



Nickel Institute

Sixth Floor
Avenue de Arts 14
Brussels 1210
Belgium
Telephone: + 32 2 290 3200
Fax: + 32 2 290 3220
Website: www.nickelinstitute.org



この冊子は地球環境を考え、適切に管理された森林の木材を使った紙に大豆インキを使用して印刷しています。



Nickel Producers Environmental Research Association

2605 Meridian Parkway, Suite 200
Durham, North Carolina 27713
USA
Telephone: + 1 919 544 7722
Fax: + 1 919 544 7724
Website: www.nipera.org



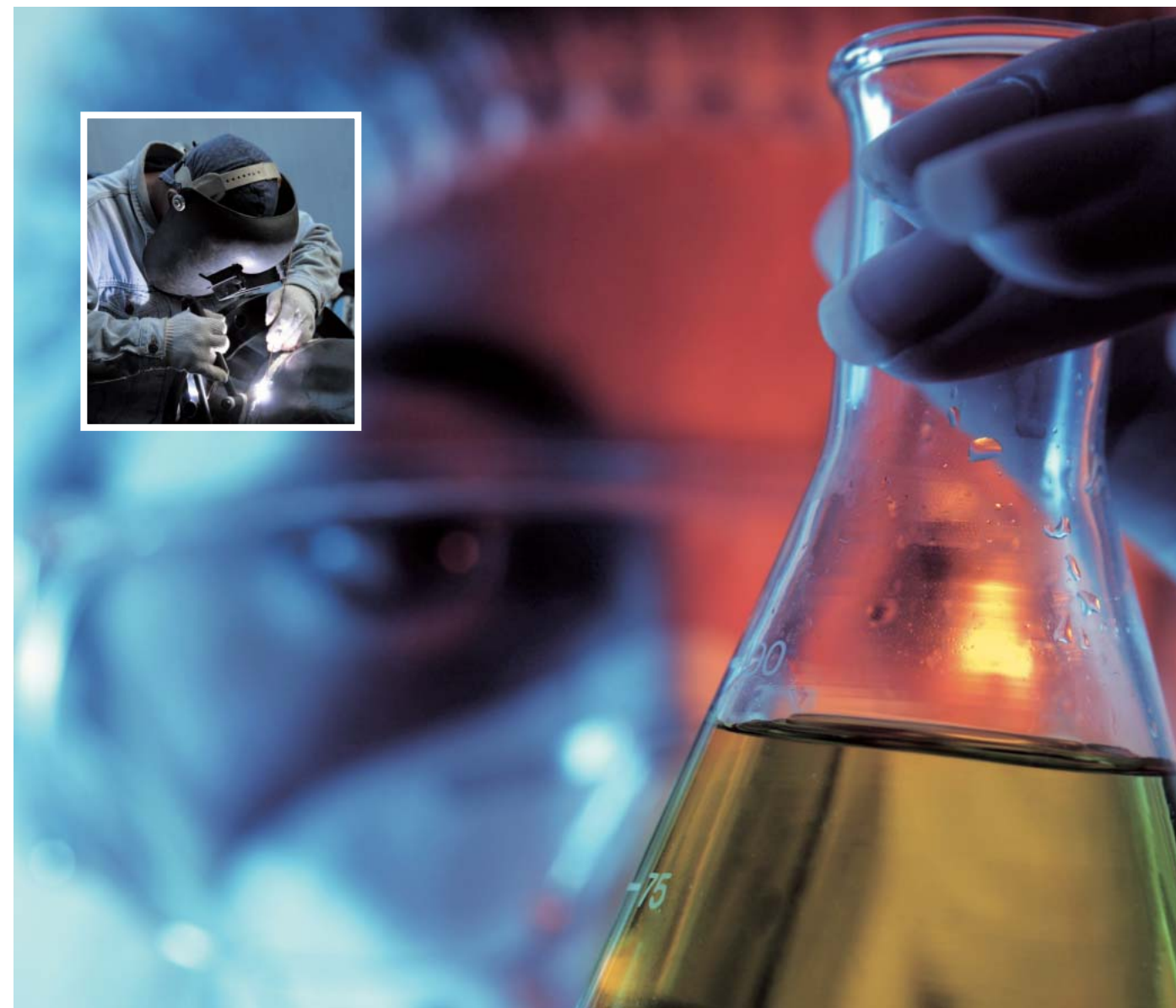
第3版 2008

職場におけるニッケルの 安全性と健康管理

第3版

金属ニッケル、ニッケル化合物及びニッケル合金を取り扱う作業者への健康管理の指針

健康管理ガイド



職場におけるニッケルの 安全性と健康管理

第3版

金属ニッケル、ニッケル化合物及びニッケル合金を
取り扱う作業者への健康管理の指針

© 2008 Nickel Institute 無断複写・複製・転載を
禁ず。著作がニッケル協会のものであることの適切な明
示もしくはニッケル協会の書面による事前の承諾があ
る時のみ、既存もしくは新たに開発される手段あるい
は媒体を用いて、本書の複製、検索システムもしくはアー
カイブへの保存、あるいは転載が可能である。

免責事項：本書で提供する内容は、本書の出版時点で
われわれに利用可能なデータと既定の科学的及び法的
基準を使用して、読者に対する一般情報の提供のため
に作成されている。本書は、しかるべき専門的な助言
を確保せずして、いかなる特定の目的あるいは用途の
ために使用もしくは依拠されるべきではない。ニッケ
ル協会とその会員、スタッフ及びコンサルタントは、
本書の正確性、完全性、あらゆる一般的なもしくは特
定の使用のための適合性について、何ら表明もしくは
保証するものではなく、また、本書に示されている情
報に関して、すべての逸脱、誤謬、脱落を含め(ただし
必ずしもこれらに限定されない) いかなる種類の義務
もしくは責任を負うものではない。本書において言及
している社名、商標、製造者もしくはそれ以外のもの
の名前によるいかなる市販製品、企業のプロセスある
いはサービスは、必ずしもニッケル協会による支持あ
るいは推奨を成し或いは示唆するものではない。

目次

1章	はじめに	5
1.1	要約	5
1.2	生産と用途	6
1.3	暴露源	6
1.4	ニッケルの薬物動態	6
1.5	ニッケル化合物の毒性の概要	7
1.5.1	金属ニッケルの毒性の概要	8
1.5.2	ニッケル合金の毒性の概要	8
1.5.3	可溶性ニッケルの毒性の概要	9
1.5.4	ニッケル酸化物の毒性の概要	10
1.5.5	ニッケル硫化物の毒性の概要	11
1.5.6	カルボニルニッケルの毒性の概要	11
1.6	作業者へのニッケル暴露のリスク評価	12
1.7	作業環境サーベイランス	14
1.8	管理対策	15
1.9	暴露制限値とリスクコミュニケーション	16
2章	生産と用途	17
2.1	ニッケル製造産業	17
2.2	ニッケル使用産業	19
3章	暴露源	20
3.1	職業性暴露	20
3.2	非職業性暴露	22
3.3	ニッケル排出	22
4章	ニッケル化合物の薬物動態	23
4.1	摂取	23
4.2	吸収	24
4.2.1	気道内沈着、吸収及び滞留	24
4.2.2	皮膚吸収	25
4.2.3	胃腸内吸収	26
4.3	分配	26
4.4	排泄	27
4.5	代謝に影響する因子	28
5章	ニッケル化合物の毒性	29
5.1	金属ニッケル	29
5.1.1	経気暴露：金属ニッケル	29
5.1.2	皮膚暴露：金属ニッケル	32
5.2	ニッケル合金	33
5.2.1	経気暴露：ニッケル合金	33
5.2.2	皮膚暴露：ニッケル合金	34
5.3	可溶性ニッケル	35
5.3.1	経気暴露：可溶性ニッケル	35
5.3.2	皮膚暴露：可溶性ニッケル	38

5.3.3	その他の暴露：可溶性ニッケル	38
5.4	ニッケル酸化物	41
5.4.1	経気暴露：ニッケル酸化物	42
5.5	ニッケル硫化物	45
5.5.1	経気暴露：ニッケル硫化物	46
5.6	カルボニルニッケル	47
5.6.1	経気暴露：カルボニルニッケル	47
6章	作業者へのニッケル暴露のリスク評価	50
6.1	リスク母集団の明確化	50
6.2	有害性の特定	51
6.3	暴露と健康状態の評価	51
6.3.1	配属前評価	52
6.3.2	定期評価	54
6.3.3	生物学的モニタリング	55
6.3.3.1	尿中のニッケル	56
6.3.3.2	血液中のニッケル	58
6.4	データの収集と管理システムの構築	59
6.5	トレーニング	59
6.6	ベンチマーク	59
7章	作業環境サーベイランス	61
7.1	作業環境モニタリング	61
7.1.1	サンプリング計画	62
7.1.2	モニタリング頻度	62
7.1.3	サンプリング装置	63
7.1.4	サンプリング技術	63
7.1.5	試料の分析	64
7.1.6	暴露濃度の計算	64
7.1.7	規制適合性の確認	65
7.1.8	従業員への通知	65
7.1.9	記録の保管	65
7.2	発がん性物質の分類	65
8章	管理対策	69
8.1	工学的管理	69
8.1.1	排気式換気法	69
8.1.2	希釈式換気法	70
8.2	職務管理	70
8.3	作業管理	70
8.4	個人用保護具	71
8.4.1	呼吸用保護具	71
8.4.1.1	呼吸用保護具の選定	72
9章	暴露制限値とリスクコミュニケーション	74
9.1	暴露限界値	74
9.1.1	オーストラリア	74
9.1.2	カナダ	75
9.1.3	欧州連合	75
9.1.3.1	英国	76

9.1.3.2	ドイツ	76
9.1.4	日本	77
9.1.5	米国	77
9.1.6	生物学的許容量	78
9.2	オーストラリア	79
9.3	カナダ	79
9.4	欧州連合	81
9.5	日本	82
9.6	米国	83
・	参考文献	85
・	付録 A 有用な情報源	108
・	付録 B 暴露濃度の計算	111
・	略語と用語解説	113
・	技術用語解説 (参考)	116
・	日本語版追補	
	日本におけるニッケル化合物の規制 (平成21年4月1日施行) について	
付録 C	厚生労働省・都道府県労働局・労働基準監督署 「ニッケル化合物ならび砒素及びその化合物に 関わる健康障害防止対策について」 (平成21年) より抜粋	123
付録 D	厚生労働省労働基準局長、基発1126001号「労働 安全衛生法施行例等の一部を改正する政令及び 労働安全衛生規則等の一部を改正する省令の施 行について」 (平成20年11月26日) より転載	140

1章 はじめに

ニッケル化合物の毒性作用に関し動物実験の結果が初めて報告されたのは1826年の事である。それ以降、ニッケルの健康と環境への影響について^{いしじる}夥しい数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様々である。ニッケルは、人体にとって有益で必須元素であるとする報告がある一方、皮膚アレルギーやある条件下で呼吸器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、今後もこのどこにも存在するニッケルという金属について調査研究すべき課題は多々ある。工業化社会におけるニッケルの重要性に^{かんが}鑑み、職業上の暴露を評価するための健康管理ガイドが求められてからすでに久しい。健康管理ガイドの初版は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。初版の上梓に際してはRadian Corporationの助力を受けた。第2版は1997年に発行された。この印刷版に続いて、オンラインでも公開され、2002年と2004年に改訂された。本改訂版は印刷第3版であり、健康問題とニッケルやその化合物を扱う作業との関連性についての最新の知見が反映されている。

本健康管理ガイドは、ニッケル、ニッケル化合物、ニッケルを含む合金等の製造に従事する作業者の健康管理責任者を対象として書かれているが、管理監督者、安全衛生管理者、産業衛生士、看護師、産業医、安全衛生委員やその他の保健医療関係者のための参考書でもある。本書の目的は、(1)潜在的な健康障害と様々な形態のニッケルへの暴露との関連性について読者に知見を与える事と、(2)職場におけるニッケル含有物質の安全な取り扱い

方法を教示する事である。他の科学技術文献と同じように、本書の内容は現時点での最新情報を反映したものであるが、新しい知見が得られればこれに基づく改訂が必要と考えている。

本書の主眼点は、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検討する事にある。したがって、暴露の影響に関する評価は主として、疫学的・臨床的調査研究に基づいて行われている。大部分の評価は定性的ではあるが、ニッケル工場作業者について報告されている証拠症例が評価全体の中で重要である事を示している。健康影響とニッケル化合物を扱う作業との関連性については特定のニッケル種に焦点を絞って論述した。有機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、カルボニルニッケルは例外であり、この化合物の急性毒性作用について簡単に説明した。また、ニッケル化合物の「溶解性」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。

本書の構成は、ガイドの要約、生産と用途、暴露源、ニッケル薬物動態、毒性、健康調査、暴露濃度と作業環境モニタリング、管理対策、リスクコミュニケーションから成り、さらに参考資料が付録として添付されている。

1.1 要約

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、酸化鉱物及び珪酸塩鉱物として存在する。どこにもある元素であるために、ヒトは様々な濃度のニッケルに常に^あ晒されている事になる。ニッケルによる「暴露ゼロ」はあり得ない事であり、望ましい事でもない。ニッケルは、ある種の微生物や動植物に必須な元素である事が分かっている

が、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。その強度、耐食性、高延性、良好な熱伝導性、導電性、磁気特性、触媒特性等の有益な性質のため、ニッケルやその合金は価値の高い材料となっている。特にステンレス鋼は衛生的であるため貴重な材料である。他の材料で代替できないニッケル合金は不可欠な材料となる用途も多い。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

ニッケルは様々な形で極めて多くの用途に用いられている。ニッケルの世界年間生産量は近年、130万トンを上回っている。一次ニッケル製品はニッケル含有量によりクラス とクラス に大別される。ニッケル含有量はクラス ではほとんど100%、クラス では製品により様々で広い範囲にわたっている。

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。合金の中で最も重要なものはステンレス鋼である。その他の用途としては電気めっき、鋳物、触媒、電池、硬貨等がある。ニッケルの最終用途は輸送機器、電子機器装置、化成品、建設材料、石油精製用機器、航空宇宙機器、耐久消費財、ペイント、セラミック等と枚挙にいとまが無い。このような用途からみて、ニッケルは工業化社会にとって不可欠な金属である事が明白である。

1.3 暴露源

ニッケルの様々な用途を考えるとニッケル、ニッケル化合物、ニッケル合金への暴露の可能性は多様

で多岐にわたっているが、労働環境において毒物学的に重要な主要暴露経路は、吸入と皮膚接触（暴露程度は比較的小さい）の2経路である。

ニッケルの製造（採鉱、粉碎、選鉱、製錬、転炉、湿式冶金工程、精製等）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、暴露形態は処理鉱石の種類と中間品、ニッケルの製造法により異なっている。通常、やや可溶性のニッケルと比較的不溶性のニッケルがニッケル製造産業における暴露物質である。ニッケル製造工程中、可溶性ニッケル化合物は湿式冶金工程の方に多く存在しやすい。ニッケル使用産業における暴露物質は製造する製品により異なるが、可溶性ニッケルと難溶性ニッケルの双方を含む。

過去には、ある特定の製造プロセスでは作業環境中のニッケル濃度は非常に高かった（10mg Ni/m³以上）と思われ、Ni₃S₂焙焼（マツ焙焼）工程における暴露濃度は推定100mg Ni/m³以上の高濃度であったと考えられている。1960年以降、暴露濃度は大きく低下しており、現在の暴露濃度測定値の平均は通常1mg Ni/m³以下となっている。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もニッケル製造産業よりかなり低く、通常推定平均値は1mg Ni/m³をはるかに下回っている。

1.4 ニッケルの薬物動態

ニッケルは主として、吸入と経口摂取の二つの経路から体内に取り込まれるが、ほとんどの人にとって食物がニッケルの主要摂取源である。最近の調査によると、ニッケルの経口摂取量は平均約0.16mg Ni/日である。飲料水中のニッケル濃度は平均<0.001~0.01mg Ni/l、環境大気中のニッケル濃度は平均1~60ng Ni/m³と低いのが普通である。他

の暴露源としては、ニッケル含有装身具との接触、医療器具、タバコの煙等がある。

職業性暴露を受ける人の総ニッケル摂取量は一般住民に比べて多いと思われる。作業者の主要ニッケル摂取源が食物起源か職業性暴露かは、様々な因子により決まる。これらの因子としては、暴露される粒子の空気力学的粒子径、つまり粒子の被吸入性、吸入される粒子のニッケル含有量、作業者の1分間換気量、呼吸方法（鼻呼吸または鼻口呼吸）、防じんマスク等の保護具の使用、個人の衛生習慣、作業形態等がある。

作業現場における経気暴露は毒性学上最大のニッケルの暴露経路である。次に重要な経路は経皮暴露である。ニッケル粒子の呼吸気道内における沈着、吸収、残留は上記の色々な摂取因子に左右される。ニッケル粒子はすべて吸入されるわけではない。ヒトが吸入する粒子は空気力学的径が30μm以上の粒子の場合、その約半分に過ぎない。しかも、吸入率は空気力学的径が100~200μmの粒子の場合、大幅に低下すると考えられている。また、吸入粒子の中でも空気力学的径が10μm以上の粒子で肺の下部に沈着する粒子はそのごく一部に過ぎず、この部位に沈着する粒子はほとんどが粒径4μm以下の粒子に限られている。

粒子の沈着量、溶解性、表面積等の因子は肺内沈着粒子の挙動に影響し、ニッケル化合物は粒径が小さくなるほど、また溶解性が高いほど肺から血流へ急速に吸収、排泄される。ニッケル含有粒子の肺内残留時間は毒性作用の重要な因子と考えられている。

皮膚吸収に関し2価のニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も速く浸透する事が分かっている。しかし、汗腺管と毛包の表面積は小さいので、ニッケルの皮膚浸透は主として、表皮角質層におけるニッケルの

拡散速度で決まる事になる。ニッケル含有製品から皮膚に浸透する実際のニッケル量については何も分かっていないが、ヒトの皮膚実験では浸透率は低く、塩化ニッケルでは投与量の0.23%（開放状態）から3.5%（非開放状態）であった。ニッケル溶液に対し報告されているニッケルの浸透速度には化学種により著しい差があり、塩化ニッケル液は硫酸ニッケル液の約50倍の速さで皮膚を浸透すると報告されている。

ヒトの組織剖検によりニッケル濃度は肺、甲状腺及び副腎腺で最も高く、ついで、腎臓、肝臓、心臓、脾臓、その他臓器と低くなっている事が分かっている。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。

1.5 ニッケル化合物の毒性の概要

ニッケルの毒作用は薬物動態と同様にニッケル化合物の物理的・化学的性質、暴露濃度、暴露経路等の諸因子の影響を受ける。ニッケルに関係する影響として腎臓、生殖器官等への影響が多々報告されているが、ヒトについて指摘されているのは主として呼吸器と皮膚への影響である。したがって、労働環境において毒性学上重要な暴露経路は主として経気と皮膚接触である。

ほとんどの労働環境では、カルボニルニッケル以外では、各種ニッケルの潜在的な慢性毒作用の方が、急性毒作用より重大関心事であると思われる。ある種のニッケル化合物の長期暴露と肺がんや副鼻腔がんの発生率の上昇とは関係がある。この関連性を裏付ける証拠は、あるニッケル精製工場の作業員についての調査研究から得られている。全体とし

て、これらの作業者は今日の作業環境よりはるかに高い濃度のニッケルに暴露されていた上、砒素化合物や多環芳香族炭化水素(PAH)、硫酸ミストなど種々の潜在的発がん性物質にも暴露されていた。このような同時複合暴露の場合には、得られたデータの因果関係の解析は困難となる。しかしながら、動物実験データは個々のニッケル化合物の潜在発がん性の解析に役立つものである。以下に、各種ニッケル化合物の暴露における経気と皮膚接触の影響について述べる。

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、ウラン濃縮での遮蔽材の製造等)に従事している4万人以上の労働者の疫学的研究調査によるものである。これらの労働者について、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事による発がんリスクの証拠の有無が調査されたが、調査結果ではこれらの労働者については、ニッケルによる呼吸器がんへのリスクの上昇は全く検出されなかった。一般に、発がん性に関する動物実験データはヒトのデータと概ね一致する。金属ニッケル粉の動物への吸入についての最新のOECDガイドラインに準拠した試験では、発がん性は見られなかった。しかしながら、0.1mg Ni/m³以上の濃度では慢性呼吸毒性が見られている。

金属ニッケルの短期暴露と呼吸器への影響に関するデータは極めて限られている。ニッケルをアーク溶射していた男性が事故死したという事例が1件報告されている。しかしながら、報告されている総ニッケル暴露濃度が極めて高かった(382mg Ni/m³)

ので、この事故死と金属ニッケルとの関連性には疑問が残る。いずれにしても、微粉及び超微粉の吸入をできるだけ抑えるような注意は必要である。

総体的に、非悪性呼吸器疾患への金属ニッケルの潜在的役割に関して、動物やヒトでのデータは混在したイメージを与える。ヒトでは喘息や肺線維症についてのいくつかの症例が報告されており、動物では炎症性が見られている。しかしながら、文献では、過去に金属ニッケルへ暴露された人でも、このような症状から死亡率は増加していない事が示されている。この点については更なる調査が必要であろう。

ニッケルを含む製品から溶出したニッケルイオンが皮膚の露出部位に接触すると、ニッケルに対する皮膚感作が起こる事がある。ニッケルに感作している作業者が、職場で長期間金属ニッケルに直接接触すると皮膚アレルギー(アレルギー性接触皮膚炎)を起こす事がある。しかしながら、ニッケル皮膚炎は職場以外での暴露で引き起こされる事が多い。

1.5.2 ニッケル合金の毒性の概要

ニッケルを含有する合金は、それぞれ、各合金構成成分の単独の性質とは異なる物理化学的、生物学的性質を持つユニークな物質である。したがって、ニッケル合金の潜在毒性(発がん性も含む)は、金属ニッケルあるいは別系列のニッケル合金の潜在毒性とは別々に考慮されねばならない。

金属ニッケル及びニッケル酸化物が共存せず純粋にニッケル合金のみに暴露された労働者の調査例は無いが、ステンレス及びニッケル合金工場での労働者(多分ニッケル合金への暴露は低いであろう)の調査では、ニッケルに起因する発がんリスク増大は無いと示唆されている。動物におけるニッケル合

金への暴露による気管内調査でも発がんリスクが無い事が示されている。これらの結果をまとめれば、ニッケル合金は呼吸器へ発がん性物質としては作用しないといえる。これは、多くの合金が耐食性に優れているため、標的組織への金属イオンの放出が少ないためであろう。

発がん性以外の呼吸器管への影響については、決定的な動物実験データは無く、ヒトの調査結果では非悪性気管疾患による死亡率の増加は立証されていない。

合金は耐久性と耐食性の要求に応えるために特別に調合されるため、合金は基本的に水には不溶である。しかし、酸等の他の化学物質との共存により腐食する事がある。特に皮膚への暴露で重要なのは、各合金の汗への溶解の可能性である。ニッケル合金が職場でアレルギー反応を引き起こす可能性は、その合金の汗への溶解性と作業者の直接皮膚接触の時間による。溶解量が0.5µg/cm²/週以下の合金は感作化された作業者が長時間直接接触しても安全であると考えられている。0.5µg/cm²/週以上のニッケルを溶出する合金はそれ自身が有害ともいえないが、皮膚に長時間直接接触しない場合、あるいは十分な防護衣を着用すれば安全である。

1.5.3 可溶性ニッケルの毒性の概要

欧州の今世紀に入ってからの10年間の規制導入の結果、可溶性ニッケル化合物は、ヒトに対して経気発がん性物質に分類された。しかしながら、可溶性ニッケルがヒトの発がんにおよぼす詳細な役割は定かでない。疫学的調査結果では、ニッケル精錬工場1mg Ni/m³以上の可溶性ニッケルに暴露さ

れると呼吸器がんのリスクが高まると示唆されている。一方、最近のいくつかの研究では、このレベルよりは若干低い(約0.5mg Ni/m³)濃度の可溶性ニッケルに暴露されても呼吸器がんが増加すると言及されている。

十分に管理された動物試験では、環境濃度2~6mg Ni/m³の可溶性ニッケルに暴露されたラットとマウスには発がんの徴候が皆無であった。しかしながら、0.1mg Ni/m³を超える作業場相当濃度では、慢性呼吸器毒性が観察されている。可溶性ニッケルへの暴露による呼吸器毒性は、難溶性ニッケル化合物あるいは精錬工場で吸引される他の発がん性物質による腫瘍の発生を促進していたのかもしれない。この考えは、可溶性ニッケル化合物から溶け出すニッケルイオンは細胞組織に取り込まれ難く、肺から素早く排出されるので標的細胞核に達しないという作用機序の情報と一致する。

ヒトの非悪性呼吸器疾患に関しては、可溶性ニッケル塩による喘息(それほど多くはない)の症例がある事から、他のニッケル物質によるものではなくて可溶性ニッケルによるものと示唆されている。この症例は少数であるが、主として電気めっきや触媒製造産業で報告されている。しかしながら、これらの症例においては可溶性ニッケルのみへの暴露が言及され、他の要因(クロムやコバルト及び低pHのめっき液への暴露)が考慮されていない場合が多い。

喘息以外で、作業者の可溶性ニッケル暴露の非発がん性呼吸器疾患への影響で報告されているのは肺線維症のみである。可溶性ニッケルが肺線維症を引き起こすかもしれない事は、ニッケル精錬工場の作業者の胸部X線検査で僅かに異常性が検出された事による。胸部エックス線検査での不規則な陰影(ILO¹ ≥ 1/0)と可溶性ニッケルや硫化ニッケル及び多分に金属ニッケルへの蓄積された暴露と

の関係が報告されている。肺線維症の臨床診断へのこの結果の重要性はまだ定まっていない。

歴史的に、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事が示されている。例えば、過去のめっき業界ではニッケル皮膚炎は珍しくなかった。しかしながら、ここ数十年での産業界及び個人の衛生管理の向上によって、電気めっきなどの作業環境においてのニッケル感作の問題はごく稀になってきた。

1 International Labour Organization (ILO)の胸部X線の判定基準

1.5.4 ニッケル酸化物の毒性の概要

前述した各種ニッケルの種類と同様、ニッケル酸化物の職域暴露の健康への影響で重要なのは呼吸器がんである。ヒトや動物に対して発がん性が無いと考えられる金属ニッケルや、発がん性がヒトと動物に対して正反対と見られる可溶性ニッケルとは異なり、ある種のニッケル酸化物の発がん性についての証拠は、より明確である。しかしながら、発がん作用を誘発するニッケル酸化物の形態については、まだ不明確である。ニッケル酸化物は多くの主要な産業部所に存在するが、疫学的調査ではそれら全ての部所での呼吸器がんとの関連は得られていない。実際、過剰な呼吸器がんの発生はある精錬所のみで見られた。ここでは、硫化鉍を精錬して酸化ニッケルを製造しており、環境濃度は比較的高かった(> 5mg Ni/m³)。この工場の各プロセスでNi-Cu酸化物も生成されていたと推定される。対照的に、銅が共存しないラテライト鉍の精錬工場やその他ニッケル使用産業では、低い濃度(< 2mg Ni/m³)では

あるが呼吸器がんリスクには影響が無い事が観察されている。

高温で焼成された酸化ニッケルのラットやマウスでの2年間にわたる吸入試験では、若干の発がん性がラットで見られた。腹腔内テストでは、Ni-Cu酸化物を注入した場所での腫瘍発生程度は亜硫化ニッケルの場合と同等と見られる。しかしながら、腫瘍発生潜在力について、ニッケル酸化物のブラック(低温焼成)とグリーン(高温焼成)の差異を示す十分な証拠は挙がっていない。

*in vitro*での遺伝毒性や発がん性については、単一の物理特性だけではニッケル酸化物を区別できない。発がん性に関する一般的な物理特性としては、粒子径が小さく(≤ 5μm)比表面積が大きい事、金属あるいは不純物、または3価ニッケル(Ni(III))の存在、活性酸素を生じる力等が関係すると思われる。食作用も発がんの条件に必要なが十分ではない。生物学的液体への溶解性は標的組織(細胞核等)にどれだけのニッケルが運ばれるかに関わってくる。

非悪性呼吸器疾患に関しては、ニッケル酸化物は呼吸器への感作性は無いと思われる。ニッケルやニッケル合金及びステンレス製造の労働者についての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。稀なケースとして、非悪性呼吸器疾患へのリスクが増加したウェールズの精錬工場の例がある。ここでの作業者は高粉塵の作業場で高濃度のニッケル(> 10mg Ni/m³)に暴露されていた。1930年代には、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。ニッケル労働者についての肺X線検査による二つの調査結果では、酸化ニッケルのダストには重大な線維化反応を生じる証拠は見られなかった。

ニッケル酸化物の皮膚接触はニッケル作業者にとって問題は無いとされている。皮膚への影響については直接得られるデータは無いが、ニッケル酸化物は水には難溶性であり、皮膚へのニッケル吸収はほとんど無いと考えられる。

1.5.5 ニッケル硫化物の毒性の概要

本書で検討する全てのニッケル種のうち、亜硫化ニッケルは呼吸器がんとの因果関係が最もよく確認されている物質である。ヒトに関するデータは、「呼吸器がんは主として、濃度10mg Ni/m³を上回る難溶性ニッケル(ニッケルの硫化物を含む)への暴露と関連性がある」事を示唆している。動物実験のデータは亜硫化ニッケルの発がん性を明白に示している。

他のニッケル化合物と比し、亜硫化ニッケルは、がん発生のプロセスに必要な遺伝的変化を含めて最も影響が大きい物質である。生体内では、亜硫化ニッケルは呼吸器上皮にすぐに取り込まれて溶解し、対象部分の細胞核に効率よく2価のニッケルを供給すると思われる。さらに、亜硫化ニッケルは生体液には比較的溶解性が高く、2価のニッケルイオンを放出して、結果として、細胞毒性を増し炎症を引き起こす。亜硫化ニッケルあるいは他の発がん性物質(可溶性ニッケルの項で述べたように)による慢性の細胞毒性と炎症は腫瘍の生成を促進させる可能性がある。

作業者のニッケル硫化物への暴露での非悪性呼吸器疾患の影響事例は色々である。カナダの焼結工場では、非悪性呼吸器疾患による死亡率の変化は無いが、ウェールズでは見られた。この結果を生じたと思われる高粉塵状況が改善された事により、ウェールズでは1930年台には呼吸器疾患へのリス

クは解消された。ノルウェーの精錬工場での最近の調査では、ニッケル硫化物と可溶性ニッケルに長期間暴露した作業者には、肺線維症のリスクが高まっている事が見出された。線維症の臨床診断結果の重要性の評価はまだ定まっていない。

作業者のニッケル硫化物への皮膚接触に関連したデータは無い。同様に、動物テストも行われていない。

1.5.6 カルボニルニッケルの毒性の概要

カルボニルニッケルはヒトに対して極めて毒性が強い物質である。これはヒトに関するデータで明確に示されている。カルボニルニッケルの急性毒性に関する動物データとヒトのデータとは一致している。

カルボニルニッケルの発がん性の潜在的能力は、ヒトと動物のデータのいずれからも評価できない。動物を用いた長期発がん試験が毒性の最大耐量(MTD)を上回らない投与量でさらに実施されない限り、カルボニルニッケルの発がん性についてのデータベースは欠落したままである。しかし、そのような研究は純学問的な関心事に過ぎないかもしれない。実際のカルボニルニッケル製造現場では急性毒性防止対策として、工学的管理と暴露の厳格なモニタリングが行われているので、カルボニルニッケルへの暴露の可能性が無いからである。

通常はカルボニルニッケルの暴露は他のニッケル化合物の暴露と複合している。カルボニルニッケルへの短期暴露には、尿中ニッケル濃度が健康影響と処置の必要性を予知する健康指導値として使われている。暴露から最初の3日間については、急性毒性の臨床的重篤度と尿中ニッケル濃度との間にかなり高い相関性が下記の通り確定されている。

症状	18時間尿試料 ($\mu\text{g Ni/l}$)
軽度	60 ~ 100
中等度	100 ~ 500
重度	> 500

これらの濃度値は、尿中ニッケル濃度が他のニッケル化合物への暴露によって影響を受けない場合にのみ有効である。

カルボニルニッケル精錬工場での経験では、短期暴露による臨床的重篤度を判断するのに、暴露してから最初の12時間の初期の尿サンプルでのニッケル濃度が相関する事が示されている。暴露してから8時間後の尿中ニッケル量も重篤度の判定とキレート療法が必要かどうかを判断する基準として有効であろう。

1.6 作業員へのニッケル暴露のリスク評価

職域での前述に分類したような健康リスクを評価するには、まず、データを集める事から始めなければならない。これには、作業環境での暴露のモニタリング(次章以下に詳細に述べる)のみならず、最終のゴールとして作業員の健康を守る事と、作業環境でのリスク全体を低減する事を念頭に置いた作業員個々の健康状態の評価が含まれる。定期的に作業員をモニターするだけでは十分ではなく、疫学的調査に有用で、結果としてリスク評価に有効なデータを体系的に収集できるようなプログラムを運用せねばならない。ある国では健康監視のプログラムは義務となっている。このような場合には、会社で作成した監視プログラムは自治体や国のガイドラインに沿ったものでなければならない。一貫したデータの収集やそれを保管するシステムや組織を作るには、十分な計画と適正な人員の配置が要求される。リスク評価の

一般的な方法は次の通りである。

- ・ リスクの母集団の決定
- ・ 危険種類の特定
- ・ 暴露と健康への影響の評価
- ・ データ収集とその管理システムの構築
- ・ 訓練とベンチマーキング

