

## 粉状のニッケル化合物に係る特殊健康診断項目について(案)

### 1 物理化学的性質[5]

#### a 金属ニッケル

原子量：58.71、融点：1,555°C、沸点：2,837°C、比重：8.9(2°C)。水には溶けないが薄い硝酸には良く溶け、硫酸・塩酸にも溶ける。

#### b ニッケル合金

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

ニッケル含有鋼 (ステンレス鋼、例 21-6-9合金：Fe 6-69、Cr18-21、Mn 8-1、Ni 5-7、他)：同上。

#### c ニッケル酸化物および水酸化物

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

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

#### d ニッケル硫化物

二硫化ニッケル (NiS<sub>2</sub>)：水に不溶。

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

二硫化三ニッケル (Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)：水にほとんど不溶、硝酸に可溶。高温では黄銅色のβ-Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>。低温では安定なgreen β-formに転換。

#### e ニッケル塩

酢酸ニッケル (Ni(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)：ニッケルメッキ、触媒中間物等。水に可溶。エタノールに難溶。

炭酸ニッケル (NiCO<sub>3</sub>)：ニッケルメッキ、陶磁器の着色に用いる。水に難溶。酸に可溶。

塩化ニッケル (NiCl<sub>2</sub>)：ニッケルメッキ、アンモニア吸着剤。水、エタノール、水酸化アンモニウムに可溶。硝酸に難溶。

硫酸ニッケル (NiSO<sub>4</sub>)：無水体は水に可溶。エタノール、エーテルに難溶。水和物 (6水、7水) は水、エタノールに可溶。

硝酸ニッケル (Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)：ニッケルメッキ、ニッケルカドミウム電池に使用。水、エタノール、水酸化アンモニウムに可溶。

### 2 用途

ニッケル化合物の主な用途を以下に示す。[5]

#### a 金属ニッケル・ニッケル合金

純金属として、貨幣、家具、実験器具などの製造やメッキ。合金元素として、ニッケル

鋼、ステンレス鋼、耐熱鋼、磁石鋼、耐酸合金などの製造、ニッケル-カドミウム電池、水素添加物用触媒。

b ニッケル酸化物および水酸化物

ガラス・陶磁器の着色剤、アルカリ電池。

c ニッケル硫化物

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

d ニッケル塩

電解メッキ、試薬、金属表面処理剤、各種触媒原料、窯業用顔料、うわ薬。

### 3 吸収・代謝・排泄[4,7]

水溶性ニッケル化合物の吸入曝露では、肺から速やかに吸収されて血中に移行し、主要器官の大部分に分布する。排泄も速やかで、主に尿中に排泄される。糞便中への排泄は非常に少ない。水溶性ニッケル化合物の飲水経口投与では27%内外吸収されるが、食餌投与では1%以下と吸収量は非常に少ない。皮膚に付着した2価のニッケルは、皮膚の汗腺管・毛包・表皮角質層から吸収されるが、ヒトの皮膚の試験では、透過率は低く、塩化ニッケルで投与量の0.23%(非閉塞状態)から3.5%(閉塞状態)である。排泄については、吸収されたニッケルは、曝露の経路にかかわらず、ごく一部は胆汁、汗、毛髪に移行するが、大部分は尿中に排泄される。経口投与での吸収は胎盤透過性を有する。

不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入曝露では、肺内に沈着し、肺から血液の移行は遅く長時間にわたり肺に残留する。不溶性であるが体液には酸化ニッケルより溶解性を示す二硫化三ニッケルは、水溶性ニッケル化合物に類似した挙動を示すと考えられる。不溶性ニッケル化合物の経口投与吸収率は1%以下であり、大部分は糞便中への排泄と考えられる。

ニッケル化合物の細胞内取り込みは、水溶性化合物と不溶性化合物とでは取り込みのメカニズムが異なり、この差が両化合物群の毒性発現に重要な役割を果たしていると考えられる。水不溶性化合物はファゴサイト-シスによって細胞内に取り込まれ、水溶性化合物は細胞膜を通しての拡散と金属輸送システムによると考えられているが十分にはわかっていない。

