直径 20 nm）を気管内投与または短期吸入により投与した試験は、肺組織の著しい炎症、細胞毒性、および／または上皮透過性の増加を示した^[104, 105]。

以上の知見を総合すると、金属ニッケル暴露による非悪性呼吸器疾患の潜在的リスクは、複雑な様相を呈している。金属ニッケルへの過去の暴露はそのような疾患による過剰な死亡率をもたらさなかったことを示す文献が多数存在する^[14, 15, 85-88, 90, 106]。溶接作業者の研究は、ニッケル金属よりもむしろ複合金属酸化物（スピネル）への暴露が主であるため、金属ニッケルとの関連性は低いと考えられる。しかし、このような効果、特に超微細ニッケル粉末に関する更なる研究が有用であろう。

4.1.2 皮膚暴露：金属ニッケル

金属ニッケルへの皮膚暴露は、粉末冶金のようなニッケル粉末を取り扱う場所や、ニッケル含有電池・化学物質・触媒の製造において可能性がある。ニッケル金属の製造、合金の製造、ニッケル金属または合金で作られた物品の製造、およびニッケル含有物品の使用中に、金属ニッケルの塊状形態との接触が時々起こり得る。

ニッケル金属に対する皮膚感作性は、ニッケルを含む物品から露出した皮膚へのニッケルイオンの十分な浸出がある場合にはどこでも生じる可能性がある^[107, 108]。しかし、ニッケルに対する皮膚アレルギー（アレルギー性接触皮膚炎）は主に非職業性暴露の結果として起こる。実際、職業性ニッケルアレルギー反応の証拠は、労働衛生対策が十分とられるようになったため、わずかしかな存在しない^[52, 109-111]。

ニッケルに対する感作およびその後のアレルギー反応が起こるには、汗による腐食に耐性のないニッケル含有溶液またはニッケル放出物（5.2節と5.4節での詳細議論を参照）との直接かつ長時間の接触が必要である。ニッケルイオンが反応を誘

発するためには、皮膚に密着してニッケル含有物品から放出される必要がある。湿潤環境が金属ニッケルおよびニッケル合金からのニッケルイオンの放出を促進する可能性がより高いことを示唆する証拠があり、ニッケル物体への中等度または強度の接触を伴う乾燥した清潔な操作だけでは皮膚炎を引き起こすことはほとんどない^[52]。ニッケル皮膚炎が一般の人々よりも高い割合で報告されている一部の職業（例えば、清掃、整髪、病院でのウェットワーク）では、湿潤作業自体が皮膚のバリア機能を刺激し低下させる。刺激性皮膚炎と皮膚バリアの障害が組み合わさってアレルギー反応が生じることも多い^[52]。金属製造業、セメント・建設業、および硬貨の取り扱いにおける刺激性皮膚炎の発現におけるニッケルの役割が議論されている。一部の研究者は、作業者がすでにニッケルに対して強いアレルギーを持っていない限り、ニッケルはおそらくそのような産業の従事者に皮膚炎を引き起こさないと示唆している^[52]。高濃度のニッケル（12 μg/kg/日より多い）を経口摂取すると、ニッケルに対して過敏状態の人（5.3節参照）に皮膚炎反応が誘発されるという報告がある。

4.2 ニッケル合金

ニッケル含有合金の毒性は金属ニッケルの毒性と同義であるという誤解が多い。これは必ずしも真実ではない。各タイプのニッケル含有合金は、その個々の金属成分とは異なる独自の物理化学的および生物学的特性を有する固有の物質である。合金成分はニッケル金属の放出に影響を与え、ニッケル金属含有量に基づいて予想される値を増減させ、合金の毒性プロファイルを変化させる。したがって、ニッケル合金の潜在的毒性（発がん性を含む）は、ニッケル金属自体および他のニッケル含有合金の潜在的毒性とは別に評価しなければならない。

さまざまな製品区分数百種類のNi含有合金があるが、主要な製品区分ステンレス鋼（Fe、Crおよび34%までのNiを含む）と高Ni含有合金である。これら及び他の形態のニッケル合金（例えば、超合金、鋳鉄）によるニッケルへの職業性暴露は合金が製造されるすべての場所（冶金作業）、または合金の加工中（溶接、研削、切削、研磨、成形など）に起こる可能性がある。金属ニッケルと同様に、ニッケル含有合金への職業性暴露は主に皮膚経路または吸入によるものと考えられる。しかし、補綴物に使用される特定のニッケル合金の場合、局所的な内部被曝が生じる可能性がある。このような暴露は職場環境に特別な影響を及ぼさないので、本ガイドでは考察しない。

しかし、補綴物に関する情報の包括的なレビューは、別の箇所で行うことができる^[112, 113]。

4.2.1 吸入暴露：ニッケル合金

金属または酸化ニッケルが存在しない状態でニッケル合金のみに暴露されたニッケル作業員に関する研究はない。しかし、合金およびステンレス鋼の製造・加工に従事する作業員は、明らかにニッケル合金への低レベルの暴露を受ける可能性がある。一般に、ステンレス鋼およびニッケル合金の作業員を対象とした研究の多くは、職業に関連した呼吸器系がんの過剰リスクを示していない^[14, 15, 85, 86, 114-118]。上記および金属ニッケルに関する議論で指摘したように、これらの研究のいくつかは何千人もの作業員を含むものである^[14]。したがって、これらの研究は、ニッケル含有合金に暴露された作業員には、ニッケル関連の過剰ながんリスクがないことを示唆している。

しかし、ステンレス鋼溶接作業員の一部のグループで過剰な肺腫瘍が検出されたいくつかの例外がある^[119, 120]。溶接作業員（11,000人を超える）を対象とした大規模な国際研究の一環として、これらのステンレス鋼作業員および他のステンレス鋼作業員をさらに分析したが、肺がん死亡率の上昇とニッケルへの累積暴露との間に関連性は認められなかった^[121]。同じコホートの後の解析^[122]では、ニッケル暴露の三つのレベルに伴う肺がんリスクの傾向は示されなかった。同様に、クロムとニッケルを含むフェームに暴露されたドイツのアーケ溶接作業員では、ニッケルに関連した腫瘍は認められなかった^[123]。2017年、IARCは溶接ヒュームとその成分の発がん性の証拠について検討し、溶接ヒュームは全体としてグループ1の発がん物質であるが、ステンレス鋼溶接と軟鋼溶接では差がないと結論した^[124]。重要なことは、溶接中の暴露はおもに、非常に小さな粒径の複合酸化物（スピネル）によるものであり、ニッケル合金または金属からの寄与はわずかである。

動物におけるニッケル合金による呼吸器系発がん性を評価するためのデータは限られている。1件の気管内注入試験では、2種類のステンレス鋼粉末粉塵に関して調査が行われている。オーステナイト系ステンレス鋼（6.8%ニッケル）とクロムフェライト鋼（0.5%ニッケル）は反復注入後のハムスターで陰性であった^[125]。別の試験では、オーステナイト系ステンレス鋼（26.8%ニッケル）の粉末粉塵を注入したハムスターでも陰性であった^[96]。この同じ試験で、ニッケル66.5%、クロム12.8%、鉄6.5%を含む合金は、試験した高用量では発がん性の証拠を示した。しかし、多く注入したグループ中の1グループの生存期間は、注入しない対照グループに比べ非常に短かく、毒性および腫瘍形成に対するその交絡作用の可能性の問題が生じる。金属ニッケルについての考察で述べたように、気管内注入試験は、異常に大量で毒性を有する可能性のあ

る化学物質を肺に人工的に送り込む試験であることを念頭に、慎重に解釈しなければならない^[97]。

全体として、ニッケル合金自体が呼吸器系発がん物質として作用することを示唆する証拠はほとんどない。これは、多くの合金が耐食性を有しているため、対象組織への金属イオンの放出が少ないためであろう。

非発がん性の呼吸器影響に関しては、係る影響を決定するための動物データは入手できず、そのような評価項目を検討したヒトの研究では、一般に非悪性呼吸器疾患による死亡率の増加は示されていない^[14, 15, 85, 86, 114, 121]。

4.2.2 皮膚暴露：ニッケル合金

合金は製品の耐久性と耐食性のニーズを満たすように特別に配合されているため、すべての合金および金属の重要な特性は、水溶液に不溶であることである。しかし、空気または生物学的流体のような他の媒体の存在下で反応（腐食）する可能性があり、その結果生成するのは新しい金属含有種であり、水溶性である場合もない場合もある。合金がどの程度反応するかは、特定の媒体におけるそれらの耐食性に支配され、この耐食性は、金属の性質、合金中に存在する金属の割合、合金が作られたプロセスなどに依存する。

皮膚暴露で特に重要なのは、個々の合金が汗中で腐食する可能性である。金属ニッケルの議論で述べたように、ニッケルに対する感作およびその後のアレルギー反応は、汗腐食に対して耐性のないニッケル含有溶液または材料との直接的かつ長期の接触を必要とする。反応が起こるかどうかは、合金のニッケル含有量ではなく、ニッケル(II)イオンの放出によって決まる。粉末冶金や触媒製造など、ニッケル合金粉末を取り扱う場所では、ニッケル合金への職業性皮膚暴露の可能性がある。塊状形態のニッケル合金への暴露は職場環境においても可能性があるが、これらの暴露は長期化することは少なく、したがって接触皮膚炎に関しては大きな懸念事項とはならない。鋳造製造におけるニッケル-銅合金との皮膚接触も起こり得る。したがって、ニッケル合金が職場環境においてアレルギー反応を誘発する可能性は、合金の耐汗性と、作業員が合金と直接かつ長時間接触している時間の長さの両方に依存する。

皮膚に密着する合金からのNi放出を制限するEUニッケル指令（94/27/EC）は、消費者製品に含まれるNiへの暴露から一般大衆を保護することを目的としているが、Ni合金への暴露が直接かつ長期に及ぶ職場環境でのガイダンスとすることもできる。ただし、0.5 μg/cm²/週を超えるニッケルを放出する合金は、職業的または商業的環境において有害でない可能

性もあることに留意すべきである。皮膚に直接かつ長時間接触していない場合、または十分な防護服を着用している場合は、安全に使用できる。ステンレス鋼の製造、加工、使用に伴う健康への影響の包括的なレビューをCrossら^[126]が発表している。

4.3 可溶性ニッケル

水に可溶性のニッケル塩類の暴露源は、主としてニッケルの電解精製工場（製造産業）とメッキ工場（消費産業）である。使用する工程にもよるが、暴露は通常、溶液中の含水硫酸ニッケル(II)または塩化ニッケルである。前述のニッケル種と同様に、職場における毒性学に関連のある暴露経路は吸入と経皮暴露である。ただし他のニッケル種とは異なり、可溶性ニッケル(II)イオンは飲料水中に存在する。したがって、以下では経口暴露について簡単に述べる。

4.3.1 吸入暴露：可溶性ニッケル

金属ニッケルと同様に、可溶性ニッケル化合物の吸入に関して最も懸念される二つの影響は、呼吸器系がんと非悪性呼吸器系影響（例えば、線維症、喘息）である。ただし、一貫して発がん性がないとされている金属ニッケルとは異なり、可溶性ニッケル化合物の発がん性評価は幾分困難を伴う。課題は、一貫性がないように見えるヒトのデータの整合性をとることと、ヒトと動物のデータを統合的に解釈して可溶性ニッケル化合物の発がん性の全体像を示すことである。

可溶性ニッケル化合物の発がん性に関するヒトでの証拠は、主にウェールズ、ノルウェー、フィンランドのニッケル精錬所作業者を対象とした研究から得られている^[24, 89, 127-129]。これらの研究では、電気分解、電解採取、および湿式冶金に携わる作業者が、肺がんおよび／または鼻腔がんの過剰リスクを示している。可溶性ニッケルへの暴露は一般に、これらの作業者の大多数で比較的高い（ 1 mg Ni/m^3 を超える）と考えられているが、一部の研究では、 1 mg Ni/m^3 よりわずかに低い暴露が観察されたがんの一部に寄与している可能性が示唆されている^[128, 130]。すべての事例において、これらの作業者の可溶性ニッケルへの暴露は、他のニッケル化合物（特に、酸化および硫化ニッケル化合物）または、他の化学物質（例えば、可溶性コバルト化合物、ヒ素、酸ミスト）、喫煙への同時暴露と交絡している。これらはすべて、それ自体が潜在的な発がん物質であることが知られているか、考えられている（5.4節と5.5節を参照）。したがって可溶性ニッケルが単独で、これらの作業者にみられる過剰ながんリスクを引き起こしたかどうかは不明である。

これらの作業者と対照的に、カナダの電解作業者と英国の

メッキ作業では、肺がんのリスク増加は観察されなかった^[24, 131-133]。カナダの電気分解作業者の場合、可溶性ニッケルへの暴露はノルウェーの電気分解作業者と類似していた。メッキ作業者の可溶性ニッケル暴露は不明であるが、より低いと推定される。概してこれらの作業者は、上述の作業者の作業環境には存在した影響を与える他の要因の一部を欠いているか、またはそれらへの暴露が低いと考えられる。鼻腔がんはカナダの電気分解作業者に数人見られたが、これらの作業者は硫化ニッケルおよび酸化ニッケルへの暴露が非常に高い（ $> 10 \text{ mg Ni/m}^3$ ）焼結部門でも働いていた。後者の形態のニッケルへの暴露（4.4節と4.5節を参照）は、観察された鼻腔がんに寄与している可能性が高い。

疫学研究の他に、動物データも考慮する必要がある。これまでに実施された最も重要な吸入動物試験は、米国国家毒性プログラム^[19]の試験である。この試験では、亜硫化ニッケルおよび硫酸ニッケル六水和物、高温酸化ニッケルがラットおよびマウスに投与され、発がん性について生物学的試験が2年間実施された^[19, 21, 134]。硫酸ニッケル六水和物試験^[19]の結果は、特に可溶性ニッケル化合物の発がん性の評価に適している。この2年間の慢性吸入試験では、硫酸ニッケル六水和物をそれぞれ 0.11 mg Ni/m^3 または 0.22 mg Ni/m^3 まで暴露しても、ラットまたはマウスのいずれにも発がん作用は生じなかった^[19]。これらの濃度は、粒子径と動物からヒトへの外挿^[43, 135, 136]を調整した後では、およそ $0.70 \sim 2.0 \text{ mg Ni/m}^3$ の職場エアロゾルに相当する。生涯発がん性試験において、他の適切な暴露経路（経口）を介して投与された可溶性ニッケル化合物も腫瘍を生じなかったことも注目に値する^[65, 137-139]。

以上をまとめると、動物データが陰性であることと、ヒトのデータが矛盾していることから、可溶性ニッケル単独の発がん性については不確実である。Oller^[140]が指摘しているように、ヒトのデータに見られる矛盾を説明し、ヒトと動物のデータから得られた結果をニッケル呼吸器における発がんの単一モデルに統合できるような統一的な作用機序がなければ、可溶性ニッケルの評価は引き続き食い違うことになるであろう。このようなMoAが、ニッケルを介した呼吸器腫瘍の誘発モデルにおいて提案されている。これらのモデルから、ニッケル種の呼吸器系発がん性の主要な決定因子は、標的上皮細胞の核部位におけるニッケル(II)イオンのバイオアベイラビリティである可能性が高いことが示唆されている^[141-144]。そのような部位で（吸入後に）、十分な量のバイオアベイラビリティを有するニッケル(II)イオンを生じるニッケル化合物のみが、呼吸器系発がん物質であると考えられる。可溶性ニッケル化合物は取り込まれず、速やかに排除されるため、腫瘍誘発を引き起こすよ