リスク評価のために、可能な限り、ニッケル業界に雇用されている全作業員の記録は保管する必要がある。これには生産工場の作業員ばかりでなく、事務職やその他のサポートスタッフも含まれる。下請け業者や臨時工あるいは工場で長期間の保守作業に雇われている作業員も考慮すべきである。彼らには、高濃度の暴露を受ける可能性があるからである。会社は作業員に各々の識別票を用意しなければならない。

リスク管理のために、作業環境における可能性のある全ての有害物質を特定して、それらをモニターして暴露をコントロールする事もまた重要である。工場で存在する全てのニッケルの種類を特定して、原材料、製品、副産品及び中間製品の完全なリストを作成しなければならない。これらのモニタリングにおいては、通常の作業時ばかりでなく、短期間の高濃度暴露(例えば、メンテナンス作業中等)も考慮しなければならない。さらに、全ての作業内容と使用する装置(局所排気装置や呼吸器等を含む)、プロセスの変更やフィード材料の変更を記録に残しておく必要がある。これらは、作業員の雇用前及び雇用中の就業記録の補完とすべきである。

暴露に関しては二通りのデータが求められる。一つは作業環境(例: 作業場の空気)に関してで、もう一つは作業員個人(健康サーベイランス)に関してである。リスク評価に役立たせるには、両方が

リンクされなければならない。健康サーベイランスはその個人の雇用前、雇用中そして離職時の健康状態を評価するのに用いられる。時にはそれは定年後にも用いられる。作業の健康への影響を評価するには、かなりの臨床技能と判断能力が要求されるので、十分に訓練を受けた人に診察させる事が肝要である。診察は、作業員個人の権利に対し、そうしなければならないのと同様に、検査方法の侵襲性、感度及び正確性等も慎重に考慮されなければならない。雇用や職場での配置においての差別を禁止している法律や記録保管を義務づけている法令に従わなければならない。健康に関するデータや記録は特に厳重に品質管理されなければならない。

健康サーベイランスプログラムを構築するにあたっては、理想的には次の項目を考慮すべきである。

- ・ 配属前評価
特に重要なのはニッケルとその化合物によって影響を受ける可能性のある臓器(呼吸器管や皮膚、さらには生殖器官や腎臓)の状況を把握しておく事である。必ずしも限定されるものではないが、配属前評価には通常、基礎健康データ、既往症や職域暴露の詳細経過、喘息を含む現在及び過去のアレルギー歴(特にニッケルに関して)、個人的な習慣(喫煙等)や趣味の特定、理学検査結果(胸部X線やその他の肺検査を含む)、呼吸保護具の着用適性等が含まれる。
- ・ 定期評価
これには上記項目の更新やさらに広範囲の検査結果等がある。法律で頻度が規定されていないければ、肺機能の検査や胸部X線検査は5年ごとで良い。年齢、喫煙状況及び作業内容(暴露の性質とレベル)によっては、より頻りに胸部X線

検査を行う事も推奨される。

皮膚パッチテスト(貼付試験)は通常採用時の健康診断としては推奨できない。パッチテストによって求職者を感じさせる恐れがあるからである。しかし、特殊な事情があれば、臨床診断のために正当な検査として認められる。パッチテストの実施者は検査法に精通した経験者に限定すべきである。

多くの産業労働健康サーベイランスプログラムでは、体外暴露と体内暴露(マーカーで測る)及びその影響の相関を確立するために、作業員は体液の暴露マーカーでモニターされる場合がある。しかし、ニッケルについての生物学的モニタリングは、その限界を十分に認識した上で実施すべきである。暴露マーカーとしての、尿、血中、組織あるいは体液中のニッケル値(カルボニルニッケルを除く)は、健康リスクを予測するものとは証明されていない。生物学的モニタリングは生体内の溶解ニッケルの量を示すだけで真の身体負荷量を表すものではないので、潜在的な健康影響の初期警告方法としての、その有用性には疑問がある。健康への影響は器管ごとに異なり、長期的で、しかも累積的であるからである。

生物学的モニタリングプログラムを実施するのであれば、それは作業環境モニタリングと産業衛生プログラムにまで拡大すべきであり、それだけのプログラムであってはならない。前述の制約を考慮しても、生物学的モニタリングに意味がある場合もあるが、それは暴露物質が可溶性ニッケル化合物、あるいは微粒ニッケル粉またはカルボニルニッケル等の場合に限定される。暴露物質がかなり大きな不溶性ニッケル化合物であったり、混合暴露の場合にはあまり有効ではない。もし生物学的モニタリングがなされるのであれば、血清サンプルよりは採取が容易な尿サンプルが一般に選ばれる。

いかなる健康サーベイランスも有資格者の専門家の監督の下で実施される事が望ましい。しかし、適正なデータ収集システムが一旦できてしまえば、エキスパートでなくても、適当な訓練によって、日常ベースのデータ収集に当たる事ができる。

最後に、実施しているサーベイランスプログラムがきちんと機能しているかを評価すべきである。これによって結果として、健全なデータベース管理システムの確立、不足データの補完そして将来の評価ができるゴールの設定がなされる事になる。

1.7 作業環境サーベイランス

作業者の健康保護プログラムの一環として、作業環境内の暴露状態の全体像を熟知する事が重要である。作業環境サーベイランスには職域暴露許容濃度に関する適用法規制を理解し、実際の暴露量と規制値を対比できる作業環境モニタリングプログラムを実行する必要がある。事業者はニッケルとニッケル化合物に関する許容濃度等の最新の勧告値と規制値を常に把握し、作業現場の暴露量が規制値に確実に適合するようにしなければならない。

作業環境モニタリングプログラムの実施項目は下記の通りである。

- ・ 試料採取計画の策定
- ・ 試料採取装置・用品の準備
- ・ 装置の較正
- ・ 試料の採取
- ・ 試料の分析
- ・ 暴露濃度の計算
- ・ 規制適合性の確認
- ・ 結果の従業員への通知
- ・ 文書化と記録の保管

上記の各項目に関する特定必要事項は国により異なるので、事業者は関係政府機関に助言を求めると共に、モニタリング手順作成のために関連法令を参照されたい。作業環境モニタリングはそれ自体が目的ではなく、リスクアセスメントとリスクマネージメントの包括的プログラムの一環と考えるべきである。作業環境モニタリングの結果を評価し、試料採取法や作業環境を改善する必要があるかどうかを決定しなければならない。

モニタリングにおける試料採取方法は、作業者と作業内容の多様性に対処できるように柔軟に設計する事が肝要である。つまり、同一工場内でも作業場所により試料採取方法を変える必要もあるという事である。規則により特定の試料採取方法が規定されていない場合には個人サンプラーを用いるか、または固定式サンプラーを用いる事になるが、個人サンプラーは作業者の暴露量を評価するには最適な方法である。固定式サンプリングは工学的管理のためのデータを収集する手段として好ましい方法である。いかなる場合も事業者は従業員に試料採取の理由を説明し、プログラムへの参加を要請して協力と支持を求める必要がある。

より合理的な健康影響評価のためのエアロゾル採取方法が模索されてきた結果、吸引性 ("inhalable") エアロゾルサンプラーが、最近、IOM (The Institute of Occupational Medicine) で開発された。このサンプラーはヒトの頭部の吸入効率と鼻咽腔、胸郭、肺胞等の気道部位における粒子の沈着を考慮した設計となっている。

同一場所における同時比較試運転で、吸引性エアロゾルサンプラーは、縦 ("total") エアロゾルサンプラー (例: 37mm サンプラー) に比べ、2~3倍のエアロゾルを一貫して捕集測定できる事が判明している。エアロゾル粒子が粗い場合には、捕集量の差が大

きくなる傾向が観察されている。

上述のように、ニッケル暴露の健康への影響はニッケル化合物の種類 (化学種)、粒径、生物体液中での溶解性等、様々な因子に左右される。現在、生物学的に意味のあるエアロゾル分を捕集する新しい方法の開発を目的とした研究プロジェクトが進められている。事実、全米産業衛生政府専門官会議 (ACGIH) は、1998年に「吸引性 ("inhalable")」粒子を基にニッケル化合物の許容濃度 (TLV) 勧告値を設定した。ACGIHのTLV値を採用して独自の職業性暴露限界値を設定している国は、それに相当した変更を行うものと思われる。その間、吸引性分粒ダストサンプラーの使用を評価するプログラムを開始し、粒度分布を求め、合理的に実行可能な場合は試料中のニッケル種を定量する事が賢明である。

産業衛生の適正な実施という点で、事業者は個人サンプリングの結果と意味について、代表測定の対象従業員及び同様な暴露を受けていると思っいる非対象従業員に説明する必要がある。この事は産業保健衛生プログラムを成功させるために重要な事である。グループを対象としたモニタリングプログラムの結果についても、同様に全従業員に説明すべきである。代表測定を実施した従業員のサンプリング結果を他の従業員に通知する場合は、特定個人名が識別できないよう配慮が必要である。暴露記録の保管に関する法規制は国により異なっている。したがって、義務規定の詳細に関しては関係当局の助言を求めるとよい。健康データと同様に暴露モニタリングデータにも厳格な管理が求められる。

1.8 管理対策

高い暴露濃度が想定される場合やモニタリング

により過剰暴露の可能性が示される場合は、暴露管理対策を講じなければならない。管理手法としては下記の四つのオプションがある。

- ・ 工学的管理
- ・ 職務管理
- ・ 作業管理
- ・ 個人用保護具 (PPE)

通常、実行可能であれば、工学、職務、作業の管理がPPEに優先して実施される。「実行可能な管理」の定義は法規制当局により異なるので、事業者はそれぞれの関係当局に照会の上、該当する指針等について確認しておく必要がある。

作業環境の工学的管理については一般に置換、密閉、換気の三つの方法が考えられる。これらの方法のうち暴露管理の手段として最も広く用いられているのは換気法であるが、必ずしもあらゆる場合に最も効果的であるとは限らない。暴露管理対策を決めるに際し、生産工程の実状 (例えば、常時ダストが多い工程かどうか) 取り扱う材料、実行可能性、法規制等を考慮する必要がある。

排気式換気法 (暴露発生源に排気フードをつけた) の方が新鮮空気を導入する吸気式より多く用いられる。換気装置のデザインは複雑であるから専門技師に設計を依頼する。設計者が考慮すべき事項は作業環境汚染物質による暴露を規制する諸法規と、生産工程の操業状況 (使用材料、使用取り扱い頻度等) の2点である。

個々の作業者の職務配置転換や作業シフトの変更等の職務管理は、作業者の暴露を低減する手段であるが、あくまでも工学的管理に次ぐ二次的な措置と考えるべきである。

いかなる産業環境においても、清掃の励行と

個人衛生の実施を図る事が重要である。ニッケル産業においては接触性皮膚炎の危険性や、許容限界値以上のニッケルを吸入する危険性を減らすよう特に注意しなければならない。例えば皮膚炎の予防には保護服や手袋を着用する。喫煙が呼吸器がんの原因である事は周知の事実であるから、禁止できない場合は控えさせる事が重要である。

通常、個人用保護具(PPE)は最後の選択手段である。保護具の使用は常に適切な管理プログラム下におかれる。呼吸用保護具を使用する場合は書面による管理規定を作成し、以下の事項を明確にしておく事である。すなわち管理者と従業員の責任、呼吸用保護具の選定、呼吸用保護具の密着性と密着性検査(フィットテスト)、従業員への指示及び訓練、メディカルスクリーニング、プログラムの評価等である。呼吸用保護具や他の保護具の使用に関する基準は国により異なるので、事業者は関係当局の助言を求めるのが望ましい。

1.9 暴露制限値とリスクコミュニケーション

職場における化学物質の存在、取り扱い、使用に関し、危険有害性の周知徹底を図るため具体的に規定を定めている国が多い。事業者は危険有害性に関する情報を従業員に伝達しなければならない。情報伝達対象者は従業員や作業者のみならず規制対象化学製品の最終ユーザーや、化学製品の暴露により影響を受ける可能性のある個人や団体の場合もある。

一般に、危険有害性周知プログラムは、ラベル表示、製品安全データシート(MSDS)、及び従業員教育研修の3項より構成される。化学製品の製造業者、供給業者はラベルと製品安全データシートを作成し、

これらが顧客に届けられている事を確認する責任がある。産業部門に関係なく従業員の教育研修は全事業者の責任である。危険有害性周知プログラムには国、自治体により大きな差異がある場合もある。事業者は周知プログラムやニッケルに関する具体的な規制についての詳細情報を関係当局より入手できる。

2章 生産と用途

隕石中の塊状ニッケル等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ニッケル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。ニッケルを環境大気中へ排出する人為的な固定発生源には

- (1) 燃焼・焼却設備(発電、ガス供給の公益事業や工業用あるいは居住用の重油や石炭の燃焼、都市下水汚泥焼却炉等)
- (2) 高温冶金精錬工場(鉄鋼、ニッケル合金製造、二次金属製錬所、副産ニッケルの回収等)
- (3) 一次製造事業所(採鉱、粉碎、製錬、精製等)
- (4) 化成品・触媒の製造工場(ニッケル化成品の製造、電気めっき、Ni-Cd電池の製造、触媒の製造・使用・再生等)

等が挙げられる。環境大気中の代表的ニッケル濃度は0.03(北海の人里離れた場所)から21ngNi/m³(工業地区)である。(砒素、カドミウム、ニッケル化合物の作業部会、2001)

ニッケルは環境水または飲料水等の水系中で通常、ニッケル陽イオン(Ni²⁺)として水酸基(OH⁻)、硫酸イオン(SO₄²⁻)、塩化物イオン(Cl⁻)、炭酸イオン(CO₃²⁻)、硝酸イオン(NO₃⁻)等の陰イオンと共存している。環境水中に含まれているニッケルの発生源は、岩石や土壌の化学的・物理的分解、大気中のニッケル含有粒子状物質の沈着、工業プロセスからの排出等である。最近完了したEUのニッケルリスク評価(2008)ではヨーロッパでの代表的な環境水中のニッケル濃度は1~6µg Ni/l と報告されている。固有の地質の影響で高いところや低いところもあるが、環境水

中のニッケル濃度は概ねこの範囲に入る。土壌中のニッケル濃度は地質要因により異なるが、5~500 µg Ni/g の範囲である。

しかしながら、本書で対象とするニッケルは主として労働環境に存在するニッケルである。ニッケルは、ステンレスや高ニッケル合金に多く使用されているが、磁性材、触媒、形状記憶合金、電磁波シールド材、電気その他の特殊な性質を有する材料への新しい用途が見出されている。したがって、より多くのニッケルが少量でそして種々の形状でより多くの工業や用途に使用されるであろう。ニッケルの寄与は過去になく大きくなっており、ニッケルについて理解する必要性も同様に重要になっている。

工業プロセスでは作業者が、自然環境中の通常濃度より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。労働環境におけるこれらの暴露物質は純ニッケルの場合もあるが、通常は複数のニッケル化合物またはその他の化学物質を含む混合物である。混合暴露の場合は特定のニッケル種が健康に与える影響の分析が複雑になる事が多い。

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・転炉精錬・湿式冶金・精製等)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、暴露形態は処理鉱石の種類及び中間製品や一次ニッケル製品の製造プロセスにより異なっている。(Nickel Institute, 2008) これらの製造プロセスは採鉱・粉碎・製錬・精製の各部門に大別される事が多い。

通常、ニッケルの製造産業における暴露物質はやや可溶性のものと不溶性の鉱石とニッケルである。これらにはペントランダイト鉱(Ni₃Fe)₂S₈、含ニッケル磁硫鉄鉱(Fe, Ni)₃S₄、亜硫化ニッケル(Ni₃S₂)、

珪酸塩(ガーニエライトや精錬スラグ等)、酸化ニッケル(含ニッケル褐鉄鉱、NiO、Ni-Cu酸化物、鉄やコバルト等の金属を含む複合酸化物等)等がある。金属ニッケルや可溶性ニッケル化合物への暴露は少ない。可溶性ニッケル化合物は採鉱や製錬工程より先浸出・電解採取等の湿式冶金工程の方に多く見られる。(Nickel Institute, 2008)

上記製造プロセスにより製造される一次ニッケル製品はクラス とクラス として分類される。クラス 製品は純ニッケル金属で、 $\geq 99.8\%$ Niを含むニッケルと定義されている。(表2-1) クラス 製品はニッケル含有量が $<99.8\%$ で、色々な形状の金属ニッケル・酸化ニッケル・フェロニッケルの3種類がこれに含まれる。(表2-2)

クラス 製品として高純度電解ニッケルの大板・ピース・ラウンド・クラウン・球状ペレット・ブリケット(高純度ニッケル粉末の成形品)、高純度ニッケル粉末等が市販されている。クラス の金属ニッケルには電解ニッケル製品・ブリケット(ニッケル含有量: $>99.7\%$ 、ただし $<99.8\%$)及びユーティリティニッケルのショット(ニッケル含有量: $>98.7\%$)等がある。クラス の酸化物製品にはロンドル(酸化ニッケルの部分還元成形品、ニッケル含有量: 約90%)と酸化ニッケルシンター成形品(ニッケル含有量: 約75%)がある。フェロニッケル製品のニッケル含有量は約20~50%である。

製品名	ニッケル含有量 Wt %	形状	主な不純物
電解ニッケル チップ状 ラウンド、クラウン	99.8 - 99.99	塊状	複数元素
ペレット カルボニル分解	>99.97	塊状	炭素
ブリケット 粉末成型法	≥ 99.8	塊状 (輸送、取扱中 粉化する可能性 あり)	コバルト
パウダー カルボニル分解等	≥ 99.8	分散粒子状	炭素

製品名	ニッケル含有量 Wt %	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、取扱中 粉化する可能性 あり)	コバルト
ユーティリティ ショット	>98.7	塊状	鉄
シンター 酸化ニッケル (一部金属化)	~ 75 - 90	塊状 (輸送、取扱中 粉化する可能性 あり)	酸素
フェロニッケル インゴット、コン ショット、グラニュー	~ 20 - 50	塊状	鉄

各社の製造プロセスは異なっているが下記二つの方法に大別できる。

- (1) 硫化鉱(一般に温帯地域に存在するが、例外もある)からニッケルを回収する方法
- (2) ラテライト鉱(現在の熱帯・亜熱帯地域または地質学的に過去に熱帯・亜熱帯であった地域に存在する)からニッケルを回収する方法

以前は硫化鉱からの生産が圧倒的に多かったが、これは変化しており、将来のニッケル生産はラテライト鉱に、より依存していくであろう。しかしながら、二次のニッケル源としてのステンレス及び合金のスクラップ、使用済みの触媒やバッテリーその他の製品が圧倒的に多い事に留意しなければならないし、これらが世界全体でのニッケル供給の中で大きな割合を有し、さらに増加していくと思われる。

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、吸入される事は無い。しかしブリケット、ロンドル、シンター等の製品は、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化するために、吸入の可能性のある粒子を生成する事がある。

一次ニッケル産業は成長発展しており、新規参入者も多く、既存メーカーの一部は世界有数の鉱山会

社の傘下に入っている。熔錬や精錬は世界12か国以上でなされており、さらに多くの国から原料・鉱石が供給されている。中間製品や最終製品が梱包され搬送される国内及び国際間の取引量は増加している。

2.2 ニッケル使用産業

種々の公共及び民間の機関がニッケルの生産と最終用途を追跡調査している。その各々で分類区分が異なり比率パーセントも推定であるが、以下の図に示すものは2006年の内訳としては妥当なものであろう。

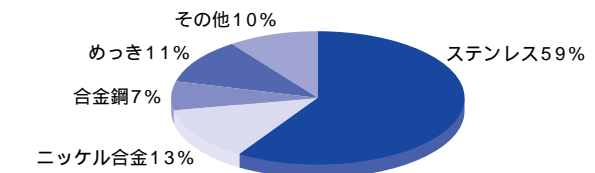


図1. 中国を含む西側世界の製品別ニッケル使用量(2006)

図1(Pariser, 2007)に分野別のニッケル使用を示す。ここに示されるように、約80%がステンレス鋼、合金鋼、ニッケル合金(数千種類もある)、鋳物等の製造に使用されている。約11%がめっき製品、残りの10%が触媒や各種のバッテリー用の化学品、硬貨、顔料及び何千といった多くの小口化学用途に使用されている。ニッケルの新しい用途は確実に増えており、例えば、少量の使用でも環境対策(エネルギー効率や炭酸ガス排出)に役立っている。

めっきや「その他」の用途のほとんどはニッケルの「最終用途」である。すなわち、これらの製品は直接「最終消費者」により使用されている。

他方、ステンレス鋼・合金鋼・ニッケル合金等は「中間製品」であり、さらに加工して最終的に様々な工業用途に適用できるように商品化する必要がある。

これらの最終用途としては建築・建設材料、管材、金属製品、輸送用、電気及び電子材料、工業製品、その他耐久消費財等がある(図2)。(Pariser, 2007)

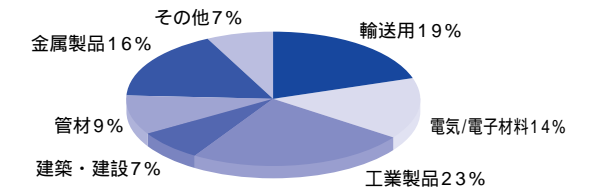


図2. 中国を含む西側世界の用途別ニッケル使用量(2006)

ここでは、本書の趣旨である作業環境での健康管理のための背景を与えるものであり、ニッケルの製造や用途については、ほんの概略を示したものに過ぎない。ニッケルの製造や用途、ニッケルを含有する材料や製品及びニッケルのリサイクルについては、ニッケル協会にお問い合わせ下さい。

(Nickel Institute: www.nickelinstitute.org)

ニッケルの様々な用途を考えると、ニッケル、ニッケル化合物及びニッケル合金への暴露を受ける可能性は多様でかつ多岐にわたっているが、本書にとっての主な関心事は職場での暴露である。非職業性暴露については章末で簡単に説明する。

3.1 職業性暴露

暴露されるニッケルの形態は製造産業と使用(消費)産業とでは異なっているが、毒物学的に問題となる主要暴露経路は両産業とも同じで、経気(吸入)と経皮(皮膚接触、暴露程度は比較的少ない)の2経路である。

これらの経路で直接的な暴露を受ける職業は、下記のように13の異なる工業分野にまとめられる。すなわち、

- ・ 精錬 ニッケル製造の主要工程
- ・ ニッケル製造の最終工程 一次ニッケルの取り扱い等
- ・ 合金製造 溶解、鋳造等
- ・ 合金製造 粉末冶金
- ・ 電池 金属ニッケルが原料
- ・ 電池 金属ニッケル以外のニッケルが原料
- ・ 触媒 金属ニッケルが原料
- ・ 触媒 金属ニッケル以外のニッケルが原料
- ・ 化成品の製造
- ・ コインとの接触
- ・ 工具あるいは表面からニッケルを放出する品物との接触
- ・ 電池の取り扱い
- ・ 触媒の取り扱い

等である。最初の2分野はニッケル製造産業に、残りの分野はニッケル使用産業に対応している。

上記の各工業分野における暴露形態の現状を

表3-1に示す。データは、主に過去10~20年間にわたり得られたものであり、1970年代末以降に記録されたデータも含まれているが、これらは標準的な「総("total")エアロゾル」採取法(例えば、英国健康安全委員会または米国国立労働安全衛生研究所により開発された方法等)による実測代表値である。表3-1のデータは下記の情報源より得たものである。

- ・ 査読された公表論文
- ・ 会社または官公庁の一般公開報告書
- ・ 会社または官公庁の内部報告書(一般配付用ではないが、入手可能なもの)
- ・ 会社または官公庁のデータベース及び作業業務日誌(直接依頼して入手できたもの)
- ・ 直接依頼して入手した追跡情報(評価関連の不足情報を補填するため適宜入手)

この表から、ニッケルの製造分野における暴露濃度は一般に低下しており、例外はあるものの、ニッケルの消費分野より低い傾向を示している事が分かる。例えば、一次ニッケル精錬工場での平均暴露濃度は比較的low(0.07mg Ni/m³)の傾向となっているが、化成品の調合とニッケル触媒製造分野の平均暴露濃度は0.3~0.5mg Ni/m³である。

また表3-1と脚注から、どの工業分野でも暴露濃度の幅が広い事が明らかである。暴露濃度が一般に低い分野の仕事に従事している作業員でも作業によっては、暴露濃度が一般に高い他分野における作業員が受けているよりむしろ高レベルのニッケルエアロゾルに何日間も、何週間も、極端な場合、何年間も暴露される恐れもある。したがって、注目しようとする特定工業分野についてさらに詳細なデータを収集せずに、各分野における労働環境の暴露濃度が均一であると見なすのは賢明ではない。

表3-1: ニッケルの製造産業と使用産業でのニッケルの推定吸入と皮膚暴露

産業別	暴露時間		ニッケル暴露推定量(mg/m ³)									皮膚暴露(mg/day)			
	期間(hr/day)	頻度(day/year)	フルシフト(8時間の加重平均)						短期暴露(mg/day)			代表値		最高値	
			代表濃度	方法	最高値	方法	濃度	方法	濃度	方法					
精錬の主要工程	6-8	200	0.004 0.0064 0.003 0.065	M ¹ SO SU O	Meas. ³	1.1 0.33 0.55 9	M SO SU O	Meas.	2.2 0.65 1.1 18	M SO SU O	Exp. ⁴	0.4 ⁵ 0.6 ⁵	U SO	2.0 ⁵ 1.8 ⁵	U SO
精錬の最終工程(一次Niの取り扱い)	6-8	200	0.06 0.006	M SO	Meas.	6.0	M	Meas.	12	M	Exp.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
合金製造(溶解や鋳造)	6-8	200	0.012 0.0012 ~0 0.045	M SO SU O	Meas.	7 0.28 ~0 7	M SO SU O	Meas.	14 0.6 ~0 14	M SO SU O	Exp.	1.8 ⁵ 0.4 ⁵	U SO	16 ⁵ 1.8 ⁵	U SO
合金製造粉末冶金(粉末は全て金属Ni)	6-8	200	0.5	M	Meas.	2.1	M	Meas.	4.2	M	Exp.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
電池(金属Ni原料)	6-8	200	0.3	M	Meas.	2.7	M	Meas.	5.4	M	Exp.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
電池(種々のNi化合物)	6-8	200	0.02	T	Meas.	0.3	T	Meas.	0.6	T	Exp.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
Ni触媒(金属Ni原料)	6-8	200	0.06 ⁵	M	Meas.	5.0 ⁵	M	Meas.	10 ⁵	M	Exp.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
Ni触媒(種々のNi化合物)	6-8	200	0.09 ⁵	T ²	Meas.	1.2 ⁵	T ²	Meas.	2.4 ⁵	T ²	Meas.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
Ni化成品触媒の製造	6-8	200	0.006~0.45 ⁹	T	Meas.	7.0 ⁵	T	Meas.	14 ⁵	T	Exp.	13 ⁷ 5.1 ⁷	U SO	22 ⁷ 8.7 ⁷	U SO
コインとの接触	6-8	200	0.001	M	Meas.	0.018	M	Meas.	0.036	M	Exp.	0.04 ⁵	M	0.12 ⁵	M
工具その他(接触によるNiの溶出)	6-8	200	~0	M	Exp.	~0	M	Exp.	~0	M	Exp.	0.04 ⁵	M	0.12 ⁵	M
電池の取り扱い	6-8	200	~0	M	Exp.	~0	M	Exp.	~0	M	Exp.	~0	M	~0	M
触媒の取り扱い	6-8	200	~0	M	Exp.	~0	M	Exp.	~0	M	Exp.	~0	M	~0	M

1 M=金属Ni、O=Ni酸化物、SO=可溶性Ni、SU=Ni硫化物、T=主Ni種に金属Ni、Ni酸化物、可溶性Ni塩が含まれる、U=可溶性Ni以外のNi種
2 硫化Niへの暴露が除外できない 3 測定されたデータから推定 4 専門家の判定 5 過大評価かもしれない
6 Ni電解板の切断やブリケットの梱包作業員で測定した皮膚暴露から皮膚沈着量を類推した
7 Niパウダーの梱包作業員の測定データから類推推定した 8 両手(面積840cm²)として推定 9 代表的な推定暴露レベルの範囲

同一分野でも暴露濃度は作業内容、作業員あるいは同じ作業でも日によって異なるからである。

工業分野が異なると、ある種のニッケル化合物が暴露物質として圧倒的に多くなる傾向があるのは明らかであるが(例えば、めっき分野では可溶性ニッケルが多い)、作業員が1種類の形態のニッケルだけに単純暴露されるというような分野は無いと思われる。したがって、ヒトに関するデータだけから特定ニッケル種の影響を把握することはできない。各種ニッケル種ごとの職業性暴露限界値を決めるにあつ

ては、証拠の軽重を判断するのに、作用機序の研究と合わせ、動物とヒトのデータを検討する必要がある。また、各ニッケル種の粒径の影響は現在のところあまり分かっていないが、ニッケル粒子の大きさが種々のニッケルの暴露による生物学的影響に対して、重要な役割を果たしている可能性がある事に留意すべきである。粒径の影響については、利用できるデータの範囲内で本書に説明する。

3.2 非職業性暴露

ニッケルはどこにでも存在しており、環境大気、環境水、食物、土壌等にも含まれている。これらに含まれているニッケルには、自然に存在するニッケル以外に、人間活動の結果、環境に持ち込まれたニッケルも含まれている。ニッケル含有装身具等との皮膚接触、ニッケル含有インプラント材、透析液へのニッケルの溶出やタバコの煙等もヒトに対する暴露源である。

3.3 ニッケル排出

ニッケル暴露の可能性判断は、環境サンプルと生物試料の分析への信頼性に大きく依存する。この事は、特に環境サンプル中のニッケルが人為的なものか、自然起因によるものかを区別するのに重要である。汚染されていない大気中や自然の地表水中のニッケル濃度は非常に低く、現在の分析法の検出限界に近いものである。分析で検出されたニッケル量は、生物学的な量(体に吸収され得る量)とは必ずしも等しいものではない事に留意しなければならない。

ニッケルの工業生産及び使用による大気中へのニッケルの排出は約 14.5×10^6 kg/年である。同時に火山、砂嵐、自然火災等による寄与量は 8.5×10^6 kg/年である。しかしながら、自然や工業生産による排出量を合計しても、燃料の燃焼によるものよりかなり少ない。燃焼による排出量は約 28.6×10^6 kg/年である。Eisler(1998)は大気中のニッケル負荷の16%は自然によるもので、84%は人為的であると言っているが、これは上記の数字と一致するものである。

ニッケルの意図的生産や使用による大気中への放出量は約 13×10^6 kg/年である。その他の大気

中への人為的なものによる放出量の推定には大きな差異が見られ、 28.6×10^6 kg/年(Bennett, 1984)から 43.4×10^6 kg/年(Niagu, 1989)の範囲が示されている。しかしながら、 8.5×10^6 kg/年(Bennett, 1984)から 1800×10^6 kg/年(Richardsonら, 2001)の範囲の自然的な排出量に比べれば、この差異は非常に少ないと言える。ニッケルの意図的生産以外でのニッケル排出量の推定の不一致は、ニッケルの意図的生産や使用による排出が初期には過大評価されていた事にあると思われる。

岩石や土壌の化学的及び物理的分解、ニッケル含有粒子の空中沈積、産業排水や都市排水によって環境水中にニッケルが排出される。(US EPA, 1986)水中への主な人為的ニッケル源は、一次ニッケルの製造・冶金プロセス、化石燃料の燃焼、化成品及び触媒の製造等である。これらは大気中への排出源と同じである。

土壌中ニッケルの人為的な一次源は下水汚泥の廃棄や肥料としての使用である。二次源としては、ニッケルの工業生産と使用、発電所及び自動車からの排気である。岩石の風化や侵食も土壌にニッケルを排出する。(Eisler, 1998)

4章 ニッケル化合物の薬物動態

ニッケル、ニッケル化合物、ニッケル合金に対し生物学的に重要な因子としては、溶解度、化学形態(化学種)、物理的性状(塊状形と分散微粒子形状等)、粒径、表面積、濃度、暴露経路、暴露期間等がある。本章ではこれらの因子とニッケルの摂取、吸収、分配、排泄との関係について説明する。また病状や生理的ストレスのような独立因子もニッケル種の生物動力学的作用に影響する事もあるので、これらの因子についても簡単に説明する。

4.1 摂取

ニッケルは主として食物摂取と吸入の二つの経路から体内に取り込まれるが、ほとんどの人にとって食物がニッケルの主要摂取源である。この事は職業性暴露を受ける一部の人にも当てはまる。米国の食事でのニッケルの平均経口摂取量は69-162 μ g Ni/日である。(NAS, 2002; O'Rourkeら, 1999; Pennington & Jones, 1987; Thomasら, 1999)この値は欧州での調査と一致する。しかし、オートミール、ココア、チョコレート、ナッツ類、大豆製品等のようなニッケル含有量の高い食物を食べると、ニッケルの摂取量が多くなる可能性がある。(Nielsen & Flyvholm, 1984; Grandjeanら, 1989)

通常、飲料水中のニッケル量は低く、平均 $<0.001 \sim <0.010$ mg Ni/l である。(Grandjeanら, 1989)飲料水や飲み物類として摂取する水の量を2l/日と仮定すれば、水から取り込むニッケル1日の摂取量は0.002~0.02mgとなる。

職業性暴露を受けない人の場合には、ニッケルの経気(吸入)摂取量は食事からの摂取量よりかなり少ない。米国での大気中のニッケル濃度は人里離れたところで0.01~60ng Ni/m³、田舎で0.6~78ng Ni/m³、都市部で1~328ng Ni/m³である。(Schroeder

ら, 1987) 米国及びカナダの都市圏では各々5~50ng Ni/m³と1~20ng Ni/m³である。屋内空気中のニッケル濃度は通常10ng Ni/m³以下である。(Graneyら, 2004; Kinneyら, 2002; Koutrakisら, 1992; Van Winkle & Scheff, 2001)