## 4 人への影響

### 4.1 発がん性[1~7]

発がん性に関する疫学調査はすべてニッケル製錬工場における1960年以前のものである。これらの疫学調査においては、肺がん、鼻腔がんの発生による死亡率の増加がみられているが、個々のニッケル化合物の曝露ではなく、種々のニッケル化合物の混合曝露であ

る。

ニッケル及びニッケル化合物製造のために用いられる鉱石は次の2種類である。

(a) 硫化鉱

主に硫鉄ニッケル鉱((Ni, Fe)<sub>9</sub>S<sub>8</sub>)とニッケルを含む磁硫鉄鉱((Fe, Ni)<sub>1-x</sub>S)の混成物、他の元素としてマグネシウム、銅、コバルト、貴金属、ヒ素等を含む。

(b) ラテライトニッケル鉱

酸化鉱石とも称され、ニッケル-鉄-ケイ酸の混成物で、他の元素も含まれる。

世界のニッケル生産において鉱石使用の割合は、約80%が硫化鉱、20%がラテライトニッケル鉱であった(CEETOC, 1989)。初期における硫化鉱の製錬工程は、焼成及び焼結による高温培焼(1800~1900℃)で硫化ニッケルマットが作成された。溶融製錬は1250℃であった。作業環境はダストが舞う状態で、ダストは主に二硫化三ニッケルと酸化ニッケルの混合物であった。1963年以降ニッケルマットを作成する培焼は閉鎖系流動層培焼炉へ改良され、作業環境は劇的に変化した。また、初期のプロセスでは刺激性のガス(二酸化硫黄)や銅、コバルト等の金属の酸化物、硫化物、砒素、多核環芳香族(燃料の燃焼による)も存在していた。現在の硫化鉱を用いるニッケル製錬工場では、ニッケルマットが二硫化三ニッケルマットであり、ニッケル及びニッケル化合物またこれらの不純物の作業環境濃度は非常に低濃度である(Warner, 1984)。

発がんの疫学に関する主な知見を表1に示す。

表1. 事業所・工程別にみたニッケルの発がん性。[5]

---

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

---

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

---

高温の熔錬工程だけでなく、電解工程でも呼吸器がんの増加が報告されている。Magnusら(1982)はKristiansand精錬所の熔錬工程で、肺(SMR=360)と鼻腔(SMR=4,000)のがんが見られただけでなく、電解工程で肺(SMR=550)と鼻腔(SMR=2,700)のがんが見られたと報告している。後者の電解工程では作業者は主に水溶性ニッケルに曝露しており、しかも肺・鼻腔がんのSMRは非常に高い。Outokumpu銅/ニッケル精錬所では、全がんおよび肺がんについて発生率の増加はなかったが、鼻腔がんが期待数0.02に対し一人見られ、それは電解工程であった

(Karjalainenら 1992)。これらより、ニッケルの発がんにおける水溶性ニッケルの重要性が認識されるようになり、二硫化三ニッケルやニッケル酸化物など難溶性のニッケルを含む、全てのニッケル化合物が発がんの可能性のあるものとして取り扱うべきである、とする考え方が生まれた。しかし、Port Colborneの電解工程ではこのような発がんの増加は認められていない (Robertsら 1984)。また、Magnusら (1982) の報告の作業者はかなり工程間の移動があり、電解工程の作業者も過去に熔錬工程に従事していた可能性が高い。事実、この報告では、管理・サービスなど間接作業に分類されている作業者も、肺 (SMR=170) および鼻腔 (SMR=1,500) とも高い発がんのリスクを示していた。これまでのところ、原料に硫化物ではなく珪酸系ニッケル鉱であるラテライト鉱を用いているNew Caledonia精錬所での呼吸器がんの増加は確認されていない(Goldbergら 1987, 1994)。

---

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

---

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

---

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

---

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

---

Andersenら(1996)は、Falconbridgeニッケル精錬所で働く男子作業者のニッケル化合物曝露による肺がんおよび鼻腔がんの発症を、喫煙影響を考慮して検討した。コホートは1916～1940年