うな相当量のニッケル(II)イオンは単純には存在しない。

しかし、 $0.19\sim 0.26\text{ mg Ni/m}^3$ ^[43]を超える職場等価レベルで、慢性呼吸毒性が動物試験で観察された^[19]。可溶性ニッケルへの暴露による呼吸器毒性が、精錬所の作業者にみられる可溶性の低いニッケル化合物やその他の吸入発がん物質による腫瘍誘発を増強した可能性がある。これが、喫煙および他の吸入発がん物質へ同時暴露されたノルウェー、フィンランド、ウェールズの精油所作業員で観察された呼吸器系がんの原因である可能性がある。実際、上述した多くのニッケルに暴露されたコホートを多重分析したInternational Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCM: ヒトにおけるニッケル発がん性に関する国際委員会)は、可溶性ニッケルの作用は発がん過程を誘発するのではなく、促進するのではないかとの仮説を立てている^[24]。あるいは、硫化物鉱石精錬所の調査では、硫化物または複合酸化ニッケルを含まない可溶性ニッケル化合物に単独で暴露された作業員はならず、その大部分は喫煙、場合によってはヒ素またはコバルトによる交絡があったと考えるべきである。

ニッケルの主要な化学形態への暴露に対する肺がんの実際的な閾値を特定するために、 0.2 mg Ni/m^3 (吸入可能なエアロゾル分として)を境界とする硫化物および酸化物Ni暴露レベルの存在に対する反応の差を考慮に入れて、可溶性および酸化性化合物の用量反応(D-R: dose-response)が、Ollerら^[18]によって解析された。(測定または推定による)暴露量(吸入可能に補正)およびGoodmanら^[42]のリスク比が用いられた。総合すると、地理的に異なるニッケル生産および使用作業の13のコホートから集められた10万人を超える作業員を含む22のプロセス領域別の肺がんデータが対象とされた。これらのデータに基づいて、 0.10 mg Ni/m^3 の可溶性Ni(酸化および硫化Ni濃度 $\leq 0.2\text{ mg Ni/m}^3$)の吸入可能エアロゾル分の実用的閾値が、全ての形態のNiに保守的に適用される。

動物吸入試験では、比較的高濃度の可溶性ニッケル化合物への比較的短期間の暴露後に、肺に対するさまざまな非悪性呼吸器影響が示されている^[44, 75, 145-148]。影響には、気管支上皮の著しい過形成、炎症および変性、粘液分泌の増加、肺組織への毒性損傷を示す他の徴候などが含まれる。硫酸ニッケルをラットに単回気管内注入した試験で、硫酸ニッケルは肺の抗腫瘍免疫防御に一時的に影響を及ぼすことが示された^[149]。硫酸ニッケル六水和物への慢性暴露は細胞毒性と炎症を引き起こす^[19]。さらに亜慢性試験では、硫酸ニッケル六水和物の毒性と死亡率に対する用量反応が急であることが示された^[150]。したがって、可溶性ニッケル化合物への暴露は、単独

ではその毒性のために、がんを引き起こすのに必要な条件を満たさない可能性があるが(すなわち、ニッケル(II)イオンはインビボでは十分な量で標的組織に送り込まれない)、可溶性ニッケル化合物は、細胞増殖を促進させることによって、他のニッケル化合物またはがんを引き起こす物質の発がん作用を増強する可能性がある。その結果、DNA損傷を変異に変換し変異細胞集団を拡大するためには、細胞増殖が必要とされ、その結果発がん性がもたらされる。

ヒトにおける非悪性呼吸器影響に関しては、可溶性ニッケル塩が職業性喘息の原因因子であるという証拠は決定的ではないが、他の化学形態のニッケルよりも示唆的である。これらの証拠は、主に電気メッキ業界およびニッケル触媒製造における少数の症例報告によるものである^[151-156]。硫酸ニッケルへの暴露は明示的に述べられておらず、いくつかの場合でしか推測することができない。メッキ液の多く、すなわち作業員の一部が暴露されたエアロゾルのpHは低かった可能性がある。この後者の因子は、刺激作用に寄与する可能性があるが、これは必ずしもニッケルに特異的ではない。さらに、他の感作性金属、特にクロムおよびコバルトへの暴露があった可能性がある。報告された調査に基づいて職業性喘息の頻度を評価することはできず、ましてや用量反応を決定することもできない。これらの欠点はあるが、喘息の可能性のある原因としての可溶性ニッケルの役割を考慮すべきである。

喘息以外にニッケル作業員で報告されている唯一の非発がん性呼吸器影響は線維症である。可溶性ニッケルが放射線学的に見て肺線維症を誘発する可能性があるという証拠は、ニッケル精錬工場の作業員を対象とした調査から得られており、この調査では作業員の胸部X線写真に軽度の異常が認められた^[20]。BergeとSkybergは、可溶性Niへの累積暴露の4つの区分について用量-反応トレンドを明らかにした。ただし、他の因子(例えば、年齢と喫煙)がX線撮影で同定された線維症のコホート発生率のより信頼できる予測因子であるという証拠もあった。したがって、可溶性Niへの累積暴露が最も高い群のオッズ比も、年齢および喫煙、アスベスト、硫化Ni暴露で調整すると統計的有意性が失われた(OR=2.24, 95% CI 0.82-6.16)。X線所見は肺線維症の機能的診断とはあまり関連しないことが報告されているため、これらの結果が線維症の臨床診断にどのような意味をもつのかはまだ明らかではない^[157]。

4.3.2 皮膚暴露: 可溶性ニッケル

歴史的に、可溶性ニッケルへの暴露が高い職場では、アレルギー性接触ニッケル皮膚炎のリスクが高い。例えば、ニッケル皮膚炎は過去にニッケルメッキ業者によくみられた。しか

し、産業および個人の衛生習慣の改善により、電気メッキ産業などの職場におけるニッケル感作に関する最近の報告は少ない。調査した176人のニッケルに対して過敏状態の人の中で、Schubertら^[158]が見出したニッケルに対して過敏状態のメッキ作業者は2名のみであった。多くの研究が、硫酸ニッケルは動物、特にモルモットにおいて皮膚感作性物質であることを示している^[159-162]。動物を用いた皮膚試験では、可溶性ニッケル(硫酸ニッケル)への感作がコバルトへの交差感作を引き起こし^[163]、亜鉛の経口補給がNiSO₄誘発アレルギー性皮膚炎の過敏反応を低下させることが示唆されている^[164]。可溶性ニッケル化合物はヒトの皮膚感作性物質と考えるべきであり、職場でニッケル溶液と長時間接触しないように注意すべきである。

アレルギー性接触皮膚炎は一般集団におけるニッケルの最も一般的な影響である。疫学的調査によると、ニッケルアレルギーの有病率はヨーロッパ数カ国の一般人口の約14.5%である^[165]。ピアスに使用され、直接および長期の皮膚接触を目的とした消費者製品からのニッケル放出に規制(EUニッケル指令)が1990年代後半に導入された後に生まれた若いヨーロッパ人集団において、ニッケルアレルギーの有病率の有意な低下が観察されている。この指令は2009年の附属書XVIIの項目27として欧州REACH規則に採り入れられた^[166]。

4.3.3 その他の暴露:可溶性ニッケル

ニッケル物質の経口発がん性がないという証拠は決定的なものである。Heimら^[137]の研究では、硫酸ニッケル六水和物が10、30、50 mg NiSO₄・6H₂O/kgの用量でラットに2年間(104週間)毎日強制経口投与された。この実験では、30および50 mg/kg/日の用量において、対照と比較して雄および雌ラットの体重が統計的に有意に減少した。雌ラットでは、暴露量に依存した死亡率の増加が認められた。しかし、硫酸ニッケル六水和物を毎日経口投与しても、暴露による一般的な腫瘍タイプの増加や、まれな腫瘍の増加は認められなかった。この研究では、がん原性を評価するのに十分な高い生存率を維持しながら、最大耐量(MTD)に達するのに十分な毒性を与えることを実現した。Heimら^[137]の研究は、硫酸ニッケル六水和物は経口暴露による発がん性を引き起こさないことを実証した。この研究および他の研究からのデータは、ニッケル化合物への暴露に関連してがんの可能性につながる唯一の暴露経路は吸入であることを示している。

他の種類のニッケルとは異なり、可溶性ニッケル(II)イオンへの経口暴露は飲料水(および食品中に存在しバイオアベイラビリティを有するニッケル)から生じる。ヒトおよび動物試験

のデータから、食品および水からのニッケルの吸収は一般に低く(1~30%)、被験者の絶食状態に依存し、大部分のニッケルは糞便中に排泄されることが示されている^[167]。ヒトでは、摂取されたニッケルに関する最大の懸念は、腎臓で産生される影響、生殖への影響の可能性、および経口誘発後に可溶性ニッケルがニッケル皮膚炎を悪化させる可能性である。

数人の研究者が、電気メッキ、電気精製および化学薬品作業における可溶性ニッケルへの長期暴露に関連する腎毒性について調査している^[168-171]。これらの作業者は、食物や水ばかりでなく作業場で呼吸する空気を介しても可溶性ニッケルに暴露されていた。WallとCalnan^[170]は、電気メッキ工場の作業員17人を対象とした調査で、腎機能障害の証拠を見出せなかった。同様に、SanfordとNieboer^[169]は、電解精錬工場の作業員26人を対象として調査した結果、ニッケルの分類はせいぜい軽度の腎毒素にすぎないと結論している。SundermanとHorakの研究^[168]およびVyskoChilらの研究^[171]では、腎毒性マーカー(例えば、β2ミクログロブリン)の上昇が認められたが、尿中ニッケル試料はスポットで採取されたもののみであった。これらの慢性的な影響は不明である。加えて、ニッケル暴露はこれらの作業員で非常に高く(一例で最大13 mg Ni/m³)、可溶性ニッケルへの現在の職業性暴露の大部分と比べるとかけ離れたものであった。他の腎毒性物質(例えばカドミウム)と関連している重度の蛋白尿および重大な腎疾患の他のマーカーは、長年の生物学的モニタリングおよび観察にもかかわらずニッケル作業員では報告されていない。しかし、2020年の症例対照研究では、ニッケルへの慢性的な低用量環境暴露と急性のメソアメリカ腎症(中米の農業労働者に多い腎臓病)との間にわずかではあるが関連性が示唆された^[172]。動物では、マウスに塩化ニッケル30 mg/kgを強制経口投与した28日後に腎毒性が観察され^[173]、ラットでは20 mg/kg体重/日のニッケルを腹腔内投与した20日後に腎障害が観察された^[174]。

生殖への影響に関しては、吸収されたニッケルが胎盤を通過して胎児組織に移行する可能性を示す証拠がヒトでいくつか報告されている^[175-177]。ロシアのニッケル精錬所作業員を対象とした初期の研究では、同精錬所の女性作業員が産んだ乳児に自然流産、死産、構造的奇形の証拠があるとされた^[178]。この研究の信頼性に関する懸念から、このロシア人コホートの生殖に関する健康について、より徹底的で適切に実施された疫学調査が行われたが、これには別の重要な理由があった。具体的には、この地域のニッケル精錬所は、比較的高いニッケル暴露での生殖能の疫学的調査を実施するのに十分な数の女性ニッケル精錬所作業員が存在する世界で唯一

の場所であった。この課題を達成するために、研究者らは研究期間中にその地域で発生したすべての出生記録を作成した。また、職業性暴露と特定の妊娠結果とをリンクできるように精錬工場作業員の暴露マトリックスが再構築された。その研究はA. Vaktskjoldらによる一連の論文^[179-184]にまとめられ、調査結果が紹介されている。この研究でニッケル暴露は、ニッケルに暴露された女性精錬所作業員の新生児における1)生殖器奇形の男児、2)自然流産、3)在胎不当過小新生児、4)筋骨格系への影響について、有害な妊娠結果と相関していないことが示された。「在胎不当過小」および「男性生殖器奇形」の所見がないことは、ヒトの生殖毒性に対する「センチネル」効果(すなわち、感受性の評価項目)であると考えられる。これらの論文はニッケル暴露と観察された生殖障害との間に相関がなかったことを明らかにしている。ヒトにおける自然流産は、げっ歯類におけるニッケル暴露に関連した周産期死亡の観察に最も近いものであるため、これらは重要な結果である。

Vaktskjoldらの研究^[181-184]は、ニッケル暴露による生殖障害のリスクが非常に低いことを実証する上で重要であるが、職業性ニッケル暴露が妊娠期間を通して出産まで持続した女性を見出すことは不可能であることに注意すべきである。胎児保護方針では一般に、生殖毒性物質に暴露される可能性のある妊婦は職場に近づかないようにすることを求めている。したがって、妊娠中のニッケル化合物への職業性暴露はリスクがないと結論することはできないが、リスクがあったとしても極めて小さい。

動物試験では、主として可溶性ニッケルに経口および非経口投与により暴露された動物で、さまざまな発生、生殖および催奇形性が報告されている^[177]。しかし、用量の多さ、暴露経路の関連性、食物および水の回避、統計的有意性の欠如、親の死亡率などの要因が、多くの結果の解釈を混乱させている^[177, 185]。ラットの出生前発生毒性試験においては、塩化ニッケルの最大耐量42 mg/kg 体重/日では奇形(すなわち、催奇形性)は確認されなかったが^[186, 187]、マウスの出生前発生毒性試験においては、塩化ニッケルは46 mg/kg 体重/日で奇形(小眼球症など)を引き起こすことが示され、その他の催奇形性が高用量で明らかに発生した^[188]。

これまでに実施された信頼できる最新の生殖試験では、ラットに対してさまざまな濃度の硫酸ニッケル六水和物の強制経口投与を実施している^[189, 190]。一代用量設定試験では、投与した親ラットの出生児における着床後/周産期死亡率(すなわち、妊娠した仔の数から出生時の生存仔の数を引いたものである)の評価において、6.6 mg Ni/kg/日群で統計的に有

意な増加、2.2および4.4 mg Ni/kg/日群で不確かな増加が示された。決定的な二世世代試験では、これらの影響は1.1 mg Ni/kg/日までの可溶性ニッケル濃度では明らかではなかった。これらの試験に基づいて、EFSA^[7]およびHaberら^[191]は、それぞれ1.3または1.8 mg Ni/kg/日のBMDL10またはBMDL5を算出した。これらの試験では、生殖能、精子の質、発情周期および性成熟に対するニッケルの影響は認められなかった^[189, 190]。