高度に工業化された場所や大都市ではより高いニッケル濃度が記録されている。(IPCS, 1991) 平均的都市住民(体重70kgの男性は20ng Ni/m³の空気を1日20m³吸気する)のニッケルの吸入量は約0.4 μ g Ni/日となる。(Bennet, 1984) 地方住民の場合には大気からのニッケルの吸入量はこの量より低い。

結果として、一般人は食物からの摂取量が最も多い。飲み水及び呼吸での一般的なニッケル摂取量は1日当たり各々20 μ g及び0.4 μ gである。

職業性暴露を受ける人の場合には総ニッケル摂取量は一般人に比べて多いと思われる。食物あるいは職業性暴露が作業者の主要ニッケル摂取源となるかどうかは、様々な因子により決まる。これらの因子としては粒子の空気力学的径、粒子の被吸入性、吸入ニッケルの濃度、作業者の1分間換気量、呼吸の仕方(鼻呼吸または口鼻呼吸)、防じんマスクの使用、個人の衛生習慣、一般作業形態等がある。

1日8時間労働の場合の総吸気量が12m³であると仮定し(工場作業者は平均的市民より吸気量が多いと仮定)、3章で述べた推定暴露濃度からニッケル精錬工場での作業者が吸入する概略のニッケル量を計算してみると、0.036~0.72mg Ni/日となる。ニッケル使用産業では、平均推定ニッケル吸入量は業種によって異なるが、0~1.1mg Ni/日である。金属ニッケルを用いる電池生産や粉末冶金工業は例外的で、作業環境の大気中ニッケルの平均濃度は各々0.3~0.5mg Ni/m³との報告がある。

他の暴露源としては、ニッケル含有装身具との接

触、医療器具(例えば、人口インプラント材)、タバコの煙等がある。一般の人達にとっては、アレルギー性接触皮膚炎との関連において、ニッケル含有製品による経皮暴露が最も重要な暴露源の一つである。同様に、喫煙もニッケルの重要暴露源である。1日20本の喫煙により0.004mg Ni/日のニッケルを吸入する事になるといふ研究者もいる。(Grandjean, 1984) この程度の吸入であれば、総ニッケル吸入量が余り増える事にはならないが、ニッケルで汚染された手で喫煙するとニッケルの経口暴露量が著しく増大する可能性がある。

4.2 吸収

4.2.1 気道内沈着、吸収及び滞留

作業現場における吸入暴露は毒性学上最も重要なニッケルの暴露経路である。次に重要な経路は経皮暴露である。ニッケル粒子の呼吸気道内における沈着、吸収、滞留は肺動態の一般原理に従っている。このために鼻咽頭、気管支、肺胞等の気道各部位へのニッケルの沈着は、粒子の空気力学的径や換気流量等の諸因子により大きく左右される事になる。

ニッケル粒子は全て吸入されるわけではない。2章で述べたように、一次ニッケル製品はほとんどが塊状であるために本質的に吸入されない。製品が「分散粒子状」であっても、粒径が大きく呼吸気道に入らない場合は吸入されない。ヒトが吸入する粒子は空気力学的径が30 μm 以上の粒子の場合その約半分に過ぎない。しかも、吸入率は空気力学的径が100~200 μm の粒子の場合には、大幅に低下すると考えられている。また、吸入粒子の中でも空気力学的径が10 μm 以上の粒子で肺の下部に沈着す

る粒子は、そのごく一部に過ぎない。この部位に沈着する粒子は、ほとんどが4 μm の粒径に限られている。(Vincent, 1989)

粒子の沈着量、溶解度、表面積、粒径等の因子は気道内沈着粒子の挙動に影響し、滞留と吸収や粘膜繊毛等による機械的なクリアランスの変動の原因にもなっていると思われる。年齢や健康状態のような生理的な因子もこれに影響する事があるが、残念ながら、ヒトの肺におけるニッケル粒子の薬物動態の詳細についてはあまり分かっていない。

実験データから、ニッケル化合物は可溶性であればあるほど肺から血流へ吸収され、尿中に排泄され易くなると結論できる。硫酸ニッケルや塩化ニッケル等のニッケル塩類は急速に吸収され排泄される。吸入暴露されたラットの肺でのニッケルの半減期は、硫酸ニッケル(空気力学的中央径[MMAD]0.6 μm)で32時間(Hiranoら, 1994)、亜硫化ニッケル($^{63}\text{Ni}_3\text{S}_2$ 、空気力学的放射能中央粒子径[AMAD]1.3 μm)で4.6日、グリーン酸化ニッケル(^{63}NiO 、[AMAD]1.3 μm)で120日(Bensonら, 1994)と報告されている。ラットの肺からのグリーン酸化ニッケルの排出半減期は、MMAD 0.6 μm で7.7ヶ月、1.2 μm で11.5ヶ月、4.0 μm で21ヶ月と計算されている。(Tanakaら, 1985, 1988)

酸化ニッケル等の比較的不溶性のニッケル化合物の場合、肺から血流への吸収が遅く、時間と共に肺に蓄積される結果になる。(6.3章参照)Dunnick(1989)らは、げっ歯類動物を可溶性硫酸ニッケル($\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)と弱可溶性の亜硫化ニッケル(Ni_3S_2)に暴露した場合、肺中のニッケル量は13週間で平衡に達するが、酸化ニッケル(NiO)に暴露した場合、ニッケル量は増え続ける事を見出した。また、肺に滞留したニッケルの一部は高分子と結合する形跡もある。(Bensonら, 1989)

不溶性ニッケル化合物に暴露されたと思われる作業者の場合、鼻粘膜に滞留したニッケルの生物学的半減期は数年と推定されている。(Torjussen & Andersen, 1979) 吸入されたニッケルの内、毒性作用に決定的に重要な役割を果たすニッケルは、蓄積されてから徐々に吸収されるニッケルであると考えている研究者もいる。この問題については5章で説明する。

ニッケルの職業性暴露を受ける作業者の肺中のニッケル負荷は一般人より高い。不溶性の化合物に暴露される焙焼工場や熔錬工場の作業者の病理解剖による肺中のニッケル量は乾燥重量で330 \pm 380 $\mu\text{g/g}$ であった。可溶性ニッケル化合物に暴露される電解工場の作業者では34 \pm 48 $\mu\text{g/g}$ で、暴露されない対照群では0.76 \pm 0.39 $\mu\text{g/g}$ であった。(Andersen & Svenes, 1989) さらに近年のSvenesとAndersen(1998)の研究では、死亡したニッケル精錬工場の15名の作業者の肺の異なった部位から得られた10の肺試料を調査しており、乾重量での平均ニッケル量は50 $\mu\text{g/g}$ であった。死亡した肺がん患者の肺中ニッケル量はニッケル作業者のそれと変りはなかった。(Kollmeierら, 1987; Raitheilら, 1989) 比較的難溶性のニッケル化合物に暴露される作業者の鼻粘膜中のニッケル量は、可溶性ニッケルに暴露される作業者のそれより高い。(Torjussen & Andersen, 1979) この結果は、吸入された難溶性ニッケルは鼻粘膜に沈積滞留する事を示している。

ニッケル化合物の肺でのクリアランスへの影響を判定するため、げっ歯類動物とサルにおけるNiO または $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の急性毒物動態に関する研究やげっ歯類動物における亜慢性繰り返し吸入に関する研究が行われている。(Bensonら, 1995) NiOの肺からのクリアランスは、全ての動物種につ

いて緩慢であった。続けてアイトープで標識したNiOを吸入させた場合、特に最高濃度(ラット 2.5mg NiO/ m^3 ; マウス 5.0mg NiO/ m^3)の場合にクリアランスの阻害化がげっ歯類動物に観察された。これとは対照的に、 $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ のクリアランスは、全ての動物種で速く、次いでアイトープで標識した $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を吸入させた場合でもクリアランスの阻害化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、クリアランスの測定値は無い。

4.2.2 皮膚吸収

2価のニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も速く浸透する事が分かっている。汗腺管と毛包でニッケルはケラチンと結合し表皮中に蓄積する。汗腺管と毛包の表面積は小さいので、ニッケルの皮膚を通しての浸透は主として表皮角質層におけるニッケルの拡散浸透速度に律速される事になる。(Grandjeanら, 1989) ニッケルの皮膚浸透は汗、溶剤、洗剤、非開放(手袋着用等による)等多くの因子により助長される。(Malten, 1981; Fisher, 1989; Wilkinson & Wilkinson, 1989)

ニッケル含有製品による経皮暴露は一般の人達にとって重要な暴露経路であるが、ニッケルの吸収量についてはデータが無い。ヒトの摘出皮膚に塩化ニッケルを塗布して行った実験では、開放状態で144時間後の浸透量は塗布量のわずか0.23%、非開放状態(表皮側の塗布面の上を気密シールで覆う)で同じ時間経過後では3.5%であった。塩化物溶液からのニッケルイオンは硫酸塩溶液からのニッケルイオンの約50倍の速さで皮膚を浸透した。(Fullertonら, 1986)

4.2.3 胃腸内吸収

ニッケルの胃腸内吸収は職場の安全性と健康に関わる問題である。手をよく洗わずに職場で飲食したり、喫煙したりすると多量のニッケル化合物を取り込んでしまう結果になる事がある。

摂取したニッケルの腸内吸収率は、摂取食物の種類、及び摂取時の胃内残留食物の種類と量によって異なる。(Solomonsら、1982; Foulkes & McMullen, 1986)

ボランティアの人に安定ニッケル同位体(^{63}Ni)を投与した実験では、糞便排泄のデータから、投与したニッケル同位体の29～40%が体内に吸収されると想定された。(Patriarcaら、1997) 血清中のニッケル量は投与後1.5～3時間でピークに達した。(Christensen & Lagesson, 1981; Patriarcaら、1997; Sundermanら、1989) 誤って、硫酸ニッケルや塩化ニッケルに汚染された水を摂取した作業員では、血清中ニッケルの平均半減期は60時間であった。(Sundermanら、1988) この半減期は液体を静脈注射する治療によって大幅に短縮(27時間)される。

ヒトにおける他の研究では、硫酸ニッケルを飲料水で与えた場合(27±17%)、食物で与えた時(0.7±0.4%)は、40倍の量が消化管に吸収される事が示されている。(Sundermanら、1989) 吸収、移動及び排泄の速度定数は飲料水でも食物でも大きな差は見られなかった。血清で測定されるような生物利用能(Bioavailability)は、食事を摂っていない人に飲料水で硫酸ニッケルを与えた場合は増加(3時間後のピークで80µg/l)するが、食物で与えた場合には変化が無かった。(Solomonsら、1982)

ラットや犬の実験では、ニッケルそのもの、硫酸ニッケル及び塩化ニッケルを餌であるいは強制飼養した

場合、与えたニッケル量の1～10%が消化管で急速に吸収される事が示されている。(Ambroseら、1976; Ho & Furst, 1973; Tedeschi & Sunderman, 1957) ラットを用いて、5%澱粉の生理食塩水でニッケル化合物の強制飼養(10種のニッケル)を1回行った実験では、吸収量はその化合物の溶解度に直接的な相関があった。(Ishimatsuら、1995) 投与量に対する吸収量は、グリーン酸化ニッケルで0.01%、金属ニッケルで0.09%、ブラック酸化ニッケルで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。溶解性が高ければ吸収量も多くなる。

効果的な産業衛生習慣として、ニッケル化合物を使用している場所での飲食や喫煙を禁止し、これらの場所を立ち去る時は手洗いを義務づけるべきである。

4.3 分配

体内のニッケルの輸送と分配を制御する動力学的過程は、吸収部位、ニッケル化合物への暴露時間・暴露濃度・溶解度及び体の生理的状态等により決まる。血液中のニッケルは主に血清アルブミンと結合して輸送される。また、量的には少ないがヒスチジンとも結合して輸送される。ニッケルイオンは体内蛋白と結合して高ニッケル金属蛋白を生成する事もある。(Sundermanら、1986)

ニッケルの職業性暴露を受けていない事が判明している10人の死後組織検査によると、ニッケル濃度は肺、甲状腺、副腎で最も高く、次に腎臓、心臓、肝臓、脳、脾臓、膵臓と低くなっている事が分かった。(Rezukeら、1987) これは肺で最も多く、次に腎臓、肝臓、心臓、脾臓となる他の解剖結果とほぼ一致している。(Nomoto, 1974; Zoberら、1984; Seemann

ら、1985)

動物におけるニッケルの組織への分配は種々のニッケル化合物について研究されているが、これらの研究では各組織中のニッケルの相対的沈着量が暴露経路により異なっている事が示されている。動物を使った研究によると、吸入されたニッケルは、主として肺に沈着し、肺中のニッケル濃度は比較的不溶性のNiOを吸入した場合、最高となり、順次やや可溶性のNi₃S₂、可溶性のNiSO₄(NiSO₄・6H₂O)と低くなる。(Dunnickら、1989) Ni₃S₂とNiSO₄の気管内投与ではニッケル濃度は肺で最高となり、次いで気管、喉頭、腎臓、膀胱と低くなる事が分かっている。(Valentine & Fisher, 1984; Medinskyら、1987) 腎臓中のニッケル濃度はNiSO₄の吸入暴露量に比例して増える事が分かっている。この事は、呼吸気道を通じた可溶性ニッケルの大部分が腎臓に配送される事を示している。(Bensonら、1988) また、NiSO₄を投与されたラットの場合には、肺中のニッケルの結合部位の飽和または腎臓での飽和や再吸収機構の機能障害により、クリアランスが一層速くなる事もある程度判明している。(Medinskyら、1987)

用いられた分析法と研究者の負荷計算上の仮定によって、ニッケルの身体負荷量の予測値が異なっているのは驚くべき事ではない。Bennett(1984)が推定したニッケルの身体負荷量は0.5mg(0.0074 mg/kg × 70 kg)である。これとは対照的に、Suminoら(1975)は剖検による組織分析に基づき、身体負荷量を5.7mgと推定している。

4.4 排泄

ニッケルは血液中に吸収されると大部分は腎臓で抽出されて尿中に排泄される。ニッケルの尿中排泄は一次反応式に従って進行するものと考えられる。

(Christensen & Lagesson, 1981)

可溶性ニッケルに暴露され、吸入暴露を受けたニッケルめっき作業員の場合、尿排泄によるニッケル半減期は17～39時間と報告されている。(Tossavainenら、1980)

比較的不溶性のニッケルに暴露されたガラス工場作業員と溶接工に対しても、30～53時間という比較的短い尿排泄によるニッケル半減期が報告されている。(Raitheleら、1982; IARC引用、1990; Zoberら、1984) しかし、注目すべき事は、これらの暴露例では作業員が晒された不溶性ニッケルのNiOもしくは複合酸化物の形態が溶接ヒュームか微粒子状であった事である。(Zoberら、1984; Raitheleら、1981) このような微粒子は大きな粒子より先吸収され易い。他の研究者らは、粒径が大きい比較的不溶性と思われるニッケル化合物に対し、数カ月から数年という非常に長い生物学的半減期を推定しているが、この理由は粒径の違いによるものと思われる。(Torjussen & Andersen, 1979; Boysenら、1984; Kesson & Skerfving, 1985) 不溶性ニッケル化合物の人体内における吸収や排泄に及ぼす粒径または投与量の影響については、未だ詳細に解明されていない。(Sundermanら、1986)

経口暴露後の尿排泄による半減期は経気暴露の場合に似ている。(Christensen & Lagesson, 1981; Sundermanら、1989) ChristensenとLagesson(1981)の報告によると、尿中ニッケルの排泄は、可溶性ニッケル化合物を摂取してから最初の8時間以内が最高であった。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。

他の経路による排泄は、吸収ニッケル化合物の形状と暴露経路により多少左右される。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。肺の粘膜纖毛作用により除去されて消化器管に沈着した不溶性粒子も糞便中に排泄される。

汗もニッケルの体内からの排出経路である。汗中ニッケル濃度は尿中濃度より10～20倍高い。(Cohn & Emmett, 1978; Christensenら、1979) Sundermanら(1986)によると、多量の発汗により排泄されるニッケル量は多いという。

胆汁は実験動物では排出経路である事が分かっているが、ヒトにとって排泄経路としての重要性は未だ分かっていない。

毛髪もニッケルの排泄組織であるが、外部表面の汚染と洗浄法が標準化されていない等の問題があるために、内部暴露指標として広く採用されるまでにはなっていない。(IPCS, 1991)

ヒトの場合には、ニッケルは母乳からも排泄される。したがって、母乳を飲む幼児は食餌暴露される事になる。この場合の暴露量は体重ベースで大人の平均経口摂取量と同じであると考えられている。(Grandjean, 1984)

4.5 代謝に影響する因子

疾患の状態と生理的ストレスにより内因性ニッケルの濃度が増減する事も分かっている。Sundermanら(1986)や米国環境保護庁(U.S. EPA, 1986)も概説しているように、血清中のニッケル濃度は心筋梗塞や、重度の心筋虚血や急性発作を患った患者では高くなる事が判明している。また、肝硬変患者の場合には、血清中のニッケル濃度は減少する事が多い。その原因はおそらく低アルブミン血症であろう。(McNeelyら、1971)

火傷のような生理的ストレスに対応して血清中のニッケル濃度が増える事がラットの実験で分かっている。動物実験により、ニッケルは内因性血管作動

性物質であり、塩化ニッケルを0.1μMという低濃度で心臓に灌流した場合でも、冠血管収縮が誘発される事も判明している。(Edouteら、1992)

5章 ニッケル化合物の毒性

作業環境でのニッケル暴露の主な経路で、毒物学的関連を有するものは吸入と皮膚接触である。経口暴露(手から口等)もあるが、食事の前に手を洗う等の職場での衛生習慣を規定する事によってこの暴露は最小限に抑える事ができる。したがって、本章では呼吸器と皮膚に焦点を置く事にする。ニッケルとその化合物の全体的な毒性については、経口等の他の経路もある程度関連すると思われるので、これらについても簡単に述べるが、主眼は職場に關係する各ニッケル種、例えば金属ニッケル、ニッケル合金、酸化物、硫化物、可溶性ニッケル化合物やカルボニルニッケルにある。

5.1 金属ニッケル

金属ニッケルへの職業性暴露は色々なところで生じる。最も注目すべきは、ステンレス、ニッケル合金及び粉末冶金製品等の製造の冶金的操業に起因するものである。その他、金属ニッケルへの職業性暴露の可能性としては、化成品や触媒の製造、めっき及び貨幣製造等の種々の用途が挙げられる。これら全てのケースでいえる事は、金属ニッケルへの暴露は、酸化ニッケルや他のニッケル化合物への暴露が付随する事と、ニッケル以外の有害化学物質との複合暴露もある事である。

5.1.1 経気暴露:金属ニッケル

職業上、金属ニッケルの吸入暴露を受ける作業者に觀察される唯一の健康影響は呼吸器系に現れる。金属ニッケルへの暴露による呼吸器系への影響として可能性があるのは、喘息や線維症等の非悪性の影響と呼吸器がんである。これらの影響を及ぼす因子には、肺組織の肺胞表面での微粉ニッ

ケルの存在、肺の排泄メカニズム(溶解度に依存する)、細胞の取り込みメカニズム(粉体の粒径、表面積や粉体の荷電に關係する)及び標的組織への2価のニッケル放出(発がん性と喘息にいたる型免疫反応の双方に重要)等がある。

呼吸器がんに關しての過去の暴露とがん死亡率の調査では、全てのニッケル種が呼吸器腫瘍の発生に一貫して關係があるというものでは無い事が明らかにされている。まさしく金属ニッケルもその一つである。実際、疫学的データは、金属ニッケルには発がん性が無い事を示している。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、ウラン濃縮用の遮蔽材の製造等)での4万人以上の労働者の金属ニッケルへの暴露(あるところではニッケル酸化物やニッケル合金への暴露も付随している)による発がんリスクが調査されている。(Coxら、1981; Polednak, 1981; Enterline & Marche, 1982; Cragleら、1984; Arenaら、1998; Moulinら、2000) いずれの調査結果においても、ニッケルによる呼吸器がんのリスクが増大する事は認められていない。

特に重要なのはCragleら(1984)とArenaら(1998)による調査である。前者は、遮蔽材の製造に携わる813名の作業者を調査し、特に金属ニッケルについて明らかにしている点で重要である。この調査対象グループでは、金属ニッケルのみに暴露された作業者では呼吸器がんリスクの増大を示す証拠は見られなかった。後者の調査では、対象母集団が非常に大きい(ニッケル合金作業者31,000名を超える)ので、呼吸器がんのリスクを検出するのに非常に信頼度が高い事は注目に値する。ここでの暴露は主にニッケル酸化物と金属ニッケルである。作業者の肺がんへの相対リスクは、米国全体の住民と比較して、非常に僅かな差しか見られなかった。(RR,

1.13; 95% CI 1.05-1.21) 工場の存在する住民と比べれば、肺がんへの相対リスクは若干低くなって(RR, 1.02; 95% CI 0.96-1.10)いるが、これは統計的には有意とは言えない程度である。工場の位置する住民と比べて肺がんへの有意な過剰リスクが見られない事と、比較する住民に関係なく、就業期間の長さに伴う暴露の影響が観測されない事から、地理的なもの、あるいは喫煙等の非職業性の因子がこのコホートに観察される少量の肺がんリスク増加の原因なのであろう。(Arenaら、1998)

金属ニッケル使用産業では金属ニッケルへの職業性暴露濃度は歴史的に低い(<0.5mg Ni/m³)が、粉末冶金などではより高濃度(約1.5mg Ni/m³)の金属ニッケルに暴露されることもある。(Arenaら、1998)このようなグループでは、対象群は小さいが、金属ニッケルによるがんリスクの増加は認められていない。

金属ニッケルに暴露されるニッケル生産労働者(6000人以上、場合によっては、金属ニッケル暴露はニッケル使用産業よりはるかに多い)の調査では、ニッケルと呼吸器がんとの一貫性のある関係を示す証拠は見当たらない。これらの対象集団の一つについての「The International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man」(ICNCM, 1990)の調査では、呼吸器がんによる死亡率増加と金属ニッケル生産労働者との関連は見出されなかった。しかし、他の研究グループ(Eatonら、1992)は多変数回帰分析を用いたモデルで有意性を検出した。しかしながら、Eatonらのモデルでは1930年～1939年に従事(10年以上)した労働者のがんリスクをかなり過大に想定している。このため、研究者ら自ら「金属ニッケル(と多分に可溶性ニッケル)へのリスクを過大に評価し、硫化物や酸化物へのリスクを過少評価する事になったかもしれない。」と結論づけて

いる。(Eatonら、1992) 金属ニッケルへの暴露が比較的高い湿式精錬の労働者についての最近の調査では、ニッケル単体への暴露による呼吸器がんのリスク増加は見当たらないと結論されている。(Egedahlら、2001)

発がん性についての動物実験データの多くはヒトのそれと一致する。金属ニッケル粉の吸入についての初期の研究結果は、実験計画若干の制約があるが、基本的には発がん性に否定的である。(Hueper, 1958; Hueper & Payne, 1962) ニッケル粉の気道内注入によって動物の肺や胸膜に腫瘍が生じる事が示されているが(Pottら、1987; Ivankovicら、1988)、これとヒトの肺がんの病因との関連には疑問がある。これは通常の体の防衛システムと吸入によって作動するクリアランス機構が、この気道内注入調査では、バイパスされているからである。さらに、この調査の一つに高い死亡率が見られるが、これは毒性と発がん性の検出とが混同されているためと思われる。最近、Driscollら(2000)は、気道内注入の試験では、過剰に投与しないよう注意すべきと警告している。大きな塊が入る事によって、肺に急激な毒性影響を与えるかもしれないからである。

ニッケル粉の吸入についての適当な研究が少ない事と、EU及びドイツ規制当局からの要請により、吸入による発がん性についての研究が、2004年 Nickel Producers Environmental Research Association(NiPERA)によって開始された。この研究では、まず13週間の吸入試験(Kirkpatrick, 2004)と4週間の毒性調査(Kirkpatrick, 2002)を実施した。13週間の試験で得られたニッケル粉の毒性データは、発がん性研究での適正な暴露範囲を選定するのに用いられた。

吸入されるニッケル粉(～1.6μMMAD)の動物への発がん性についての最終ステージの研究では、

雄及び雌のウイスター系ラットに2年間続けて0, 0.1, 0.4及び1mg/m³の濃度で暴露させた。毒性と致死性から1mg/m³濃度の試験は終了せざるを得なかった。しかし、0.4mg/m³のグループでは、ニッケル粉の最大許容投与量(MTD)が得られ、発がん性の決定に有効であった。この研究では、ニッケル粉への暴露と呼吸器腫瘍との関連は見られなかった。

これらのデータは、最近の疫学的調査での所見及び水溶性ニッケル塩の経口発がん性への否定的な研究結果と相まって、ニッケル粉はどのような暴露経路でもヒトへの発がん物質とはならない事を強く示すものである。

非悪性呼吸器疾患については、金属ニッケルに暴露された作業員では、種々の喘息、線維症や肺機能の低下等が報告されている。喘息については、まれに、ニッケルを含有する細かいダストへの暴露が職業性喘息の原因である可能性が報告されているのみである。(Block & Yeung, 1982; Estlanderら、1993; Shirakawaら、1990)しかし、このようなダストには、他の交絡物質がほぼ確実に含有されていたと思われる。さらに、気管支誘発試験での溶液中のニッケルイオン濃度とこれに等しい作業環境中の金属量との定量的な関係は確立されていない。テネシー州オークリッジにある原子力施設の溶接工(金属ニッケルや複合スピネル及びその他の金属を含有するヒュームに暴露された)についての米国の調査では、喘息による死亡率の増加は認められなかったと報告されている。(Polednak, 1981)したがって、確定的な研究はまだ十分ではないが、データ全般から金属ニッケルの呼吸器への感作作用は大きくないと言える。

喘息に関する数少ない事例報告に加えて、金属ニッケルの暴露による他の呼吸器影響もいくつか報告されている。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少ない。ニッケル溶射の作業員が死亡に至った報告が1例ある。(Rendallら、1994)この作業員は、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たものである。暴露の13日後に肺炎で死亡した。検死ではショック肺状を呈していた。しかしながら、このケースと通常の職業性暴露との関連には疑問がある。なぜなら、この場合、極端に高い濃度(382mg Ni/m³)のニッケル微粉に暴露されていたと報告されているからである。

最近の研究では金属ニッケル暴露の肺機能と線維症への影響が調査されている。肺機能に関しては、金属ニッケルに最も関連するのはKiburnら(1990)の研究で、ステンレス溶接作業員(金属ニッケルにも暴露される)のグループについて、シフト前後と慢性的な肺への影響が調査されている。シフトの前後や短期間の暴露では肺機能になんらの差異も見られなかった。長期間の暴露では肺活量に若干の低下が認められたが、著者らはニッケルによる肺機能への慢性的影響の証拠は、ほとんど無いと言っている。反対に、最近のステンレスや普通鋼の溶接作業員についての調査では、ステンレスの作業員(FEV₁: FVC²比が低い)に短期間のシフト前後での影響が認められているが、20年間溶接作業に従事した作業員には肺機能への長期的な影響は認められなかった。(Sobaszekら、1998; 2000)しかしながら、肺機能の一般的な低下は25年以上長期にステンレス溶接に従事した作業員に見られている。これは高い濃度の汚染物質(ダスト、金属、ガス等)に同時に晒されたためと思われる。また、咳等の気管支刺激症状への高い罹患率も報告されている。

² FEV₁(Forced Expiratory Volume)とは努力性呼気量であり、1秒間に吐き出せる空気の大最量の事で、リットルで表す。

FVC(Forced vital capacity)は努力性肺活量の事で、いっばいに息を吸った後で最大の吐き出せる量を言う。FEVとFVCの比率は閉塞性肺障害の症状に比例し、健康な大人では75～89%である。

線維症に関して、ノルウェーのニッケル精錬工場労働者の最近の調査で、X線検査の異常率(ILO $\geq 1/0$)の増加が報告されている。(Berge & Skyberg, 2001) X線検査上定義される線維症と可溶性ニッケルとニッケル硫化物(おそらく金属ニッケルも)との関連性が認められた。しかし、この関連性は比較的軽症で症例も少ないケースに基づくものであり、未検出の交絡因子もあると思われる。金属ニッケルの肺線維症を誘起する役割を明確にさせるには他のニッケル労働者のさらなる調査が必要である。

金属ニッケルの呼吸器への非がん性影響についての動物研究は少ない。初期の研究では、HeuperとPayne(1962)は、ニッケル粉を経気与えたラットとハムスターで肺に炎症が生じると示唆している。しかし、この研究の詳細が不明なので、この検出の有意性を結論する事が不可能である。さらに最近のニッケル超微粉(平均粒径、20nm)の研究で、気管支内に投与または短期間に吸入させたラットは、肺組織にかなりの炎症、細胞毒性あるいは上皮透過性の上昇が見られたと報告されている。(Zhangら、1998; Seritaら、1999) 現時点では、ニッケル超微粉の生産や使用は多くないが、高い表面エネルギー、高磁性や低融点は、将来、磁気テープ、導電ペースト、化学触媒、電子材用途や焼結加速剤への使用が開けるであろう。(Kyonoら、1992) この研究は今後も注視しなければならないが、金属ニッケルへの職業性暴露では、通常はより大きな粒径(「吸入性(“ inhalable ”)」エアロゾル・フラクション、粒径

$\leq 100\mu\text{m}$)である事に留意しなければならない。細粒金属ニッケル粉(「吸入性(“ respirable ”)」エアロゾル、粒径 $\leq 10\mu\text{m}$)あるいは超微粉(粒径 $< 1\mu\text{m}$)の製造や梱包等の特殊な作業では、それらよりさらに細かい粉末に暴露される可能性がある。このような場合には、細粒及び超微粉の金属ニッケルの吸入暴露を低減するための特別な注意を払わねばならない。

まとめれば、上記の知見は金属ニッケル暴露による非悪性呼吸器疾患のリスクに関しては複雑な様相を与えている。多くの文献では、金属ニッケルに過去に暴露されてもこの様な疾病からの死亡率が増加していない事が示されている。(Coxら、1981; Polednak, 1981; Enterline& Marsh, 1982; Cragleら、1984; Egedhalら、1993; 2001; Arenaら、1998; Moulinら、2000) しかし、特にニッケル超微粉の影響については更なる調査が必要であろう。

5.1.2 皮膚暴露:金属ニッケル

金属ニッケルの皮膚暴露は、粉末冶金、ニッケルを含有するバッテリーの製造、化成品や触媒などニッケル粉を取り扱う場所ではどこでも起こりやすい。塊状の金属ニッケルへの接触はニッケルめっき(陽極)やコイン製造(ニッケル合金)等で起こり得る。

ニッケルへの皮膚感作は、皮膚が直接ニッケルを含有する製品に接していて、ニッケルイオンが溶出する場合に起こり得る。(Hemingway & Molokhita, 1987; Emmetら、1988) 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生じる事が多い。実際、職場で引き起された皮膚ニッケルアレルギーの例は少ない。(Mathur, 1984; Schubertら、1987 ; Fischer, 1989)

感作とそれに続くアレルギー反応は、ニッケルを含む溶液や、汗によりニッケルが溶出する汗に対する耐食性を持たない製品に長時間、直接接触した時に生じる(5.2及び5.4章参照)。ニッケルイオンが、反応を引き起こすには、皮膚に密着しているニッケルを含有する製品からニッケルイオンが溶出する必要がある。湿度の高い状況では金属ニッケルやニッケル合金からのニッケルの溶出を促進する。一方、乾燥していて清潔な作業では、たとえニッケル対象物に接触しても皮膚炎はほとんど引き起こさない。(Fischer, 1989) ニッケルによる皮膚炎の発症が一般より多い職場(クリーニング、美容室、病院での水作業等)では、水作業そのものが刺激して皮膚の防御機能を低下させる。刺激性皮膚炎と低下した皮膚防御機能が重なって、アレルギー反応を起こす事が多い。(Fischer, 1989) 金属加工、セメントや建設業、コインを取り扱う作業での、刺激性皮膚炎症状でのニッケルの作用が議論されている。ある研究者は、作業者がニッケルに強く感作されていなければ、上記のような業界でも皮膚炎を起こさないだろうと指摘している。(Fischer, 1989) 高濃度ニッケル($12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上)の経口摂取によって、ニッケルに感作されている敏感な人が皮膚炎を誘発した報告もある。(参照 5.3.3章)

5.2 ニッケル合金

往々にして、ニッケル含有合金への暴露は金属ニッケルへの暴露と同じであると誤解される事があるが、これは正しくない。各ニッケル含有合金は、その構成金属とは異なる独自の物理化学的、生物学的特性を持った物質である。したがって、あるニッケル合金の発現しうる毒性(発がん性も含む)は、金属ニッケル及び他のニッケル合金のそれとは別々に評価さ

れねばならない。製品ごとに何百といったニッケル合金があるが、主なものはステンレス鋼(鉄、クロム、34%までのニッケルを含有)と高ニッケル合金である。これら、またはその他のニッケル合金(スーパーアロイ、鋳物)への職業性暴露は、製造(冶金的操業)や加工(溶接、研削、切断、研磨や成型)のプロセスで生じる。金属ニッケルと同じように、職業性暴露の経路は主として皮膚あるいは経気である。しかし、合金が(医療)補綴に用いられた場合は局部暴露が生じ得る。このような暴露は特定の職業性のもではないので、ここでは検討しない。補綴用に関しては、McGregorら(2000)によって包括的に吟味されている。