の間に働き始め、少なくとも3年以上勤務していた379人、および1946～1983年の間に働き始め、1年以上勤務していた4,385人であった。1953～1993年の追跡の間に203人の新たな肺がんが観察され (期待発症数は68であり、standardized incidence ratio (SIR)は3.0で、95%信頼区間(C.I.)は2.6～3.4)、また32人の鼻腔がんが観察された (期待発症数は1.8でSIRは18.0で、95% C.I.は12～25)。水溶性ニッケルの曝露量の増加に伴って有意に肺がんリスクが高くなった。また、ニッケル酸化物の曝露でも増加傾向が認められた (P=0.05)。また、喫煙歴のないニッケル化合物曝露者の肺がんリスクは1.1(95% C.I.は0.2～5.1)であり、喫煙歴のある曝露者のリスクは5.1(95% C.I.は1.3～20.5)であった。

---

Arenaら(1998)は、全米にある13のニッケル合金工場に1年以上働いたことのある男女労働者(31,165名)を対象(コホート)とし、1948年～1988年までの追跡期間におけるコホートの死因別死亡を(人年法で算出した)相対リスク(RR)で検討した。男子の全死因別死亡(白人および非白人)は、全米一般集団および工場近くの地域住民を対照群として比較すると有意に低かった(RR=0.8と0.96)。白人男性の呼吸器がん死亡は全米集団を対照とすると有意に高かった(RR=1.11、95% C.I. 1.3～1.18)が、地域住民を対照群とすると有意でなくなった(RR=1.00)。同様に、Arenaら(1999)は、同じコホートの女子2,877名を対象(コホート)とした再調査を行い、全米一般女子と比べて相対リスクが総死亡0.98(95% C.I. 0.92～1.6)、肺がん1.34(0.98～1.79)を報告している。しかしながら、喫煙に関する記述が曖昧であり、呼吸器がんの増加は喫煙で説明されうる可能性がある。

---

Egedahlら(2001)は、Sherritt精錬所(Canada, Albertaにある)で1954年から1978年の間に1年以上働いた男子作業員1649名を1995年末まで追跡した。このうち、高純度ニッケル鉱とニッケル金属のみに曝露したと考えられる湿式精錬工程作業員718名(延べ18,237人・年)の死亡はカナダ人一般集団と比べていずれの死因別死亡率(SMR)でも高くなかった。

---

Richard Doll を座長とする国際的な疫学者から構成されたニッケル化合物の発がん性に関する検討委員会(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man)は80ページにわたる報告書を発表した。この報告書の検討結果の概要を以下に示す。[3, 6, 7]

- 1) 一部のニッケル精錬作業員における過剰な呼吸器発がんリスクは、比較的高濃度(10mg/m<sup>3</sup>以上)の二硫化三ニッケル及び酸化ニッケルの混合曝露と関連があった。
- 2) 1930年以前のカナダの焼成工程、ウェールズ Clydash 工場の肺及び鼻腔/副鼻腔がんの過剰発生は、二硫化三ニッケルの曝露に関連する。
- 3) Clydash 及び Kristansand (ノルウェー)の肺がん及び鼻腔/副鼻腔がんの過剰発生は、酸化ニッケル(銅-ニッケル酸化物を含む)の高濃度曝露と関連する。
- 4) 二硫化三ニッケル曝露のない状況でのニッケル金属、銅を含まない酸化ニッケルの曝露は呼吸器がんのリスクを上昇させない。
- 5) ラテライト加工工程での曝露は過剰のがん発生リスクを示さない。水溶性ニッケル化合物の吸入からの呼吸器がん発生リスクは矛盾した結果をもたらした。Port Colborne (カナダオンタリオ)での水溶性ニッケル化合物に曝露された電解ニッケル作業員では呼

吸器がんのリスクの増加はなかったが、Kristansand の電解ニッケル作業員では呼吸器がんのリスクの増大があった。

- 6) ニッケル及びその化合物の曝露が肺または鼻腔がん以外のがん発生を示唆する一貫性のある、また説得力のある証拠はない。
- 7) 呼吸器がんによる死亡率増加のリスクは、1 mg Ni/m<sup>3</sup> 濃度以上の水溶性ニッケル化合物または 10 mg Ni/m<sup>3</sup> 濃度以上難溶性 (less soluble or insoluble) ニッケル曝露に関連する。