経口暴露によるニッケル皮膚炎は、皮膚接触によりすでにニッケルに感作されている人にも、またニッケル感作されている人のごく一部にのみ起こる。研究によれば、ニッケルに対して過敏状態の患者のうち、1.25 mg 未満のニッケル(〜20 μg Ni/kg)の経口投与に反応するのはごく少数である。これらの用量は通常の食事によるニッケル摂取量(約160 μg Ni/日)に追加したものである。ニッケルに対して過敏状態の女性に、硫酸ニッケルとして0.5〜5.6 mgのニッケルを乳糖カプセルに入れて経口投与したところ、皮膚炎の全身的な再発が報告されている^[192]。最大投与量(5.6 mg)では大半の被験者に反応が見られたが、0.5 mgでは炎症は僅かな人にしか見られなかった。二重盲検試験において、ニッケル0.4 mgまたは2.5 mgを経口投与した場合の反応は、プラセボを投与した場合の反応を超えなかった^[193, 194]。EFSAが食品および飲料水中のニッケルのリスク評価の最新情報^[7]で設定したニッケルに対して過敏状態の人におけるニッケル皮膚炎症状の悪化に関する最小観察有害影響レベル(LOAEL)は、Jensenら^[195]の試験に基づく、4.3 μg Ni/kg体重(体重を70 kgと仮定)であった。経口的に誘発されたニッケル皮膚炎に過敏状態にあるニッケルに対して過敏状態の人について、低ニッケル食または経口的な減感作が検討されている。さまざまな低ニッケル食が開発されており、ニッケル含有量に基づいて回避および摂取すべき食品のリストが提供されている^[196, 197]。硫酸ニッケルを用いたニッケルに対する経口減感作もまた、ニッケル感作者の皮膚炎症状を改善することが複数の試験で示されている^[198-201]。逆に、ニッケルに対して過敏状態ではない人のニッケルへの経口暴露は、将来の皮膚ニッケル感作に対する耐性を与えることが示されている。動物実験で最初に得られた観察^[202]と、ヒトのコホート研究から得られた相関^[203]から、ニッケル過敏性反応は、非感作生物において長期かつ低レベルの抗原接触が生じた場合には、ニッケルへの事前の経口暴露によって予防できるという仮説が導かれた。ヒトのニッケル耐性が誘導されることを最初に観察したvan der Burgに続く研究では、この現象がヒト^[204-208]と動物^[209, 210]の両方で繰り返し確認されている。皮膚ニッケルアレルギー反応の抑制は、感作された個人においても実現できる^[201]。

4.4 酸化ニッケル

「酸化ニッケル」という用語は、ニッケル(II)酸化物、ニッケル(III)酸化物、場合によってはニッケル(IV)酸化物および他の非化学量論的実在物、複合ニッケル酸化物(銅、クロムまたは鉄のような他の金属が存在するスピネルを含む)、ケイ酸塩酸化物、水和酸化物、水酸化物、および場合によってはさまざまな程度の水和を受ける炭酸塩または塩基性炭酸塩を含む。本書ではこれらの酸化物を併せて検討する。

酸化ニッケルは多くの産業用途で使用されており、実質的にすべての主要なニッケル産業部門に存在すると考えられる。酸化ニッケル焼結体は硫化ニッケル精鉱の焙焼の最終生成物であることが多い。これは、ステンレス鋼やその他の合金材料の鍛造品として使用される。鋳造ステンレス鋼やニッケル基合金にも使用される。市販の酸化ニッケル粉末は、電気メッキ工業や触媒調製、他の化学用途に使用される。黒色の酸化ニッケルと水酸化物は、国内市場で使用されているニッケル-カドミウム電池の電極の製造や、大規模な電力ユニットでも使用される。複合酸化ニッケルは石油精製やセラミック磁石^[211, 212]に使用される。

先に考察したニッケル種と同様に、酸化ニッケル化合物の吸入は、職業環境における最大の毒性学的懸念となる暴露経路である。しかし、前者の種のニッケルとは異なり、酸化ニッケルへの皮膚暴露はニッケル作業にはほとんど影響しないと考えられている。酸化ニッケル化合物は水溶性が低いため、皮膚への影響に関するデータは直接入手できないが、ニッケルの皮膚からの吸収は非常に低いと予想される。

4.4.1 吸入暴露: 酸化ニッケル

酸化ニッケルへの職業性暴露に関連する重要な健康影響は、やはり呼吸器系がんである。発がん性がないと思われる金属ニッケルとは異なり、ある種の酸化ニッケル化合物には発がん性の証拠があるが、発がん性を誘発する酸化ニッケルの形態についてはまだはっきりとわかっていない。酸化ニッケルは多くの産業分野で存在するが、興味深いことに、疫学的調査では呼吸器系がんとすべての分野との関係について一貫性のある結果が得られていない。実際、過剰な呼吸器系がんは、硫化鉱の精錬中にニッケル酸化物が生成され、酸化ニッケルへの暴露が比較的高かった(>5 mg Ni/m³) 精錬作業でのみ観察されている^[24]。このプロセスのさまざまな段階で、ニッケル-銅酸化物が形成された可能性がある。対照的に、ラテライト鉱あるいはニッケル使用産業で銅の存在しない低いレベル(<2 mg Ni/m³)の酸化ニッケルに暴露された作業では呼吸器系がんのリスク増加は見られていない。

酸化ニッケルが存在し、過剰な呼吸器系がんリスクの証拠を示した具体的な操業としては、ノルウェーのクリスチャンサン、ウェールズのクライダック、カナダオンタリオのカッパークリフおよびポートコルボーンの精油所などがある。いずれの場合も、作業者は硫化物、酸化物、可溶性ニッケル化合物のさまざまな組み合わせに暴露された。そうではあるが、主として酸化ニッケルに暴露された作業者を対象に調査を行うことによって、酸化ニッケル化合物の発がん性に関する結論をなんとか導き出している。

クリスチャンサンの場合、これは焙焼・製錬・焼成部門^[24]の作業者を調査し^[24, 127]、すべての作業者を酸化ニッケルへの累積暴露量に基づいて調査している。コホート全体では、酸化ニッケル(主にニッケル-銅酸化物 5 mg Ni/m³以上の濃度)への長期暴露(15年以上)が過剰な肺がんに関連していることを示唆する証拠があった。可溶性ニッケルへの暴露が、これらの作業者のがんリスクを増大させる役割を果たしたという証拠もいくつか存在する(第5.3節を参照)。喫煙の影響もこれらの作業で検討されている^[127, 213]、Grimsrudの研究^[213]では、喫煙とニッケル暴露の相乗効果(すなわち、相互作用)が示されている。この作業者グループにおける過剰な鼻腔がんの証拠は、1955年以前に雇用された者に限られている。この証拠は、酸化ニッケルが可溶性ニッケルよりも鼻腔がんの強力な危険因子であることを示唆しており、32人のうち12人(期待値は0.27人)が、主に酸化ニッケルに暴露された作業者であった。

ウェールズとカナダの精錬所では、最高濃度(10 mg Ni/m³以上)の酸化ニッケルに暴露された作業には、直線型焼成炉、銅・ニッケル工場の作業者(ウェールズ)、および焼結作業に従事した作業者(カナダ)が含まれていた。ウェールズでは、酸化ニッケルへの暴露は主にニッケル-銅酸化物または純度の低い酸化ニッケルであった。カナダでは、暴露されたのは主に高温酸化ニッケルで、ニッケル-銅酸化物への暴露は少なかった。残念なことに、後者の場合、酸化物への暴露は硫化ニッケルへの暴露と完全に交絡しており、これら2種のニッケルによる影響を区別することは困難である。ウェールズおよびカナダの作業者では、肺がんおよび鼻腔がんの過剰リスクの両方が認められた^[24, 129, 132]。

上記の精錬所での研究とは対照的に、ラテライト鉱(酸化ニッケルへの暴露が主にケイ酸酸化物および銅を含まない複合ニッケル酸化物であったと考えられる)の採鉱作業および製錬作業を対象とした研究では、ニッケルに関連する呼吸器系がんリスクの証拠は示されていない。ニューカレドニ

アの精錬所作業者を対象としたGoldbergらの研究^[214, 215]では、推定暴露量が2 mg Ni/m³以下では、肺がんまたは鼻腔がんのリスク増加の証拠は示されなかった。同様に、オレゴン州の精錬所作業者を対象とした別の試験では、過剰な鼻腔がんの証拠は認められなかった^[24]。過剰な肺がんが認められたが、これらは短期作業者でのみ生じ、長期作業者では生じなかった。したがって観察された肺がんが、男性が暴露された低濃度の酸化ニッケル(≤1 mg Ni/m³)に関係していることを示唆する証拠はなかった^[24]。

ニッケル使用産業では、呼吸器系がんの証拠は概ね見出されていない。前のセクション(第4.1節および第4.2節)で述べたように、酸化ニッケルへのある程度の暴露を経験したと考えられるステンレス鋼およびニッケル合金作業者に関する研究の大部分で、呼吸器系がんのニッケル関連の有意な過剰リスクは示されていない^[14, 15, 85, 86, 114-118, 121, 122]。スウェーデンのニッケル-カドミウム電池工場の作業者で、鼻腔がんの発生率が高いという証拠がいくつか存在するが、これが水酸化ニッケル、酸化カドミウム、または両者の組み合わせによるものかどうかは不明である^[216]。さらに、これら作業者の以前の雇用履歴についてはほとんど調べられていない。したがって、これら作業者に見られた鼻腔がんが、以前に暴露された発がん性物質によるものかどうか不明である。対照的に、これらまたは他のニッケル-カドミウム電池工場作業者では、ニッケルに関連した肺がんリスクの増大は認められていない^[216-220]。

疫学的証拠をまとめると、肺がんまたは鼻腔がんの増加に関連する酸化ニッケルの組成は、硫化ニッケル-銅マットの焙焼および電気精製中に生成されるニッケル-銅酸化物であると推測することが可能である。しかし、ヒトのデータを精査すると、焼結作業で呼吸器系がんリスクが高くなっており、ニッケル-カドミウム電池工場の作業者においては、ニッケル-銅酸化物への暴露は比較的低いのでおそらく酸化物への暴露は主に水酸化ニッケルであったであろうことも明らかになった。酸化ニッケルの種類のほかに、ニッケル作業者が暴露されたレベルも考慮しなければならない。ハイリスクコホート(ウエルズ、ノルウェー、カナダのポートコルボーンとカップパークリフの作業者)における酸化ニッケル濃度は、ニューカレドニア、オレゴン、および大部分のニッケル使用産業で見られた濃度よりもかなり高かった。ニッケル-カドミウム電池工場の作業者の場合、潜伏期間の長い鼻腔がんの誘発に重要である初期暴露は比較的高い(>2 mg Ni/m³)と考えられる。したがって、酸化物の物理化学的性質と暴露レベルという二つの変数が、研究したさまざまなコホート間でみられる相違に寄与

している可能性がある。

動物実験のデータがこの問題に光を当てた。前述のNTP研究では、酸化ニッケルをラットおよびマウスに2年間投与して発がん性について生物学的試験が実施された^[21]。使用した酸化ニッケルは、1,350°Cで焼成した緑色の高温酸化ニッケルである。ラットおよびマウスに1日6時間、週5日、2年間投与された。ラットは0.5、1.0、2.0 mg/m³のNiに暴露されたこれらの濃度は、粒子径の違いおよび動物からヒトへの外挿を調整した後では、0.2~3.2 mg Ni/m³の吸入性職場エアロゾルに相当する^[43, 135, 136]。2年後、ラットの最低暴露濃度(吸入可能Ni 0.23~0.81 mg/m³に相当)で腫瘍発生率の増加は認められなかった。中濃度および高濃度では、それぞれ106匹中12匹および106匹中9匹に腺腫またはがんが認められた。これらの結果に基づいて、NTPはラットにおける発がん性の証拠がある程度であると結論した。これとは対照的に、雄マウスでは投与量(1.0、2.0、4.0 mg Ni/m³)にかかわらず投与に関連した腫瘍の証拠はなく、雌マウスでは1.0 mg/m³のNiへの暴露では証拠はあるが、2.0 mg/m³や4.0 mg/m³への暴露では証拠がないという不確実な結果であった。

他の酸化ニッケル化合物の発がん性の証拠は、ヒトに必ずしも関連しない暴露経路(気管内注入、注射)を用いた動物試験から得られたものである。これらの試験では、ニッケル-銅酸化物は、注入部位に腫瘍を誘発する点で亜硫化ニッケルと同程度に強力であると考えられる^[22]。ただし、黒色(低温)および緑色(高温)ニッケル酸化物が、腫瘍産生能に関して実質的に異なることを示す強力な証拠はない。緑色および黒色酸化ニッケルには、発がん反応を示すものもあれば、注射および気管内投与試験で陰性のものもある^[22, 95, 221-226]。

全体として、ヒトと動物のデータを比較すると、ある種の酸化ニッケル化合物は高濃度で呼吸器系がんのリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは必ずしもニッケル-銅酸化物に限定されないことが示唆される。しかし、生物学的反応性または発がん性に関して酸化ニッケル化合物を区別する統一的な単一物理的特性はない。発がん性に関連する可能性のあるいくつかの一般的な物理的特性には、5 μm以下の粒子サイズ、比較的大きな粒子表面積、金属または他の不純物の存在および/またはNi(II)の量などがある。食作用は発がんの必要条件であるが、十分条件ではない。生体液への溶解度は、ニッケルイオンが標的部位(すなわち、細胞核)にどの程度送り込まれるかにも影響する^[144]。粒子が酸素ラジカルを生成する能力も、粒子の発がん性に寄与している可能性がある^[227]。

非悪性の呼吸器影響については、酸化ニッケル化合物は呼吸器感受性を有しないと考えられる。ニッケル生産作業およびニッケル合金作業、ステンレス鋼作業を対象とした多くの疫学的研究に基づく、酸化ニッケルへの暴露が慢性呼吸器疾患による過剰死亡をもたらすという徴候はほとんどない^[14, 15, 85-87, 114, 121, 133]。ウェールズの精錬工場の作業員など、非悪性呼吸器疾患の過剰リスクが認められた少数の事例では、非常に粉塵が多いと報告されている場所で、ニッケルへの暴露が高い(> 10 mg Ni/m³) 作業員にのみ過剰リスクが認められた。これらの粉塵が多い状況が解消されたことで、これらの場所に存在していたリスクは1930年代にはほとんどなくなったようである^[129]。

非常に高レベルの酸化ニッケルおよび硫化ニッケル化合物(最大で100 mg Ni/m³) に暴露されたニッケル焼結工場作業員のX線写真を用いた研究では、酸化ニッケルまたは硫化ニッケルの粉塵が作業員に有意な線維化反応を引き起こしたという証拠は報告されていない^[228]。ノルウェーのニッケル精錬所作業員を対象とした試験では、硫化物および可溶性ニッケルへ累積暴露された作業員に肺線維症リスクの増大が認められたが、酸化ニッケルへの累積暴露では認められなかった^[20]。前述のKilburnら^[101]およびSobaszekら^[102]の試験(5.1.1節参照)では、ステンレス鋼溶接作業員の肺機能に対する慢性的な影響の証拠が混在して示された。Broderら^[229]は、ニッケル精錬所の作業員の肺機能について、短期間(1週間)検査した作業員では対照と差がないことを示している。しかし、このコホートには健康労働者効果が現れていることがある程度示されており、陰性という結果になった可能性がある。ニッケル-カドミウム電池工場作業員では嗅覚脱失が報告されているが、ほとんどの研究者はこれをカドミウム毒性によるものとしている^[230]。