5.2.1 経気暴露:ニッケル合金

金属ニッケルや酸化ニッケルと共存しない環境で、ニッケル合金のみへ暴露された作業員についての調査は無い。しかし、合金やステンレスの製造、加工の作業員は低レベルでニッケル合金へ暴露されていると思われる。ステンレスやニッケル合金工場の作業員についての多くの調査結果では、呼吸器がんへの職業性リスクには有意性のある増加は認められていない。(Coxら、1981; Polednak, 1981; Cornell, 1984; Svenssonら、1989; Moulinら、1993, 2000; Hansenら、1996; Jacobssonら、1997; Arenaら、1998) しかしながら、ステンレス溶接作業員のあるグループでは過剰な肺腫瘍が検出された例外もある。(Gerinら、1984; Kjuusら、1986) 溶接作業員の大人数(11,000人以上)を対象とした国際的調査の一環として、これをさらに分析したところ、肺がん発生率とニッケル暴露期間とのいかなる関係も見出せなかった。(Siminatoら、1991) 同じグループについての後の調査(Gerinら、1993)でも、3

段階の濃度レベル間でのニッケル暴露と肺がんリスクとの関連は見られなかった。同様に、クロムとニッケルを含むヒュームに暴露されたドイツの溶接作業員でも、ニッケルに関連した腫瘍の発生は観察されなかった。(Becker, 1999) 上記及び金属ニッケルの項で述べたように、これらの調査のいくつかは何千人もの作業員を対象としている。(Arenaら、1998; Siminatoら、1991) したがって、これらの調査結果は、ニッケル含有合金への暴露によって、ニッケルが関与する過剰ながん発生リスクは無い事を示唆している。

ニッケル合金の動物での呼吸器への発がん性を評価したデータは少ない。ある気道内注入の調査では、2種類のステンレス研削ダストが用いられた。オーステナイト系(6.8% Ni)とクロムフェライト系ステンレス鋼(0.5% Ni)は、ハムスターへの反復注入で発がん性は見られなかった。(Muhleら、1992) 別の研究でもオーステナイト系ステンレス鋼(26.8% Ni)の研削ダストをハムスターに注入したが、同じく発がん性は見られなかった。(Ivankovicら、1988) 同じ研究で、66.5% Ni、12.8% Cr、6.5% Feの合金を多く投与した場合には若干の潜在的発がん性が見られた。しかし、多く投与したグループ中の1グループの生存期間は投与しないグループに比べ非常に短く、その毒性が腫瘍形成に影響があるのではとの疑問が生じる。金属ニッケルの項でも述べたように、気道内注入は、人工的に異常な量を、しかも毒性の可能性のある化学物質を肺に入れるのであるから、十分に注意して結果を解析しなければならない。(Driscollら、2000)

まとめれば、ニッケル合金が呼吸器への発がん物質として作用する形跡はほとんど無い。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。

非発がん性呼吸器疾患について調べた動物データは皆無である。ヒトに関する研究では、非悪性呼吸器疾患による死亡率の増加は一般的に見られていない。(Polednak, 1981; Coxら、1981; Simonatoら、1991; Moulinら、1993, 2000; Arenaら、1998)

5.2.2 皮膚暴露:ニッケル合金

合金は耐久性と耐食性が求められるため、水溶液では溶けにくいという特性がある。しかし、空気や生体液などの媒体と反応(腐食)して、水に可溶あるいは不溶の新しい金属化合物を生成する事がある。この反応の程度は、その特定の媒体への耐食性に左右され、その耐食性は合金の成分と製造プロセスによって定まる。

皮膚暴露で特に重要なのは、その合金の汗への溶出性である。金属ニッケルの項で述べたように、ニッケルへ感作し、続いてアレルギー反応を起こすには、ニッケルを含む溶液あるいは汗への耐食性が劣る材料に直接、長時間接触する事が必須である。この反応が引き起こされるかどうかに関わるのは、ニッケルイオン(2価)の溶出であり、合金中のニッケル含有量ではない。職業性皮膚暴露は、粉末冶金や触媒製造でニッケル合金粉を扱っている際に起こり得る。塊状のニッケル合金に暴露される職場もあるが、この暴露は長時間ではないので、接触性皮膚炎に関しては問題にならない。コイン製造ではニッケル銅合金への皮膚暴露も有り得る。職場で、ニッケル合金がアレルギー反応を引き起こすかどうかは、その合金の汗への耐食性と作業員がどれだけ長く合金と直接接触しているかに依る。

EUは、ニッケルを含有する製品に直接、長時間接触する事によるニッケル感作から消費者を守るため、規制(指令94/27/EC)を導入している。(EC, 1999)

耳ピアススタッド材のみはニッケル含有量が0.05%以下と規制されているが、長時間直接接触する製品には全て、“人口汗”へのニッケル溶出量が1週間で1cm²当り0.5µg以下の金属や合金の使用のみが許される。各ニッケル合金がこの規格を満たすかどうかは、1件ごとにテストしなければならないが、ステンレス鋼(AISI303, 304, 304L, 316, 316L, 310S, 430)の中でニッケル溶出量が0.5µg/cm²/週に近いか上回っているのは、Type303(切削性を向上させるため硫黄を添加した特殊ステンレス)のみであった。その他のステンレスのニッケル溶出量は僅少で、全て0.3µg Ni/cm²/週以下であった。(Haudrechyら、1994) EU指令は、ニッケルに感作されている大部分の人から皮膚炎を防ぐ事が目的であるが、溶出量が0.5µg Ni/cm²/週以下でもパッチテストで陽性を示すようなニッケル合金(ステンレスで無い)もある。(Gawkrodger, 1996) このような例外もあるが、0.5µg Ni/cm²/週の基準は大半のニッケルアレルギー患者にとって有効であると思われる。

EU指令は、耐久消費製品に含まれるニッケルへの暴露から一般人を守るためであるが、ニッケル合金に直接、長時間暴露される職場についても指針となる。しかしながら、留意しなければならないのは、ニッケル溶出量が0.5µg/cm²/週以上でも職場及び商業上で必ずしも有害であるとは限らない事である。これらは、皮膚に直接及び長時間接触する事を避けるか、適当な防護衣を用意する事によって安全に取り扱う事ができる。ステンレス鋼の製造、加工及び使用についての健康への影響に関しては、Crossら(1999)が最近報告している。

5.3 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)とめっき工場(消費産業)である。暴露物質は使用プロセスにより異なるが、通常は溶液中の硫酸ニッケル(Ⅱ)か、塩化ニッケルである。前述した他のニッケル種と同じく、作業場で薬物学的に関連する暴露経路は、経気と皮膚暴露である。しかし、他のニッケル種と異なり、可溶性ニッケルは食物や水にも入るので、経口暴露についても簡単に述べる。

5.3.1 経気暴露:可溶性ニッケル

金属ニッケルと同じく、可溶性ニッケル化合物を吸入した場合の問題は、非悪性の呼吸器への影響(線維症や喘息等)と呼吸器がんの二つである。しかし、発がん性の証拠がほとんど見当たらない金属ニッケルと異なり、可溶性ニッケルの発がん性評価は議論途上であり、発がん物としての分類は専門学者の間では定まっていない。(ICNCM, 1990; IARC, 1990; ACGIH, 1998; BK-Tox, 1999; Haber, 2000a & b) したがって、あるグループは可溶性ニッケルを“知られている”発がん物質とみなしており、他のグループは発がん性に関するデータから“分類不可”あるいは“不確定”としている。現在のEUの規制では、可溶性ニッケル化合物は“ヒトに対して知られている発がん物質”に分類されているが、実際は経気のみに限定されている事に留意すべきである。問題は、ヒトのデータが一致しない事と、可溶性ニッケル化合物の発がん性についてのヒトと動物のデータをきちんと関連づけられる説明がつかない事の2点である。(Olber, 2002)

可溶性ニッケル化合物のヒトへの発がん性の根拠は、英国ウェールズ、ノルウェー及びフィンランドのニッケル精錬工場のデータに基づいている。(Petoら、1984; ICNCM, 1990; Eastonら、1992; Andersen

ら、1996; Anttilaら、1998) これらの調査では、電解精錬、電解採取、湿式冶金の作業者に肺がんや鼻腔がんへのリスク増大が見られた。これは大部分の作業者の可溶性ニッケルへの曝露は高かった(1mg Ni/m³以上)ゆえと考えられる。いくつかの調査では、1mg Ni/m³より若干低い曝露濃度でも、がん発生に幾分か寄与した可能性が示唆されている。(Anttilaら、1998; Grimrud, 2003) これらの調査の全てのケースで、作業員への可溶性ニッケルの曝露は、他のニッケル化合物(とりわけ、ニッケル酸化物や硫化物)と他の化学物質(可溶性コバルト化合物、砒素、酸ミスト等)及び喫煙等との複合曝露であり、これらは全て発がん性があると考えられている。(参照 5.4と5.5章) したがって、可溶性ニッケルのみがこの作業員の発がん性リスクを増加させたのかは不明である。

上記作業員と対照的に、カナダの電解工場の作業員と英国のめっき作業員では肺がんのリスク増大は認められなかった。(Robertら、1989a; ICNCM, 1990; Pangら、1996) カナダの電解精錬工場の作業員の可溶性ニッケルへの曝露程度は、ノルウェーの電解精錬作業員のそれと同じレベルである。めっき作業員の可溶性ニッケルへの曝露程度は不明であるが、低いと想定される。全体として、これらの作業環境では他の物質への複合曝露は無いから低いと思われる。カナダの電解精錬作業員の幾人かに鼻腔がんが見られたが、この作業員らはニッケル硫化物と酸化物への曝露が非常に高い(>10mg Ni/m³)焼成部門で以前働いていた。これらのニッケル化合物への曝露(たとえ短期間でも)がその検出された鼻腔がんに関与した可能性がある。(参照 5.4と5.5章)

疫学的調査の他に動物データも考慮する必要がある。最も重要なものは米国国家毒性プログラムが行っ

た動物への吸入テストである。この研究では、亜硫酸化ニッケル、硫酸ニッケル水和物、高温焼成酸化ニッケルをラット及びマウスに吸入させて、2年間、発がん性についてのバイオアッセイを行った。(NTP, 1996a, 1996b, 1996c) 硫酸ニッケル六水和物の調査結果(1996b)は、可溶性ニッケルの発がん性評価に特に関連してくる。この2年間の長期吸入テストでは硫酸ニッケル六水和物をラットとマウスにそれぞれ最大0.11mg Ni/m³と0.22mg Ni/m³まで曝露させたが、発がん性は見られなかった。(NTP, 1996b) 粒子サイズの補正と動物からヒトへ外挿換算すれば、約2~6mg Ni/m³の作業環境エアロゾル濃度に相当する。(Hsiehら、1999; Yuら、2001) また、注目されるのは、可溶性ニッケルを他の関連する経路(経口)で与えても腫瘍を作る事はできなかった事である。(Shroederら、1964, 1974; Schroeder & Mitchener, 1975; Ambroseら、1976)

要するに、発がん性に否定的な動物データと発がん性が相反しているヒトのデータがあり、可溶性ニッケル単独の発がん性に関して明快な結論が得られていない。

Oller(2002)が最近言及しているように、ヒトのデータに見られる矛盾を説明でき、かつ、ヒト及び動物のデータからくる結果を、ニッケルによる呼吸器発がん性についての単一モデルにまとめることができる作用機序の統一がなされなければ、可溶性ニッケルへの評価は異なったままであろう。ニッケルが関与する呼吸器腫瘍のモデルについてのそのような作用機序が提案されている。このモデルは、ニッケル種の呼吸器への発がん性の決定要因は、標的となる上皮組織の細胞核へのニッケルイオン()の生物利用能(bioavailability)であろうと示唆している。(Costa, 1991; Ollerら、1997; Haberら、2000a) そのような細胞核に(吸入後)十分な量の生物学的に有効な

ニッケルイオン()を供給するニッケル化合物のみが呼吸器への発がん物質となると考えられる。可溶性ニッケル化合物は細胞内に取り込まれず、かつ、すぐに排泄されるので腫瘍を引き起すに十分な量のニッケルイオン()を供給できない。

しかし、職場環境換算での曝露レベルが0.1mg Ni/m³以上に相当する場合、動物実験では慢性の呼吸毒性が見られた。可溶性ニッケルへの曝露による呼吸毒性は、精錬作業員に見られるように、やや難溶性ニッケル化合物や吸入性発がん物質による腫瘍の誘発を促進したものであると思われる。喫煙やその他の発がん物質に複合曝露されたノルウェー、フィンランドやウェールズの精錬作業員に見られた呼吸器がんは、これで説明がつくと思われる。実際、The International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCM)は、多くのニッケル精錬業務従事者の多重解析によって、可溶性ニッケルは、がん誘発物質ではなくて、発がんプロセスを促進させるのであろうと解釈している。(ICNCM 1990) また一方、硫化亜鉛の精錬工場の調査では、硫化物や複合酸化物の混在しない純粋な可溶性ニッケル化合物に曝露された労働員はいない事や、ほとんどの労働員は、タバコによる交絡曝露、砒素への曝露、あるいはその双方を受けていたことも考慮しなければならない。

動物実験では、短時間の比較的高濃度レベルの可溶性ニッケル化合物の曝露によって、種々の非悪性の呼吸器への影響が見られた。(Binghamら、1972; Murthyら、1983; Berghemら、1987; Bensonら、1988; Dunnickら、1988, 1989) 影響としては、著しい細胞の増殖、炎症や気管支上皮の変性、肺組織への中毒性障害の兆候等である。ラットに気道内注入で硫酸ニッケルを1回投与した最近の研究で、硫酸ニッケルは、肺腫瘍の免疫防御性に一時

的に影響を与える事が見られた。(Goutetら、2000)

硫酸ニッケル六水和物の長期間曝露は細胞毒性と炎症をおこす。(NTP, 1996b) 最近の亜慢性試験では、硫酸ニッケル六水和物は毒性と死亡率に対しての急勾配の用量反応を示す事が示されている。(Bensonら、2001) したがって、可溶性ニッケル化合物だけへの曝露では、必ずしもがん発生の条件とはならないが(すなわち生体内では標的組織へ十分なニッケル()イオンが供給されない)、可溶性ニッケル化合物は他のニッケル化合物あるいは発がん物質の発がん性を細胞増殖を促す事によって促進させるとと思われる。即ち、DNAの損傷から突然変異を生じさせるには細胞増殖が必要であり、この変異した細胞が増殖してがんとなるのである。

ヒトへの非悪性呼吸器影響については、必ず生じるものではないが、可溶性ニッケル塩が職業性喘息の病原因子であるという証拠は他の種類のニッケルより妥当と思われる。このような事実は主にめっき業界やニッケル触媒製造での数少ない症例報告に見られる。(McConnelら、1973; Maloら、1982, 1985; Noveyら、1983; Davies, 1986; Brightら、1997) 曝露状況が明確に述べられていない例であるが、硫酸ニッケルへの曝露が推察されている。作業員が曝露されるめっき液やそのエアロゾルのpHは低かったと思われる。この要因は、必ずしもニッケルに関係なく刺激効果をもたらす。さらに、クロムやコバルト等の他の感作性のある金属に曝露された可能性がある。報告された調査では、用量反応ばかりでなく、職業性喘息の頻度も評価できない。これらの調査が不十分であっても、可溶性ニッケルが喘息を起こす可能性は考慮すべきである。

喘息とは別に、ニッケル作業員で報告されている唯一の非悪性呼吸器影響は線維症である。可溶

性ニッケルが肺線維症を引き起す作用があるかもしれない事は、最近のニッケル精錬作業者の調査で示唆されている。作業者の胸部X線検査では若干の異常が検出されている。(Berge & Skyberg, 2001) 胸部X線結果での不規則な陰影(ILO 1/0)の存在と可溶性ニッケル、ニッケル硫化物そして多分に金属ニッケルへの長期的な暴露との間には関係があると報告されている。線維症の臨床診断に対するこの結果の重要性はまだ確定されていない。

5.3.2 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、アレルギー性ニッケル接触皮膚炎のリスクが大きいと言われてきた。例えば、ニッケル皮膚炎は、めっき作業では、以前はありふれたものであった。しかし、産業界及び個人の衛生習慣の改善で、電気めっき業界等でのニッケル感作についての報告は、最近まれになってきた。(Mathur, 1984; Fischer, 1989)

Schubertら(1987)は、176名の感作された人の内で、めっき作業者はわずか2名であったと報告している。多くの調査で、硫酸ニッケルは動物、特にモルモットには皮膚感作性を有する事が示されている。(Lammintaustaら、1985; Zissuら、1987; Roholdら、1991; Nielsenら、1992) 動物での皮膚暴露についての研究では、可溶性ニッケル(硫酸ニッケル)はコバルトと交差感作を生じ(Cavelierら、1989)また亜鉛を経口で補充すると、硫酸ニッケルによるアレルギー性皮膚炎患者のアレルギー反応が抑えられる事が示唆されている。(Warnerら、1988) 個人によってその値は異なる(Uterら、1995)だろうが、皮膚反応を誘発する基準として、一般に5%の硫酸ニッケルのワセリンがパッチテストに用いられている。可溶性ニッケル化合物はヒトに皮膚感作性を有す

る事を考慮して、作業環境ではニッケル溶液に長時間接触しない様に注意せねばならない。

5.3.3 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についてのこれまでのデータでは、結論が出ていない。さらに、ニッケルの経口発がん性の評価には科学的及び規制上大きな意味がある。Heimら(2007)の研究では、10、30及び50mg/kgの硫酸ニッケル六水和物を毎日、2年間(104週)ラットに強制飼養した。この実験では、30及び50mg/kgの投与では雌雄ともに、統計的に有意な体重の減少があった。雌のラットでは暴露量に比例した死亡率の増加が見られた。しかしながら、硫酸ニッケル六水和物の毎日の経口投与で、暴露量に比例したいかなる腫瘍の増加もなかった。この研究では、発がん性が評価できるような高い生存率が保持される最大許容投与量(MTD)が得られた。Heimら(2007)は、硫酸ニッケル六水和物には、経口暴露による発がん性が無い事を実証した。「本研究とその他の研究データにより、ニッケル化合物によるがん発生の可能性は経気暴露の経路だけである事が示唆された。」

他のニッケル種と違い、可溶性ニッケルは水や食物等からの経口暴露がある。ヒトと動物の調査データによれば、食前食後の状況によるが、水や食物からのニッケルの吸収は一般に低く(1~30%)、ニッケルの大部分は糞便に排泄される。(Diamondら、1998) ヒトに摂取されたニッケルで最も気になるのは、腎臓での毒性、生殖毒性及び経口摂取によるアレルギー性皮膚炎への悪影響である。

何人かの研究者によって、電気めっき、電解精錬や化学産業で、可溶性ニッケルに長期間暴露され

た作業者の腎臓毒性の事例が調査されている。(Wall & Calnan, 1980; Sunderman & Horak, 1981; Sanford & Nieboer, 1992; Vyskocilら、1994) これら作業者は、食物や水ばかりでなく作業場で呼吸する空気によっても可溶性ニッケルに暴露されていた。WallとCalnan(1980)は、17名の電気めっき作業者を調査したが腎機能障害の形跡は見当たらなかった。同じく、SanfordとNieboer(1992)は26名の電解精錬作業者を調べ、ニッケルは軽度の腎毒素と分類されるかも知れないと結論している。SundermanとHorak(1981)及びVyskocilら(1994)の調査では、腎毒性のマーカー(例えば、2ミクログロブリン)の上昇が観察されたが、尿のニッケルサンプルはスポットで採取されたただけであった。これらの慢性的な影響は不明である。さらに、これらの作業者の暴露濃度は非常に高く(あるケースでは13mg Ni/m³までであった)、現在の可溶性ニッケルへの職業性暴露の実体とは全く異なるものである。これらの調査では、何年間も生物学的モニタリングや観察がなされているが(Nieboerら、1984)、重症蛋白尿や腎臓毒性物(カドミウム等)が関与する他の腎疾患のマーカー等はニッケル作業従事者には報告されていない。

生殖毒性に関しては、吸収されたニッケルが胎盤から胎児組織に移動するヒトの事例が報告されている。(Creasonら、1976; Casey & Robinson, 1978; Chen & Lin, 1998; Haberら、2000b) このため、女性作業者に見られた自然流産、死産や乳児の奇形の事例があると言われていたロシアのニッケル精錬工場の作業者についての予備調査結果が注目されていた。(Chashschinら、1994) このChashschinらの調査(1994)の信頼性に疑問があり、このロシアのグループで見られた事が本当に作業環境でのニッケル暴露、またはその他の化学物

質への暴露かあるいは自然環境の所為なのかを明確にするために十分に管理された疫学的な調査が急がれた。このロシアのグループでの生殖毒性についての調査は別の理由からも重要である。特に、ここは、ニッケル暴露での生殖毒性の疫学的調査を行うに十分な数の女性作業者がいる世界で唯一のニッケル精錬工場である。この調査を遂行するため、まず、調査期間中のその地方での全ての出産記録をまとめた。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精錬工場作業員の暴露マトリックスを再構築した。この調査の全容はA.Vaktskjoldらの一連の論文に記されている。本調査結果によれば、ニッケル暴露は女性作業者の次のような妊娠への悪影響とは無関係であった。

- (1) 新生児 男子の性器奇形
- (2) 自然流産
- (3) 新生児が在胎期間に比べて小さい事
- (4) 新生児の筋骨格への悪影響

これらの論文は、ニッケル暴露と観察された生殖障害とは無関係である事を示している。

これらは重要な結果である。なぜならば、ヒトの自然流産は、ニッケルに暴露したゲツ歯類に見られる周産期致死性と最も近い関連があると思われるからである。ニッケル暴露がこれら女性の生殖機能への影響が無い事のさらなる証拠として、「在胎期間に比べて小さい事」及び「男児での性器奇形が見られなかった事」が挙げられる。これらの2点はヒトへの生殖毒性を判断する敏感な「指標」である。

Vaktskjoldら(2006, 2007)の調査は、ニッケル暴露による生殖毒性へのリスクは非常に小さいと論証している点で重要である。しかし、職業性ニッケル暴露がその女性の妊娠から出産までずっと継続していたとは言えない事に留意すべきである。胎児の保護策として、妊婦は生殖毒性の可能性のある物質

に暴露される職場から外されるのが一般的である。したがって、妊娠中のニッケル化合物への暴露にはリスクが全く無いとは結論できないが、リスクは非常に低いと言える。

動物については、経口または非経口での可溶性ニッケル投与による発生上、生殖毒性や催奇形性への影響など多くの報告が見られる。(Haberら、2000b)

しかしながら、大量投与の要因、暴露経路との関連性、食物や水の忌避、統計的有意性の欠落、親の死亡率等が解釈を複雑にしているものである。(Nieboer, 1997; Haberら、2000b) 今日まで行われた中で最も信頼できる最近の生殖毒性に関する調査では、種々の濃度の硫酸ニッケル六水和物をラットに強制飼養(直接胃に入れる)した。本試験での投与量を定めるための1世代の調査では、強制飼養した親の子供の着床と周産期致死性(即ち、^{はら}孕んだ胎児全部から生きて生まれた胎児を引いたもの)が比較された。統計的に有意な増加が6.6mg Ni/日の暴露で検出され、2.2~4.4mg Ni/日ではやや疑わしいが増加が見られた。最終的な2世代調査では、1.1mg Ni/日までは影響が見られなかったが、2.2mg Ni/日では明確ではないが、増加が見られた。これらの調査では、不妊、精子の質、発情周期や性成熟などへのニッケルの影響は全く見られなかった。(NiPERA, 2000)

ニッケルの影響の中でアレルギー性接触皮膚炎が一般人に最も多いものである。疫学的調査によれば、デンマークの若い女性(15-34歳)は20%、さらに年長女性(35-69歳)では10%がニッケルに感作されているが、同じデンマークの男性(15-69歳)では僅か2~4%である。(Nielsen & Menne, 1992) ニッケルアレルギーの有病率は7~10%と報告されている。(Menneら、1989) EDTAはニッケルに鋭敏な人のパッチテスト反応への反応性とパッチテス

トへの反応した人の数を低下させる。(Allenby & Goodwin, 1983)

ニッケルに感作された女性に硫酸ニッケルをニッケルとして0.5~5.6mgをラクトースのカプセルに入れて投与したところ、全身に皮膚炎症が引き起された例が報告されている。(Veien, 1987) 最大投与量(5.6mg)では大半の被験者に反応が見られたが、0.5mgでは炎症は僅かな人にしか見られなかった。0.4mgあるいは2.5mgの経口投与では、二重盲検試験でプラセボを与えた人の反応を超える事はなかった。(Jordan & King, 1979; Gawkrödgerら、1986)

ニッケル含有量の多いあるいは少ない食物の影響については、いくつかの報告があるが、食物中に自然に存在するニッケルがニッケルに感作された人の手湿疹を悪化させるのか、維持するののかについては依然議論中である。これは、主に食物からの摂取不足についての研究での結論が出ていないためである。(Veien & Menne, 1990) 単盲検試験で、12人のニッケルに感作された女性にニッケルを含有する補助食物を与えた。(Nielsenら、1990) その試験期間中(0~11日)手の湿疹は悪化し、この症状はニッケルによって引き起こされたものと、著者は結論づけている。しかしながら、何人かの被験者の湿疹状態(掌の小胞数)は、試験前14日~21日及びニッケル投与開始日で大きく異なっていた事に注意しなければならない。

ニッケルの経口による減感作が、カプセルで5mgのニッケルを1週間ごと6週間与えた場合(Sjovallら、1987)と毎日0.1mgの硫酸ニッケルを3年間与えた例(Panzaniら、1995)で報告されている。8人のニッケルへの接触アレルギー患者で、毎週5mgのニッケルを8週間経口投与したら皮膚病状が改善された。(Bagotら、1995) ニッケルに感作された女性25人に2.24mgのニッケル(硫酸ニッケル)を水で与えて

から、1日0.01~0.04mg/kg(体重)のニッケルを3ヶ月水で投与した。(Santucciら、1988) 18人に最初の投与(2.24mg)で炎症が見られたが、17人のうちでたった3人に長期の暴露期間中に皮膚炎が見られた。その後、Santucciとその共同研究者は、8人の感作された女性に水での経口投与(0.01~0.03mg/kg/日)を178日間続けた。全ての患者で1ヶ月後には手の湿疹状態に改善が認められた。

LOAEL(Lowest Observed Adverse Effect Level、最小毒性量)は空腹時の患者への経口投与によって求められ、12µg/kg体重と報告されている。(Nielsenら、1999) しかしながら、この調査は手の湿疹悪化を評価するのに求められたものであり、これは一般人中最も敏感な人を対象にしているものである。この数字はHindsenら(2001)の研究で得られた値に近い。ここでは、10人のニッケル感作者のうち、初期のパッチテストを行った場所に1mg(17µg/kg体重)の投与で2人に炎症が見られた。体重当り12µg/kgの投与は、48時間ニッケル量を減らした食事の後で断食した患者にとっては急性のLOAELとなると考えられる。累積的LOAELは低くなるかもしれないが、食物中存在するニッケルイオンの吸収は低いので、断食をしていない患者へのLOAELは多分に高くなるだろう。

経口誘発による皮膚炎は、ニッケルの皮膚接触によってすでに感作された人にもみ起こる。文献では、炎症を引き起こすニッケルの濃度については明確ではない。しかし、総体的には、ニッケルに感作された患者のうち、ごく僅かな人が1.25mg(約0.02mg Ni/Kg)以下のニッケルの経口投与でも反応する事が示唆されている。(Menne & Maibach, 1987; Haberら、2000b) なお、この投与量は通常の食事からのニッケル摂取量(~160µg Ni/日)を除外したものである。

反対に、ニッケルに感作されていない人は、ニッケルの経口暴露によってニッケル皮膚感作への耐性が高まる事が示されている。まずは、動物実験での観察から(Vreeburgら、1984)そしてヒトのグループについての調査結果(van der Burgら、1986)から、もし感作されていないヒトや動物に長期で低レベルの抗原性接触がなされるならば、過敏性反応が抑制されるのではないかとの仮説が導かれた。ヒトでの耐ニッケルアレルギー性が増加するVan Burgの最初の観察に続いて、繰り返し研究が行われ、ヒト(Kerosuoら、1996; Todd & Burrows, 1989; van Hoogstratenら、1991a; van Hoogstratenら、1989; van Hoogstratenら、1991b)及び動物(van Hoogstratenら、1992; van Hoogstratenら、1993)で、この現象が起こる事が確認された。ニッケルの皮膚アレルギー反応は、感作された人でも抑制が可能である。(Sjovallら、1987)

5.4 ニッケル酸化物

ニッケル酸化物には酸化ニッケル()と酸化ニッケル()がある。これら以外にも酸化ニッケル()や他の非化学量論的なニッケルの酸化物も実在していると考えられている。またニッケルの複雑な酸化物(銅、クロム、鉄等の金属を含むスピネル等)、珪酸塩酸化物(ガーニエライト)、水和酸化物、水酸化物等もあり、さらに、炭酸塩または水和の程度が異なる塩基性炭酸塩等も考えられる。本書ではこれらの酸化物を含めて検討する。

ニッケル酸化物は多くの産業用に使用されており、実際、ほとんど全ての主要なニッケル産業界に存在している。(NiPERA, 1996) オキサイドシンターは硫化ニッケルの精鉱を焙焼して製造される。これはステンレスやその他の合金鋼製造の原料として用

いられる。また、ニッケル合金にも使用される。酸化ニッケルパウダーは触媒やその他の化成品の用途に用いられる。水酸化ニッケルは家庭用や大型のNi-Cd電池の電極用に使用される。複合酸化ニッケルは石油精製や磁性材に用いられる。(Thornhill, 2000; Van Vlack, 1980)

前述した他のニッケル種と同じく、ニッケル酸化物の吸入が職場で最も重要な暴露経路である。しかしながら、他のニッケル種と異なり、ニッケル酸化物の皮膚暴露による作業員への影響は少ない。ニッケル酸化物の皮膚への影響についての直接的なデータは無いが、水への溶解性が低いので、皮膚への吸収も非常に少ないと思われる。

5.4.1 経気暴露:ニッケル酸化物

酸化ニッケルへの職業性暴露についての最も重大な健康影響は呼吸器がんである。発がん物質とは言えない金属ニッケルや発がん性が議論中の可溶性ニッケルとは異なり、ある種のニッケル酸化物の発がん性の事例はより多い。しかしながら、発がん性効果をもたらすニッケル酸化物の形態については、まだ不明なところがある。ニッケル酸化物は多くの産業分野で存在するが、興味深い事は、疫学的調査結果が呼吸器がんについて全ての分野で一定した関係を示していない事である。実際、呼吸器がんの増加は硫化亜鉛から酸化ニッケルを製造する精錬工場で見られていたのみであり、しかも、そこでの酸化ニッケルへの暴露は比較的高い($> 5 \text{ mg Ni/m}^3$) 先なのであった。(ICNCM, 1990; Grimsrudら、2000) この工程の種々の段階でNi-Cu酸化物が生成されていると思われる。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($< 2 \text{ mg Ni/m}^3$) の酸化ニッケルに暴露されている作業

者では呼吸器がんのリスク増加は見られていない。

ニッケル酸化物が存在し、呼吸器がんリスクの増加が見られた特定の工場には、ノルウェーのクリスチャンサンド工場、ウェールズのクリダック工場、カナダオンタリオ州のカッパークリフとポートコルボーン工場がある。これら全てで作業員はニッケルの硫化物、酸化物及び可溶性化合物等への混合暴露を受けていた。いずれにせよ、ニッケル酸化物の潜在発がん性は、主に酸化物に暴露された作業員を調査して出されたものである。

クリスチャンサンドでのケースでは、焙焼、熔錬、煅焼工場の作業員を調査すると共にニッケル酸化物に長期間暴露された作業員全員が調査された。(ICNCM, 1990; Andersenら、1996) 全体として、長期間(15年以上)にわたるニッケル酸化物(濃度 5 mg Ni/m^3 以上の主にNi-Cu酸化物)への暴露は、肺がんの増加に関係する事が示された。また、これらの作業員で、可溶性ニッケルへの暴露はがんリスクを増大させる働きがあるとの証拠も得られた。(参照 5.3章) これらの作業員での喫煙の影響も調べられた。(Andersenら、1996; Grimsrud, 2001) Andersenら(1996)の調査では、喫煙とニッケル暴露には相乗効果(相互作用)が示された。1955年以前に採用された作業員のグループには、鼻腔がんの増加が見られた。この事は、主として酸化ニッケルに暴露した作業員の32人のうち12人が発症(期待度0.27)した事に見られるように、ニッケル酸化物は、鼻腔がんについては可溶性ニッケルに比べ、より危険であると示唆されている。

ウェールズ及びカナダの精錬所では、線形型煅焼炉と銅 ニッケル工場(ウェールズ)及びカナダの焼結操業で高いレベル(10 mg Ni/m^3 以上)の酸化ニッケルに暴露した作業員が調査された。ウェールズの暴露は主にNi-Cu酸化物か不純物を含むニッケル

酸化物であり、カナダではNi-Cu酸化物がやや少ない高温酸化ニッケルが主体であった。残念ながら、後者のケースでは酸化物への暴露が硫化ニッケルへの暴露と完全に交絡しているので、この2種類のニッケル種の影響を区別する事は困難である。ウェールズ及びカナダの作業員の双方に肺がんと鼻腔がんの増加が見られた。(Petoら、1984; Robertら、1989a; ICNCM, 1990)

上記精錬工場の調査とは対照的に、ラテライト鉱の採鉱と熔錬の作業員(暴露は主として珪酸塩酸化物で銅を含有しない複合ニッケル酸化物である)では、ニッケルの呼吸器がんリスクへの影響は全く見られない。Goldbergら(1987; 1992)のニューカレドニアの熔錬作業員についての調査では、肺がんと鼻腔がんリスクの増加は見られなかった。この暴露は 2 mg Ni/m^3 以下と推定される。同じように、オレゴン州の熔錬作業員についての別の調査でも、鼻腔がん増加の証拠は認められなかった。(Cooper & Wong, 1981; ICNCM, 1990) 肺がん発生率の増加があっても、これらは短期間の作業員のみに見られ、長期間の作業員には見られない。したがって、観察された肺がんが暴露された低濃度のニッケル酸化物($\leq 1 \text{ mg Ni/m}^3$)と関係があると言える証拠は無かった。(ICNCM, 1990)