#### 4.2 遺伝子障害性 (変異原性)

遺伝子障害性に関する知見を表 2 に示す。

*In vivo* の作業員での研究では、他の化学物質の同時曝露があり、ニッケル化合物の曝露に帰することのできる明確な結果は得られていない。*in vitro* の研究では、細菌を用いた試験で一般に変異原性を示さないが、培養細胞では、高濃度で DNA 合成障害、染色体異常、SCE、形質転換等の突然変異が認められる。

DFG は、発がんのメカニズムとして、

- 1) ニッケルの触媒作用により活性酸素種を増加させ、酸化的 DNA 損傷をおこす。
- 2) 細胞増殖を誘発することによる非遺伝毒性メカニズム。
- 3) DNA 損傷修復障害。
- 4) 不溶性ニッケル粒子の過剰負荷 (particle overload effect)

とし、酸化的 DNA 損傷は細胞毒性レベルの塩化ニッケル濃度でのみ観察されているという弱い変異原性、細胞増殖と DNA 損傷修復障害のメカニズムが示されていることから、発がんメカニズムは直接の遺伝毒性ではないと推測 (probably due to mechanisms that are not directly genotoxic) している。

表 2 ニッケルによる遺伝子障害性 [5]

---

#### *in vivo* の細胞遺伝学的研究

---

鼻腔がんが見られた Outokumpu 精錬所で鼻粘膜の代替として、口腔粘膜上皮細胞の小核細胞割合を調べたが、対照群に比べ増加しておらず、作業環境中、尿、血液中のニッケル濃度との関係も見られなかった (Kiilunen ら 1997a)。

---

デンマークのステンレス鋼溶接作業員の末梢リンパ球の染色体変異、姉妹染色分体交換 (SCE)、不定期 DNA 合成を調べた研究で、呼気や尿中のクロムやニッケル濃度と血中のクロム濃度は対照群の 8 人に比べ溶接工 127 人の方が高い平均値を示したが、血中ニッケル濃度に差がなかった。また金属アーク溶接ではフェーム中に高濃度の 6 価クロムが検出された (Knudsen ら 1992)。

Gennart ら (1993) は金属粉末製造工場でクロム、ニッケル、コバルトに曝露する作業員 26 人と年齢と喫煙状態をマッチさせた事務作業対照群 25 人について、SCE と腫瘍マーカーの CEA (carcinoembryonic antigen)、TPA (tissue polypeptide antigen) を測定した。その結果、尿中

金属量は両群で有意差があり、SCEも曝露群で高かった。この工場では金属粉末への曝露が主ではあるが、製造の1段階で金属を炉で溶かすので、クロムやニッケルの酸化物に僅かに曝露する可能性があり、著者らはそれがSCE増加の原因ではないかと考えている。しかし、クロムとニッケルのどちらが関与したのかはわからず、また作業環境中の金属濃度と尿中値が与えられてはいるが、酸化物の割合はわからない。

---

これに対して Senftら (1992) は、化学工場でニッケル化合物のみに曝露している21人と間接部門から選んだ対照群の19人について、染色体異常を観察している。作業環境中のニッケルは0.05 mg/m<sup>3</sup>を明らかに越えていた。曝露ニッケル種ごとの染色体異常は難溶性のニッケル酸化物曝露群の方が多く、硫酸ニッケル群では多くなかった。ニッケル酸化物曝露作業者の染色体異常数は曝露期間と正の相関を示し、尿中のニッケル濃度と逆相関がみられた。これは尿中の排泄量の少ない者の方が体内に滞留するニッケル量が多くなるためではないかと解釈している。一方、対照群中にも染色体異常が多いことに関して、作業場外の環境にまで汚染が広がっているためと著者らは考えた。