動物試験では、高濃度の酸化ニッケルエアロゾルに比較的短期間暴露した場合、肺にさまざまな影響が生じることが示されている^[44, 45, 145, 147, 148]。その影響としては、肺重量の増加、肺胞マクロファージの増加、線維症、肺胞マクロファージおよび洗浄液の酵素的変化などがある。酸化ニッケルへの反復吸入暴露試験(2~6か月)は、酸化ニッケルへの暴露が粒子の肺からの排出を損なう可能性があることを示している^[51]。高温酸化ニッケルへの慢性暴露は、ラットおよびマウスの肺に、それぞれ0.5 mg Ni/m³および1.0 mg Ni/m³で統計的に有意な炎症性変化をもたらした^[21]。これらの値は1.6 mg/m³までの職場暴露に相当する^[43]。現時点では、酸化ニッケルに暴露したラットにみられる排出障害の有意性とその発がん性との関連性は不明である^[144]。

4.5 ニッケル硫化物

ヒトにおけるニッケル「硫化物」の健康への有害影響の特徴づけに関連するデータは、ほとんどがニッケルの精製工程から得られたものである。精錬部門での暴露を、硫化鉱からの主な鉱物がペントランダイト[(Ni, Fe)9S8]である採掘部門の暴露と混同してはならない。ペントランダイトは、精錬で見出される亜硫化ニッケルや硫化ニッケルとは非常に異なる。若干の肺がんの過剰が一部の鉱山作業員に認められているが^[24]、この過剰は非ニッケル鉱石の他の硬岩鉱山作業員で観察されたものと一致している^[231]。これは、製粉業者が統計的に有意な過剰な呼吸器系がんリスクを示していないという事実と相まって、鉱夫にみられる肺がんがペントランド鉱関連ではないことを示唆している^[24]。ペントランダイトは、生涯にわたってこの鉱物を気管内に注入されたハムスターに発がん性を示すことは示されていないが^[125]、この研究は決定的ではない。したがって、本文書の目的上、「硫化ニッケル」に関連して論じられている重大な健康影響は、主に硫化ニッケル(NiS)および亜硫化ニッケル(Ni3S2)に関するものである。

先に考察したニッケル種と同様に、酸化ニッケル化合物の吸入は、職場環境における最大の毒性学的懸念となる暴露経路である。硫化ニッケルに暴露された作業員については、関連する皮膚暴露調査は実施されていない。製油所を対象とした研究において、硫化ニッケル化合物と酸化ニッケル化合物への暴露はしばしば重複しているため、これら二つのニッケル種の影響を互いに分離することは時に困難であった。しかし、動物試験による発がん性の圧倒的な証拠から、多くの科学団体は硫化ニッケルを「既知の発がん物質」と分類している^[78, 232~234]。下記の危険有害性分類のセクション5.0を参照されたい。その証拠を以下に述べる。

4.5.1 吸入暴露:硫化ニッケル

硫化物の発がん性の証拠は主にカナダの焼結作業員に関するものである。これらの作業員は製造産業で見られる中で最も高い濃度(15~35 mg Ni/m³)の亜硫化ニッケルに暴露されていたと考えられる。患者は過剰な肺がんと鼻腔がんの両方を示した^[24, 132]。残念なことに、4.4節で述べたように、これらの作業員は高濃度の酸化ニッケルにも同時に暴露されており、この二種類のニッケルによる影響を区別することは困難である。

硫化ニッケルの呼吸器系への影響に関するさらなる証拠は、ウェールズのクライダックにあるニッケル精錬所の作業員から得られたものである。具体的には、ニッケル工場の清掃作業員が精錬所で最高濃度の硫化ニッケル(18 mg Ni/m³)に

暴露され、最初の暴露から15年以上経過した後に肺がんの高い発生率を示した。累積暴露量による解析では、硫化ニッケルへの累積暴露量が高く、酸化ニッケルおよび可溶性ニッケルへの暴露量が低いクライダックの作業者は、ニッケルの全3種を合わせた累積暴露量が低い作業より肺がんリスクが高いことが示された^[24]。しかし、このコホートにおける肺がんまたは鼻腔がんの発生リスクは、硫化ニッケルへの推定暴露レベルが1937年まで有意に低下しなかったにもかかわらず、主に1930年以前に雇用されていた人々に認められたことに、やや当惑させられる。このことは、他の因子(例えば、マットを汚染する硫酸中のヒ素の存在の可能性)がこれらの初期の作業者にみられるがんリスクに寄与していた可能性を示唆している^[235]。ノルウェーの精錬所作業員の別のコホートでは、硫化ニッケルへの累積暴露量の増加は肺がんリスクと関連していないようであったが、この後者のコホートの作業者が、約2 mg Ni/m³を超える硫化ニッケル濃度に暴露されていたとは考えられない^[24]。

ヒトの研究では硫化ニッケルと酸化ニッケルの影響を区別することが困難であるため、研究者は多くの場合動物データを参考にしてさらなる指針を求めてきた。ここでデータは、明らかに亜硫化ニッケルが発がん性であることを示している。NTP^[134]が実施した長期吸入による生物学的試験では、ラットとマウスをそれぞれ0.11および0.44 mg/m³という低濃度の亜硫化ニッケルに2年間暴露した。これらの濃度は、粒子径の違いと動物からヒトへの外挿を考慮すると、およそ0.5~6.6 mg Ni/m³の職場エアロゾルに相当する^[43, 135, 136]。2年間の暴露後、雌雄ラットに発がん活性の明確な証拠が認められ、用量依存的に肺腫瘍反応が増加した。雌雄マウスでは発がん性の証拠は見出されなかった。ラットおよびマウスでは鼻腔腫瘍は検出されなかったが、さまざまな非悪性肺影響が認められた。この研究は、亜硫化ニッケルを投与したラットに発がん活性の証拠を示した初期の吸入試験と一致したものであった^[236]。これらの研究は、亜硫化ニッケルに関する他の多くの研究と併せて行われた。すべての研究が関連する暴露経路によって実施されたではないが、亜硫化ニッケルが動物における腫瘍の強力な誘発物質であることが示されている^[134]。

非発がん性の呼吸器への影響に関しては、亜硫化ニッケルの肺への炎症性影響について多くの動物試験が報告されている^[44, 45, 134, 145, 237, 238]。これらは短期および長期暴露の両方に関する結果であり、洗浄液中の酵素増加、慢性活動性炎症、限局性肺胞上皮過形成、マクロファージ過形成および線維化などの影響が含まれている。硫化ニッケルについては、ラットで炎症作用がみられるレベルは酸化ニッケルよりも低く、硫酸ニッケル六水和物の場合と同様である。

ニッケル硫化物に暴露された作業における非悪性の呼吸器影響の事例はさまざまである。非悪性呼吸器疾患による死亡はカナダの焼結作業では観察されていない^[133]。この結果は、Muirら^[228]のX線撮影による研究と一致しており、非常に高濃度の酸化ニッケルおよび硫化ニッケル化合物に暴露された焼結工場の作業では、肺に有意な線維化反応が示されなかった。対照的に(4.4節で述べたように)、不溶性ニッケルへの高い暴露(>10 mg Ni/m³)を受けたウェールズの精錬作業では非悪性呼吸器疾患の過剰リスクが認められた。このような影響をもたらした可能性のある非常に粉塵の多い状態がなくなると、このコホートでは1930年代までに呼吸器疾患のリスクが解消された^[129]。ノルウェーのニッケル精錬所作業員を対象とした2003年の研究では、硫化ニッケルへの累積暴露により、放射線学的に見て肺線維症のリスクが増大する傾向が認められた^[20]。硫化物の場合、可溶性ニッケル化合物よりも低い暴露量でオッズ比の上昇がみられた。すでに述べたように、線維症の臨床診断におけるこれらの結果の有意性は不明である。硫化ニッケル(および他のニッケル化合物)の発がん性のメカニズムは、多くの研究者が議論している^[141-144]。他のニッケル化合物と比べ、亜硫化ニッケルはがんのプロセスに必要な遺伝的変化を最も効率的に誘起すると考えられる。インビトロでは、硫化ニッケル化合物が、染色体異常や細胞形質転換などの遺伝毒性作用のほか、DNAメチル化の増加などのエピジェネティック作用の誘導に比較的高い効率を示している^[2]。インビボでは、亜硫化ニッケルが、標的細胞により容易に取り込まれて溶解し、細胞核内の標的部位へニッケル(II)を効率的に送り込む可能性が高い^[239, 240]。さらに、亜硫化ニッケルは生体液中で比較的高い溶解性を有し、細胞毒性と炎症を生じるニッケル(II)イオンを放出する。慢性的な細胞毒性と炎症は標的細胞の増殖につながる可能性がある。亜硫化ニッケルは、標的細胞に遺伝的変化を誘発する可能性が最も高いニッケル化合物であるため、亜硫化ニッケルによって変化した細胞の増殖が、観察された発がん作用の背後にある機序の一つである可能性がある^[144]。

これらの影響のため、硫化ニッケル化合物は他のニッケル化合物と比較して最も高い呼吸器系発がん性を示すものと考えられる。亜硫化ニッケルを吸入投与した動物における呼吸器系の発がん性の明白な証拠は、機序的考察とともに、硫化ニッケルへの暴露とヒトの肺がんおよび鼻腔がんとの関連が原因である可能性が高いことを示している^[142]。

4.6 ニッケルカルボニル

他のニッケル種とは異なり、ニッケルテトラカルボニル（一般にニッケルカルボニルと呼ばれる）は気体または揮発性液体として見出される。主にカルボニル化の中間体として存在することが多い。その毒物動態学により、短期吸入暴露が最も重要なニッケル化合物である。経皮暴露は、生物学的に可能であるが、皮膚からの吸収はヒトでは示されておらず、動物での経皮試験も実施されていない。したがって、以下の考察では吸入暴露に焦点を当てる。

4.6.1 吸入暴露：ニッケルカルボニル

ニッケルカルボニルは、おそらく他のニッケル種とは異なる方法で、ニッケル原子を標的器官（肺）に送り込む。ニッケルカルボニル吸入後、肺からのニッケルの排除は広範な吸収と排出によって行われる。肺胞上皮細胞はリン脂質層で覆われており、ニッケルカルボニル蒸気の脂溶性が肺胞膜透過に重要である。呼吸器暴露後に、ニッケルカルボニルの広範な吸収が示されている。ニッケルカルボニル吸入後にニッケル組織中濃度が最も高くなるのは肺であり、腎臓、肝臓、脳では低濃度であった。ニッケルの尿中排泄量は、ニッケルカルボニルへの暴露量と直接関係して増加する^[241]。

ニッケルカルボニルへの暴露に伴うリスクを制御する上では、急性毒性が最も重要である。ニッケルカルボニルへの吸入暴露による重度の毒性影響は、長年認識されている。ニッケルカルボニル中毒の臨床経過には二つの段階がある。初期段階では、頭痛、胸痛、脱力、めまい、吐き気、易刺激性、口中の金属味が特徴である^[242-244]。その後、一般に8～24時間の症状の軽減が得られ、続いて化学性肺炎を特徴とする第2相がみられるようになるが、重症例では脳中毒が現れる。044重症例でよくみられる臨床徴候には、頻呼吸、チアノーゼ、頻脈、喉の充血などがある^[245]。血液学的転帰には白血球増加がある。一部の重症例における胸部X線は、右横隔膜の挙上を伴う肺水腫または肺臓炎のものと一致する。Shi^[245]は、中毒性心筋炎の心電図変化のある患者を3人報告している。第2期は約4日で最も重症となるが、回復期は長引くことが多い。ニッケルカルボニル中毒の10人の患者では、急性間質性肺疾患と一致する肺機能検査の初期変化が認められた^[244]。しかし、これらの転帰は数カ月後に正常に戻った。

ニッケルカルボニルの毒性作用のメカニズムは十分に説明されておらず、このトピックに関する文献は古い^[242]。一部の研究者は、ニッケルカルボニルが肺上皮を変化なく通過するとの見解を示している^[246]。しかし、ニッケルカルボニルは、酸化剤だけでなく、多種多様な窒素およびリン化合物と反応性が

あることが知られているため、おそらく生物学的物質との反応性があると仮定するのは不合理ではない^[242]。肝細胞および脳毛細血管におけるアデノシン三リン酸（ATP）の利用を阻害することが知られている^[247, 248]。ニッケルカルボニルへの急性暴露後、肺および肝臓組織の切片は、顆粒状の褐色～黒色の非鉄染色性色素を含むことが示されている^[249]。しかし、この黒茶色粒は金属ニッケルであるか、あるいはその化合物そのものなのかは確定していない。Sundermanら^[249]は、ニッケルカルボニルが肺で解離して金属ニッケルと一酸化炭素を生成し、それぞれが単独で、または互いに組み合わせで毒性を誘発する可能性があるとして提案した。

症候性急性毒性を生じるレベルより低い暴露レベルでの慢性影響の証拠を見出すことは困難である。ニッケルカルボニルの発がん作用の可能性を特異的に調査した唯一の疫学的研究^[243]では、特定の酸化ニッケル種および硫化ニッケル種への暴露などの検出力および影響を与える他の要因が限られていたため、ニッケルカルボニル自体の発がんリスクへの寄与に関する解釈があいまいであった。

ヒトと同様に、動物におけるニッケルカルボニル暴露の主要標的臓器は投与経路にかかわらず肺であり、動物における影響はヒト暴露の場合に観察されるものと類似している。動物におけるニッケルカルボニル中毒実験では、最も重篤な病理学的反応が肺にあり、脳および副腎にも影響を及ぼすことが明らかにされている。最も懸念されるのは急性毒性である。ラットのLD50は空気0.20 mg Ni/Lで15分間、あるいは0.12 mg/ラットである。肺への影響には、重度の肺の炎症、肺胞上皮細胞の過形成と肥大、腺腫性変化の病巣などがある。

発がん作用に関しては、ニッケルカルボニルの発がん性に関する試験が現在の標準化された試験実施計画書の前に実施されているが、この物質は毒性が非常に強いいため、さらなる試験は実施されそうにない。Sundermanら^[249]およびSunderman and Donnelly^[250]による研究では、ニッケルカルボニルと呼吸器系がんとの関連が示されているが、これらの研究では早期死亡率が高いため、ニッケルカルボニルの発がん性に関する決定的な結論は得られていない。ニッケルカルボニルでは、発生毒性影響の可能性も懸念される。Sundermanら^[251, 252]は一連の試験で、ニッケルカルボニルの吸入（160～300 mg Ni/m³）または注射（着床前または着床後数日）により、ハムスターおよびラットにさまざまなタイプの胎児奇形が生じることを示した。