ニッケル使用産業では、呼吸器がんの証拠は概ね否定的である。前章(5.1と5.2)で述べたように、ステンレス鋼及びニッケル合金の作業員についての多くの調査では、ニッケルによる呼吸器がん過剰リスクに関する有意性は認められていない。(Polednak, 1981; Coxら、1981; Cornell, 1984; Moulinら、1993, 2000; Sevenssonら、1989; Simonatoら、1991; Gerinら、1993; Hansenら、1996; Jakobssonら、1997; Arenaら、1998) スイスのNi-Cd電池の作業員に鼻腔がんが増加した事例があるが、これ

は水酸化ニッケルなのか、または酸化カドミウムかあるいはその複合暴露なのか明確でない。(Jarupら、1998) さらに、これらの作業員の雇用前歴が全く不明である。したがって、これら作業員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分からない。対照的に、これらのあるいは他のNi-Cd電池作業員において、ニッケルによる肺がんリスクの増加は見られていない。(Kjellstromら、1979; Sorahan & Waterhouse, 1983; Andersonら、1984; Sorahan, 1987; Jarupら、1998)

疫学的証拠をまとめれば、肺がんや鼻腔がんの増加に関連する酸化ニッケルの成分としては、硫化物状のニッケル 銅マットの焙焼や電解精製で生じるNi-Cu酸化物が主たるものであると推定される。しかし、ヒトのデータを精査すれば、Ni-Cu酸化物への暴露レベルが比較的低い焼結作業での呼吸器がんのリスクが高くなっている事や、多分に水酸化ニッケルへの暴露が主であるNi-Cd電池作業員の呼吸器がんのリスクが増加している事が示されている。さらに、ニッケル酸化物の種類に加えて、暴露レベルにも考慮しなければならない。高リスクを呈したグループ(ウェールズ、ノルウェー及びカナダのポートコルボーンやカッパークリフ)での酸化ニッケルの濃度は、ニューカレドニアやオレゴン州及びニッケル使用産業でのそれより先かなり高いものであった。Ni-Cd電池作業員の場合には、長い潜伏の後の鼻腔がんの発生に重要な初期暴露濃度が比較的高かった($> 2 \text{ mg Ni/m}^3$)と推定される。したがって、各グループの調査で見られる差異はニッケル酸化物の物理化学的性質と暴露レベルの2つの要因によるものと思われる。

この事は動物データで示唆される。前述のNTP調査では、ラットとマウスに酸化ニッケルを暴露した2年間のバイオアッセイがなされた。(NTP, 1996c) テストでは、1,350 で焼成したグリーン酸化ニッケル

が用いられた。これはラットとマウスに1日6時間、1週間に5日、2年間暴露された。ラットへの暴露濃度は、0, 0.5, 1.0, 2.0mg Ni/m³であった。この濃度は、粒子サイズを調整して動物からヒトに外挿換算した場合の作業環境エアロゾル濃度として5.0～20mg Ni/m³に相当する。(Hsiehら、1999; Yuら、2001) 2年後、1番低い濃度ではラットに腫瘍発生率増加は見られなかった。中間と高濃度では、各々106匹中12匹、106匹中9匹のラットに腺腫あるいはがんの発生が見られた。この結果から、NTPはラットについてはある程度の発がん性作用ありと結論づけた。反対に、雄のマウスにはどの濃度(1.0, 2.0, 4.0mg Ni/m³)でもこの暴露による腫瘍の発生の証拠は認められなかった。説明がつかないのは、雌のマウスが1.0で兆候を示し、2.0と4.0mg Ni/m³では認められなかった事である。

他のニッケル酸化物の発がん性の事例は、動物実験でのいくつかの暴露経路(気道内注入)で見られた(これは必ずしもヒトには当てはまらない)。これらのテストでは、Ni-Cu酸化物の注入部での腫瘍発生潜在能力は亜硫化ニッケルとほぼ同じ程度に見える。(Sundermanら、1990) しかし、ブラック(低温焼成)とグリーン(高温焼成)酸化ニッケルが腫瘍発生能力にかなり差異がある事についての明らかな証拠は示されていない。ある形状のグリーンとブラック酸化ニッケルは発がん性反応を起こすが、他の形状では注射投与及び気道注入では否定的な結果を示している。(Kasprzakら、1983; Sunderman、1984; Berryら、1985; Pottら、1987, 1992; Juddeら、1987; Sundermanら、1990)

総括すれば、ヒトと動物のデータの比較から、ある種のニッケル酸化物は暴露濃度が高いと呼吸器がんリスクを増大させるとわれ、そのリスクは必ずしもニッケル 銅酸化物の存在に限られたものでは

ない。しかし、生物学的反応性や発がん性に関して、ニッケル酸化物を識別し得る統一、単一の物理特性は無い。発がん性に関与すると思われる一般的な物理特性として、粒子径(≤5 μm) 比較的大きな粒子表面積、金属あるいは他の不純物やNi() の存在等が発がん性に関係するだろう。発がん性には食作用が必要に見えるが、十分条件ではない。生体液への溶解性は標的(細胞核等)へのニッケルイオン供給量に影響する。(Ollerら、1997) また、粒子の活性酸素生成能力は発がん潜在性に関係するかもしれない。(Kawanishiら、2001)

非悪性の呼吸器影響については、ニッケル酸化物は呼吸器感受性を有しないと思われる。ニッケル生産、ニッケル合金及びステンレス鋼の作業員についての膨大な疫学的調査によれば、ニッケル酸化物への暴露で慢性呼吸器疾患から死亡率が過剰に増加したと言う兆候は見られていない。(Polednak、1981; Coxら、1981; Enterline & Marsh、1982; Robertsら、1989b; Simonatoら、1991; Moulinら、1993; Arenaら、1998) 少数の例であるが、例えばウェールズの精錬作業員で非悪性呼吸器疾患のリスク増加が見られた。ここでの暴露は非常に高く > 10mg Ni/m³)しかも粉塵が多かったと報告されている。これらの粉塵の多い条件が無くなり、この環境で見られたリスクは1930年代にはほとんど解消された。(Petoら、1984)

非常に高い濃度(最大100mg Ni/m³)のニッケル酸化物や硫化物に暴露された焼結工場の作業員のX線検査による研究では、これら酸化物や硫化物の粉塵が特に顕著な線維症反応を生じるとは認められないと報告されている。(Muirら、1993) ルウエーの精錬所作業員についての最近の調査では、ニッケル硫化物や可溶性ニッケルへの累積的暴露によって肺線維症のリスク増加が検出されたが、ニ

ケル酸化物では見られなかった。(Berge & Skyberg、2001) 前述のKilburnら(1990)やSobaszekら(2000)の調査(参照 5.1.1章)では、ステンレス溶接作業員では肺機能への慢性的影響にばらつきが多かった。Broderら(1989)は、ニッケル熔錬工場の作業員と短期間(1週間)従事させた作業員との間には、肺機能に関して差異はなかった事を示している。しかし、この短期間暴露された健康な作業員には防衛反応等が生じ、このために差が見られなかったと思われる。Ni-Cd電池作業員に嗅覚消失が報告されているが、多くの研究者は、これはカドミウム毒性によるものとしている。(Sunderma、2001)

動物では、比較的短時間の高濃度のニッケル酸化物エアロゾルへの暴露による肺への種々の影響が報告されている。(Binghamら、1972; Murthyら、1983; Dunnickら、1988; Bensonら、1989; Dunnickら、1989) 影響は肺重量の増加、肺泡マクロファージの増加、線維症、肺泡マクロファージと洗浄液中の酵素の変化等である。ニッケル酸化物への繰り返し吸入暴露試験(2ヶ月～6ヶ月)では、粒子の肺クリアランス機能が損なわれる可能性が示されている。(Bensonら、1995; Oberdorsterら、1995) ラットとマウスに各々0.5mg Ni/m³と1.0mg Ni/m³の濃度の高温焼成酸化ニッケルを慢性暴露した場合、肺に炎症性変化が見られ、これは統計的に有意であった(NTP、1996c)。この濃度レベルは作業環境では5～10mg Ni/m³に相当する。現在のところ、酸化ニッケルを暴露したラットの肺クリアランス機能損傷の重大性とその発がん性との関連は不明である。(Ollerら、1997)

5.5 ニッケル硫化物

ヒトの健康に及ぼすニッケルの硫化物の悪影響

に関するほとんど全てのデータは、ニッケルの精錬工程から得られたものである。ニッケルの精錬工場における暴露と採鉱における暴露とを混同すべきではない。硫化鉱の採鉱で圧倒的に多い暴露物質はペントランダイト((Ni, Fe)₃S₈) 鉱物である。ペントランダイトは精製工場に存在する亜硫化ニッケルや他の硫化物とは大きく異なっている。若干の鉱山作業員に見られる肺がんの過剰発生率は余り大きくはなく(ICNCM、1990)、ニッケル鉱石以外の硬い岩石(hard rock)採鉱作業員に見られる過剰発生率と一致している。(Mullerraら、1983) この事と粉砕作業員の呼吸器がんに統計的に有意な過剰リスクが認められていない事実を結びつけて考えると、「ニッケル鉱山作業員に観察される肺がんはニッケルと関係が無い」事が示唆される。(ICNCM、1990) また、ゲツ歯類動物にペントランダイトを生後期間にわたり気管内注入した動物実験で、ペントランダイトには発がん性が無い事が証明されている。(Mullerら、1992) したがって、本書では健康影響について重要な硫化ニッケル(NiS)と亜硫化ニッケル(Ni₃S₂)の暴露を主として説明する。

ニッケル酸化物と同じく、ニッケル硫化物でも、経気が作業環境で最も問題となる暴露経路である。ニッケル硫化物への皮膚暴露に関する適当な調査報告は無い。精錬所の調査では、ニッケル硫化物と酸化物との暴露が重なってしまうので、これら2種類のニッケル化合物の影響を個々に分ける事は時に困難であった。しかし、発がん性の大量な証拠が動物テストで見られた事から、ニッケル硫化物は「既知の発がん物質」として多くの機関で分類されている。(IARC、1990; ACGIH、1998; NTP、1998) これらの証拠については以下に述べる。

5.5.1 経気暴露:ニッケル硫化物

硫化物の発がん性の証拠の多くはカナダの焼結作業員に見られる。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(15~35mg Ni/m³)の亜硫化ニッケルに暴露されていたと思われる。そこでは過剰な肺がんと鼻腔がんの発生があった。(Robertら、1989a; ICNCM, 1990) 5.4章で述べたように、これらの作業員は高レベルのニッケル酸化物に同時に暴露されており、この2種類のニッケル化合物の影響を分別特定する事は難しい。

ニッケル硫化物の呼吸器影響のさらなる証拠は、ウェールズのクリダック精錬所にもある。特に、工場の清掃作業に従事した作業員は最も高い濃度(18mg Ni/m³)のニッケル硫化物に暴露され、清掃作業に従事してから15年後もしくはそれ以降に高い肺がんの発症があった。累積暴露の解析によれば、ニッケル硫化物への累積暴露が高く、ニッケル酸化物や可溶性ニッケルへの暴露が低レベルであったクリダックの作業員の肺がんリスクは、これら3種類のニッケル全てへの累積暴露が低い作業員よりも高かった事が分かった。いくぶん複雑になるが、ニッケル硫化物への暴露レベルは1937年までは大きく低減されていないにもかかわらず、1930年以前に雇用された作業員のグループのみに肺及び鼻腔がんリスクの増加が見られた。この事は、初期の作業員に見られたがんリスクには他の要因(砒素でマットが汚染されていた等)が関与している可能性を示唆している。(Duffus, 1996) もう一つのノルウェーの精錬労働者のコホートでは、約2mg Ni/m³以上の硫化ニッケル濃度に暴露されていたとは信じられないものの、ニッケル硫化物への累積暴露の増加は肺がんリスクに関係しないようであった。(ICNCM, 1990)

ヒトのデータでは、硫化物と酸化物の影響を分離する事が難しいので、研究者はさらなる指標を得るために動物データに依存する事になった。動物データは、亜硫化ニッケルの発がん性を明白に示している。NTP(1996a)が行った慢性吸入でのバイオアッセイの結果では、ラット及びマウスを2年間それぞれ0.11と0.44mg Ni/m³の低い濃度の亜硫化ニッケルに暴露した。粒子サイズを考慮して動物からヒトへ外挿換算すれば、この暴露濃度は作業環境エアロゾルとして1.1~4.4mg Ni/m³入に相当する。(Hsiehら、1999; Yuら、2001) 2年間の暴露で用量に依存した肺腫瘍と明白な発がん性が雄と雌のラットで認められた。マウスでは雌雄双方で発がん性は検出されなかったが、種々の非悪性の肺への影響が見られた。この調査結果は、亜硫化ニッケルを投与したラットに発がん性反応の証拠を示した以前の調査結果(Ottolenghiら、1974)と一致する。これらの調査結果と他の亜硫化ニッケルに関する調査(必ずしも暴露経路は全てが同じではないが)を重ねれば、亜硫化ニッケルは動物への有力な腫瘍誘引物質であると思われる。(NTP, 1996a)

非がん性呼吸器影響について、多くの動物テストで、亜硫化ニッケルは肺に炎症を生ずると報告されている。(Bensonら、1987; Dunnickら、1988,1989; Bensonら、1989; NTP, 1996a) これらでは短期及び長期両方の暴露がなされ、影響として洗浄液中の酵素の増加、慢性活動性炎症、限局性肺上皮過形成、マクロファージの過形成や線維症等が挙げられている。ニッケル硫化物がラットに炎症効果を示す暴露レベルは、ニッケル酸化物のそれより低く、硫酸ニッケル六水塩と同じ程度である。

ニッケル硫化物に暴露された作業員の非悪性の呼吸器影響の事例はまちまちである。カナダの焼結

作業員では、非悪性の呼吸器疾患による死亡率増加は観察されなかった。(Robertsら、1989b) これはMuirら(1993)のX線調査結果と一致する。Muirらは、高レベルの酸化物や硫化物に暴露された焼成工場の作業員の肺に有意な線維症反応が生じていないと報告している。反対に5.4章で述べたように、ウェールズの精錬作業員では、非悪性呼吸器疾患のリスク増加が見られた。ここでは不溶性ニッケルへの暴露も多かった(>10mg Ni/m³)。このような影響をもたらしたと思われる高い粉塵状況を取り除く事によって、このコホートでの呼吸器疾患リスクは1930年代までに消失した。(Petoら、1984) 最近のノルウェーのニッケル精錬工場で、硫化物や可溶性ニッケルに累積的に暴露された作業員に、肺線維症のリスク増加が見つかっている。(Berge & Skyberg, 2001) オズ比の増加は、低レベルの累積的暴露では、可溶性ニッケルよりはニッケル硫化物で見られた。

ニッケル硫化物(及び他のニッケル化合物)の発がん性の機構は、多くの研究者によって検討されている。(Costa, 1991; Ollerら、1997; Haberら、2000a) 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ものと思われる。*in vitro*(試験)で、ニッケル硫化物は、染色体異常や細胞形質変化等の遺伝毒性効果やDNAのメチル化等の非遺伝的な効果を比較的効率よく発揮する事が示されている。(Costaら、2001) また、*in vivo*(試験)で、亜硫化ニッケルは、容易に細胞に取り込まれて溶解し、細胞核内の標的部にニッケルイオン()を効率よく供給すると考えられる。(Costa & Mollenhauer, 1980a; Abbraccioら、1982) さらに、亜硫化ニッケルは、生体液で比較的高い溶解性を有し、細胞毒性や炎症を起こすニッケルイオン()を放出する。慢性細

胞毒性や炎症は標的細胞の増殖につながる。亜硫化ニッケルは標的細胞で遺伝的変化を最も誘起するニッケル化合物と推定され、それによって変化した細胞の増殖が、観察された発がん効果の背後にある作用機序であろうと想定される。(Ollerら、1997)

これらの作用のため、ニッケル硫化物は、他のニッケル化合物に比較して、最も高い呼吸器発がん性を有するものと思われる。亜硫化ニッケルを経気暴露した動物テストでの呼吸器発がん性の明確な証拠と作用機序の考察を合わせれば、ヒトのニッケル硫化物への暴露と肺がん及び鼻腔がん発生との因果関係は多分にあるものと示唆される。(Oller, 2001)

5.6 カルボニルニッケル

他の種類のニッケルとは異なり、ニッケルテトラカルボニル(一般にカルボニルニッケルと言う)は気体あるいは揮発性液体として存在する。これは、主にカルボニル精錬プロセスの中間物で、その毒性動力学の性質のため、短期間の吸入でも非常に危険である唯一のニッケル化合物である。生物学的には実験可能かも知れないが、皮膚接触や皮膚からの吸収試験はヒトではなされていないし、また動物でもいかなる皮膚試験もされていない。したがって、以下では吸入に焦点をあてる。

5.6.1 経気暴露:カルボニルニッケル

カルボニルニッケルは、他の種類のニッケルとは違った方式で、標的器官(肺)にニッケル元素を供給する。カルボニルニッケルが吸入されると、ニッケルは素早い吸収とクリアランスによって、肺から除去される。肺胞細胞はリン脂質層で覆われている。肺胞膜に侵

入するのに重要なのは、その脂質へのカルボニルニッケルガスの溶解性である。呼吸器暴露後、カルボニルニッケルが急速に吸収される事が実証されている。吸入後、組織中のカルボニルニッケル濃度は肺で最も高いが、腎臓、肝臓そして脳でも見られた。ニッケルの尿排泄量はカルボニルニッケルへの暴露と直接比例する。(Sundermanら、1986)

カルボニルニッケルへの暴露を管理する上で最も重要なのは、その急性毒性である。経気暴露での強烈な毒性効果は以前から認識されていた。カルボニルニッケルの臨床経過は2段階である。第1段階は頭痛、胸痛、だるさ、めまい、嘔吐、いらつき、口中での金属味などに表われる。(Morgan, 1992; Vuopalaら、1970; Sunderman & Kincaid, 1954) それから8~24時間は一旦回復し(寛解)、第2段階として化学的な肺炎を呈し、実際の事例として、ひどい時には大脳中毒を呈する。一般に重い場合の臨床的兆候として、過換気症、チアノーゼ、頻脈、喉充血等がある。(Shi, 1986) 血液学的兆候には白血球の増加がある。重症なケースでのX線検査は常に右片側横隔膜の上昇した肺水腫や肺炎が見られた。Shiは、3人の患者で中毒性心筋炎による心電図上の変化を報告している。

第2段階で最も危険な症状は4日以内に現れるが、回復が遅れる事も往々ある。10人のカルボニルニッケル中毒患者では、常に急性間質性肺疾患を伴った肺機能変化が初めに見られた。(Vuopalaら、1970) しかし、これらの症状は数ヶ月で正常に戻った。

カルボニルニッケルの毒性反応のメカニズムは十分には解明されておらず、その文献も古いものである。(Sunderman & Kincaid, 1954) ある研究者は、カルボニルニッケルが肺上皮を通過しても変化が無いとの見解を出している。(Amor, 1932) しかし、カルボニルニッケルは多くの窒素や燐化合物及び

酸化剤と反応する事は既知の事であり、それが生体と反応しないと想定する事は不条理である。(Sunderman & Kincaid, 1954) また、肝臓や脳毛細血管でのアデノシン三リン酸(ATP)の働きが阻害される事も知られている。カルボニルニッケルに急性に暴露されると、肺や肝臓組織に粒状の黒茶色の染色色素が見られる。(Sundermanら、1959) しかし、この黒茶色粒は金属ニッケルか、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(1959)は、カルボニルニッケルは肺で分解して金属ニッケルと一酸化炭素を発生し、これらの単独あるいは共同の作用で、毒性が引き起こされると提言している。

このような急性毒性の症状を呈する暴露濃度以下での慢性的影響の事例を見出す事は難しい。カルボニルニッケルの発がん性効果を調べた唯一の疫学的調査(Morgan, 1992)は、対象数が少ないのと、ある種のニッケル酸化物や硫化物への暴露の要因が混入しているので、カルボニルニッケルそれ自身が発がん性リスクに関与しているかどうかを判定する事は困難である。

ヒトと同じく、動物でもカルボニルニッケルへの暴露の一次器官は肺である。投与経路にかかわらず、動物に見られる影響はヒトで観察されたそれと類似している。動物のカルボニルニッケル中毒の実験では、重度の病理学的反応は肺に見られ、脳や副腎にも影響があった。急性毒性は最も重大である。ラットでのLD₅₀は大気中0.20mg Ni/lで15分、あるいはラット1匹あたり0.12mg Niである。肺への影響は重度の肺の炎症、肺胞細胞の過形成や肥大、及び腺腫様変化等である。

カルボニルニッケルの発がん性に関する調査は、現在のようなテスト方式が標準化される前に行われた。しかし、極端な毒性のため、さらなる調査は最近

行われていない。Sundermanら(1959)及び Sunderman & Donnelly(1965)は、カルボニルニッケルと呼吸器がんを関連付けているが、調査での初期死亡率が高いため、決定的な評価を下す事はできない。動物の生存比率を上げるため、もっと弱い毒性レベルでの暴露調査が望まれる。これによって、カルボニルニッケルによる肺病理をより深く理解できる手がかりが得られるであろう。いずれにしても、以前の調査に欠陥があるため、カルボニルニッケルの吸入による発がん性に関してははっきりした結論は得られていない。カルボニルニッケルの発生毒性の可能性もまた関心事である。一連の調査で、Sundermanら(1979, 1980)は、ラットとハムスターにカルボニルニッケルを吸入(160~300mg Ni/m³)あるいは注入(着床前または数日後)したところ、種々の先天性の異常が胎児に発生したと報告している。

第5章で特定されたような職場での健康リスクを評価するには、まず、信頼できるデータを収集する事から始めねばならない。これには、単に作業環境での暴露をモニターするばかりでなく(第7章参照)、作業員の健康を維持する事と作業環境全体のリスク低減を最終目的として、作業員個々の健康状況を評価する事が含まれる。定期的に作業員をモニターするだけでは十分でなく、疫学的調査がなされ、結果的にリスク評価ができるようなシステム化されたデータ収集を可能とするプログラムが実施されねばならない。国によっては、健康サーベイランスプログラムの実施が義務づけられている。この場合、会社のサーベイランスプログラムは国または自治体のガイドラインに沿ったものでなければならない。一貫したデータ収集とその保管をサポートするシステムと組織を構築するには、入念な計画と適切な人材の配置が必要である。これには、最上級管理者(CEOから始まる)から現場の作業員に到るまでの責任を持った関与が求められる。定量的なリスク評価のためのデータ収集システムを作り上げるのに、いくつかの特定のステップが挙げられている。(Vermaら、1996; ICME, 1999³) これについて、特にニッケルに関して適正に修正したものを下記に論じる。

3 The International Council on Metals and the Environment (金属と環境に関する国際評議会、現在はThe International Council on Mining and Metals(国際金属・鉱業評議会)として知られている。

6.1 リスク母集団の明確化

もし、作業員が、非暴露の同じような作業員に比べ、疾患が進行する可能性が高ければ、その作業員はリスクに曝されていると言う。(Vermaら、1996)

このリスクに対しての広い定義に従えば、色々な産業分野でニッケル及びその合金に暴露される機会があるのは、直接生産に携わる作業員ばかりでなく、事務職員やサポートスタッフにも及ぶ事になる事は明らかである。また、高い暴露の作業に従事される可能性がある下請作業員、派遣作業員及び工場での長期の保守作業に雇用された作業員も考慮しなければならない。下請作業員の管理やフォローアップは直接の責任ではなくとも、作業での暴露を文書化して記録する事が有効であろう。したがって、このリスク評価の目的のため、全員でなくとも、ニッケル産業に従事しているほとんどの作業員の記録は必ず保管すべきである。会社は各人ごとに独自の識別子を設けるべきである。この識別子は共有される事があるので、それに個人の名前や生年月日などを用いてはならない。雇用年月日順に番号を付けるか、アルファベットや数値順のコードを用いる事が良いだろう。一度それが決まれば、それは常にその個人だけに適用すべきである。

記録されるべき識別情報には、その個人の氏名、両親の名前、生年月日、性別、誕生場所、人種、他の重要な日付(雇用年月日、退職年月日、死亡日等)、その他の識別データ(社会保険番号、健康保険番号等)を含める。記録は定期的に更新し(退職あるいは他へ転職した後でも)、適正に管理され、容易にその情報が取り出せるものでなければならない。(Vermaら、1996) コード番号は、疫学的調査が有意にまた最適にできるように、ニッケル業界全体に統一されたものとなるよう考慮すべきである。(Hall, 2001) これは、識別データばかりでなく、健康サーベイランスプログラムの一環として得られた全てのデータにも当てはまるものである。

6.2 有害性の特定

有害性とはヒトに危害を与える恐れのある物質独自の一連の性質によって定められるものである。(Cohrssen & Covello, 1989) 暴露の結果、危害が生じるかどうかによってリスクが特定される。第5章で述べたように、ある条件下では(高濃度の暴露や長期間の接触等)全てのニッケル化合物はある種の危害⁴を生じる可能性がある。したがって、リスク管理のためには、全ての潜在的に有害な物質を特定し、その暴露をモニター、管理する事が非常に重要である。

4 職場で最も関係のあるニッケル化合物は、金属ニッケル(ニッケル元素とニッケル合金を含む)、酸化物、硫化物、可溶性ニッケル化合物及びカルボニルニッケルである。

有害物に関しては、現場に存在する全てのニッケル化合物を特定し、使用する原材料、生産品、副産物、汚染物質等の完全な在庫量を把握する必要がある。(Grosjean, 1994; Vermaら、1996; ICME, 1999) これらのモニタリングは通常の場合だけでなく短期間のピーク暴露(保守作業中等)も考慮しなければならない。さらに、全ての工程及び用いられた装置(局所排気装置や呼吸器等の制御装置も含む)工程や原料の変更等の記録も残さなければならない。フローチャートや間取図を用意しておけば、危害可能性物質がどこにあるかを特定するのに有効である。(Duffus, 1996; Vermaら、1996; ICME, 1999)

工場の記述の補足としては、作業員の職務歴の説明が必要である。職務歴には過去と現在の双方を含むべきである。(Hall, 2001) 過去の職務歴は以下の事項を含むべきである。

- ・以前の全ての職場
- ・以前の全ての職場での暴露(定量的と定性的)
- ・以前の全ての職場での作業期間
- ・以前の全ての職場での職務遂行内容

現在の雇用記録には次を入れるべきである。

- ・現雇用での職務の開始時期
- ・現雇用での全ての職務の期間
- ・職務遂行内容
- ・職務遂行の正確な場所
- ・暴露の詳細(ニッケル含有物、粉塵、騒音等)職務関連暴露の測定、特に、固定式かあるいは携帯型サンプラーによるものか、また、どのようにして得られたかを明記する(詳細は第7章参照)
- ・適切な健康サーベイランスと生物学的モニタリングの記録(参照6.3章)

全ての作業員について暴露データと職歴は定期的に更新されねばならない。

6.3 暴露と健康状態の評価

暴露については2種類のデータが求められる。一つは作業環境(職場での空気)で、後は作業員の内生的環境(健康サーベイランス)である。リスク評価のために、両者は互いに関連付けられねばならない。作業環境サーベイランス(空気モニタリング)は第7章に詳説されている。ヒトの健康サーベイランスについては以下に述べる。

健康サーベイランスは各個人の雇用以前の、雇用中の、あるいは雇用終了時の健康状態を評価するのに行われる。時には、退職後にもなされる事もある。

適性に行われた健康サーベイランスは従業員の健康状況の変化を認識するのに有用である。しかし、職場状況がこの変化に関与したかどうかを評価するには、かなりの臨床的技能と判断能力が要求される。

死亡率あるいはがん登録データが入手できる国では、企業を去った人達を追跡調査する事を強く推奨する。この死因についての情報はこれからの疫学的調査に役立つからである。同様に、雇用者は雇用中あるいは年金者となった全ての従業員の死亡診断書のコピーを保持しておく事が勧められる。辞めた従業員の状況を確認するための特別な努力が求められる。(Vermaら、1996)

死亡率に加えて、英国職域医師報告活動(OPRA : The United Kingdom's Occupational Physicians Activity)プログラムのように任意のデータ収集プログラムの一環として、または国、自治体の労働者の事故や疾病記録もしくは作業員の補償プログラムの一環として、罹病率データが得られるところがある。このようなデータは、産業部門での職業性疾病(例えば、職業性喘息)の傾向を特定するのに有効である。

サーベイランスプログラムを着手する決定には、種々の生物学的、社会的及び法的な事柄を考慮しなければならない。初めの項で述べたように、健康サーベイランスが義務となっている国もある。この場合には、関係する地方あるいは国の当局からの助言を求めべきである。さらに、医療記録の保管には法律上の考慮も必要であろう。国によっては、医療記録はその作業員が雇用されている期間に加えて、規定された期間(普通30年～40年)保管する事が要求されている。

検査方法の侵襲性、感度、正確度を考慮に入れると共に、そのテストを行う事での健康へのメリットと

リスクを比較考慮しなければならない。可能であれば、作業環境での暴露、生物学的暴露の測定とその健康への影響との定量的な関係を調査すべきである。機密保持と法令で規定されている検診に対する作業員個人の権利についても十分に考慮しなければならない。収集され記録された健康データは厳しい管理下に置かねばならない。国際金属・鉱業評議会(International Council on Mining and Metals)は、金属のリスク評価のためのデータ収集システムについての指針を出している。(ICME, 1999) このガイドには、健康サーベイランスに必要なデータについての有用な情報が記載されている。

健康サーベイランスプログラムを構築する時に考慮すべき項目を以下に述べる。

6.3.1 配属前評価

職務配置前の健康調査の目的は、労働者を仕事に、また仕事を労働者に適合させる事である。この目的のために既往症を含む現在の健康状態を特定する。これは従業員の採用や職務転換に際して重要な事である。この調査に際しては、雇用差別に関する法律への慎重な配慮が必要である。この調査により健康に関する基準基礎データが得られ、これを用いて従業員の機能的、病理的、生理的な経時変化を測る事ができ、健康への影響についての将来の疫学的調査に役立たせる事ができる。特に重要なのは、ニッケル及びその化合物に影響を受けるかもしれない標的器官(特に呼吸器系や皮膚、さらに生殖器や腎臓系)の既存の病状を特定しておく事である。

職務配置前の健康調査の手順は明確であるが、実際には、国によっても、また産業や職種によっても異なってくる。しかし、ニッケル作業員の事前調査に

は、理想的には、以下の事が求められる。

- ・身長、体重、その他の身体の基礎健康データ
 - ・病歴と職業性暴露歴の詳細、特に、過去あるいは現在の肺疾患や肺に対する有害物質(例えば、シリカ、アスベスト、刺激性ガス等)による暴露歴を重視する
 - ・毒物の可能性のあるもの、特にニッケル化合物で懸念される標的器官に影響するものに暴露するかもしれない個人的趣味や活動の経歴(肺もしくは皮膚については家具修復、鼻腔がんで木作業)
 - ・過去及び現在の喘息を含むアレルギー性疾患歴(特にニッケルに対して)
 - ・喫煙、保健衛生、アルコール摂取量、指爪のかみ癖等のニッケル、ニッケル化合物、合金を扱う作業と関連があるかもしれない個人の習慣の特定
これらは十分に詳記すべきである。例えば、喫煙であれば、タバコの種類、喫煙期間、喫煙量、始めた年齢等を記録する。受動喫煙暴露も記録する。
 - ・総合健康診断、特に、呼吸器、皮膚そして腎臓疾患にも注意する。皮膚や呼吸器に関する妥当な質問表も含むべきである。腎臓は吸収されたニッケルを排泄する主な経路であるので、腎機能のチェックは必要である。
 - ・女性については、生殖機能についての質問表あるいは検査。カルボニルニッケルあるいは可溶性ニッケル化合物に暴露される可能性がある妊娠中または授乳中の女性作業員には特別な注意が必要である。
 - ・適正な呼吸用保護具を選定するための個人評価
- さらに、基準基礎データの一層の充実化を図るため下記のような臨床検査を追加する。

- ・前、後胸部X線検査
- ・肺機能検査(標準肺活量計を用いての努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV1.0)等の測定)
- ・聴力検査
- ・視力検査

職務配置前の検査の最後の2項目は、騒音レベルが高い職場とか視力が重視される職場では、一般検査項目である。上記検査が有用であるには、信頼度と正確さが不可欠である。胸部X線検査は適性な装置で行うべきで、フィルムはILOの「Bリーダー」(じん肺読影上級医)として認定された放射線科医によって判定されねばならない。肺機能検査は、検査中の指導が上手で、不満足な検査が認識できるような認定された技術者によって行われねばならない。(Hall, 2001)

これらの検査はニッケル産業に特定のものではなく、どの検査を行うかは職種により決まる。例えば、過去に高濃度の粉塵(ダスト)に暴露された事があるか、または配置される職場が生産現場である求職者に対しては、肺機能検査を行う事が重要であろう。逆に粉塵がなく静かな作業環境(管理部門等)で働く作業員に対しては肺機能検査と聴力検査は必要でない。

皮膚パッチテストは通常の採用時の健康診断としては推奨できない。パッチテストにより求職者を感じさせる恐れがあるからである。しかし、特殊な事情があればパッチテストは臨床診断のための正当な検査として認められる。感作の危険性と検査結果の解釈の困難さのため、パッチテストの実施者は検査法に精通した経験者に限定すべきである。