---

US DHHS NTP Technical Report 451、453ではgreen nickel oxideと二硫化三ニッケルの吸入曝露による発がん性の試験と平行して、13週目まで曝露したB6C3F1マウスの*in vivo*小核試験を行っているが、雌雄ともいずれも小核赤血球の増加は見られなかった。

---

#### *in vitro*の染色体異常と姉妹染色分体交換

---

NishimuraとUmeda (1979) はマウスの乳房腫瘍細胞FM3Aを用い、塩化ニッケル、酢酸ニッケル、シアン化ニッケルカリ、硫化ニッケルの染色体異常誘導を調べた。その結果4種の化合物とも、蛋白、DNA、RNAの産生を阻害し、切断、ギャップ、交換、断片化などの染色体異常が観察された。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (以下、CHO細胞) を硫化ニッケルの結晶や塩化ニッケルで処理しても同様な染色体異常が観察され、特にセントロメア (着糸点) の部分の障害が多かった。硫酸ニッケルが、シリアンハムスターの胎芽細胞 (以下SHE細胞)やチャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)、ヒト培養リンパ球でSCEや染色体異常の増加 (Larramendyら 1981)、異数体形成 (Ohsima2001) を引き起こすことが観察された。*in vitro*でのSCEは、二硫化三ニッケルや塩化ニッケルでも報告されている (IPCS 1991)。

---

#### *in vitro*哺乳類細胞の形質転換

---

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

る (CostaとMollenhauer1980; RivedalとSanner 1980)。

---

#### *in vitro*変異原性

---

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

---

fluctuation assay (LaVelleとWitmer 1981) やco-mutagenesis test (Ogawaら 1987) などの特殊な系で陽性の結果が得られている。塩化ニッケルのV79チャイニーズハムスター細胞とCHO細胞のHGPRTlocusでの変異原性については報告者間で異なっていた (IPCS 1991)。AmacherとPaillet (1980) は塩化ニッケルのマウスリンパ腫細胞L51784Yのthymidine kinase (TK) locusへの影響を調べ、対照に比べ4倍までの変異コロニー数が観察された。これには量-反応関係が見られたが、これが同時に観察された染色体変異の結果であった可能性は否定できない。先に発がん吸入試験で取り上げたUS DHHSNTP Technical Report 454によると、硫酸ニッケル六水和物の500から800 µg/mLで処理したL5178Y細胞でTK locusへの変異原性はS9(-)で陽性であった。SwierengaとMcLean (1985) はラット肝上皮細胞由来のT51B細胞を用い、塩化ニッケルと二硫化三ニッケルの遺伝毒性を浮遊液や洗浄した状態で調べ、HGPRT locusでの変異を見出している。

---

#### 4.3 がん以外の呼吸器毒性

職業的にニッケル酸化物や金属ニッケルの0.04 mg/m<sup>3</sup>以上の濃度に曝露している労働者は、呼吸器疾患で死亡する確率が高い。ニッケル精錬とニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の報告がある。ニッケル粉塵やヒュームに曝露する作業には、線維症 (Zislinら 1969; JonesとWarner 1972) がある。またニッケル合金を使っている溶接工の肺浮腫の症例報告もしばしばみられるが、これらの作業では通常、窒素酸化物、オゾン、フッ素等その他の呼吸器刺激物との混合曝露であり、ニッケルのみの影響を確定するのは困難である。

#### 4.4 感作性

ニッケル化合物はアレルギー性皮膚炎を誘発する。ニッケル化合物の呼吸器感作性 (喘息) に関しては報告は20例程度と少ないが、可能性がある。

#### 4.5 生殖発生毒性[6]

ロシア大西洋岸ニッケル湿式精錬所で、主に硫酸ニッケルに0.08~0.196 mg Ni/m<sup>3</sup>の曝露している女性356名で15.9%の自然流産が女性建設作業員342名の流産率8.5%と比べて多いが、著者は重量物の持ち上げ、高温環境や飲酒喫煙等の交絡要因の情報がなく、ニッケル曝露との因果関連の確立を困難にしていると述べている。同一集団で、構造奇形の発生が16.9%と建設作業員の5.8%と比較して高いとしているが、生殖毒性と同様