5. 有害性分類

米国職業安全衛生局 (OSHA) は、ハザード分類を「化学物質が危険であるかどうかを決定し、危険な影響の重篤度のレベルを特定するために、利用可能な科学的証拠の全範囲を評価するプロセス」と定義している^[253]。ここで考察するヒトの健康有害性クラスは、急性毒性および皮膚腐食性／刺激性、重篤な眼損傷性／眼刺激性、呼吸器感作性または皮膚感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性、特定標的臓器毒性である。すべてのニッケル物質が同じ有害性分類区分を持つわけではない。さまざまな国際機関の危険有害性分類が、利用可能であれば、さまざまな危険有害性クラスにリストされている。一般的に、国連GHSとEU CLPのニッケルの有害性区分は一致しているが、いくつかの有害性区分で二つの規則で分類が異なっている。EU CLPと国連GHSの危険有害性分類の間に相違がある場合は、それらを強調した。欧州連合 REACH 規則に登録されているニッケル物質の分類例を以下に示す。ニッケル協会は、最新のGHS、EU、国別ニッケル有害性分類のウェブサイト www.ghs.nickelinstitute.org を管理している。

5.1 急性毒性

一部のニッケル化合物は、経口および／または吸入暴露経路により急性毒性に分類される。欧州連合の分類、表示および包装 (EU CLP) 規則では、ニッケル金属およびニッケル化合物は皮膚経路による急性毒性として分類されていない。さらに、ニッケル金属および酸化ニッケルは、経口または吸入経路による急性毒性として分類されていない。ニッケル化合物のほとんどは、EU CLPで吸入による Acute Tox.4として分類されているが、例外として塩化ニッケルは Acute Tox.3として分類されている。水酸化炭酸ニッケルは、EU CLPで吸入による Acute Tox.4として分類されているが、ニッケル協会は吸入による Acute Tox.2として自己分類している。下表は、特定のニッケル化合物の経口および吸入経路による急性毒性分類を示している。

5.2 皮膚腐食性・刺激性・眼に対する重篤な損傷性・刺激性

急性皮膚腐食性／刺激性は通常、OECD ガイドライン404を用いてウサギで実施される。皮膚腐食性／刺激性試験が陰性であったことに基づいて、金属ニッケルおよび酸化ニッケル、硫化ニッケル、亜硫化ニッケル、酢酸ニッケルは、EU CLPでは皮膚刺激性物質として分類されていない。スルファミン酸ニッケルも EU CLPでは分類されていないが、国連GHSで Skin Mild Irrit. 3に分類されている。EU CLPでは、硫酸ニッケル、硝酸ニッケル、塩化ニッケル、二水酸化ニッケル、水酸化炭酸ニッケルは Skin Irrit.2に分類され、ニッケルビス (リン酸二水素)

は Skin Corr 1Bに分類される。硝酸ニッケルとビス (リン酸二水素) ニッケルは Eye Damage 1に分類され、水酸化炭酸ニッケルは Eye Irrit. 2に分類される。ニッケル金属およびその他のニッケル化合物は、EU CLPでは重篤な損傷性／眼刺激性に分類されていない。

5.3 呼吸器感作または皮膚感作

ニッケル金属および多くのニッケル化合物は、EU CLPでは皮膚感作性物質に分類されている。

REACHに登録された可溶性ニッケル化合物、すなわち酢酸ニッケル、塩化物、二水酸化物、二硝酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、ビス (リン酸二水素) は呼吸器感作性物質に分類されるが、不溶性ニッケル化合物、すなわち硫化ニッケル、亜硫化ニッケル、酸化ニッケル、ならびに金属ニッケルは呼吸器感作性物質に分類されない。以下の表は、ニッケル化合物のNI、CLPおよびGHSによる感作分類 (抜粋) を示している。

5.4 生殖細胞変異原性

ニッケル化合物は細菌突然変異試験では変異原性を示さず、インビトロ哺乳類培養細胞では弱い変異原性を示す。2018年の欧州化学物質庁 (ECHA) のニッケルおよびニッケル化合物の職業性暴露限度に関するリスク評価委員会 (RAC) の意見書において、RACは、すべての変異原性および遺伝毒性の証拠を慎重に検討した結果、ニッケル化合物は「直接変異原性ではない」が「異なる間接的機序を介して遺伝毒性作用を誘発する」ことを確認した。EU CLPでは、表5.3の特定ニッケル化合物は、酸化ニッケルを除き、Muta 2 (遺伝的欠陥を引き起こす疑いがある) に分類されている。ニッケル金属は EU CLPでは変異原性物質として分類されていない。

5.5 発がん性

長年にわたり、多くの組織や国際機関が、さまざまなニッケル種のバイオアベイラビリティおよび毒性における潜在的差異を明らかにする目的で、さまざまなニッケル物質の発がん作用に関する証拠を評価してきた。

IARCでは、ニッケル化合物をグループ1の発がん物質 (ヒトに対して発がん性を示す) に、金属ニッケルをグループ2Bの発がん物質 (ヒトに対して発がん性を示す可能性がある) に分類している^[233]。

米国環境保護庁 (U.S.EPA) は、乾式金属硫化物ニッケルマット精錬所からのニッケル亜硫化物およびニッケル精錬所の粉塵を、グループAの発がん物質 (ヒト発がん物質) に分類し、これらの形態のニッケルがヒトに対して発がん性を示す十分な

総合的証拠があることを示した^[83]。環境保護庁はまた、ニッケルカルボニルをグループ B2 (推定ヒト発がん物質) に分類した。

非立法機関である米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) は、1990年代後半以降、ニッケルおよびニッケル化合物の発がん性を以下のように分類している^[254]。

- A5 (ヒトに対する発がん性物質の疑いが無い): 金属ニッケル

- A4 (ヒトに対する発がん性物質として分類できない): 可溶性ニッケル
- A1 (ヒトに対する発がん性物質として確認されている): 不溶性ニッケル
- 分類なし: カルボニルニッケル

欧州共同体委員会は 2008 年、金属ニッケルと硫酸ニッケルおよび塩化ニッケル、硝酸ニッケル、炭酸ニッケル、硫化ニッケル (Ni₃S₂ および NiS)、酸化ニッケル (NiO、Ni₂O₃ および NiO₂) などのニッケル化合物群のヒトの健康・環境への影響に関する

表5-1 ニッケル化合物の急性毒性 (経口および吸入) 分類 (抜粋)

物質	EU CLP		国連GHS		ニッケル協会	
	急性毒性	急性毒性 (吸入)	急性毒性 (経口)	急性毒性 (吸入)	急性毒性 (経口)	急性毒性 (吸入)
酢酸ニッケル	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4
硫酸ニッケル	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4
硝酸ニッケル	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4
塩化ニッケル	Acute tox 3	Acute tox 3	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 3	Acute tox 3
スルファミン酸ニッケル	Acute tox 4*	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 4
水酸化ニッケル	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 5	分類なし	Acute tox 4	Acute tox 4
水酸化炭酸ニッケル	Acute tox 4	Acute tox 4	Acute tox 5	Acute tox 2	Acute tox 4	Acute tox 2
ニッケル・ビス (リン酸二水素)	分類なし	分類なし	分類なし	分類なし	Acute tox 4	Acute tox 4
硫化ニッケル	分類なし	分類なし	分類なし	Acute tox 4	分類なし	Acute tox 4
亜硫化ニッケル	分類なし	Acute tox 4*	分類なし	Acute tox 4	分類なし	Acute tox 4

*CLP調和分類なし (自己分類)

表5-3 ニッケル化合物の呼吸器感作性および皮膚感作性の分類 (抜粋)

物質	EU CLP		国連GHS		ニッケル協会	
	呼吸器感作	皮膚感作	呼吸器感作	皮膚感作	呼吸器感作	皮膚感作
酢酸ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	Resp sens 1B	Skin sens 1A	Resp sens 1	Skin sens 1
硫酸ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	Resp sens 1B	Skin sens 1A	Resp sens 1	Skin sens 1
硝酸ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	Resp sens 1B	Skin sens 1A	Resp sens 1	Skin sens 1
塩化ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	Resp sens 1B	Skin sens 1A	Resp sens 1	Skin sens 1
スルファミン酸ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	Resp sens 1B	Skin sens 1A	Resp sens 1	Skin sens 1
水酸化ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	分類なし	分類なし	Resp sens 1	Skin sens 1
水酸化炭酸ニッケル	Resp sens 1	Skin sens 1	分類なし	分類なし	Resp sens 1	Skin sens 1
ニッケル・ビス (リン酸二水素)	Resp sens 1	Skin sens 1	分類なし	分類なし	Resp sens 1	Skin sens 1
硫化ニッケル	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1
亜硫化ニッケル	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1
一酸化ニッケル	分類なし	分類なし	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1
ニッケル金属	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1	分類なし	Skin sens 1

広範な評価の結論を下した。この有害性およびリスク評価の結果、多数のニッケル化合物(上記のすべてを含む)がヒト発がん性物質に分類された。ニッケル化合物の区分1発がん性物質のこの分類は、現行の分類表示・包装法に引き継がれた。ニッケル化合物にはリスクフレーズとして「吸入によりがんを引き起こす可能性がある」があり、これは特に他の暴露経路(例えば経口投与)による発がん性の可能性を排除するものである。ニッケル金属は、ヒトでの研究および動物での研究における限られた証拠に基づいて、CLPの区分2の発がん性物質に分類される。

5.6 生殖毒性

EU CLPでは、水溶性および非水溶性のニッケル化合物とニッケル金属は、生殖能への影響に関して整合性のある分類を行っていない。入手可能な疫学的および動物試験では、ニッケル暴露に関連した受胎能への影響は観察されていない。しかし、発生毒性影響が水溶性硫酸ニッケルおよび塩化ニッケルを用いたげっ歯類での試験で観察されている。したがって、水溶性ニッケル化合物は、発生毒性(周産期死亡率)に関してEU CLPと国連GHSで整合性のあるRepr 1B分類となっている。ニッケル金属も水不溶性ニッケル化合物も、発生毒性に関してEU CLPで整合性のある分類はされていない。

5.7 特定標的臓器毒性

物質が、EU CLPまたは国連GHSの有害性分類のいずれの対象とならない毒性影響を生じる場合、急性暴露(単回暴露、SE)または慢性暴露(繰り返し暴露、RE)に従って特定標的臓器毒性(STOT)に分類される。水溶性と水不溶性の両方のニッケル化合物およびニッケル金属は、CLPではSTOT RE(吸入による繰り返し暴露後の気道毒性による)に分類される。表5-1で選択されたニッケル化合物およびニッケル金属は、単回暴露後のSTOTには分類されない。

6. REFERENCES

1. Statista. *Mining, Metals & Minerals. Nickel-Statistics & Facts 2021* [cited 2021 06/23/2021]; Available from: <https://www.statista.com/topics/1572/nickel/#:~:text=World%20production%20of%20nickel%20in,%2C%20New%20Caledonia%2C%20and%20Russia.>
2. Buxton, S., et al., *Concise review of nickel human health toxicology and ecotoxicology*. *Inorganics*, 2019. **7**(7): p. 89.
3. Seilkop, S.K., et al., *Respiratory cancer mortality and incidence in an updated cohort of Canadian nickel production workers*. *Arch Environ Occup Health*, 2017. **72**(4): p. 204-219.
4. Sivulka, D.J. and S.K. Seilkop, *Reconstruction of historical exposures in the US nickel alloy industry and the implications for carcinogenic hazard and risk assessments*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2009. **53**(3): p. 174-85.
5. Hughson, G.W., K.S. Galea, and K.E. Heim, *Characterization and assessment of dermal and inhalable nickel exposures in nickel production and primary user industries*. *Ann Occup Hyg*, 2010. **54**(1): p. 8-22.
6. CSR, *Nickel Metal Chemical Safety Report*. 2019, Available on ECHA website.
7. EFSA CONTAM, et al., *Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water*. *EFSA Journal*, 2020. **18**(11): p. e06268.
8. ISO, *Air quality – Particle size fraction definitions for health-related sampling*. 1995, International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland.
9. Fullerton, A., et al., *Permeation of nickel salts through human skin in vitro*. *Contact Dermatitis*, 1986. **15**(3): p. 173-7.
10. Rezuke, W.N., J.A. Knight, and F.W. Sunderman, Jr., *Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile*. *Am J Ind Med*, 1987. **11**(4): p. 419-26.
11. Oller, A.R., et al., *Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats*. *Toxicology and applied pharmacology*, 2008. **233**(2): p. 262-275.
12. Rendall, R.E., J.I. Phillips, and K.A. Renton, *Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process*. *Ann Occup Hyg*, 1994. **38**(6): p. 921-30.
13. UN GHS, *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*, U. Nations, Editor. 2019, United Nations: New York and Geneva. p. 1-570.
14. Arena, V.C., et al., *Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort*. *J Occup Environ Med*, 1998. **40**(10): p. 907-16.
15. Moulin, J.J., et al., *Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys*. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000. **73**(3): p. 171-80.
16. Sorahan, T., *Mortality of Workers at a Plant Manufacturing Nickel Alloys, 1958–2000*. *Occupational Medicine*, 2004. **54**(1): p. 28-34.
17. Stockmann-Juvala, H., et al., *Inhalation toxicity of 316L stainless steel powder in relation to bioaccessibility*. *Hum Exp Toxicol*, 2013. **32**(11): p. 1137-54.
18. Oller, A.R., G. Oberdörster, and S.K. Seilkop, *Derivation of PM10 size-selected human equivalent concentrations of inhaled nickel based on cancer and non-cancer effects on the respiratory tract*. *Inhal Toxicol*, 2014. **26**(9): p. 559-78.
19. NTP, *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate (CAS No. 10101-97-0) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. National Toxicology Program technical report series, 1996a. **454**: p. 1.
20. Berge, S.R. and K. Skyberg, *Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway*. *J Environ Monit*, 2003. **5**(4): p. 681-8.
21. NTP, *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)*.