もし医師が必要と認めればアレルギー性ニッケル皮膚炎の検査は、通常、濃度2.5%か5%の硫酸ニッケルを含むワセリンを用いるパッチテストによって行

われる。しかし、ワセリンの代わりに水、ジメチルスルホキシド、ソフティサン(Softisan)を用いた方が感知しやすいという証拠も若干ある。(Lammintausta & Maibach, 1989) パッチテストでは既存の過敏性と初期の刺激感をはっきり区別できない事を知っておくべきである。代替検査法としてリンパ球芽球化試験(LTT)等の様々な体外 *in vitro* 検査法が提案されている。(McMillan & Burrows, 1989; Lammintausta & Maibach, 1989) しかし、これらの試験の有効性はまだ確認されていないので、今のところ、ニッケル産業での使用は推奨できない。皮膚汚染調査には種々のサンプリング手順が提唱されているが、標準化はまだ課題のままである。(Gawkrödger, 2001) 個々の粒子からの可溶性ニッケル(最終的アレルギー) と全ニッケル量を分けて測定できる方法が必要である。現在では、作業員の皮膚からと作業面からニッケルを採取する最も実用的なものは、法医学用テープと湿式パッドである。(Gawkrödger, 2001)

生物学的モニターに関して留意すべき事は、これはある状況では有効であるが、それ以外ではその有用性に限界がある事である。(6.3.3章参照)

しかし、一旦その実施を決めた場合は、職務配置の事前計画の一環として尿と血清のいずれか、または両方について基準ニッケル濃度を定めておくことと便利であろう。(詳細は6.3.3章のサンプリングを参照)

結論として、工場産業医は従業員の適性と作業内容に基づき、独自の職務配置採否基準を設定しなければならない事を強調しておく。この場合には、雇用差別に関する法令に慎重な配慮が必要である。過去及び現在の接触皮膚炎や呼吸器疾患(特に喘息) を有するものを、仕事量が物理的に多い所、ニッケル暴露のリスクがある場所、あるいは、呼吸保護具の着用が必要とされる場所への職務配置には特

別な配慮を払わねばならない。ニッケルアレルギーの既往症をもつ者に対しては、ニッケルを含有する製品へ直接あるいは長期間接触しないような場所、また再発の危険性がほとんど無い適当な職務に配置するよう注意すべきである。(Fisher, 1989)

6.3.2 定期評価

定期評価の目的は、雇用期間中の一定の時期に従業員の一般的な健康状態をモニタリングする事である。定期健康診断には三つの明確な目的がある。

- ・一般就業規則(雇用契約)の一部として従業員の一般的な健康状態とライフスタイル(生活様式)を定期的に評価する事
- ・特定産業または産業内の特定作業と対比して従業員の健康状態を評価する事
- ・疫学的調査のために継続した従業員の健康サーベイランス結果を提供する事

産業保健医は下記事項を慎重に考慮した上でプログラムを実施しなければならない。

- ・プログラムの必要性と目的
- ・現在の疾患または将来の重大な病理上の変化を指摘する計画された手順の有用性
- ・従業員と事業者の両者に利益となる可能性
- ・従業員を定期的にモニターする現存の法制上の要求と、会社で実施されているプログラムが地方や国の規制に適合している事の確認

現在の業務には不適当(例えば皮膚アレルギー等)と認められる従業員に対して講じる措置に関して、経営者側と従業員代表との間で実施前にその手

続きを合意しておく必要がある。ある取り組み方法を全ての会社に適用できるものではない。したがって、個々の会社及び従業員の特定の要求に合うように解決する必要がある。問題解決の結果としての従業員の配置転換では、それに伴う影響、例えば収入への影響、仕事の展望及び適用労働保健法の医療除外条項等の法的規制への配慮を怠ってはならない。

前述の事前評価の場合と同じように、事業所独自の定期評価により、従業員の一般的健康状態やライフスタイル、その他ニッケル関連事項について調査評価する必要がある。この調査には従業員個人の趣味、最近罹った病気、標準的な呼吸器及び皮膚症状に関するアンケート、身体検査、特殊作業に必要な呼吸用保護具の着用能力等が含まれる。この章の始めに述べたように、作業環境モニタリング(詳細は7章)のデータは健康サーベイランスデータとリンクしなければならない。したがって、個人のニッケルのダストモニタリングデータは、その作業員の医療記録に保存されなければならない。作業員のこれらの記録の検討は、定期評価がなされる時に行われるべきである。

X線検査と肺機能テストは、グループレベルでの肺機能の異常を検出するサーベイランスの有効な手段である。リスク評価で特に問題がなければ、呼吸器機能テストと胸部X線検査は5年ごとで良いだろう。作業員の年齢(45歳以上)や喫煙状況及び職務(内容、期間、ダスト/ニッケルへの暴露レベル)によっては、胸部X線検査はより頻繁に行う事が望まれる。異常が検出されたら、さらなる適切な検査を行うと共に、サーベイランス頻度も増加すべきである。国によっては、胸部X線検査が法律で義務づけられているところもある。

6.3.3 生物学的モニタリング

尿、血液、体液、他の生物組織等の生物学的モニタリングは、いくつかの金属について健康へのリスクである暴露量を推定する合理的な方法であるが、ニッケルについてはこれはあてはまらない。(Sundermanら、1986) 尿と血液の中のニッケル量は、可溶性ニッケル化合物と金属ニッケル粉末に対しての最近の暴露量を推定する合理的な指標であるが、その他の難溶性ニッケルに対しては信頼できる尺度ではない。また、ニッケルの身体総負荷量を決める真の尺度としても信頼できない。むしろ、これは種々の暴露経路(吸入、皮膚接触、経口)で吸収されたニッケル総量を示すものである。カルボニルニッケルガスは例外であって、可溶性または不溶性ニッケル化合物の暴露を受けた場合の生体中のニッケル濃度と健康に対するリスクの増大との間には何ら一定の相関関係が無い事が分かっている。作業環境での吸入されるエアロゾルへの暴露測定の方が、尿や血漿中のニッケルよりも、より健康リスクを反映するであろう。(Wernerら、1999) したがって、ニッケル暴露あるいはニッケルに関連する健康リスクを表すものとして、血中または尿中のニッケル濃度を用いる事は多くの場合推奨できない。

とは言え、生物学的モニタリングは、各個人やグループについて追加的暴露情報を提供すると共に、作業員を保護する制御対策効果の評価に資すると言える。それはまた、制御対策が機能し、作業環境で潜在的有害物質を過剰に吸収していないといった安心感を従業員に与える。(White, 2001) また、それは個人の衛生意識への良き教材としても用いられる。これは、主として可溶性ニッケル化合物、金属ニッケル粉やカルボニルニッケルへの暴露がある場合は有効であり、暴露がもつばら水に不溶の

化合物であったり、それらが混合している場合にはそれ程有効ではない。

生物学的モニタリングを成功させるには、次の3点が肝要である。(White, 2001)

- ・適切なサンプリング 正しいサンプルの種類、サンプリングの適正タイミング、試料汚染の回避
- ・正確な測定 有効な分析方法と品質保証手順の使用
- ・結果の判断 その物質の化学的・物理的な特性、暴露と摂取経路、代謝と排泄、生物学的許容値に対する理解

生物学的モニタリングを実施する場合は、環境モニタリングプログラムを拡充すべきである。そうすれば、生物学的モニタリングから得られる情報だけで暴露状況を判断する事が避けられる。両モニタリングプログラムは産業衛生プログラムとの関連において実施する必要がある。これらのパラメーターとニッケル毒性との用量反応関係についての定量的情報が不足していたため、以前は、ニッケル製造及び使用産業でのニッケルに暴露した作業員個人またはそのグループでの血中や尿中⁵の健康上許容できるニッケル濃度は不明であった。(Sundermanら、1986) 現在、ある規制機関では、ニッケル及びその化合物に対して、職業性暴露限度(OELs)と共に生物学的限度(BLVs)を定めようとしている。しかし、ニッケルについてBLVを定める事に疑問をもつ人もいる。(Wernerら、1999) OELとBLVの双方については第9章で詳説する。どの位の頻度でモニタリングを行うべきかについては、暫定的な勧告案はあるが、まだ確立したガイドラインが無い事に注目すべきである。

⁵ ニッケル暴露の指標として、鼻孔組織中のニッケルを診る試み

がなされた。(Torjussenら、1979; Boysenら、1982) しかし、生検法での侵襲性の問題のため、鼻孔組織を用いる事は通常モニタリング手段としては推奨できない。(Aitio, 1984)

6.3.3.1 尿中のニッケル

可溶性ニッケル化合物は体外に速やかに排出されるので体内で生物濃縮する事はない。(Hall, 1989) ヒトの場合は、尿中の可溶性ニッケルの生物学的半減期は吸入暴露後17～39時間と報告されている。(Tossavainenら、1980) また、経口暴露の場合もニッケルの尿排泄は速いという報告がある。(Sundermanら、1989) 可溶性ニッケルの体内からの除去は暴露経路に関係なく速いので、尿中のニッケル量は比較的近時の暴露状態を示しているに過ぎない。

他方、比較的不溶性のニッケルは肺のような組織に蓄積され、粒径により異なるが、緩慢に吸収される事が分かっている。したがって、尿中のニッケルは吸収された不溶性ニッケルの一部を示しているに過ぎない。粒径が小さいほど吸収と排泄は速いようである。Zoberら(1984)とRaithehlら(1982)は、溶接ヒュームや粒径の小さい不溶性ニッケル粒子に暴露された作業員の場合について調査し、半減期は30～53時間と報告しており、尿中ニッケルの半減期が比較的短いのはこのためであろう。逆に粒径の大きい不溶性ニッケル粒子に暴露されたと思われる作業員の場合は、滞留ニッケルの生物学的半減期はかなり長くなり、おそらく数カ月から数年にわたると言う研究者もいる。(Torjussen & Andersen, 1979; Boysenら、1984; Morgan & Rouge, 1984)

ニッケル分析用尿サンプルの採取はスポット法または24時間法による。24時間法は尿中ニッケル濃度と気中ニッケル濃度との相関性を示す最も感

度のよい尿サンプル採取方法である。(Hall, 1989) スポット採取サンプルは、結果のばらつき傾向があるのであまり役に立たない。しかし、労働現場での24時間法での尿サンプルの採取は実際的でないので、これができないときはシフト(交替)の後か、または週末にスポット採取する方が望ましい。

尿濃度は一定でないので、スポットサンプルはクレアチンの濃度が比重を基準に補正しておくのが普通である。ニッケル電解精製作業員26名の調査結果では、比重基準の方がクレアチン調整よりも適切であると示唆されている。(Sanfordら、1988) しかしながら、サンプル希釈濃度、体内の塩分濃度のばらつき、糖尿や蛋白尿の存在の如何によって、双方の方法に欠点が見られる。(Lauwerys & Hoet, 1993) グループベースでデータを集計して比較した場合で、補正サンプルと非補正サンプルとのデータにはおそらく差異が無いであろう。(Morgan & Rouge, 1984) しかし、スカンジナビアのニッケル作業員の最近の調査では、補正サンプル(クレアチン濃度補正)の方が非補正サンプルよりもニッケルエアロゾルの測定値と良い相関があると示唆されている。(Wernerら、1999) ロシアのニッケル精錬所での尿中ニッケル濃度の調査では、同じような吸入暴露でも、女性の尿中ニッケルレベルは男性のそれよりも低い事が示されている。(Thomassenら、1999)

尿サンプルの分析は、これに習熟した信頼できる試験所で行う事が重要である。(Hall, 2001) 分析値は適正な単位で報告する事も重要である。尿の場合はmgNi/mgクレアチン、あるいは $\mu\text{mol Ni/mol}$ クレアチンと表示する。もし、生物学的モニタリングが施行されるのであれば、尿サンプル採取は四半期ごと、あるいは半年ごととすべきである。(Hall, 2001)

尿中ニッケル濃度は、職業性暴露を受けない人

でも大きく変動する。したがって、尿中ニッケル濃度はグループベースで分析評価すれば、最も有用な指標となる。職業性暴露を受けない人の尿中ニッケル濃度は分析方法によっても異なるが、約0.2～10 $\mu\text{g Ni/l}$ と報告されている。(Sundermanら、1986; Sunderman, 1989)

前に述べたように、ニッケル化合物の中で、尿中ニッケルと健康への悪影響の関係を示すのはカルボニルニッケルだけである。カルボニルニッケルの急性毒性を示す臨床的悪性度と、暴露されてから最初の3日間の尿中ニッケル濃度との間には密接な相関関係がある。(Sunderman, 1958) 相関関係は次の通りである。

- ・軽度の症状 60～100 $\mu\text{g Ni/l}$ (18時間後の尿サンプル)
- ・中度の症状 100～500 $\mu\text{g Ni/l}$ (18時間後の尿サンプル)
- ・重度の症状 >500 $\mu\text{g Ni/l}$ (18時間後の尿サンプル)

これらの値は、他の暴露によって尿中ニッケルが上昇していない場合だけである

1992年から2002年にかけてのカルボニルニッケル精錬所での調査で、カルボニルニッケルの急性毒性による臨床的悪性度は、初期(暴露後12時間以内)の尿中ニッケル量とも相関関係がある事が分かった。暴露後8時間の尿サンプルでも状況を分類して、キレート療法を行うべきかどうかを決定するのに役立つであろう。暴露された可能性のある170のケースでは、軽度の症状は<150 $\mu\text{g Ni/l}$ で、中度では150～500 $\mu\text{g Ni/l}$ 、重度では>500 $\mu\text{g Ni/l}$ (8時間後の尿サンプル)であった。(Dr.S.Williams, Inco, personal communication) ジスルフィラムでのキレート療

法は中度及び重度の症状のグループに対してのみに考慮された。

ニッケル化合物の中で、急性暴露後の措置についての情報が得られているのはカルボニルニッケルだけである。カルボニルニッケルへの中毒には、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム(Dithiocarb)、あるいはそれに類似したテトラエチルチウラムジスルフィド(Disulfiram)は一般用薬品、アンタピユースとして販売されており、容易に入手可能である。投与する事が推奨される。両薬品共、血中の金属とキレート結合して腎臓に運び素早く尿中に排出するものである。

以上の説明で明らかなように、生物学的モニタリングプログラムで、尿中ニッケル濃度を用いる事には一長一短がある。短所としては比重のばらつき、希釈尿に関連する問題、マトリックスの変動、ダスト混入の可能性、用量効果関係のデータの不足(カルボニルニッケルを除いて)等である。(Sunderman, 1989) 長所としては、技法が非侵襲的で試料採取が簡便である事である。また、尿中ニッケル濃度は他の生物媒体中の濃度より高いので、分析感度、正確度及び精度が向上する事になる。(Sundermanら、1986) 生物学的暴露量を推定する他の方法(例えば血清中のニッケル量)と比べた場合、尿試料採取には上記利点があるため、尿中ニッケルの定量分析は生物学的モニタリングの方法として好ましい方法である。

6.3.3.2 血液中のニッケル

血清に含まれるニッケルの半減期は尿の場合と同じで、可溶性ニッケル化合物に経気暴露された作業員の場合、20～34時間と報告されている。(Tossavainenら、1980) 同様に可溶性硫酸ニッケル六水和物を経口投与されたヒトの場合、半減期

は11時間であった。(Christensen & Lagesson, 1981)

尿中ニッケルの場合と同様に、血清中のニッケル量は健康に対する特定のリスクを示す指標としては使えないが、グループベースで分析評価すれば最も有用な指標となる。血清または血漿中のニッケル量は、金属ニッケル粉末や比較的可溶性のニッケル化合物に近時に暴露されたかを示す事ができる。同様に、難溶性のニッケル化合物だけに暴露された作業員の血清または血漿中ニッケルの濃度増加は、作業環境での暴露が長期化してニッケルの吸収量が著しく増加している事を示す。難溶性のニッケル化合物に暴露された作業員で、血清または血漿中のニッケル濃度が正常でも、これが必ずしも暴露されていない事を示すものではない。血清中のニッケルは健康リスクを予知する有効なパラメータではないので、血清中のニッケルに関するデータからリスクの有無を判断してはならない。

血清または血漿中のニッケル濃度は類似している傾向があり、血液中の全ニッケル濃度は血清または血漿中濃度の約2倍である。(Baselt, 1980) 朝と作業終了後に同一作業員から採血する場合もある(Hogetveitら、1980)が、シフト(作業交代)の前か後に採血を行うのが普通である。(Sundermanら、1986) 暴露を受けていない健康な人の場合、血清及び血漿中のニッケル濃度は0.05～1.1µg Ni/lである。(Sundermanら、1986) 尿サンプルと同じように、血液サンプルも信頼できる試験所で分析を行う事が大切である。分析結果は、mg Ni/100 mlあるいはµmol Ni/100mlで表す。生物学的モニタリングプログラムを実施する場合は、ニッケルの血液サンプル採取は年1回行うべきである。(Hall, 2001)

尿中ニッケルの測定の場合と同様に、生物学的モニタリングプログラムに血清中のニッケル濃度を用いる事にも一長一短がある。主な短所は、試料採取

法が侵襲的であり、血清と血漿中のニッケル量が尿の場合より少ない事である。(Sunderman, 1989) 主な長所として、血清や血漿の試料はマトリックスの違いのばらつきが少ない事と作業環境からの粉塵の混入が少ない事が挙げられる。

6.4 データの収集と管理システムの構築

定量的なリスク評価のための総合的なデータ収集システムを構築するには、まず、適切なデータベース管理のプログラムソフトを選ぶか、または作り上げる事である。作業員のリスクの評価に必要なデータの量(暴露データ、サーベイランスとスクリーニングデータ、生物学的モニタリング等)に応じてデータの自動収集システムは不可欠である。リスク評価の問題は、データの欠落よりは存在するデータへのアクセスの難しさとデータ自体の信頼性(品質管理)にある。(Lippmann, 1995) 用いられるシステムが市販、あるいは社内で特別にデザインされたものであっても、次の事柄を包含するものでなければならない。(Vermaら、1996; ICME, 1999)

- ・社内の他のコンピュータのデータベースとの互換性(給与、保健補助等)
- ・全従業員ベースのファイルでの独自の識別表の使用
- ・全従業員の記録を総括し、リンクできるような集中型データベースの開発
- ・データの信頼性とその一貫性をチェックできる品質保証プログラム
- ・従業員の個人情報の機密保持を組み込んだ機構
- ・情報の喪失を防ぐためのフェイルセーフ操作

(データベースの複写等)

リソースの集中になるが、コンピュータ記録のハードコピーを保管する事により安全度がさらに高まり、データが喪失しない事が保障される。(Duffus, 1996)

6.5 トレーニング

どのような健康サーベイランスプログラムが実施されても、これは労働衛生の専門資格者によって管理される事が望まれる。これには、専門産業衛生士、医師及び専門家の意見が求められる。しかし、一旦適切なデータ収集システムができてしまえば、日常ベースの収集は専門家でなくとも補助できる。これは、第7章で詳説するように、特に作業環境測定に当てはまる。従業員は職場で、あるいは短期の教育訓練コースでトレーニングを受ける事ができる。トレーニングには、疫学についての教育、基礎的な産業衛生、空気サンプリング、毒物と健康への影響等が含まれる。(Vermaら、1996) 健康と職域サーベイランスを遂行するための従業員の協力を得るには、意思疎通と教育技能が要求される。いくつかの研究センターや大学では遠隔地での教育コースを提供している。小さな会社や辺鄙なところでも、リスク評価のためのデータ収集に求められる必要な技能を獲得する事が可能である。人材トレーニングの教材は、「金属のリスク評価のためのデータ収集ガイド」(Guide to Data Gathering Systems for the Risk Assessment of Metals)で提供されている。(ICME, 1999)

6.6 ベンチマーク

どのサーベイランスプログラムでも、それがいかに

良く機能しているかを評価する事は重要である。しかし、データ収集においてよく見逃されている。データ収集システムは静的なものではない。技術改善、工場プロセスの手直し、作業員の変更など全てが、データ収集の種類や方法に影響する。(ICME, 1999)

ベンチマークにより、そのような変化を総括し、既存プログラムを改良する事が可能となる。この概念は単純であり、会社でのデータ収集システムの強い部分と弱い部分を評価し、特定された弱い部分をいつ、どこで変更するかを行動を起こすものである。

評価はトップダウンとボトムアップの両方から行わねばならない。プログラムの効果評価は、管理者だけでは不十分である：

- ・ 健康と職域サーベイランスを如何に改善するかについての作業員の意見と提案を求めねばならない
- ・ データの欠落部は特定せねばならない
- ・ 目標は将来になされる評価に向かわねばならない
- ・ 不十分と見られる全てのプロセスの変更についての行動プランを作成すべきである
- ・ 予算や人材を含む実行性も考慮に入れる必要がある

要するに、データ収集だけでなく、それが職域での職業性暴露を特定し、そのリスクを低減するのに使用される事が重要である。そうすれば、それは健康、安全及び環境の視点から受け入れられるものとなる。

7章 作業環境サーベイランス

作業環境での暴露状態の全体像を知る事もまた、作業員保護プログラムの一環である。作業環境サーベイランスには適用される法的な暴露限度を理解し、暴露量と規制値を比較できる労働環境のモニタリングプログラムを実行する事が含まれる。本章ではこれらの事項について詳説する。

7.1 作業環境モニタリング

作業員が労働環境空気中のニッケルに暴露される事が分かっている場合、作業員が受ける暴露量が許容限界値の範囲内に入っているかどうかを確認するため、作業環境モニタリングプログラムを実施する必要がある。このプログラムを成功させるには、まず労働現場の物理的な配置や作業プロセスをよく理解する事から始める。現場を目視点検し、重要と思える暴露源を特定してからモニタリングプログラムを実施すべきである。また、製品安全データシート (MSDS) のレビューを従業員と共に実施する事も必要である。これは潜在的な問題箇所を特定する手段でもある。これらの初期点検と準備が完了してから、モニタリングプログラムを開始すべきである。

暴露の特徴分析は複雑な仕事であるので十分な経験を持ったスタッフに任せるのが最善である。事業所のスタッフに適任者がいない場合は、労働衛生コンサルタントに依頼すると良い。作業環境モニタリングや特殊技術サービス情報等について政府機関より助言が得られる。

作業環境モニタリングプログラムの実施項目は下記の通りである。

- ・ サンプル採取計画の策定
- ・ サンプル採取装置・用品の購入または賃借

- ・ 装置の補正
- ・ サンプル採取
- ・ サンプルの分析
- ・ 暴露濃度の計算
- ・ 規制適合性の確認
- ・ 従業員へ結果の通知
- ・ 文書化と記録の保管

上記各項目に関する特定必要事項は国により異なるので、詳細手順に関する資料が必要な場合には、事業者は関係政府機関に意見、助言を求め、または関連条例を参照されたい。

作業環境モニタリングはそれ自体が目的ではなく、リスクアセスメントとリスクマネージメントの包括的プログラムの一環と考えるべきである。作業環境モニタリングを完了した時点で、その結果を評価し、試料採取法や労働環境を改善する必要があるかどうかを決めなければならない。

現在のニッケル基準は、水に可溶性の化合物、不溶性の化合物とカルボニルニッケルとの間に差異を設けているだけである。したがって、混合粉塵を捕集して化合物の溶解度の違いを示す分析を行う空気モニタリング法を適用するだけで暴露濃度の規制適合性を確認するには十分である。しかし、最近の研究によりニッケルの暴露による健康への影響は、ニッケルの化学形態 (化学種)、粒径、生物体液への溶解性 (水への溶解性に対して) 等、様々な因子によって決まる事が分かっている。(参照 5章) したがって、空气中に存在している各ニッケル種とエアロゾル中の粒子の粒度分布に関し、各労働現場の特徴を把握する事が推奨される。

吸引性エアロゾルを測定する新しい試料採取装置が開発されている。(Mark & Vincent, 1986) 新しい装置のダスト捕集性能は国際標準化機構

(ISO, 1984) 欧州標準化委員会(CEN, 1984) 全米産業衛生政府専門官会議(ACGIH, 1993-94) 等により採用されているヒトの吸入曲線とよく一致している。ACGIHは1998年のニッケルに関するTLVの勧告において、従来型の「織 ("total") エアロゾル」という考え方に替えてヒトの吸入性に基づく新型のサンプリング手法を採用する事にした。同一場所における同時比較試運転で、「吸引性 ("inhalable") エアロゾル」サンプラーは、「総エアロゾル」サンプラー(例: 37mmサンプラー)に比べ2~3倍のニッケルエアロゾルを一貫して捕集、測定する事が判明している事に留意すべきである。(Tsaiら、1995; Tsaiら、1996a & 1996b)⁶ したがって、「総エアロゾル」サンプラー測定による疫学的データが有害特定の基準になっている場合には、その結果を「吸引性エアロゾル」サンプラーを用いた新ガイドラインに変換しなければならない。(即ち、「総エアロゾル」サンプラーに基づく値は、より効率の高い「吸引性エアロゾル」サンプラーの値に合わせるために増加しなければならない。)

以下に空気捕集方法について概説する。

⁶ 詳細情報は NIPERA より入手可能

7.1.1 サンプリング計画

サンプリング計画の選定は、その目的、つまり規制適合性を確認するためか、研究用データを収集するためか、または、ある作業環境問題を調査するためかによって決まる。暴露の評価対象が従業員全員の場合もあるし、その代表者だけの場合もある。試料採取の目的が、暴露の実態を明らかにする事(このためには、例えば、連続数日間全シフトについてサンプルを採取する)、同一作業をシフト別に調査

する事、及び特殊作業の場合の暴露の特徴を把握する事などにある。ある場合には、暴露源の濃度を測定して、この結果から作業員への暴露を外挿推定する。一方、生物学的モニタリングにより潜在的な「問題場所」が分かっても暴露源が特定できない場合に、暴露源を特定する目的で試料を採取する事もある。

ニッケル含有エアロゾルの暴露を職業性暴露限界値との関連で衛生学者が評価できる試料採取プロトコルの作成が最近完了した。(Rappaportら、1995; Lyles & Kupper, 1996) このプロトコルでは暴露量の同一作業員内変動と、作業員間変動の両方が明確に区別できる。過剰暴露は無作為に選ばれた作業員が、暴露限界値を上回る暴露を一定期間平均的に受けるであろう確率として定義されている。また、このプロトコルは、将来の疫学的調査研究用に内容の充実した信頼できるデータを収集する場合のガイドラインとなる。

操業条件や各作業員の作業方法が非常に大きく変わり得るので、労働環境暴露のモニタリングは科学的に不正確になりやすい。したがって、試料採取方法は作業員と作業内容の多様性を勘案し、統計的に有効な結果が得られるように柔軟に設計する事が肝要である。つまり、同一工場内でも作業場所により異なる採取方法が取られる事もある。関連情報は、前述のイギリスのHSE、米国のOSHAや国立労働衛生安全研究所(NIOSH)等から入手できる。

7.1.2 モニタリング頻度

モニタリングの頻度を決めるには、法規制値、操業プロセスの変更、作業慣行、その他暴露に影響する因子、健康への影響の事実関係等を考慮する必要がある。定期的モニタリングにより暴露管理と制

御装置保守プログラムの効果を評価する事ができる。

7.1.3 サンプリング装置

簡単に言えば、空気試料採取装置は、電気作動の吸引ポンプ、濾過材とこれをポンプに接続する連結管から構成されている。この装置には作業員に装着できる携帯式(8時間(1シフト)用が普通)と長時間使用可能なバッテリー付き、または主電源接続の固定式とがある。濾過材としてフィルター、溶剤、固体吸収剤等がある。環境モニタリング用装置のメーカー名、販売者の名前や住所等は付録Aに載せてある。濾過材とフィルター保持具は組み立て品を購入するか、または単品を購入して組み立てる。サンプラーの型式(携帯式または固定式)はサンプリングプログラムのニーズによって決まるが、固定式で得られる暴露濃度は低めの事が多い点に留意すべきである。

可溶性ニッケルエアロゾルの濃度を推定するのに使われる装置としては、手動ポンプ付き検知管がある。空気が検知管に吸引されると、可溶性の気中浮遊汚染物質による変色が見られる。変色部分の長さは濃度に比例する。測定精度は通常±25%で、下限検出限界は0.25mg Ni/m³であるから、この装置は全シフトのモニタリングを実施するかどうかを決めるためのスクリーニング用に使えただけである。FeSO₄は類似の変色を示す妨害物質である点にも留意する事。検知管はカルボニルニッケル用のものもあるが、検出限界は僅か0.1ppmであるので使用は限られる。

適切な装置の選定はサンプリングの目的と規制当局の規定仕様により定まる。一般に吸引ポンプは、全て機能的には同じで互換性もあるが、ダスト捕集方法は粒径を選択したサンプリングが必要かどうか

により変わってくる。また、濾過材によっては異なる種類のニッケルをより容易に区別できるものもある。したがって、サンプリングプログラムの目的、ガイドラインまたは適用法規制を確認した上で装置を選定しなければならない。(7.2章参照)

試料採取に関する情報は、メーカー、ディーラー、業界団体・協会、産業衛生専門家の支援団体等から入手できる。これらのリストは付録A参照に載せてある。また、NIOSH(1994 a, b, c)等の出版物を利用する方法もある。

有効なモニタリング結果を得るには、サンプラー以外に装置の較正と品質管理が不可欠であり、サンプラーの流量計較正用の機器が必要である。較正にはソープバブルメーター、浮子式流量計、自動計測器等が使われる。これらは計器メーカーや販売業者より入手できる。

7.1.4 サンプリング技術

個人用サンプリングの場合は、濾過材の位置を調整して作業員の呼吸領域の空気を捕集できるようにしなければならない。「呼吸領域とは、作業員の頭の真ん中を中心とする直径2フィート(約61cm)の球体領域である」と米国のOSHAにより定義されている。溶接工の場合には、ヘルメットが保護して正確な値が出ないので、フィルターをヘルメット内に取り付ける。吸引ポンプ(通常ベルトに装着する)と連結管は仕事の邪魔にならず、また安全の障害とならないよう注意する事。

事業者はいかなる場合でも従業員に試料採取の理由を説明し、参加を要請して協力を求める必要がある。また、装置が正常に作動しない場合や装置を取り外す必要が生じた場合には、監督者か、あるいはサンプリング実施責任者に通知するよう従業員

に指示しておかねばならない。

作業中はバッテリーとポンプ吸引量を定期的に点検して、捕集試料の有効性と流量計算の精度を確認して記録しなければならない。ダストが非常に多い場所では、フィルターの負荷が大きくなり、ポンプ吸引量が低下するので、定期点検は極めて重要である。ポンプ速度を自動的に調整して吸引量を増やし、吸引量低下を補償するように設計されているポンプもあるが、まず定期点検の実施を推奨する。また、捕集空気量を補正できるよう気温と気圧を記録しておく必要もある。

仕事の実態をよく調べて、作業慣行やその他暴露に影響すると思われる因子等に関する情報を記載した職務記述書を作成すべきである。職務記述書は、サンプリング結果の説明や暴露管理に関する決定を下す必要が生じた場合に役立つものとして使う事ができる。記述書には生産量、休憩時間、換気装置の使用、作業内容、暴露源への近接度合い等についてが記載される。この収集シートは、(上記)記述情報の記録やポンプチェック記録の他に、試料捕集周辺条件、ポンプとフィルター識別番号(ブランク試料を含む)、試料採取時間の記録として有用である。呼吸用保護具の使用についても書面規定を作成しておくべきである。

7.1.5 試料の分析

試料の分析にはいくつかの分析法があるが、試料捕集フィルターを適当な酸溶液で処理し、捕集ニッケルを浸出した後、原子吸光分析法で分析する方法が最も広く用いられている。原子吸光分析法については、国際純粋応用化学連合(IUPAC)による記述がある。(Brownら、1981) 装置があれば、フィルターのX線分光分析も簡単に精度の良い代

替分析法である。試料中のニッケル濃度が比較的高い場合($\mu\text{g/g}$ または $\mu\text{g/dl}$ の範囲)、誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)によりニッケルイオンを含む多元素の同時分析が可能である。

化学種別分析は時間と費用がかかるので現在は研究用に限定されている。化学種別分析の重要性が研究者や法規制機関により広く認められるようになってきたので、特定化学種の分析がより一般的となり、さらに義務づけられる可能性もある。代案として、まず作業環境空気を詳細に化学種別分析により特定しておく(Zatkaら、1992)次に従来の分析法により総ニッケル量を測定し、その結果を特定化学種に配分する事で十分とする考え方もある。

分析法の選定に際し配慮すべき重要な点は、適用法規制上の必要事項である。法律によっては、正確な結果を保証するため、分析を行う試験所の資格認定プログラムへの参加を義務づけている場合もある。法規制が無い場合はサンプリングの目的に適った分析法を選定する。効果的な分析品質管理の実証も不可欠となろう。指導や助言が必要な場合の問い合わせ先は付録Aに掲載されている。サンプリングを行う前に、できる限り、分析法に関し分析機関と相談する事。他の因子による干渉の可能性、必要試料数、現場空試験用ブランクの必要数、試料の保管・送付等に関して分析機関から有益なアドバイスが得られる事も多い。

7.1.6 暴露濃度の計算

下式に示すように、各試料採取時間の分析濃度と、対応試料採取時間の積の総和を総試料採取時間で割れば、従業員の時間加重平均暴露濃度(TWAEC)が求められる。(付録B参照)

$$\frac{C_1 T_1 + C_2 T_2 + \dots + C_n T_n}{T_1 + T_2 + \dots + T_n}$$

C_n = 作業環境nでの気中濃度(mg/m^3)

T_n = 作業環境nへの従事時間(分)

試料採取時間が正確に8時間となるのは稀であるから、サンプリングを行っていない間の暴露濃度を決めてから、TWAECと8時間TWA(時間加重平均値)基準値とを比較する事。(付録B参照)