の理由で因果関連の確立は困難であった。

#### 4.6 腎機能毒性[6]

382 mg/m<sup>3</sup>の高濃度金属ニッケルに90分間曝露し、13日後に呼吸窮迫症候群で死亡した作業者に、著明な急性尿細管壊死が観察されている。尿中ニッケル濃度が100 μg/Lを超える作業者では、尿中β<sub>2</sub>-ミクログロブリンの有意な増加が観察された。

(Sunderman 1993)

硫酸ニッケルと塩化ニッケル0.75 mg Ni/m<sup>3</sup>に曝露している12名の女性作業者と尿蛋白、β<sub>2</sub>-ミクログロブリン、RBP、NAGが増加し、14名の男性作業者と尿中リゾチームとNAGが増加していた。女性作業者の平均尿中ニッケル濃度は10.3 μg/g Cr、男性作業者は5 μg/g Crであった。(Sunderman and Horak 1981)

尿中ニッケル濃度は60 μg/L以下ではβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンの変化は観察されなかった。(Sanford and Nieboer 1992)

#### 4.7 その他の影響[6]

心血管系への影響、消化管への影響、血液系への影響、筋骨格系への影響、肝への影響、内分泌系への影響、神経系への影響の報告はない。

#### 4.8 職場の曝露限界値

日本産業衛生学会 1 mg/m<sup>3</sup> (2008年度に改訂案審議予定)

ACGIH 金属ニッケル 1.5 mg/m<sup>3</sup> (inhalable, A5-Not Suspected as a Human Carcinogen)

水溶性化合物 0.1 mg/m<sup>3</sup> (inhalable, A4-Not Classifiable as a Human Carcinogen)

不溶性化合物 0.2 mg/m<sup>3</sup> (inhalable, A1-Confirmed Human Carcinogen)

二硫化三ニッケル(Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) 0.1 mg/m<sup>3</sup> (inhalable, A1-Confirmed Human Carcinogen)

### 5 健診項目に関する提案

#### 一次健診

- 1) 業務の経歴の調査
- 2) 作業条件の簡易な調査
- 3) ニッケル化合物による気道および皮膚の自他覚症状の既往歴の有無の検査
- 4) 気道および皮膚の自他覚症状の有無の検査
- 5) 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

## 二次健診

- 1) 作業条件の調査
- 2) 医師が必要と認める場合は、
  - (ア) 尿中のニッケル量の測定
  - (イ) 胸部のエックス線直接撮影若しくは胸部CT撮影、喀痰の細胞診（肺がんを考慮した諸検査）
  - (ウ) 皮膚パッチテスト、皮膚の病理学的検査、血液免疫学的検査（感作性皮膚炎を考慮した諸検査）
  - (エ) 腎尿細管機能検査
  - (オ) 鼻腔の耳鼻科学的検査（鼻腔がん及び鼻腔内炎症・鼻中隔欠損を考慮した諸検査）

## 利用した2次文献

1. International Agency for Research on Cancer. Nickel and nickel compounds. IARC Monographs vol. 49. 1990, pp 257-445.
2. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 108. Nickel. WHO. 1991.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Nickel and inorganic compounds, including nickel subsulfide. Documentations of the TLVs and BEIs. CD. 2007. ACGIH. (adopted 1998)
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Nickel and its compounds (in the form of inhalable dusts/aerosols). MAK Value documentations, vol. 22. 2006. DFG. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.. KGaA, Weinheim, pp. 119-146.(completed 01.03.2001)
5. 環境省。ニッケル化合物に係る健康リスク評価について。2003/09/16。  
[http://www.env.go.jp/council/toshin/t07-h1503/mat\\_02-4.pdf](http://www.env.go.jp/council/toshin/t07-h1503/mat_02-4.pdf)
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for nickel. August 2005. USDHHS
7. 新エネルギー・産業技術総合開発機構。有害性評価書 Vo. 115。ニッケル化合物。2007年6月経済産業省化学物質審議会審査部会第30回安全評価管理小委員会審議了承。