- National Toxicology Program, Technical Report Series, 1996b(451).
22. Sunderman, F.W., Jr., et al., *Carcinogenesis bioassays of nickel oxides and nickel-copper oxides by intramuscular administration to Fischer-344 rats*. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1990. **70**(1): p. 103-13.
 23. CSR, *Appendix B3: BACKGROUND-BIOACCESSIBILITY-BASED READ-ACROSS ASSESSMENT OF NICKEL COMPOUNDS-DERMAL SENSITIZATION, DERMAL DNEL DERIVATION, AND DERMAL IRRITATION*. 2019, Available on ECHA website.
 24. ICNCM, *Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. Final report*. 1990, Program Resources, Inc., Research Triangle Park, NC (USA).
 25. WHO, *Nickel in Drinking Water*, in *Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. 2007, WHO/SDE/WSH/05.08/55.
 26. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients, in *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. 2001, National Academies Press (US)
- Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).
27. O'Rourke, M.K., et al., *Evaluations of primary metals from NHEXAS Arizona: distributions and preliminary exposures. National Human Exposure Assessment Survey*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1999. **9**(5): p. 435-45.
 28. Pennington, J.A. and J.W. Jones, *Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets*. J Am Diet Assoc, 1987. **87**(12): p. 1644-50.
 29. Thomas, K.W., E.D. Pellizzari, and M.R. Berry, *Population-based dietary intakes and tap water concentrations for selected elements in the EPA region V National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS)*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1999. **9**(5): p. 402-13.
 30. Nielsen, G.D. and M. Flyvholm, *Risks of high nickel intake with diet*. IARC Sci Publ, 1984(53): p. 333-8.
 31. Grandjean, P., G.D. Nelson, and O. Anderson, *Human nickel exposure and chemobiokinetics*, in *Nickel and the skin: immunology and toxicology*, H.E. Maibach and T. Menné, Editors. 1989, CRC Press: Boca Raton, Florida. p. 9-34.
 32. De Brouwere, K., et al., *Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects*. Sci Total Environ, 2012. **419**: p. 25-36.
 33. ATSDR, *Toxicological profile for nickel*. 2005, US Department of Health and Human Services, Public Health Service Atlanta, GA. p. 1-397.
 34. WHO, *Nickel in Drinking Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*, in *WHO/SDE/WSH/07.08/55*. 2019.
 35. Kinney, P.L., et al., *Exposures to multiple air toxics in New York City*. Environ Health Perspect, 2002. **110 Suppl 4** (Suppl 4): p. 539-46.
 36. Koutrakis, P., S.L.K. Briggs, and B.P. Leaderer, *Source apportionment of indoor aerosols in Suffolk and Onondaga counties, New York*. Environmental Science & Technology, 1992. **26**(3): p. 521-527.
 37. IPCS, *Environmental Health Criteria 108: Nickel*. 1991, World Health Organization: Geneva, Switzerland. p. 1-255.
 38. Bennett, B.G., *Environmental nickel pathways to man*. IARC Sci Publ, 1984(53): p. 487-95.
 39. Grandjean, P., *Human exposure to nickel*. IARC Sci Publ, 1984(53): p. 469-85.
 40. Aitken, R.J., et al., *AEROSOL INHALABILITY IN LOW AIR MOVEMENT ENVIRONMENTS*. Journal of Aerosol Science, 1999. **30**(5): p. 613-626.
 41. Cox, A.L., et al., *Development of an Empirical Formula for Describing Human Inhalability of Airborne Particles at Low Wind Speeds and Calm Air*. Ann Work Expo Health, 2019.

- 63(9): p. 1046-1060.
42. Vincent, J.H., *Aerosol sampling: science and practice*. Vol. xix. 1989, Chchester: John Wiley & Sons.
 43. CSR, *Appendix C2: Background Document in Support of Long-term Inhalable DNELs for Nickel Metal and Nickel Compounds*. 2019, Available on ECHA website.
 44. Dunnick, J., et al., *Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344N rats and B6C3F1 mice*. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1989. **12**(3): p. 584-594.
 45. Benson, J.M., et al., *Biochemical responses of rat and mouse lung to inhaled nickel compounds*. *Toxicology*, 1989. **57**(3): p. 255-66.
 46. Torjussen, W. and I. Andersen, *Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma, and urine in active and retired nickel workers*. *Ann Clin Lab Sci*, 1979. **9**(4): p. 289-98.
 47. Andersen, I. and K.B. Svenes, *Determination of nickel in lung specimens of thirty-nine autopsied nickel workers*. *Int Arch Occup Environ Health*, 1989. **61**(4): p. 289-95.
 48. Svenes, K.B. and I. Andersen, *Distribution of nickel in lungs from former nickel workers*. *Int Arch Occup Environ Health*, 1998. **71**(6): p. 424-8.
 49. Kollmeier, H., et al., *Increased chromium and nickel content in lung tissue and bronchial carcinoma*. *Am J Ind Med*, 1987. **11**(6): p. 659-69.
 50. Raithel, H.J., et al., *Analyses of chromium and nickel in human pulmonary tissue. Investigations in lung cancer patients and a control population under special consideration of medical expertise aspects*. *Int Arch Occup Environ Health*, 1989. **61**(8): p. 507-12.
 51. Benson, J.M., et al., *Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F1 mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate*. *Fundam Appl Toxicol*, 1995. **28**(2): p. 232-44.
 52. Fischer, T., *Occupational nickel dermatitis*, in *Nickel and the skin: immunology and toxicology*, H.I. Maibach and T. Menné, Editors. 1989, CRC Press: Boca Raton, Florida. p. 117-132.
 53. Malten, K.E., *Thoughts on irritant contact dermatitis*. *Contact Dermatitis*, 1981. **7**(5): p. 238-47.
 54. Wilkinson, T.C. and J.D. Wilkinson, *Nickel allergy and hand eczema*, in *Nickel and the skin: Immunology and toxicology*, H.I. Maibach and T. Menné, Editors. 1989, CRC Press: Boca Raton, Florida. p. 133-164.
 55. Hostýnek, J.J., et al., *Human stratum corneum penetration by nickel. In vivo study of depth distribution after occlusive application of the metal as powder*. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 2001a(212): p. 5-10.
 56. Hostýnek, J.J., et al., *Human stratum corneum adsorption of nickel salts. Investigation of depth profiles by tape stripping in vivo*. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 2001b(212): p. 11-8.
 57. Tanojo, H., et al., *In vitro permeation of nickel salts through human stratum corneum*. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 2001(212): p. 19-23.
 58. Solomons, N.W., et al., *Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel*. *J Nutr*, 1982. **112**(1): p. 39-50.
 59. Foulkes, E.C. and D.M. McMullen, *On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum*. *Toxicology*, 1986. **38**(1): p. 35-42.
 60. Sunderman Jr, F.W., et al., *Nickel absorption and kinetics in human volunteers*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1989. **191**(1): p. 5-11.
 61. Patriarca, M., T.D. Lyon, and G.S. Fell, *Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope*. *Am J Clin Nutr*, 1997. **66**(3): p. 616-21.
 62. Christensen, O.B. and V. Lagesson, *Nickel concentration of blood and urine after oral administration*. *Ann Clin Lab Sci*, 1981. **11**(2): p. 119-25.

63. Nielsen, G.D., et al., *Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity*. Toxicology and applied pharmacology, 1999. **154**(1): p. 67-75.
64. Sunderman Jr, F.W., et al., *Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride*. American journal of industrial medicine, 1988. **14**(3): p. 257-266.
65. Ambrose, A., et al., *Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs*. 1976.
66. Dutton, M.D., et al., *Gastric bioaccessibility is a conservative measure of nickel bioavailability after oral exposure: Evidence from Ni-contaminated soil, pure Ni substances and Ni alloys*. Environmental Pollution, 2021. **268**: p. 115830.
67. Ho, W. and A. Furst. *Nickel excretion by rats following a single treatment*. in *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 1973. WESTERN PHARMACOL SOC INC UCLA SCHOOL MEDICINE DEPT PHARMACOLOGY, LOS
68. Tedeschi, R.E. and F.W. Sunderman, *Nickel poisoning. V. The metabolism of nickel under normal conditions and after exposure to nickel carbonyl*. AMA Arch Ind Health, 1957. **16**(6): p. 486-8.
69. Ishimatsu, S., et al., *Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration*. Biological trace element research, 1995. **49**(1): p. 43-52.
70. Sunderman JR, F.W., et al., *Biological monitoring of nickel*. Toxicology and industrial health, 1986. **2**(1): p. 17-78.
71. Nomoto, S., *Determination and pathophysiological study of nickel in human and animals*, 3. Shinshu Igaku Zasshi, 1974. **22**(1): p. 45-51.
72. Zober, A., et al., *Nickel and chromium content of selected human organs and body fluids*. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg B, 1984. **179**(1): p. 80-95.
73. Valentine, R. and G.L. Fisher, *Pulmonary clearance of intratracheally administered $^{63}\text{Ni}^{3}\text{S}_2$ in strain A/J mice*. Environ Res, 1984. **34**(2): p. 328-34.
74. Medinsky, M.A., J.M. Benson, and C.H. Hobbs, *Lung clearance and disposition of ^{63}Ni in F344/N rats after intratracheal instillation of nickel sulfate solutions*. Environ Res, 1987. **43**(1): p. 168-78.
75. Benson, J.M., et al., *Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days*. Toxicological Sciences, 1988. **10**(1): p. 164-178.
76. Sumino, K., et al., *Heavy Metals in Normal Japanese Tissues*. Archives of Environmental Health: An International Journal, 1975. **30**(10): p. 487-494.
77. Tossavainen, A., et al., *Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies*. Br J Ind Med, 1980. **37**(3): p. 285-91.
78. IARC, *Chromium, Nickel and Welding*, in *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 1990, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
79. Akesson, B. and S. Skerfving, *Exposure in welding of high nickel alloy*. International archives of occupational and environmental health, 1985. **56**(2): p. 111-117.
80. Boysen, M., et al., *Histological Changes, Rhinoscopic Findings and Nickel Concentration in Plasma and Urine in Retired Nickel Workers*. Acta Oto-Laryngologica, 1984. **97**(1-2): p. 105-115.
81. Christensen, O.B., et al., *Nickel concentration of blood, urine and sweat after oral administration*. Contact Dermatitis, 1979. **5**(5): p. 312-6.
82. Cohn, J.R. and E.A. Emmett, *The excretion of trace metals in human sweat*. Ann Clin Lab Sci, 1978. **8**(4): p. 270-5.
83. USEPA, *Health Assessment Document for Nickel and Nickel Compounds*. 1986, United States Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment: Washington DC.

84. McNeely, M.D., et al., *Abnormal Concentrations of Nickel in Serum in Cases of Myocardial Infarction, Stroke, Burns, Hepatic Cirrhosis, and Uremia*. *Clinical Chemistry*, 1971. **17**(11): p. 1123-1128.
85. Cox, J.E., et al., *Mortality of Nickel Workers: Experience of Men Working with Metallic Nickel*. *British Journal of Industrial Medicine*, 1981. **38**(3): p. 235-239.
86. Polednak, A.P., *Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides*. *Arch Environ Health*, 1981. **36**(5): p. 235-42.
87. Enterline, P.E. and G.M. Marsh, *Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia*. *J Natl Cancer Inst*, 1982. **68**(6): p. 925-33.
88. Cragle, D.L., et al., *A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant*. *IARC Sci Publ*, 1984(53): p. 57-63.
89. Easton, D., et al., *Respiratory cancer mortality in Welsh nickel refiners: which nickel compounds are responsible?* *Advances in environmental science and technology*, 1992. **25**: p. 603-619.
90. Egedahl, R., M. Carpenter, and D. Lundell, *Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95)*. *Occupational and environmental medicine*, 2001. **58**: p. 711-715.
91. Sivulka, D.J., *Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to metallic nickel: a review*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005. **43**(2): p. 117-133.
92. Prueitt, R.L., et al., *Systematic review of the potential respiratory carcinogenicity of metallic nickel in humans*. *Crit Rev Toxicol*, 2020. **50**(7): p. 605-639.
93. Hueper, W., *Experimental studies in metal carcinogenesis. IX. Pulmonary lesions in guinea pigs and rats exposed to prolonged inhalation of powdered metallic nickel*. *Arch Pathol*, 1958. **65**: p. 600-607.
94. Hueper, W. and W. Payne, *Experimental studies in metal carcinogenesis: Chromium, nickel, iron, arsenic*. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 1962. **5**(5): p. 445-462.
95. Pott, F., et al., *Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats*. *Experimental pathology*, 1987. **32**(3): p. 129-152.
96. Ivankovic, S., et al., *Carcinogenesis of nickel alloys in the hamster following intratracheal instillation [English translation]*. Dortmund, Germany: Publication of the Bundesanstalt fur Arbeitsschutz, 1988: p. 105.
97. Driscoll, K.E., et al., *Intratracheal instillation as an exposure technique for the evaluation of respiratory tract toxicity: uses and limitations*. *Toxicol Sci*, 2000. **55**(1): p. 24-35.
98. Block, G.T. and M. Yeung, *Asthma Induced by Nickel*. *JAMA*, 1982. **247**(11): p. 1600-1602.
99. Estlander, T., et al., *Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis*. *Clin Exp Allergy*, 1993. **23**(4): p. 306-10.
100. Shirakawa, T., et al., *Hard metal asthma: cross immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel?* *Thorax*, 1990. **45**(4): p. 267-271.
101. Kilburn, K.H., et al., *Cross-shift and chronic effects of stainless-steel welding related to internal dosimetry of chromium and nickel*. *Am J Ind Med*, 1990. **17**(5): p. 607-15.
102. Sobaszek, A., et al., *Acute respiratory effects of exposure to stainless steel and mild steel welding fumes*. *J Occup Environ Med*, 2000. **42**(9): p. 923-31.
103. Sobaszek, A., et al., *Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders*. *J Occup Environ Med*, 1998. **40**(3): p. 223-9.
104. Serita, F., H. Kyono, and Y. Seki, *Pulmonary clearance and lesions in rats after a single inhalation of ultrafine metallic nickel at dose levels comparable to the threshold limit value*. *Ind Health*, 1999. **37**(4): p. 353-63.

105. Zhang, Q., et al., *Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: role of free radicals*. J Toxicol Environ Health A, 1998. **53**(6): p. 423-38.
106. Egedahl, R.D., M. Fair, and R. Homik, *Mortality among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertilizer complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-1984)*. Can J Public Health, 1993. **84**(1): p. 40-4.
107. Emmett, E.A., et al., *Allergic contact dermatitis to nickel: bioavailability from consumer products and provocation threshold*. J Am Acad Dermatol, 1988. **19**(2 Pt 1): p. 314-22.
108. Hemingway, J.D. and M.M. Molokhia, *The dissolution of metallic nickel in artificial sweat*. Contact Dermatitis, 1987. **16**(2): p. 99-105.
109. Mathur, A., *Occupational dermatitis and absorption in a metal plater*. Contact Dermatitis, 1983. **9**: p. 530.
110. Tanko, Z., T.L. Diepgen, and E. Weisshaar, *Is nickel allergy an occupational disease? Discussion of the occupational relevance of a type IV allergy to nickel (II) sulfate using case reports*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(5): p. 346-9.
111. Thyssen, J.P., T. Menné, and J.D. Johansen, *Nickel release from inexpensive jewelry and hair clasps purchased in an EU country – Are consumers sufficiently protected from nickel exposure?* Sci Total Environ, 2009. **407**(20): p. 5315-8.
112. FDA, *Biological responses to metal implants*. 2019, U.S. Food & Drug Administration, Center for Devices & Radiological Health.
113. McGregor, D.B., et al., *Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies – a report of an IARC Monographs Programme Meeting*. International Agency for Research on Cancer. Eur J Cancer, 2000. **36**(3): p. 307-13.
114. Moulin, J.J., et al., *Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers*. Cancer Causes Control, 1993. **4**(2): p. 75-81.
115. Cornell, R.G., *Mortality patterns among stainless-steel workers*. IARC Sci Publ, 1984(53): p. 65-71.
116. Svensson, B.G., et al., *Deaths and tumours among workers grinding stainless steel*. Am J Ind Med, 1989. **15**(1): p. 51-9.
117. Hansen, K.S., J.M. Lauritsen, and A. Skytthe, *Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers*. American Journal of Industrial Medicine, 1996. **30**(4): p. 373-382.
118. Jakobsson, K., Z. Mikoczy, and S. Skerfving, *Deaths and tumours among workers grinding stainless steel: a follow up*. Occup Environ Med, 1997. **54**(11): p. 825-9.
119. Gerin, M., et al., *Nickel and cancer associations from a multicancer occupation exposure case-referent study: preliminary findings*. IARC Sci Publ, 1984(53): p. 105-15.
120. Kjuus, H., et al., *A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. I. Comparison of title-based and exposure-based occupational information*. Scand J Work Environ Health, 1986. **12**(3): p. 193-202.
121. Simonato, L., et al., *A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders*. British journal of industrial medicine, 1991. **48**(3): p. 145-154.
122. Gérin, M., et al., *Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders*. Int J Epidemiol, 1993. **22 Suppl 2**: p. S22-8.
123. Becker, N., *Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow-up: 1989-1995*. J Occup Environ Med, 1999. **41**(4): p. 294-303.
124. IARC, *Welding, Molybdenum Trioxide, and Indium Tin Oxide*, in *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2017, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
125. Muhle, H., et al., *Chronic effects of intratracheally instilled nickel-containing particles in hamsters*. Advances in