7.1.7 規制適合性の確認

規制適合性の確認のための手順は国によって異なるので、事業者はサンプリングの実施前に関係規制当局への照会を済ませておく事。規制適合性を信頼性をもって確認できる統計手法に関して色々な資料が出版されている。ほとんどの場合、携帯式個人サンプリング装置から得られるデータの方が固定式サンプラーから得られるデータより優先されている。

7.1.8 従業員への通知

事業者は個人サンプリングの結果とその意義について全従業員に説明する必要がある。即ち、作業環境モニタリングプログラムの協力者であるサンプリング対象者と、代表的な暴露を受けていると考えられる非サンプリング対象者に対して説明する事。この事は産業保健衛生プログラムを成功させるために重要な事である。グループを対象としたモニタリングプログラムの結果についても、同様に全従業員に説明すべきである。「代表的」従業員のサンプリングの結果を他の従業員に通知する場合は、個人名が特定できないような配慮が必要である。規制当局

によっては事業者の従業員への通知を義務づけているところもある。また、結果の通知日を指定する規制当局もある。

7.1.9 記録の保管

暴露記録の長期保管を義務づけている国もある。例えば、米国の義務保管期間は暴露濃度の測定日から最低30年、EUでは最低40年となっている。法律では通常、従業員またはその代表者は暴露保管記録を閲覧できるようになっている。収集され保管された暴露モニタリングデータは全て厳しく管理する必要があり、国際標準化機構(ISO)では品質保証プログラム実施のための手引き書を作成している。(問い合わせの場合は付録A参照)

(訳注)日本については、巻末日本語版追補付録C参照の事(30年の記録保管)。

7.2 発がん性物質の分類

多くの組織や国際機関が近年、種々のニッケル種の生物利用能(bioavailability)の潜在的相違とそれぞれの毒性の差異を正確に説明する意図で、ニッケルの発がん性に関する証拠を評価してきている。IARCは主としてICNCMの1990年調査研究結果に基づき、「硫酸ニッケルと、ニッケル精錬産業における硫化ニッケルと酸化ニッケルとの組み合わせは、ヒトに対し発がん性があるとするのに十分な証拠がある」と結論を下した。逆に、金属ニッケルとニッケル合金のヒトに対する発がん性に関する証拠は不十分としている。IARCはヒトに対する発がん性データと動物実験データの評価に基づき、ニッケル化合物をグループ1(ヒトに対して発がん性があるもの)、

金属ニッケルをグループ2B(ヒトに対して発がん性の可能性があるもの)として分類している。(IARC, 1990)

米国環境保護庁(U.S. EPA)は1986年、亜硫化ニッケルとニッケルマットの高温精錬工場で発生するダストをグループA発がん性物質として分類した。同庁は、この種のニッケルはヒトに対し発がん性があるという確証が十分にあるとしている。(U.S. EPA, 1986) また、同庁は、カルボニルニッケルをグループB2発がん性の可能性がある物質として分類した。しかし、この分類は統計的に若干疑問のあるゲッ歯類動物実験の結果に基づいている。

全米産業衛生政府専門官会議(ACGIH)非立法機関)は1997年1月、ニッケル化合物に関する発がん性物質分類とTLV(許容濃度)の変更案リストを公表した。ニッケル化合物に対し、新たに提案された発がん性物質の分類は下記の通りである。

- ・ A5(ヒトに対する発がん性物質の疑いが無いもの): 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もの): 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もの): 不溶性ニッケル
- ・ A1: 亜硫化ニッケル
- ・ 分類の無いもの: カルボニルニッケル

欧州委員会は2008年に、金属ニッケル及びニッケル化合物である硫酸ニッケル、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とNiS)、酸化ニッケル(NiO, Ni₂O₃, NiO₂)のヒトの健康や環境に及ぼす影響についての広範囲な評価結果の結論を出す予定である。ここでの有害性とリスク評価の結果、全てのニッケル化合物(金属ニッケルを除く)

は、ヒトへの発がん性物質と分類されるであろう。(表7-1参照) カテゴリー1の発がん性物質とは「ヒトに対して発がん性既知の物質」と定義されている。上記ニッケル化合物には危険性表示“May cause cancer by inhalation”(吸入するとがんを誘発する懸念がある)が指定されており、他の暴露経路による発がんの可能性を明確に除外している。金属ニッケルは、カテゴリー3発がん性物質(発がん性の可能性があるためヒトに懸念を与えるが、発がん性の十分な評価には情報が十分でない物質)として分類されるだろう。

ニッケル、ニッケル化合物、ニッケル合金の発がん性に関するさらに詳しい情報が必要であれば、Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR、毒性物質疾病登録課)の「ニッケル及びニッケル化合物の特性」(ATSDR, 2005 Aug.)やICNCMのレポート(ICNCM, 1990)を参照されたい。

(訳注) 日本産業衛生学会は、2009年度許容濃度等の勧告(平成21年5月20日日本産業衛生学会:産衛誌51巻、2009)にて、ニッケル化合物(製錬粉塵*)は第1群、それ以外のニッケル化合物及び金属ニッケルは第2群Bと分類している。

(*実際のヒトの発がんは製錬職場以外では見られていないため限定する)

表7-1: 欧州での第30回技術会議での発表によるニッケル化合物の分類の変更(2008年に想定されるもの)

分類番号	硫酸ニッケル		塩化ニッケル		硝酸ニッケル		塩基性炭酸ニッケル		水酸化ニッケル		硫化ニッケル		酸化ニッケル		金属ニッケル	
	EU	GHS	EU	GHS(想定)	EU	GHS(想定)	EU	GHS(想定)	EU	GHS(想定)	EU	GHS(想定)	EU	GHS(想定)	EU	GHS(想定)
	CAS: 7786-81-4		CAS: 7718-54-9		CAS: 13138-45-9 14216-75-2		CAS: 3333-67-3 16337-84-1 65405-96-1 12607-70-4		CAS: 12054-48-7		CAS: 16812-54-7; 11113-75-0 亜硫化ニッケル		CAS: 1313-99-1 11099-02-8 34492-97-2 2酸化ニッケル		CAS: 7440-02-0	
	EINECS: 232-104-9		EINECS: 231-743-0		EINECS: 236-068-5; 238-076-4		EINECS: 240-408-8 222068-2 265-748-4 235-71515-9		EINECS: 235-008-5		EINECS: 240-841-2 234-349-7 234-829-6		EINECS: 215-215-7 234-323-5 234-823-3 215-217-8		EINECS: 231-111-4	
物理的性質	None	None	None	None	0;R8	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None
経口急性毒性	Xn;R22	Cat3	T;R25	Cat3	Xn;R22	Cat3 BBL=Cat4	Xn;R22	Cat3	Xn;R22	Cat3	None	None	None	None	None	None
吸入急性毒性	Xn;R20	Cat3	T;R23	Cat3	Xn;R20	Cat3 BBL=Cat4	Xn;R20	Cat3	Xn;R20	Cat3	None	None	None	None	None	None
皮膚刺激性	Xi;R38	Cat3	Xi;R38	Cat3	Xi;R38	Cat2	Xi;R38	Cat3	Xi;R38	Cat3	None	None	None	None	None	None
眼刺激性	None	None	None	None	Xi;R41	Cat1	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None
皮膚感受性	R43*	Cat1	R43*	Cat1	R43*	Cat1	R43	Cat1	R43	Cat1	R43	Cat1	R43	Cat1	R43**	Cat1
呼吸器感受性	R42	Cat1	R42	Cat1	R42	Cat1	R42	Cat1	R42	Cat1	None	None	None	None	None	None
慢性毒性	T;R48/23	Cat1 BBL=Cat2	T;R48/23	Cat1 BBL=Cat2	T;R48/23	Cat1 BBL=Cat2	T;R48/23	Cat1	T;R48/23	Cat1	T;R48/23	Cat1	T;R48/23	Cat1	T;R48/23	Cat1 BBL=Cat2
生殖毒性	Cat2;R61	Cat1B BBL=Cat2	Cat2;R61	Cat1B BBL=Cat2	Cat2;R61	Cat1B BBL=Cat2	Cat2;R61	Cat1B(2)^	Cat2;R61	Cat1B(2)^	None	None	None	None	None	None
変異原性	Cat3;R68	Cat2 BBL=None	Cat3;R68	Cat2 BBL=None	Cat3;R68	Cat2 BBL=None	Cat3;R68	Cat2 (None)^	Cat3;R68	Cat2 (None)^	Cat3;R68	Cat2	None	None	None	None
発がん性	Cat1;R49	Cat1A	Cat1;R49	Cat1A	Cat1;R49	Cat1A	Cat1;R49	Cat1A	Cat1;R49	Cat1A	Cat1;R49	Cat1A	Cat1;R49	Cat1A	Cat3;R40	Cat2 (None)^
S項	53,45 60,61		53,45 60,61		53,45 60,61		53,45 60,61		53,45 60,61		53,45 60,61		53,45,61		36,37,45	
水生環境	[NR50/53]	急性1 慢性1	[NR50/53]	急性1 慢性1	[NR50/53]	急性1 慢性1	[NR50/53]	急性1 慢性1	[NR50/53]	急性1 慢性1	[NR50/53]	急性1 慢性1	[N;R53]	慢性1	Powder [<1mm径]: R52/53 Massive: None	Powder [<1mm径]: 急性3 慢性3 Massive: None
青字は前回の分類からの変更				青背景はGHS分類と同等												

注: この表はGHSにリストされたニッケル化合物の分類に関する第30回欧州技術会議の結果を示したものである。参照“BBL”分類は、EU等の毒性データを検討し、EUの分類をGHSに移行するための科学的判断を得るために、ニッケル協会が依頼したコンサルティング会社が遂行したプロジェクトから引用したものである。BBLは硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル及び金属ニッケルのGHS分類を提案したが、炭酸ニッケル、水酸化ニッケル、酸化ニッケルあるいは硫化ニッケルについては検討していない。

^ = EUの炭酸ニッケルの分類では(それとは)逸脱した水溶性化合物(のデータ)を用いているので、BBLの可溶性ニッケル化合物についての解釈から類推したもの。水酸化ニッケル分類は、炭酸ニッケルからの「読み替え」(read across)によるもの。
 ^^ = 発がん性が認められなかった最近の動物実験及び疫学的データが不十分であることから、この分類は変更されるであろう。
 * 限界濃度 0.01 %
 ** 0.05 µg Ni/cm²/週の溶出率を基にした限界濃度

特定の限界濃度

硫酸ニッケル：C > 25%；T,N；R49-61-20/22-38-42/43-48/23-68-50/53；
2.0% < C ≤ 2.5%；T,N；R49-61-38-42/43-48/23-68-51/53；
2.5% < C ≤ 2.0%；T,N；R49-61-42/43-48/23-68-51/53；
1% < C ≤ 2.5%；T；R49-61-42-48/23-68-52/53；
0.5% < C ≤ 1%；T；R49-61-43-48/20-52/53；
0.25% < C

塩化ニッケル：C > 25%；T,N；R49-61-23/25-38-42/43-48/23-68-50/53；
2.0% < C ≤ 2.5%；T,N；R49-61-20/22-38-42/43-48/23-68-51/53；
3% < C ≤ 2.0%；T,N；R49-61-20/22-42/43-48/23-68-51/53；
2.5% < C ≤ 3%；T,N；R49-61-42/43-48/23-68-51/53；
1% < C ≤ 2.5%；T,N；R49-61-42/43-48/23-6

硝酸ニッケル：C > 25%；T,N；R49-61-20/22-38-41-42/43-48/23-68-50/53；
2.0% < C ≤ 2.5%；T,N；R49-61-38-41-42/43-48/23-68-51/53；
10% < C ≤ 2.0%；T,N；R49-61-41-42/43-48/23-68-51/53；
5% < C ≤ 10%；T,N；R49-61-36-42/43-48/23-68-51/53；
2.5% < C ≤ 5%；T,N；R49-61-42/43-48/23

R8 = 可燃性の材料と接触すると火事なる恐れがある

R11 = 非常に燃えやすい

R20 = 吸入すると有害

R22 = 飲み込むと有害

R23 = 吸入毒性あり

R25 = 飲み込むと毒性あり

R36 = 眼への刺激性あり

R38 = 皮膚への刺激性あり

R40 = 少数であるが、発がん性の証拠がある

R41 = 眼へ深刻なダメージを与えるリスクあり

R42 = 吸入する事によって感作を起こす可能性あり

R43 = 皮膚接触によって感作を起こす可能性あり

R45 = 発がんの可能性あり

R49 = 吸入による発がんの可能性あり

R50 = 水生生物に非常に有毒

R53 = 水生環境に長期にわたり悪影響を与える可能性あり

R61 = 胎児に有害かもしれない

R63 = 胎児への有害可能性

R68 = 不可逆的効果を与える可能性あり

R48/23 = 有害-吸入による長期暴露で健康を高度に損なう危険性がある

O = 酸化作用

Xi = 刺激作用

Xn = 有害

T = 有毒

N = 環境に悪影響（現在、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケルや炭酸ニッケル等に適用されているが金属ニッケルは除かれている。またこれらの適用は環境TC

C&Lによって修正される）

S2 = 子供の手の届かない場所に保管する事

S36/37 = 適当な防具衣や手袋を着用する事

S45 = 事故や気分が悪くなったら直ぐに医師の診断をうける事（可能ならラベルを示す）

S53 = 暴露をさける。使用前に特別な指示を受ける事

S60 = この物質やその容器は有害廃棄物として廃棄する事

S61 = 環境へ放出しない事。特別な指示書または安全データシートを参照する事

注E：発がん性、変異原性あるいは生殖毒性としてカテゴリ1や2に分類されているヒトの健康に特別な影響を与える物質については(EU指令6715481EECの付録の4章を参照)、たとえ、それらが強い毒性(T+)、毒性(T)あるいは有害(Xn)と分類されていても、R20、R21、R22、R23、R25、R26、R27、R28、R39、R68(有害)及びR48やR65等及びそれらの組み合わせで表現された分類が優先されるものである。

注U：これは付録1に入るもので次のように新たに承認されたものである。

欧州議会及び指令94/27/ECで規定され、欧州標準分析法EN1811で測定されたように、ニッケル溶出量が0.5 µg Ni/cm²/週を超えるニッケル含有合金は皮膚感作性に分類される。

(訳注)危険物指令への第30回技術会議(Adaptation & Technology progress)以降、第31回ATPではニッケル化合物108物質が分類された。水溶性のみでグループ化され、代表物質のエンドポイント分類が同一グループの他物質の分類にread acrossされ、WTO各国やニッケル業界との論争となった。EUのこれらの分類はCLP規制(Classification, Labeling and Packaging; GHS)の第1回ATPとして2009年9月に公布された。分類の詳細は：http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:235:0001:0439:EN:PDF(8.6MB)2010年12月1日施行。

8章 管理対策

条件的に高い暴露濃度が示唆される場合や、モニタリングにより過剰暴露の可能性が示される場合には、暴露管理の対策を講じなければならない。管理対策としては下記の四つのオプションがある。

- ・ 工学的管理
- ・ 職務管理
- ・ 作業管理
- ・ 個人用保護具(PPE)

通常は実行可能であれば、工学・職務・作業の3部門の管理が個人用保護具に優先して実施される。「実行可能な管理」の定義は法規制当局により異なるので、事業者はそれぞれの関係当局に照会して特定指導事項について確認しておく必要がある。実行可能とは、技術と経済の両面における実行可能性である。一般に技術的実行可能性を確認するには、類似産業または類似プロセスに使われている技術を調べてみる事である。また法規制機関、業界団体・協会、支援団体等による独自の調査研究報告や雑誌等の出版物情報も利用可能技術の確認に参考となる。経済上の実行可能性を確認するには、設備または会社独自の影響を評価する必要がある。法規制当局は職業性暴露限界値を達成できる技術が特定産業、または特定生産工程に適用できる事を確認している場合もある。事業者はこの点を心得ていなければならない。

8.1 工学的管理

作業環境の工学的管理については、一般に置換、密閉、換気の三つの方法が考えられる。置換とは、実際の汚染物質または汚染源を低濃度となるようなもので置き換える事であるが、この場合は新たに危

険物質を放出しないような配慮が必要である。密閉とは、有害物質の発生源を密閉するか、または作業者を有害物質から隔離する事である。有害物質発生源を暴露の危険性があまり無いように遠ざける事もある。これらの方法のうち、換気が最も本題と関連性があるので、これにつき以下に詳説する。

8.1.1 排気式換気法

局所排気は汚染物質を発生源近傍で捕捉するか、または分散する。局所排気装置には換気ファンを使うだけの非常に簡単なものから、排気フードを汚染物質発生源に取り付けるものや、複雑なものまで色々ある。いずれの場合も、換気の目的は、汚染物質を吹き飛ばすか、吸引する事により作業者の呼吸領域から除去する事にある。局所排気装置の例としては下記のようなものがある。

- ・ 炉上部に取り付けられた排気ファン
- ・ 粉塵作業で物を移動する箇所に取り付けられた排気フード
- ・ めっき槽用の細長いフード
- ・ 金属溶射台の換気装置
- ・ 鋳鉄部品の仕上げ(研削)台の下向き通気装置
- ・ 溶接作業用携帯式排気フード

換気システムの設計には色々な要素を考慮する必要があり費用もかかる。このようなシステムの設計技師は、工業用換気設計には勿論の事、暴露管理と作業保護対策にも精通していなければならない。設計者は、(1)作業環境汚染物質の周囲環境への放出を規制する諸法規、及び(2)生産工程の操業状況(使用材料、使用取り扱い頻度等)を考慮しなければならない。微粒子物質を扱う梱包過程には

特に注意が必要である。特殊な専用装置を既存設備に組み込むよりも、設計段階から組み込んで使用する方が安価でしかも効果的である。

8.1.2 希釈式換気法

新鮮な空気を部屋内に十分に循環して汚染物質の濃度を薄める希釈式換気には、下記のような制約が多い。

- ・ 空気汚染源に近い作業者は局所的に高濃度の汚染物質に暴露される
- ・ 希釈換気システムは、気象条件(戸窓の開閉は気温による)と部屋内を移動する人や物の影響を受ける
- ・ 汚染物質の発生率が増えると供給希釈空気が不足する

このような制約を考えると、汚染物質の毒性が強い、または中程度の場合は普通、希釈式換気システムは推奨できない。

8.2 職務管理

職務管理により従業員の暴露期間を短縮し、総合的に暴露量を低減する。職務管理には従業員の交替制と作業シフト制を変更する二つの方策があるが、いずれも下記のような短所がある。

- ・ 暴露限界値を超えないように頻りに従業員を交替させる事は難しい(2時間以内の交替は普通不可能と考えられている)
- ・ 従業員は色々な仕事をこなせるほど多能ではない

- ・ 管理職員の関与を増やす必要がある

作業シフト制の変更は決して容易な事ではない。このような手法で暴露量を効果的に低減するには、汚染物質の濃度が一定でなければならない。操業が間欠的であったり、シフト間で操業度が変わると汚染物質の濃度が変動する。このため平均暴露量の定量化や予知が困難になる。したがって、工学的管理と作業管理の方が暴露管理には効果的であるので、これらを一次的な措置とし、職務管理はあくまで二次的な措置と考えるべきである。

8.3 作業管理

作業管理は従業員の暴露量を制限するための作業手順である。暴露低減効果は、主に作業者の教育訓練と標準作業手順の運用の仕方により決まる事になる。効果的な暴露低減の実施例としては、既設の局所排気式換気装置を日常的に使用する、ダスト量を減らすために湿潤剤を使用する、作業環境の整備や個人衛生慣行の徹底を図る事等がある。作業環境の整備は、作業場、特にダストの多い生産現場を日常的に清掃する事等であるが、清掃作業で逆にダスト量を増やしてはならない。例えば、乾いたダストの掃き取りを禁止し、代わりに適当なフィルターを付けた真空掃除機を使う。

従業員各個人が保健衛生に留意する事は、どんな職種においても重要で奨励すべき事である。接触性皮膚炎やニッケル含有ダストを吸入する危険性を減らすため、汚れた衣服の着替えを奨励する。必要の場合は着替え室やシャワー設備を設置すべきである。作業中、水分や溶剤に触れて皮膚刺激、ひいてはニッケル感作を誘発するような場所で仕事をする作業者には、適切な保護衣服を支給すべき

である。

手袋の選定と保守には特に注意しなければならない。ラテックス手袋は、ラテックス手袋接触性じんましん(LGCU)と呼ばれるアレルギー性接触皮膚炎を引き起こす事もある。塩化ビニールか合成ゴムの手袋を着用するか、または木綿かプラスチックのアンダーグローブを着用すればLGCUを防ぐ事ができる。(Turjanmaa & Reunala, 1991) 可溶性塩やその溶液または粉末等を透過しない手袋や長手袋等は毎日洗濯し、一方で漏れが無いかも検査すべきである。欠陥が見つかった場合は交換する。

喫煙が呼吸器がんの原因である事は周知の事実であるから、禁止できない場合は控えさせる事。このためには適当な教育資料や喫煙断絶プログラム等も喫煙を減らすのに重要である。衛生上の観点から飲食は指定場所に限定し、暴露場所での飲食は控えさせる。このような慣行が法律で義務づけられている場合もある。EU内では発がん性物質による汚染の危険性のある場所での喫煙と飲食は禁止されている。

8.4 個人用保護具(PPE)

通常、PPEは最後の選択手段である。下記のような場合にはPPEの着用が推奨される。

- ・ 工学的暴露制御装置の設置中
- ・ 既存の工学的暴露制御装置が不十分なため、暴露を許容できる程度に低減できず、職務上の管理が実際的でない場合(できれば、暴露制御装置の増設を考える)
- ・ 工学的管理・職務管理が実際的でなく、実行できない場合または緊急の場合
- ・ 暴露が短期、間欠的で、大規模な装置を設置

するメリットが無い場合(例えば保守点検等)

後者の場合、保守要員がPPEを使う時には特に注意を払う必要がある。保守の作業環境状態は通常の操業時とは違うのが普通で、例えば、汚染物質の濃度は高くなっている事が多い。その理由は、保守が故障箇所そのものの修理であったり、または保守作業のために換気装置の使用が中断されているためである。このような場合には作業管理規定を制度化しておく役立つが、PPEが余分に必要になる事が多い。

緊急時に保護具を使用できるようにしておくためには、別に計画と教育訓練が必要になる。特に緊急措置手順書を作成し、定期的に作業者の訓練を行っておくべきである。

PPEによる暴露抑制効果は作業環境とは関係なく、結局、PPEの正しい選定と使用により決まる。PPE使用の勧告は国により異なるので、事業者は関係当局からの指導・助言を求めると良い。PPEの使用は常に適正な管理プログラムの下でなされねばならない。

8.4.1 呼吸用保護具

ニッケル暴露環境では主として呼吸保護⁷を目的とする保護具を使っている。呼吸用保護具の着用は特に重要で、ある条件下では重要な暴露管理対策となっている。関連規制当局から保護具使用上の指導・助言を求めると良い。(下記参照) 消防等の緊急時に使う保護具は本書の対象外である。

⁷ ニッケル産業に限った事ではないが、作業内容によっては目、顔、耳、頭、足等の保護具も必要になる。

呼吸用保護具の効果的な使用プログラム策定の第一ステップは、下記事項等に関し管理方針を書面により明確にしておく事である。

- ・ 管理者と従業員の責任
- ・ 呼吸用保護具の選定
- ・ 呼吸用保護具の密着性、場合により密着性検査（フィットテスト）
- ・ 従業員への指示及び訓練（掃除、検査、保守、保管に関する手順等）
- ・ メディカルスクリーニング
- ・ プログラムの評価

呼吸用保護具の使用に関し詳細が規定されているところもある。個人用保護具の使用に関するEU指令88/656/EECには、EU圏内での呼吸用保護具の使用が規定されている。米国では、OSHAが作業者の呼吸保護のため、連邦規制コード1910.134[29 Code of Federal Regulations(CFR) 1910.134]を施行している。カナダでは、州政府機関が地区別に規定している。

8.4.1.1 呼吸用保護具の選定

呼吸用保護具選定基準は呼吸用保護具使用プログラムに明確に規定しておくべきである。ニッケル及びニッケル化合物用保護具選定基準項目としては、汚染物質の見込み濃度、粒径、化学物質の毒性、保護具の限界等がある。呼吸用保護具型式（濾過式半面形、送気式等）の選定は汚染物質の濃度により決まる。酸素欠乏空気、毒性ガス、その他生命と健康に直接危険となる環境要素等は、当該プログラムの有害条件には含まれないと定めた上で、事業者は必要な保護の程度を算出する。必要最小防護

係数とは、暴露濃度の暴露限界値に対する比である。検査済保護具の定格防護係数は表8-1に記載の値と同等、またはそれ以上でなければならない。所望通りの呼吸用保護具性能を確保するために定量的な密着性検査が必要である。

普通はニッケルやニッケル化合物は粉塵（固体微粒子）、ミスト（液体凝縮微粒子）、ヒューム（固体凝縮微粒子、通常酸化物である）のような微粒子の形で存在しているが、それぞれの粒子形状に適したフィルターを用いる。フィルターには使い捨て式やキャニスター（吸収缶）、カートリッジを装着するもの等があり、キャニスターとカートリッジは成形面体に直接取り付けられる。電動ファン付き濾過式マスクでは、キャニスターがホース付き面体に取り付けられる。面体形マスクの密着性は、測定が使い捨て式より容易であるが、使い捨て式マスクの方は使い勝手が良い。

防護係数	保護具形式
5	・ 使い捨て式
10	・ 半面形、全面形、濾過式、微粒子物質用フィルター ・ 半面形、送気式、デマンド形
25	・ 電動濾過式、フード形またはヘルメット形、微粒子物質用フィルター ・ 送気式、フード形またはヘルメット形、連続定量形
50	・ 全面形、濾過式、HEPAフィルター ・ 電動濾過式、タイトフェイスピース形、HEPAフィルター ・ 送気式、全面形、デマンド形 ・ 送気式、タイトフェイスピース形、連続定量形 ・ 自給式呼吸具、全面形、デマンド形
1,000	・ 送気式、半面形、プレッシャーデマンド形または陽圧形
2,000	・ 送気式、全面形、プレッシャーデマンド形または陽圧形
10,000	・ 送気式、全面形、プレッシャーデマンド形または陽圧形 補助自給式呼吸具付きプレッシャーデマンド形または陽圧形 ・ 自給式呼吸具、全面形、プレッシャーデマンド形または陽圧形

資料：国立労働安全衛生研究所(NIOSH) (1987)

ニッケル化合物の濃度が高い場合は、送気式マスク（エアライン式またはバッテリー駆動式）が自給式呼吸具を使う必要がある。エアライン式とバッテリー駆動式マスクでは、空気の長時間連続供給が可能である。これに対し、自給式呼吸具では空気供給時間が30分～4時間に限られるが移動性が良い。また、プラス圧となっているので防護係数が大きい。自給式呼吸具を使うには、作業者を十分に教育訓練すると共に作業者の健康状態を評価しておく必要がある。

事業者は従業員にそれぞれ専用のマスクを支給する事を前提に、濾過式マスクを選定すべきである。保護具の整備と保守は各個人の重要な責任であり、作業者の健康管理は事業者と作業者の共同責任である。各作業者は支給される呼吸用保護具が正しく適合し、意図した保護性能が確実に得られるよう留意しなければならない。適合性の検査を義務づけているところもある。

作業現場における化学物質の所在、取り扱い及び使用に関し、危険物有害性の周知徹底を図るための具体的な規定を定めている国が多い。事業者は危険物有害性に関する情報を従業員に伝達しなければならない。情報伝達対象者は従業員や作業者のみならず、規制対象化学製品の最終ユーザーや化学製品の暴露により影響を受ける可能性のある個人や団体の場合もある。

国際労働機関 (ILO) は1990年、金属と合金等の化学製品の製造業者と使用者向けの参考資料として「職場における化学製品の使用上の安全性」(Safety in the Use of Chemicals at Work) と題する報告書を発行した。同報告書では危険物有害性周知プログラムの一般構成項目として次の3項目を特定している。

- ・ラベル表示
- ・製品安全データシート (MSDS)
- ・従業員教育研修

化学製品の製造業者や供給業者はラベルと製品安全データシートを作成し、これらが顧客に届けられている事を確認する責任がある。産業部門に関係なく、従業員の教育研修は全事業者の責任である。危険物有害性周知プログラムには、国や自治体により重大な差異がある場合もあるので、プログラム実施数か国の規制につき以下に概説する。周知プログラムやニッケルに関する具体的な規制についての詳細情報は関連当局より入手できる。

9.1 暴露限界値

適切な予防措置を講じれば、ニッケル、ニッケル化合物、ニッケル合金の職業性暴露を十分に管理す

る事ができる。

作業環境暴露濃度に関する情報を比較してみると、現在の暴露濃度は過去の暴露濃度を著しく下回っている事が分かる。呼吸器がんの多発と顕著な関連性が認められた頃の暴露濃度は、難溶性ニッケル化合物(特に、ニッケル硫化物と酸化物)の場合、10mg Ni/m³以上、可溶性ニッケル化合物の場合、1mg Ni/m³以上であった。(ICNCM、1990)

ニッケルによる発がん作用機序はまだ解明されておらず、低濃度ニッケル暴露の健康に対する危険性についても詳細は不明確であるが、各国政府機関は十分な作業保護を目的として設定された最高暴露濃度を勧告値または義務値として採用している。

職業性暴露限界値 (OEL) の適用対象は、1日8時間、週5日労働の平均的な作業員である。数か国が8時間加重平均値 (TWA) 以外に、短時間暴露に対し限界値またはガイドラインを採用している。また、国によっては短時間暴露に対し特定濃度までの暴露を許容している。「天井値」を規定し、その値を超過してはならないとしている国もある。特殊な作業には様々な基準値が適用されている。OEL値は厳密に「健康基準」で設定されている場合もあれば、「健康と実行可能性」を考慮して設定されている場合もある。表9-1に主要国の職業性暴露限界値を示す。ニッケルに対し職業性暴露限界値を未だ採用していない国で操業している事業者は、他の国で採用されている数値を参考にすると良い。

9.1.1 オーストラリア

全豪労働安全衛生委員会 (NOHSC) は、労働環境暴露基準の勧告と健康と環境問題の処理を所管する。ニッケル関連もこれに含まれている。

NOHSCが従来用いていた暴露濃度勧告値は、米国内産衛生政府専門官会議 (ACGIH) の許容濃度 (TLV、閾値) に対応している。(7.1.5章参照) 現在のNOHSC職業性暴露濃度勧告値(許容限界値として)は、水に不溶性の無機ニッケル化合物に対し1.0mg Ni/m³、水に可溶性のニッケルに対し0.1mg Ni/m³、カルボニルニッケルに対し0.12mg Ni/m³である。

NOHSCは暴露濃度限界値を勧告できる立場にあるが、実際に基準値を設定実施する責任は各州にある。各州の設定基準値はNOHSCの勧告値と一致しているのが普通であるが、必要と思われる場合には、より厳しい基準値を設定できるようになっている。

9.1.2 カナダ

労働安全保健に関するカナダの法規制体系は連邦政府所轄と州政府所轄に二分されている。労働省の所轄は連邦政府機関とその職員に限られ、その他全ての職員や労働者は各州政府の労働省と労働安全保健法により所轄されている。カナダ労働法 (Canada Labour Code, Part , Chapter 12) では、連邦政府職員に適用するニッケル暴露限界値[時間加重平均暴露濃度値 (TWAEV) として表示]は、金属ニッケル、酸化物、硫化物に対し1.0mg Ni/m³、水に可溶性のニッケル化合物に対し0.1mg Ni/m³、カルボニルニッケルに対し0.12mg Ni/m³と規定されている。

連邦政府職員以外に適用するOELは、州によって異なる。例えば、オンタリオ州の労働安全保健法には、「雇用主は、労働環境に適切なあらゆる予防対策を講じて従業員を保護するものとする」と述べられている。オンタリオ州労働省は同法により、労働

環境の検査、事業者に対する規則遵守命令の発令、規則の制定等の権限を持っている。具体的には、生物及び化学物質暴露の管理に関する条例 [Regulation Respecting Control of Exposure to Biological or Chemical Agents (654/86)] により暴露限界値が定められている。ニッケルに対する限界値はTWAEVとして表示され、上記の連邦政府職員に適用されている限界値と同一である。(表9-1)

他の国の場合と同じように、これらの限界値はACGIHの設定値に基づいているが、オンタリオ州政府は現在、労使双方の協力を得て職場における有害物質に関するあらゆる条例を見直し中である。OELの見直しも検討事項の一つであるが、今までのところ、各種ニッケルのOEL値の変更について何も提示されていない。

9.1.3 欧州連合 (EU)

現在、EU内では労働環境のモニタリングに関し法制化が進められている。一般の環境モニタリングに関する指令としては、81/1107/EECと88/642/EECの2指令があり、現在第3指令が起草中である。今までのところ、EU内にはニッケルの法定職業性暴露限界値は無いが、現在その法制化が検討されている。

「指令 (“directive”)」はローマ、パリまたは最近のマーストリヒトの条約に基づく閣僚理事会または委員会採択の公式規則である。この指令は加盟国に対し発令され、これにより各加盟国は独自の規則をある期間内に制定する事が義務づけられる事になる。指令によっては内容の変更が許されない場合もある。例えば、指令が不公正貿易障壁の回避を意図して発令された場合等である。指令より厳し

い内容の規則を制定しようとする場合には指令内容の変更は許されるが、逆の場合には変更は許されない。暴露限界と作業保護に関する法制定の場合は後者の範疇に入り、指令内容の変更は許されない。EU指令が発令されるまでは各加盟国の国内法が適用される。