- environmental science and technology, 1992. **25**: p. 467-479.
126. Cross, H., et al., *Manufacture, processing and use of stainless steel: a review of the health effects*, I.o.O. Health, Editor. 1999, Commissioned by: European Confederation of Iron and Steel Industries (EUROFER): Birmingham, UK.
 127. Andersen, A., et al., *Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers*. Occupational and environmental medicine, 1996. **53**(10): p. 708-713.
 128. Anttila, A., et al., *Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery*. International archives of occupational and environmental health, 1998. **71**(4): p. 245-250.
 129. Peto, J., et al., *Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers*. IARC Sci Publ, 1984(53): p. 37-46.
 130. Grimsrud, T.K., et al., *Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953–2000*. Journal of environmental monitoring, 2003. **5**(2): p. 190-197.
 131. Pang, D., D.C. Burges, and T. Sorahan, *Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93*. Occup Environ Med, 1996. **53**(10): p. 714-7.
 132. Roberts, R.S., et al., *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, 1989a. **5**(6): p. 975-93.
 133. Roberts, R.S., et al., *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, 1989b. **5**(6): p. 957-74.
 134. NTP, *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Subsulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. National Toxicology Program technical report series, 1996c. **453**: p. 1.
 135. Hsieh, T.H., C.P. Yu, and G. Oberdorster, *Deposition and Clearance Models of Ni Compounds in the Mouse Lung and Comparisons with the Rat Models*. Aerosol Science and Technology, 1999. **31**(5): p. 358-372.
 136. Yu, C.P., et al., *Evaluation of the human nickel retention model with workplace data*. Regul Toxicol Pharmacol, 2001. **33**(2): p. 165-72.
 137. Heim, K.E., et al., *Oral carcinogenicity study with nickel sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats*. Toxicology and applied pharmacology, 2007. **224**(2): p. 126-137.
 138. Schroeder, H.A., J.J. Balassa, and W.H. Vinton, Jr., *CHROMIUM, LEAD, CADMIUM, NICKEL AND TITANIUM IN MICE: EFFECT ON MORTALITY, TumourS AND TISSUE LEVELS*. J Nutr, 1964. **83**: p. 239-50.
 139. Schroeder, H.A., M. Mitchener, and A.P. Nason, *Life-term effects of nickel in rats: survival, tumours, interactions with trace elements and tissue levels*. J Nutr, 1974. **104**(2): p. 239-43.
 140. Oller, A.R., *Respiratory carcinogenicity assessment of soluble nickel compounds*. Environmental health perspectives, 2002. **110 Suppl 5**(Suppl 5): p. 841-844.
 141. Costa, M., *Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1991. **31**: p. 321-37.
 142. Goodman, J.E., et al., *The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung*. Critical reviews in toxicology, 2011. **41**(2): p. 142-174.
 143. Haber, L.T., et al., *Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts*. Regul Toxicol Pharmacol, 2000a. **31**(2 Pt 1): p. 210-30.
 144. Oller, A.R., M. Costa, and G. Oberdorster, *Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds*. Toxicol Appl Pharmacol, 1997. **143**(1): p. 152-66.
 145. Dunnick, J., et al., *Comparative toxicity of nickel oxide, nickel sulfate hexahydrate, and nickel subsulfide after 12 days of inhalation exposure to F344/N rats and B6C3F1 mice*. Toxicology, 1988. **50**(2): p. 145-156.
 146. Berghem, L., et al., *Fibronectin concentrations in lung*

- lavage fluid after inhalation exposure to low levels of metals.* Environ Res, 1987. **43**(1): p. 179-85.
147. Bingham, E., et al., *Responses of alveolar macrophages to metals. I. Inhalation of lead and nickel.* Archives of environmental health, 1972. **25** 6: p. 406-14.
148. Murthy, R., et al., *Enzymatic Changes in Alveolar Macrophages of Rats Exposed to Lead and Nickel by Inhalation.* International Journal of Toxicology, 1983. **2**: p. 193 – 199.
149. Goutet, M., M. Ban, and S. Binet, *Effects of nickel sulfate on pulmonary natural immunity in Wistar rats.* Toxicology, 2000. **145**(1): p. 15-26.
150. Benson, J.M., et al., *Final report for short-term inhalation study with nickel compounds.* 2002, Inhalation Toxicology Laboratory, Lovelace Research Institute. Study carried out for NiPERA: Albuquerque, NM, USA.
151. Bright, P., et al., *Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating.* Thorax, 1997. **52**(1): p. 28-32.
152. Davies, J.E., *Occupational asthma caused by nickel salts.* The Journal of the Society of Occupational Medicine, 1986. **36** 1: p. 29-31.
153. Malo, J.L., et al., *Occupational asthma caused by nickel sulfate.* J Allergy Clin Immunol, 1982. **69**(1 Pt 1): p. 55-9.
154. Malo, J.L., et al., *Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel.* Clin Allergy, 1985. **15**(2): p. 95-9.
155. McConnell, L.H., et al., *Asthma caused by nickel sensitivity.* Ann Intern Med, 1973. **78**(6): p. 888-90.
156. Novey, H.S., M. Habib, and I.D. Wells, *Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts.* J Allergy Clin Immunol, 1983. **72**(4): p. 407-12.
157. Miller, A., R. Warshaw, and J. Nezamis, *Diffusing capacity and forced vital capacity in 5,003 asbestos-exposed workers: relationships to interstitial fibrosis (ILO profusion score) and pleural thickening.* Am J Ind Med, 2013. **56**(12): p. 1383-93.
158. Schubert, H., et al., *Epidemiology of nickel allergy.* Contact Dermatitis, 1987. **16**(3): p. 122-8.
159. Lammintausta, K., K. Kalimo, and C.T. Jansén, *Experimental nickel sensitization in the guinea pig: comparison of different protocols.* Contact Dermatitis, 1985. **12**(5): p. 258-62.
160. Zissu, D., C. Cavelier, and J. De Ceaurriz, *Experimental sensitization of guinea-pigs to nickel and patch testing with metal samples.* Food Chem Toxicol, 1987. **25**(1): p. 83-5.
161. Rohold, A.E., G.D. Nielsen, and K.E. Andersen, *Nickel-sulphate-induced contact dermatitis in the guinea pig maximization test: a dose-response study.* Contact Dermatitis, 1991. **24**(1): p. 35-9.
162. Nielsen, G.D., A.E. Rohold, and K.E. Andersen, *Nickel contact sensitivity in the guinea pig. An efficient open application test method.* Acta Derm Venereol, 1992. **72**(1): p. 45-8.
163. Cavelier, C., et al., *Allergy to nickel or cobalt: tolerance to nickel and cobalt samples in man and in the guinea pig allergic or sensitized to these metals.* Contact Dermatitis, 1989. **21**(2): p. 72-8.
164. Warner, R.D., et al., *Zinc effects on nickel dermatitis in the guinea pig.* Contact Dermatitis, 1988. **19**(2): p. 98-108.
165. Diepgen, T.L., et al., *Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions.* Br J Dermatol, 2016. **174**(2): p. 319-29.
166. Heim, K. and D. Basketter, *Metal Exposure Regulations and Their Effect on Allergy Prevention*, in *Metal Allergy: From Dermatitis to Implant and Device Failure*, J.K. Chen and J.P. Thyssen, Editors. 2018, Springer International Publishing: Cham. p. 39-54.
167. Diamond, G.L., et al., *Gastrointestinal absorption of metals.* Drug Chem Toxicol, 1998. **21**(2): p. 223-51.
168. Sunderman JR, F.W. and E. Horak, *Biochemical indices of nephrotoxicity, exemplified by studies of nickel nephrotoxicity*, in *Organ-Directed Toxicity*, S. Brown and

- D. Davies, Editors. 1981, Pergamon Press: Oxford, UK. p. 55-67.
169. Sanford, W.E. and E. Nieboer, *Renal toxicity of nickel in human*, in *Nickel and Human Health: Current Perspectives*, E. Nieboer and J.O. Nriagu, Editors. 1992, Wiley & Sons Inc.: New York, NY. p. 123-134.
170. Wall, L.M. and C.D. Calnan, *Occupational nickel dermatitis in the electroforming industry*. *Contact Dermatitis*, 1980. **6**(6): p. 414-420.
171. Vyskočil, A., et al., *Biochemical Renal Changes in Workers Exposed to Soluble Nickel Compounds*. *Human & Experimental Toxicology*, 1994. **13**(4): p. 257-261.
172. Fischer, R.S.B., et al., *Evidence of nickel and other trace elements and their relationship to clinical findings in acute Mesoamerican Nephropathy: A case-control analysis*. *PLoS One*, 2020. **15**(11): p. e0240988.
173. Yin, H., et al., *Nickel induces autophagy via PI3K/AKT/mTOR and AMPK pathways in mouse kidney*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021. **223**: p. 112583.
174. Elangovan, P., et al., *Beneficial Protective Effect of Troxerutin on Nickel-Induced Renal Dysfunction in Wistar Rats*. 2018. **37**(1): p. 1-14.
175. Casey, C.E. and M.F. Robinson, *Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues*. *Br J Nutr*, 1978. **39**(3): p. 639-46.
176. Chen, C.Y. and T.H. Lin, *Nickel toxicity to human term placenta: in vitro study on lipid peroxidation*. *J Toxicol Environ Health A*, 1998. **54**(1): p. 37-47.
177. Haber, L.T., et al., *Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2000b. **31**(2 Pt 1): p. 231-41.
178. Chashschin, V.P., G.P. Artunina, and T. Norseth, *Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers*. *Science of the total environment*, 1994. **148**(2-3): p. 287-291.
179. Vaktskjold, A., et al., *The prevalence of selected pregnancy outcome risk factors in the life-style and medical history of the delivering population in north-western Russia*. *International journal of circumpolar health*, 2004. **63**(1): p. 39-60.
180. Vaktskjold, A., et al., *The Kola birth registry and perinatal mortality in Mončegorsk, Russia*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2004. **83**(1): p. 58-69.
181. Vaktskjold, A., et al., *Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers*. *Scand J Work Environ Health*, 2006. **32**(1): p. 41-50.
182. Vaktskjold, A., et al., *Small-for-gestational-age newborns of female refinery workers exposed to nickel*. *Int J Occup Med Environ Health*, 2007. **20**(4): p. 327-38.
183. Vaktskjold, A., et al., *Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers*. *International journal of environmental health research*, 2008. **18**(2): p. 99-115.
184. Vaktskjold, A., et al., *Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects*. *American journal of industrial medicine*, 2008. **51**(11): p. 825-833.
185. Nieboer, E., *Reproductive and developmental health in relation to occupational exposure to nickel in the Kola Peninsula of Russia: A feasibility study*. 1997, Final Report to Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, North Carolina, USA. Available through NiPERA Inc.
186. RTI (Research Triangle Institute), *Fertility and Reproductive Performance of the P(0) Generation: Two-Generation Reproduction and Fertility Study of Nickel Chloride Administered to CD Rats in the Drinking Water, Final Report*. 1988a, Research Triangle Institute: Research Triangle Park, NC, USA.
187. RTI (Research Triangle Institute), *Fertility and Reproductive Performance of the F(1) Generation: Two-Generation Reproduction and Fertility Study of Nickel Chloride Administered to CD Rats in the Drinking Water, Final Report*. 1988b, Research Triangle Institute: Research Triangle Park, NC, USA.

188. Saini, S., N. Nair, and M.R. Saini, *Embryotoxic and teratogenic effects of nickel in Swiss albino mice during organogenetic period*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 701439.
189. SLI, *An Oral (Gavage) 1-Generation Reproduction Study of Nickel Sulfate Hexahydrate in Rats*. 2000a, Springborn Laboratories, Inc.: Spencerville, OH, USA.
190. SLI, *An Oral (Gavage) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats with Nickel Sulfate Hexahydrate*. 2000b, Springborn Laboratories Inc.: Spencerville, OH, USA.
191. Haber, L.T., et al., *Derivation of an oral toxicity reference value for nickel*. Regul Toxicol Pharmacol, 2017. **87 Suppl 1**: p. S1-s18.
192. Veien, N.K., et al., *Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/or cobalt*. Acta Derm Venereol, 1987. **67**(4): p. 321-5.
193. Gawkrödger, D.J., et al., *Contact clinic survey of nickel-sensitive subjects*. Contact Dermatitis, 1986. **14**(3): p. 165-169.
194. Jordan, W.P., Jr. and S.E. King, *Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema*. J Am Acad Dermatol, 1979. **1**(6): p. 506-8.
195. Jensen, C.S., et al., *Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study*. Contact Dermatitis, 2003. **49**(3): p. 124-32.
196. Mislankar, M. and M.J. Zirwas, *Low-nickel diet scoring system for systemic nickel allergy*. Dermatitis, 2013. **24**(4): p. 190-5.
197. Sharma, A.D., *Low nickel diet in dermatology*. Indian J Dermatol, 2013. **58**(3): p. 240.
198. Panzani, R.C., et al., *Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results*. Int Arch Allergy Immunol, 1995. **107**(1-3): p. 251-4.
199. Santucci, B., et al., *Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element*. Contact Dermatitis, 1988. **19**(3): p. 202-5.
200. Santucci, B., et al., *Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration*. Contact Dermatitis, 1994. **30**(2): p. 97-101.
201. Sjövall, P., O.B. Christensen, and H. Möller, *Oral hyposensitization in nickel allergy*. J Am Acad Dermatol, 1987. **17**(5 Pt 1): p. 774-8.
202. Vreeburg, K.J., et al., *Induction of immunological tolerance by oral administration of nickel and chromium*. J Dent Res, 1984. **63**(2): p. 124-8.
203. van der Burg, C.K., et al., *Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. I. Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship*. Contact Dermatitis, 1986. **14**(5): p. 275-9.
204. Kerosuo, H., et al., *Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 1996. **109**(2): p. 148-154.
205. Scheper, R.J., et al. *Preliminary Results of a Multicenter Study on the Incidence of Nickel Allergy in Relationship to Previous Oral and Cutaneous Contacts*. in *Current Topics in Contact Dermatitis*. 1989. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
206. Todd, D.J. and D. Burrows, *Nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous nickel contact*. The Ulster medical journal, 1989. **58**(2): p. 168-171.
207. Van Hoogstraten, I.M., et al., *Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age*. Clin Exp Immunol, 1991a. **85**(3): p. 441-5.
208. van Hoogstraten, I.M., et al., *Effects of oral exposure to nickel or chromium on cutaneous sensitization*. Curr Probl Dermatol, 1991b. **20**: p. 237-41.
209. van Hoogstraten, I.M., et al., *Persistent immune tolerance to nickel and chromium by oral administration prior to cutaneous sensitization*. J Invest Dermatol, 1992. **99**(5): p. 608-16.

210. Van Hoogstraten, I.M., et al., *Oral induction of tolerance to nickel sensitization in mice*. *J Invest Dermatol*, 1993. **101**(1): p. 26-31.
211. Thornhill, T.C., *Properties of nickel oxide used in toxicological research: the importance of appropriate characterization*. 2000, Final Report to the Nickel Producers Environmental Research Association, Durham NC. Available through NiPERA Inc.: Durham, NC.
212. Van Vlack, L., *The oxides of nickel*. 1980, International Nickel Company Inc., Toronto, Canada: New York, NY.
213. Grimsrud, T.K., *Lung cancer among Norwegian nickel-refinery workers: Reappraisal of a classical study [English translation]*. *Nor J Epidemiol*, 2001. **11**: p. 171-176.
214. Goldberg, M., et al., *Epidemiology of respiratory cancers related to nickel mining and refining in New Caledonia (1978-1984)*. *Int J Cancer*, 1987. **40**(3): p. 300-4.
215. Goldberg, M., et al., *A seven year survey of respiratory cancers among nickel workers in New Caledonia (1978-1984)*, in *Nickel and human health: current perspectives*, E. Nieboer and J.O. Nriagu, Editors. 1992, John Wiley & Sons: New York, NY. p. 649-657.
216. Järup, L., et al., *Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel*. *Occup Environ Med*, 1998. **55**(11): p. 755-9.
217. Kjellström, T., L. Friberg, and B. Rahnster, *Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers*. *Environmental health perspectives*, 1979. **28**: p. 199-204.
218. Sorahan, T., *Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84*. *Br J Ind Med*, 1987. **44**(12): p. 803-9.
219. Sorahan, T. and J.A. Waterhouse, *Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables*. *Br J Ind Med*, 1983. **40**(3): p. 293-300.
220. Andersson, K., et al., *Mortality among cadmium and nickel-exposed workers in a Swedish battery factory*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 1984. **9**(1): p. 53-62.
221. Kasprzak, K.S., P. Gabryel, and K. Jarczewska, *Carcinogenicity of nickel(II)hydroxides and nickel(II)sulfate in Wistar rats and its relation to the in vitro dissolution rates*. *Carcinogenesis*, 1983. **4**(3): p. 275-9.
222. Sunderman, F.W., Jr., K.S. McCully, and S.M. Hopfer, *Association between erythrocytosis and renal cancers in rats following intrarenal injection of nickel compounds*. *Carcinogenesis*, 1984b. **5**(11): p. 1511-7.
223. Sunderman Jr, F.W., *Carcinogenicity of nickel compounds in animals*. IARC scientific publications, 1984a(53): p. 127.
224. Berry, J.P., et al., *In vitro electron microprobe of carcinogenic nickel compound interaction with tumour cells*. *Ann Clin Lab Sci*, 1985. **15**(2): p. 109-20.
225. Judde, J.G., et al., *Inhibition of Rat Natural Killer Cell Function by Carcinogenic Nickel Compounds: Preventive Action of Manganese²⁺*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1987. **78**(6): p. 1185-1190.
226. Pott, F., et al., *Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection*. *Advances in environmental science and technology*, 1992. **25**: p. 491-502.
227. Kawanishi, S., et al., *Oxidative DNA damage in cultured cells and rat lungs by carcinogenic nickel compounds*. *Free Radic Biol Med*, 2001. **31**(1): p. 108-16.
228. Muir, D., et al., *Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers*. *Occupational and Environmental Medicine*, 1993. **50**(5): p. 428-431.
229. Broder, I., et al., *Health status and sulfur dioxide exposure of nickel smelter workers and civic laborers*. *J Occup Med*, 1989. **31**(4): p. 347-53.
230. Sunderman, F.W., Jr., *Nasal toxicity, carcinogenicity, and olfactory uptake of metals*. *Ann Clin Lab Sci*, 2001. **31**(1): p. 3-24.
231. Muller, J., et al., *Study of Mortality of Ontario Miners 1955-*

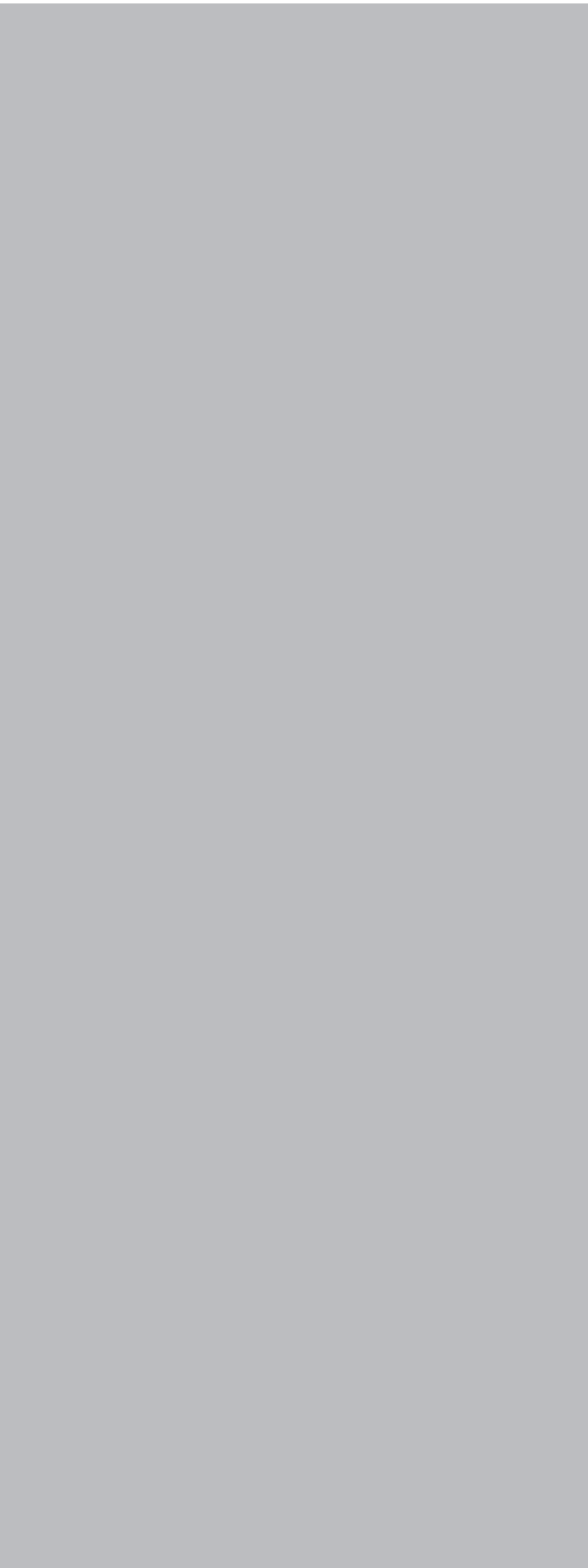
1977. *Part I*. 1983, Ontario Ministry of Labour, Ontario Workers' Compensation Board, Atomic Energy Control Board of Canada.
232. NTP, *Report on Carcinogens*. 2016, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services: Research Triangle Park, NC.
233. IARC, *Nickel and Nickel Compounds*, in *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts: A Review of Human Carcinogens*. 2012, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Lyon, France. p. 169-211.
234. ATSDR, *Toxicological Profile for Nickel*. 1998, U.S. Dept. Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
235. Duffus, J.H., *Epidemiology and the identification of metals as human carcinogens*. *Sci Prog*, 1996. **79 (Pt 4)**: p. 311-26.
236. Ottolenghi, A.D., et al., *Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats*. *J Natl Cancer Inst*, 1975. **54(5)**: p. 1165-72.
237. Benson, J.M., et al., *Comparative inhalation toxicity of nickel subsulfide to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for 12 days*. *Toxicological Sciences*, 1987. **9(2)**: p. 251-265.
238. Benson, J.M., et al., *Comparative acute toxicity of four nickel compounds to F344 rat lung*. *Fundam Appl Toxicol*, 1986. **7(2)**: p. 340-7.
239. Abbracchio, M.P., J.D. Heck, and M. Costa, *The phagocytosis and transforming activity of crystalline metal sulfide particles are related to their negative surface charge*. *Carcinogenesis*, 1982. **3(2)**: p. 175-80.
240. Costa, M. and H.H. Mollenhauer, *Carcinogenic activity of particulate nickel compounds is proportional to their cellular uptake*. *Science*, 1980a. **209(4455)**: p. 515-7.
241. Sunderman, F.W., Jr., et al., *Rapid analysis of nickel in urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry*. *Ann Clin Lab Sci*, 1986b. **16(3)**: p. 219-30.
242. Sunderman, F.W. and J.F. Kincaid, *NICKEL POISONING: II. STUDIES ON PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE EXPOSURE TO VAPORS OF NICKEL CARBONYL*. *Journal of the American Medical Association*, 1954. **155(10)**: p. 889-894.
243. Morgan, L.G., *Problems in the toxicology, diagnosis, and treatment of nickel carbonyl poisoning*, in *Nickel and human health: current perspectives*, E. Nieboer and J.O. Nriagu, Editors. 1992, John Wiley & Sons: New York, NY. p. 261-271.
244. Vuopala, U., et al., *Nickel carbonyl poisoning. Report of 25 cases*. *Ann Clin Res*, 1970. **2(3)**: p. 214-22.
245. Shi, Z.C., *Acute nickel carbonyl poisoning: a report of 179 cases*. *British journal of industrial medicine*, 1986. **43(6)**: p. 422-424.
246. Amor, A.J., *The Toxicology of the Carbonyls*. *Journal of Industrial Hygiene*, 1932. **14**.
247. Joo, F., *Changes in the molecular organization of the basement membrane after inhibition of adenosine triphosphate activity in the rat brain capillaries*. *Cytobios*, 1969. **1**: p. 289-301.
248. Sunderman, F.W., Jr., *Effect of nickel carbonyl upon hepatic concentrations of adenosine triphosphate*. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1971. **2(4)**: p. 545-51.
249. Sunderman, F.W., et al., *Nickel poisoning. IX. Carcinogenesis in rats exposed to nickel carbonyl*. *AMA Arch Ind Health*, 1959. **20(1)**: p. 36-41.
250. Sunderman, F.W. and A.J. Donnelly, *STUDIES OF NICKEL CARCINOGENESIS METASTASIZING PULMONARY Tumours IN RATS INDUCED BY THE INHALATION OF NICKEL CARBONYL*. *The American journal of pathology*, 1965. **46(6)**: p. 1027-1041.
251. Sunderman, F.W., et al., *Eye Malformations in Rats: Induction by Prenatal Exposure to Nickel Carbonyl*. *Science*, 1979. **203(4380)**: p. 550-553.
252. Sunderman, F.W., Jr., et al., *Teratogenicity and embryotoxicity of nickel carbonyl in Syrian hamsters*.

Teratog Carcinog Mutagen, 1980. **1**(2): p. 223-33.

253. OSHA, *Hazard Communication: Hazard Classification Guidance for Manufacturers, Importers, and Employers*. 2016, Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. p. 1-432.
254. ACGIH, *Documentation for nickel and inorganic compounds (CAS No. 7440-02-0), including nickel subsulfide (CAS No. 12035-72-2)*. 2001, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.

1. 略語および頭字語

ACGIH	米国産業衛生専門家会議	MoA	作用機序
ASTDR	毒性物質疾病登録庁	MSDS	製品安全データシート
BEI	生物学的暴露指標	MTD	最大耐量
CFR	米国連邦規則コード	ng	ナノグラム
CHIP	化学物質(有害性情報と包装)規制	NiO	酸化ニッケル
CLP	分類、表示および包装に関する規則	Ni ₃ S ₂	亜硫化ニッケル
cm ²	平方センチメートル	NiSO ₄	硫酸ニッケル
COSHH	健康有害物質管理法	NiSO ₄ ·6H ₂ O	硫酸ニッケル六水和物
Disulfiram	テトラエチルジスルフィド	(Fe,Ni) _{1-x} S	ニッケル-鉄磁硫鉄鉱
Dithiocarb	ジエチルジチオカルバミン酸塩	(Ni,Fe) ₉ S ₈	硫鉄ニッケル鉱
DNA	デオキシリボ核酸	NiDI	ニッケル開発協会
ECHA	欧州化学物質庁	NIOSH	労働安全衛生研究所
EEC	欧州経済共同体	NiPERA	ニッケル生産者環境研究協会
EKAs	発がん性物質等価暴露濃度	NOAEL	無毒性量
EPA	(米国)環境保護庁	NOHSC	全国労働安全衛生委員会(豪)
EU	欧州連合	NTP	国家毒性プログラム
FeSO ₄	硫酸第一鉄	NTP RoC	発がん物質に関する国家毒性プログラム報告書
FEV 1.0	一秒当たりの努力呼気量	OEL	職業性暴露限界(値)
FVC	努力性肺活量	OES	職業性暴露標準(値)
g	グラム	OSHA	労働安全衛生局(米)
GHS	世界調和システム	OSHAAct	労働安全衛生法
GSD	幾何粒径分布	PAH	多環芳香族炭化水素
H ₂ SO ₄	硫酸	PEL	許容暴露限界値
HEPA	高性能エアフィルター	PPE	個人用保護具
HSC	健康安全委員会	SCBA	自給式呼吸器
HSE	安全衛生担当役員	SMR	標準化死亡率
IARC	国際がん研究機関	STOT RE	特定標的臓器毒性繰り返し暴露
ICNCM	ヒトのニッケル発がんに関する国際委員会	STOT SE	特定標的臓器毒性単回暴露
ILO	国際労働機関	TRK	環境基準濃度
IPCS	国際化学物質安全プログラム	TVL	許容濃度(閾値)
ISO	国際標準化機構	TWA	時間加重平均値
IUPAC	国際純正応用化学連合	TWAEC	時間加重平均暴露濃度
kg	キログラム	TWAEVs	時間加重平均暴露値
L	リットル	μg	マイクログラム
LOAEL	最小毒性量	μm	ミクロン
m ³	立法メートル	μM	マイクロモル
MAK	労働衛生許容濃度	U.K.	イギリス
MEL	最大暴露限界(値)	U.S.	米国
mg	ミリグラム	WHMIS	職域危険有害性物質情報システム
MMAD	空気力学的質量中央値直径	WHO	世界保健機関
MOL	労働省	Wt%	重量%





knowledge for a brighter future

Nickel Institute

communications@nickelinstitute.org

www.nickelinstitute.org

Published 2022

.....