9.1.3.1 英国

イギリスはEU加盟国の一員であるが、職業性暴露に関する法律の執行は、健康安全委員会 (HSC) と健康安全局 (HSE) を介して行っている。両機関は労働衛生安全法 (Health and Safety at Work Act of 1974) のもとに設立された機関である。HSC は産業、政府、労働界の代表者で構成されている三者共同団体で、政策の決定及び政府の執行機関であるHSEの監督の任に当たっている。労働衛生安全法を履行する健康有害物質管理条例 (1988) “COSHH”には、「全ての事業者は、従業員の健康有害物質への暴露を確実に防止し、これが妥当な方法で実行できない場合は、十分に管理する事」と記されている。COSHHは、1990年10月1日より施行されている。これらの条例では、下記2種類の職業性暴露濃度が規定されている。

- ・ MEL最大暴露限界値
気中浮遊物質の最大濃度で、基準時間内(通常8時間)の平均値で表される。従業員はいかなる環境下でもこの濃度以下の吸入暴露を受けても良い。
- ・ OES 職業性暴露基準値
気中浮遊物質の最大濃度で、ある基準時間内の平均値で表される。現在判明しているかぎり、当該物質の濃度がこの値以下であれば、従業

員が毎日吸入暴露されても、健康に有害となる可能性を示す根拠は無い。

これらの定義と実際値は毎年発行のHSEの手引き書HV40に掲載される。現在のMEL値は金属ニッケルと水に不溶性のニッケル化合物に対し0.5mg Ni/m³、水に可溶性のニッケル化合物に対し0.1mg Ni/m³である。また、カルボニルニッケルに対する10分間 OESは 0.24mg Ni/m³である。英国では欧州発がん性物質指令が COSHHによって、「勧告実施条例」に翻訳され、1993年1月1日より施行されている。

9.1.3.2 ドイツ

ドイツでは、連邦労働安全衛生局によって、有害物質に対する技術指針 (TRGS 900) に、職場での有害物質の暴露を規制 (職業暴露限界値) する指針が刊行された。これは2006年1月に再発行され、職業暴露限界値が定められる物質リストに大きな変更がなされた。さらに、以前のMAK (労働衛生許容濃度) 及びTRK (環境基準濃度) の物質種別が取り外された。現在のリストではカテゴリー と に区分されている。

- ・ カテゴリー : 局所的影響につき該当OELを有する物質、あるいは呼吸器感作効果のある物質
- ・ カテゴリー : 吸収効果のある物質

BAT値 (生物学的許容値) はTRGS 903 にリストされている。

現在のニッケルとニッケル化合物に対する規制値は下記の通りである。

- ・ 金属ニッケル、ニッケル硫化物・硫化鉍、酸化

- ニッケル及び炭酸ニッケル
(総粉塵中のニッケルとして計算)
0.5mg Ni/m³
- ・ 吸入性飛沫状ニッケル化合物
(総粉塵中のニッケルとして計算)
0.05mg Ni/m³

現在、金属ニッケル、ニッケル硫化物・硫化鉍、ニッケル酸化物、炭酸ニッケルに対するTRK値を0.5mg Ni/m³ (全ダスト中のニッケルとして計算) から0.05mg Ni/m³に変更する提案が出されている。(表9-1)

9.1.4 日本

日本では作業者の安全と保健は厚生労働省の所管である。

カルボニルニッケルは、旧来より、労働安全衛生法に基づき定められた特定化学物質等障害予防規則により、有害物質に指定されている。事業者は0.007mg Ni/m³を上回らないカルボニルニッケル濃度を確保できる適当な換気装置の設置についての講習会への出席が義務づけられている。

近年、化学物質の労働者の健康に及ぼすリスクを専門的に検討・評価するため、「化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会」が設置されたが、2007年度においては「ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く)」が検討対象となり、調査が行われた。その結果、2008年3月14日付けで厚生労働省労働基準局安全衛生部長より「粉状のニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く)」については、労働安全衛生法施行令別表第3の第2類物質とする法規制を行うとの通達が出された。最終的には、安衛法、同施行令、同安衛則ならびに特定化

学物質障害予防規則が改正され、2009年4月1日から施行されている。なお、規制対象のニッケル化合物とは、空気力学的粒子径、0.1mm以下のものを言い、ニッケル化合物を製造し、または取り扱う作業全般、及びその含有量が全重量の1%を超えて含有する製剤その他のものが特定化学物質としての規則の対象となっている。管理濃度は化学種に関係なく、ニッケル含量に対し0.1mg/m³である。(詳細は巻末、日本語版追補付録C参照)

また、日本産業衛生学会は、ニッケル化合物についての2009年度許容濃度の勧告を産衛誌51巻、2009で発表している。製錬粉塵以外では、水溶性化合物では0.01mg/m³、水溶性でないものに対しては0.1mg/m³である。製錬粉塵に対しては、10⁻⁴の過剰発がん生涯リスクレベルと対応する評価値で1µg/m³である。

(訳注)近年、日本における法制化が進展し、本版では原文の修正及び追補を行なっている。

9.1.5 米国

米国では、1970年の連邦労働安全衛生法 (OSHA Act) により労働省内に労働安全衛生局 (OSHA) が創設された。OSHA Actには、「安全で健康的な作業環境の確保を目的とする」と述べられている。この目的のためにOSHAは健康と安全性に関して、大気汚染物質基準規則 (Air Contaminants Standard) 等、様々な規則を公布してきた。大気汚染物質基準規則には、ニッケルやニッケル化合物等、多くの物質に対し8時間加重平均値で表示した許容暴露限界値 (PEL) が規定されている。現在のPEL値は金属ニッケル、水に可溶性・不溶性のニッケル化合物に対し1.0mg Ni/m³、カルボニルニッケル

に対し0.007mg Ni/m³である。

OSHAは1989年、可溶性ニッケル化合物のPEL値を0.1mg Ni/m³に低減した。しかし、米国第11連邦巡回控訴裁判所は、1992年7月、大気汚染物質基準規則を無効とし、原審差し戻しの判決を下した。その理由は、一つの法制定に際しOSHAが扱う化学物質は、ニッケルを含めて400種類以上に及び、その取り組み方は概括的で具体性に欠けており、そのため、OSHAは、実際上、OSHA Actで義務づけている各物質ごとの有意危険性の認定及び各産業での技術的、経済的実行可能性の認定ができていない事であった。OSHAは最高裁判所に再審査を請求したため、控訴裁判所の判決の発効は延期された。OSHAは1993年3月、再審請求を取り下げた結果、可溶性ニッケル化合物のPEL値は1.0mg Ni/m³に戻された。これは金属ニッケルと不溶性ニッケル化合物のPEL値と同一である。

OSHAは将来、第11連邦巡回控訴裁判所により無効とされたPEL値の一部、または全部の復活を求める可能性がある。そうなれば、可溶性ニッケル化合物のPEL値は0.1mg Ni/m³に低減されよう。また、OSHAは数年先にニッケルとニッケル化合物をそれぞれ物質別に再検討し、ニッケルと各ニッケル化合物の職業性暴露に対し、包括的な基準値を設定する事も考えられる。

各州はそれぞれ労働衛生プログラムを承認済であるが、事実関係の説明ができれば連邦政府規定より先一段と厳しい暴露基準を設定する事になる。通常ほとんどの州は連邦政府の規制値を採用しているが、州によっては独自の労働衛生プログラムの実施が許可されており、可溶性ニッケル化合物のPEL値を0.1mg Ni/m³としている州もある。

上述のように、ACGIHのTLV値(許容濃度)をOEL値としてそのまま採用している国もあるが、ドイツ、

イギリス、米国等のように、自主的に独自の規制値を設定している国はこれを採用していない。ACGIHは、政府機関と教育機関の労働衛生専門家や技術者により構成されている民間機関で、Threshold Limit Values(TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices(BEIs) 化学物質と物理的作因の許容限界値及び生物暴露指標]という出版物を発行している。これは許容濃度に関する出版物で、毎年改訂発行される。ACGIHは「真の意味での」政府機関ではないので、そのTLV値は強制力のある基準値ではなく、事業者はTLV値を満たす法的義務が無い。ただし、地方または国により特に義務づけられている場合は、この限りではない。

現在のTLV値は、金属ニッケルには1.5mg Ni/m³、水に不溶性の無機ニッケル化合物の場合、0.2mg Ni/m³、水に可溶性の無機ニッケル化合物と亜酸化ニッケルには0.1mg Ni/m³である。カルボニルニッケルは0.35mg Ni/m³である。これらのTLVは1998年に採用された。新しく定められたTLVと発がん性物質の分類に加えて、ACGIHは、ニッケル化合物の許容濃度は「総("total")粒子」フラクションではなく、「吸引性("inhalable")粒子」フラクションを基にすると述べている。これは「吸引性エアロゾル」サンプラーと「総エアロゾル」サンプラーとでは試料採取効率が異なるという意見具申に対応したものであり、ACGIHは「総粒子」で得られるであろうTLV値より先高く、1998年に刊行(表9-1)されたように、「吸引性粒子」の値を最終的なTLV値とした。

9.1.6 生物学的許容量

現在、ニッケル暴露の生物指標に関して全米産業衛生政府専門官会議(ACGIH)、世界保健機関

(WHO)等と民間の数団体が検討中である。

ドイツの労働衛生許容濃度委員会(MAK)は1990年、ニッケルに対して"EKAs" [発がん性物質等価暴露量、(exposure equivalents for carcinogenic materials)]を設定した。一般に暴露濃度と尿中ニッケル濃度との間にはあまり相関性が無いと認められている(Bernackiら、1978; Hogetveitら、1978; Morgan & Rouge、1979; Raithelら、1981; Aitio、1984; IPCS、1991)が、MAKの勧告値EKAは、尿中50µg Ni/1で、この値は気中暴露濃度0.5mg Ni/m³に相当する。暴露濃度0.5mg Ni/m³は、水に不溶性のニッケル化合物に対し現在ドイツで適用されている最高許容濃度である。

9.2 オーストラリア - 有害物質

環境、水、遺産と芸術管理庁は、有害物質廃棄法1989(輸出と輸入の規制)を施行している。この法律は有害廃棄物の国際的移動を規制したバーゼル条約(有害廃棄物の国境を越えた移動と廃棄物の規制)に沿ったものである。この有害物質廃棄法の趣旨は、有害廃棄物の輸出と輸入を規制する事により有害廃棄物が安全に処理され、オーストラリア国内外において、廃棄物からの有害な影響から環境や人々を守る事にある。1989法の原案は廃棄物の価値を考慮せず、単に最終の処理(焼却や埋め立て)に注力されたものであった。1996年に改正され、リサイクルや回収等の有価物の処理も含まれる事になった。これらの改正法でバーゼル条約での全ての義務を果たす事ができるようになった。この法律では、有害廃棄物を輸出あるいは輸入する場合は事前の許可が必要とされる。詳細情報は、<http://www.environment.gov.au/> で得られる。

9.3 カナダ - 有害物質

作業場危険有害性物質情報システム(WHMIS)は、作業場での使用を目的とする管理製品の供給業者が、有害化学製品の情報を製品使用者に提供する事を目的として実施されている。ここでいう供給業者とは製造業者、販売業者、輸入業者等である。

WHMISは、連邦法と州法に基づき実施されている。連邦の有害製品法では危険有害性分類基準にしたがって、具体的に危険有害性を警告するラベルと有害性シンボルマークを張りつけ、さらにMSDSを提供する事を供給業者に義務づけている。危険有害性分類基準を満たす製品は「管理製品」として知られている。これらの義務規定はカナダ国内での販売やカナダへの輸入の条件として定められている。危険有害性分類基準、有害性警告ラベルとMSDSの具体的な必要事項は、管理製品条令(Controlled Products Regulations)に規定されている。

この条令には事業者の義務規定として下記事項が定められている。

- ・ 作業場内の管理製品コンテナには全てラベルを正しく張りつける事
- ・ 作業者が MSDS を容易に入手できるようにする事
- ・ 作業者を教育訓練して危険有害性情報を理解させ、情報を使用できるようにする事

ニッケルの場合、この条例は、一次ニッケル製品やニッケル化合物は勿論の事、ニッケルの厚板・薄板等の加工品にも適用される。上記の事業者義務は州、準州及び連邦政府(連邦政府職員に対して)により

制定された労働安全衛生法に規定されている。詳細はhttp://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/occup-travail/whmis-simdut/index_e.html で得られる。

企業秘密に関しては管理製品条令と危険有害性物質情報見直し法に規定条項がある。

国/機関	基準適用状況	基準値(mgNi/m ³) ¹			
		金属Ni	不溶性Ni	可溶性Ni	カルボニルNi
アルゼンチン	Current	1.5	0.2 0.1(硫化物)	0.1	0.35
オーストリア	Current	0.05 ²	0.05 ²	0.05	0.05(ml/m ³)
オーストラリア	Current	1.0	1.0	0.1	0.12
ベルギー	Current	1.0	1.0	0.1	0.12
ブラジル	Current	NA ³	NA ³	NA ³	0.28
カナダ(Ontario)	Current	1.0 ¹⁶	0.2 ¹⁶ 0.1(亜硫化物) ¹⁶	0.1 ¹⁶	0.35 ¹⁶
カナダ(Alberta)	Current	1.0 [2']	1.0 (硫化物焙焼 ヒューム) [3']	0.1 [0.3']	0.12 [0.36']
カナダ(British Columbia)	Current	0.05	0.05 0.1(亜硫化物) ¹⁶	0.05	0.002
カナダ(Quebec)	Current	1.0	1.0	0.1	0.007
チリ	Current	0.8	0.8	0.08	NA ³
デンマーク	Current	0.05	0.05	0.01	0.007
フィンランド	Current	1.0	0.1	0.1	0.007 [0.024']
フランス	Current	1.0(VME) ⁵	1.0	0.1	0.12
ドイツ ¹⁵	Under revision	0.5 ⁶ [2.0']	0.5 ⁶ [2.0']	0.05 ^{6,16} [0.2']	[0.24']
ギリシャ	NA ³	NA ³	NA ³	NA ³	NA ³
イタリア	Current	1.0	1.0	0.1	0.12
日本 ¹⁷	Current	NS ¹²	0.1	0.1	0.007
オランダ	Current	0.1	NS ¹²	0.1	0.35
ニュージーランド	Current	1.0	1.0 (硫化物焙焼 ヒュームとダスト)	0.1	0.12
ノルウェー	Current	0.05	0.05	0.05	0.007
ポルトガル	Current	1.0	NS ¹²	0.1	0.12
南ア	Current	0.5	0.5 0.1(亜硫化物)	0.1	[0.24NA8]
スペイン	Current	1.0	0.2	0.1	0.12
スウェーデン	Current	0.5	0.1 0.01(亜硫化物)	0.1	0.007
イギリス	Current	0.5(MEL) ^{8,10}	0.5	0.1(MEL) ¹⁰	0.24(OES) ^{7,11}
米国	Current ¹³	1.0 ¹⁴	1.0	1.0	0.007
非強制基準 米国ACGIH ¹⁵ TLV	Current(1997)	1.5 ¹⁶	0.2 ¹⁶ 0.1(亜硫化物) ¹⁶	0.1 ¹⁶	0.1 ¹⁶

1. 注記の無い限り、8時間加重平均(TWA)。注記の無い限り、全ての値は「総ニッケル量」を示す
2. このTLV(許容濃度)は金属ニッケル・ニッケル合金・硫化ニッケル・硫化鉛・酸化ニッケル・吸入性ダスト状炭酸ニッケル・吸入性飛沫状ニッケル化合物に適用される
3. 金属ニッケルのみ
4. NC: 変更無し
5. VME: 平均暴露濃度、1 mg Ni/m³の濃度は炭酸ニッケル・水酸化ニッケル()・亜硫化ニッケル・一硫化物・硫化物・三硫化物・その他特に指定されていない化学形(不溶性ニッケル化合物や硫化ニッケル焙焼ヒューム/ダスト等)に適用される
6. TRK: 環境基準濃度
7. STEL: 15分間短期基準
8. NA: 利用できるデータ無し
9. MEL: 最大暴露限界値
10. 7-holeサンブラーを用いて測定した「全吸引性」エアロゾル基準(UK HSE, 2000)
11. OES: 職業性暴露基準
12. NS: 基準無し
13. OSHAは1989年、可溶性ニッケル化合物のPEL値を0.1 mg Ni/m³に低減した。しかし、米国第11連邦巡回控訴裁判所は1992年7月、大気汚染物質基準規則を無効とし、原審差戻しの判決を下した。その理由は以下の通りである。一つの法制定に際しOSHAが扱う化学物質はニッケルを含めて400種類以上に及び、その取り組み方は概括的で具体性に欠けていた。そのため、OSHAは実際上、労働安全衛生法で義務づけている具体的な有意危険性の物質別認定及び技術的・経済的実行可能性の各産業別認定ができなかった。したがって、可溶性ニッケル化合物のPEL値は1.0 mg Ni/m³に戻された。これは金属ニッケルと不溶性ニッケル化合物のPEL値と同一である。しかし、OSHAの承認を取得している州では、可溶性ニッケル化合物のPEL値を1.0 mg Ni/m³より低くする事もできる。
14. PEL (Permissible exposure limit): 許容暴露限界値
15. ACGIH: 全米産業衛生政府専門官会議
16. 吸引性粒子を基準としている。サンブラーの試料採取効率が「吸引性エアロゾル」と「総エアロゾル」とでは差があるとする意見具申に応え、1997年1月、ACGIHは許容濃度を高くして1996年値にする事を提案した。新勧告は1997年の春、[変更意図告示]に掲載される事になっている。また、ACGIHは下記のように発がん性物質の分類も提案している。
A5 (ヒトに対して発がん性物質として疑いの無いもの): 金属ニッケル
A4 (ヒトに対して発がん性物質として分類できないもの): 可溶性ニッケル
A1 (ヒトに対して発がん性物質として確認されているもの): 不溶性ニッケル
A1: 亜硫化ニッケル
分類の無いもの: カルボニルニッケル
17. (訳注) 表中の値は特化則の管理濃度値(2009年4月施行)。日本産業衛生学会許容濃度勧告値(2009年度)は、製錬粉塵以外で、水溶性ニッケル化合物0.01 mg/m³、不溶性ニッケル化合物0.1 mg/m³。製錬粉塵で10⁻⁴過剰発がん生涯リスクレベル対応1 µg/m³。
18. (訳注) 欧州のSCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) では2009年5月にニッケル及びニッケル化合物に関するOELの勧告値(案)を発表している。8時間TWA、インハラブル・クラクション0.01 mg/m³である(ニッケル化合物種に関係なくニッケル量として)。

9.4 欧州連合(EU)- 有害物質

危険物質と調剤の分類及びラベル表示規定は、理事会指令67/548 EECに基づく一連の指令に定められている。指令はその後、多くの「改定」と「次技術進歩への適用」が重ねられた。これらの指令では、「化学製品」は「純物質」と「調剤」に大別され、純ニッケルやニッケル化合物は「純物質」、ニッケル合金は「調剤」として区分されている。物質に対しては一定の分類法を適用して物質の危険有害性を区分している。調剤に対しては、調合物に含まれている有害物の限界濃度を規定し、この限界値により調剤を区分している。

2006年12月8日、閣僚理事会は、化学物質(Chemicals)の登録(Registration)、評価(Evaluation)と認可(Authorisation)と制限に関するEU規制の新しい骨組み(REACH)を採用した。欧州化学品

庁(ECHA)は、REACH施行のプロジェクト(RIPs)に必要な方法論と手段及び技術指導要綱の開発に責任を負う。

REACHは2007年7月1日に施行され、EUでの化学物質に関する立法骨組み改良している。REACHは、化学物質が健康及び環境にもたらす可能性のあるリスクの管理について、産業界に、より大きな責任を課している。原則として、REACHは、産業プロセス用ばかりでなく日常生活(クリーニング、ペンキ等)に用いられる全ての化学物質に適用される。

REACHは、30以上の法律を一つの規制に置き換えている。REACHに入らない化学品(化粧品や洗剤等)を規制した他の法律や、関連した法律(化学物質を扱う作業者の健康と安全、品物の安全性、建設用製品等に関する)は、そのまま存続されるであろう。REACHは、他の化学法律と重複し、あるいは

は矛盾を生じるようには形成されていない。

REACHは、化学物質が提起するリスクの管理とユーザーへの適正な安全情報の提供について産業界に最大の義務を課すものである。この規制によって、EUは、非常に危険(発がん性、変異原性、生殖毒性、つまりCMRs等)と見なされる物質に対して追加の方策(使用禁止等)がとれる。REACHは欧州化学品庁を創設して中央での調整と全体プロセスの実施役を担わせている。

本質的に、REACHは、化学物質の全ての製造者及び輸入者に対して、彼らが製造したり販売する物質に由来するリスクを同定して管理する事を要求するものである。1社当たり年間1トン以上製造し、または輸入する者は、登録文書をECHAに届けて、彼らが適正に取り扱っている事を証明しなければならない。

登録文書が提出されれば、当局はそれが規則に適合するかどうかをチェックし、また、その化学物質の評価が、(特に動物試験につき)不必要な試験に至らない事を確実なものにするよう、試験提案を評価する。もし適当であれば、当局は、物質を選んでより広範囲な評価を行い、懸念物質をさらに調査する事もある。

REACHには認可制度が含まれる。これは、高懸念物質(VHC)が、正しく管理されている事、徐々により安全な物質あるいは技術に置換されている事、社会全体にとって有益なところのみにこの物質が使用される事を確実にすることを目的としている。

これらの物質には優先順位がつけられ、Annex XIVに入れられる。これらがAnnexに入れれば、これらの継続使用に関し、当局に認可の申請書を提出しなければならない。さらに、EU当局は、ヒトの健康や環境に受け入れ難いリスクを生じる物質の製造、使用、あるいは市場に出す事に制限を加える事ができる。

製造者及び輸入者は、彼らの下流のユーザーにこの物質が安全に使用できるようにリスク情報を提供しなければならない。これは、必要などころでは、分類やラベル表示及び安全データシート(SDS)でなされる。詳細はhttp://echa.europa.eu/reach_en.aspで得られる。

9.5 日本 - 有害物質

日本では有害物質の表示、製品安全データシート(MSDS)の作成及び作業者教育研修に関するガイドラインが1993年に発効した。このガイドラインは、ILO報告書「職場における化学物質の使用上の安全性(1990)」に適合するものである。MSDSは「製造物責任法」が導入された1996年以降、一般に普及するようになってきた。1997年、大気汚染防止法の改正に伴い、中央環境審議会はニッケル化合物を潜在的な有害大気汚染物質として優先順位リストに掲載した。その結果、ニッケル化合物製造者は、当該ニッケル含有製品についてMSDSを提供して危険物有害性情報をユーザーへ伝達するよう要請されている。また、東京都庁は1997年3月、有害性化学物質(金属ニッケルとニッケル化合物を含む)の環境への排出を削減するための規則を新たに導入し、当該製品の製造業者に対しMSDSを顧客に提供して、その従業員を保護する事を義務づけている。

1993年の告示以降の自主的な展開の後、労働安全衛生法の一部が改正され、2000年1月1日より労働者に健康障害を生ずるおそれのある物で政令で定めるもの等(以下「通知対象物」という)を譲渡し、または提供する者は、文書の交付その他労働省令で定める方法により通知対象物の名称、成分及びその含有量、物理的及び化学的性質、人体に及ぼす作用等の事項を、譲渡しまたは提供する相手

方に通知する事が義務づけられた。

また、毒劇物取締法施行令の一部が改正され2001年1月1日より毒劇物業者が販売または授与する毒物、劇物の性状及び取り扱いに関する情報の提供が義務づけられる事となった。

さらに、2001年1月1日より特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律(以下PRTR法と略)に基づく指定化学物質等の性状及び取扱に関する情報の提供の方法等を定める省令が施行され、PRTR法対象物質につきMSDSの提供が義務づけられる事となった。

また、これに先立つ2000年3月30日にはPRTR法に基づく指定化学物質取扱事業者が講ずべき第一種指定化学物質等及び第二種指定化学物質等の管理に係る措置に関する指針が出され、その中で指定化学物質取扱事業者は、法14条に基づき提供される指定化学物質等の性状及び取り扱いに関する情報の効率的な活用を図るため、データベースの構築その他の適切な情報提供手段を講ずると共に、当該指定化学物質を取り扱う全ての関係者に対し、その周知徹底を図る事と記載されている。

2006年11月には、「化学品の分類及び表示に関する世界調和システム」(GHS: Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals)に関する国連勧告を踏まえた化学物質等に係る表示及び文書交付制度の改善を図るため、労働安全衛生法の改正が行われ、2006年12月1日から施行された。これにより、ニッケルもしくはニッケル化合物を0.1重量%以上含む製剤等についてはGHSベースのMSDS文書の提供が義務づけられた。なお、MSDSの作成に当たっては、GHSと整合されたJISZ7250:2005に基づく事とされているが、2010年12月31日までは、現状のJISZ7250:2000に基づき作成しても差し支えない事

となっている。

表示については、厚生労働省・都道府県労働局・労働基準監督署「化学物質の表示・文書交付制度のあらまし」(2009年2月改訂)のパンフレットにも説明されているが、2009年4月1日からは、それまでの安全衛生法下の表示対象物質に、0.1%以上を含むニッケル化合物(粉状の物に限る)が追加され、2009年10月1日よりGHSベースの表示にしなければならない事とされている。なお、NITE(National Institute of Technology and Evaluation: 製品評価技術基盤機構)のホームページ(<http://www.nite.go.jp/>)には記載例が掲載されている。

(訳注) 日本では、法令等の改正があり、現状を記述するため、原文を修正している。

9.6 米国 - 有害物質

OSHAの危険物有害性の周知基準(29 CFR 1910.1200)の目的は、米国で製造される全化学製品、または米国に輸入される全化学製品の危険有害性を確実に評価し、その危険有害性に関する情報を事業者と従業員に確実に伝達する事である。この情報の伝達手段としての包括的危険物有害性周知プログラムには、コンテナの表示、警句、MSDS、従業員の教育訓練等が含まれている。

化学製品の製造業者や輸入業者は、それぞれが製造または輸入する化学製品の危険有害性を評価し、危険物有害性を警告するラベルとMSDSを従業員に提供しなければならない。これらの義務条項は塊状の金属製品にも適用される。ただし、例外品目、即ち、最終用途が形状により決まり、正常の使用条件では有害性化学物質を放出しない製造品目として認定される場合はこの限りではない。(29 CFR 1910.1200)

事業者は危険有害性化学物質の暴露を受ける従業員に、当該物質についての情報を提供しなければならない。情報の伝達手段は、危険物有害性周知プログラム、危険物有害性警告ラベルや警句、MSDS、情報教育研修等とする。企業秘密に関する条項は同周知基準に含まれている。

同プログラムに関する詳細情報については各地方当局への問い合わせを勧める。

参考文献 (References)

(訳注) 291の参考文献を載せてあります。不明の点はニッケル協会東京事務所までご連絡ください。

1. Abbraccio, M. P., Heck, J. D., Costa, M. (1982). The phagocytosis and transforming activity of crystalline metal sulfide particles are related to their negative surface charge. *Carcinogenesis* (London), 3, 175-180.
2. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). (1998). *Threshold limit values and biological exposure indices for chemical substances and physical agents*. Cincinnati, OH, p.51.
3. Aitio, A. (1984). Biological monitoring of occupational exposure to nickel. In: Sunderman, F. W., Jr., *et al.*, eds. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium, March 1983, Lyon, France*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No. 53). pp. 497-505.
4. Åkesson, B., Skerfving, S. (1985). Exposure in welding of high nickel alloy. *Intern. Arch. Occup. Environ. Health* 56: 111-117.
5. Allenby, C. and Goodwin, B. (1983). Influence of detergent washing powders on minimal eliciting patch test concentrations of nickel and chromium. *Contact Dermatitis* 9, (6): 491-499.
6. Ambrose, A., Larson, P., Borzelleca, J., Hennigar, G. Jr. (1976). Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J. Food Sci. Technol.*, 13, 181-187.
7. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (1993-94). *Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices*. Cincinnati, OH: ACGIH.
8. Amor, A. J. (1932). Toxicology of carbonyls. *J. Indust. Hyg.* 14: 216-221.
9. Andersen, A., Engeland, A., Berge, S.R., Norseth, T. (1996). Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup. Environ. Med.* 53:708-713.
10. Andersen, I. and Svenes, K. (1989). Determination of nickel in lung specimens of thirty-nine autopsied nickel workers. *Int Arch Occup Environ Health* 61: 289-295.
11. Andersson, K., Elinder, C. G., Hogstedt, C., Kjellstrom, T., Spang, G. (1984). Mortality among cadmium and nickel exposed workers in a Swedish battery factory. *Toxicol. Environ. Chem.* 9: 53-62.
12. Anttila, A., Pukkala, E., Aitio, A., Rantanen, T., Karjalainen, S. (1998). Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71: 245-250.
13. Arena, V., Sussman, N., Redmond, C., *et al.* (1998). Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 40(10):907-916.

14. Bagot M., Charue D., Flechet M.-L., Terki N., Toma A. and Revuz J. (1995). Oral desensitization in nickel allergy induces a decrease in nickel-specific T-cells. *Eur J Dermatol* 5, 614-617.
15. Baselt, R. (1980). *Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals*. Davis, California: Biomedical Publications. pp. 193-196.
16. Becker, N. (1999). Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. *JOEM* 41: 294-303.
17. Bennett, B. (1984). Environmental nickel pathways to man. In: Sunderman, F. W., Jr., *et al.*, eds. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium, March 1983, Lyon, France*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No. 53). pp. 487-492.
18. Benson, J., Burt, D., Carpenter, R., Eidson, A., Hahn, F., Haley, P., Hanson, R., Hobbs, C., Pickrell, J., Dunnick, J. (1988). Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 10, 164-178.
19. Benson, J., Burt, D., Cheng, Y., Hahn, F., Haley, P., Henderson, R., Hobbs, C., Pickrell, J., Dunnick, J. (1989). Biochemical response of rat and mouse lung to inhaled nickel compounds. *Toxicology* 57: 255-266.
20. Benson, J., Chang, I., Cheng, Y., Hahn, F., Kennedy, C., Barr, E., Maples, K., Snipes, M. (1995). Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F1 mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fund. Appl. Toxicol.*, 28, 232-244.
21. Benson, J., Cheng, Y., Eidson, A., Hahn, F., Henderson, R., Pickrell, J. (1994). Time course of lesion development in F344/N rats subchronically exposed by inhalation to nickel subsulfide. Washington, DC: U. S. Department of Energy.
22. Benson, J., Henderson, R., McClellan, R., Hanson, R., Rebar, A. (1986). Comparative acute toxicity of four nickel compounds to F344 rat lung. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7, 340-347.
23. Benson, J., Carpenter, R., Hahn, F., Haley, P., Hanson, R., Hobbs, C., Pickrell, J., Dunnick, J.K. (1987). Comparative inhalation toxicity of nickel subsulfide to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for 12 days. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9: 251-265.
24. Benson, J., March, T., Hahn, F., Seagrave, S., Divine, K., Belinsky, S. (2001). Short-term inhalation study with nickel compounds. Final report submitted to the Nickel Producers Environmental Research Association by Inhalation Toxicology Laboratory, Lovelace Respiratory Research Institute, Albuquerque, NM. August 2001. Available through NiPERA, Durham, NC.
25. Berge, S., Skyberg, K. (2001). Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway. Report to the Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC. Available through NiPERA, Durham, NC.

26. Berghem, L., Hansson, M., Lundborg, M., Camner, P. (1987). Fibronectin concentrations in lung lavage fluid after inhalation exposure to low levels of metals. *Environ. Res.* 43: 179-185.
27. Bernacki, E., Parsons, G., Roy, B., Mikc-Devic, M., Kennedy, C., Sunderman, F. Jr. (1978). Urine nickel concentrations in nickel-exposed workers. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 8: 184-189.
28. Berry, J., Poupon, M., Judde, J., Galle, P. (1985). In vitro electron microprobe of carcinogenic nickel compound interaction with tumor cells. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 15: 109-120.
29. Bingham, E., Barkley, W., Zerwas, M., Stemmer, K., Taylor, P. (1972). Responses of alveolar macrophages to metals. I. Inhalation of lead and nickel. *Arch. Environ. Health* 25: 406-414.
30. Bk Tox (1999). Position paper by the Toxicology Consultant's Group, BK Tox (Beraterkreis Toxikologie), submitted to the German committee on dangerous substances or AGS (Ausschuß für Gefahrstoffe) for the classification of nickel metal, nickel alloys and nickel compounds.
31. Block, G., and Yeung, M. (1982). Asthma induced by nickel. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 247:1600-1602.
32. Boysen, M, Solberg, L., Torjussen, W., Poppe, S., Høgetveit, A. (1984). Histological changes, rhinoscopic findings and nickel concentrations in plasma and urine in retired nickel workers. *Acta Otolaryngol* 97: 105-115.
33. Bright, P., Burge, P., O'Hickey, S., Gannon, P., Robertson, A., Boran, A. (1997). Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax* 52: 28-32.
34. Broder, I., Smith, J., Corey, P., Holness, L. (1989). Health status and sulfur dioxide exposure of nickel smelter workers and civic laborers. *J. Occup. Med.* 31: 347-353.
35. Brown, S., Nomoto, S., Stoeppler, M., Sunderman, F. Jr. (1981). IUPAC reference method for analysis of nickel in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Biochem.* 14: 295-299.
36. Casey, C. and Robinson, M. (1978). Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium, and lead in human foetal tissues. *Br. J. Nutr.* 39: 639-646.
37. Cavalier, C., Fousereau, J., Gille, P., Zissu, D. (1989). 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*, 21, 72-78.
38. Chashschin, V.P., Artunina, G.P., Norseth, T. (1994). Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci. Total Environ.* 148: 99-102.
39. Chen, C-Y., Lin, T-H. (1998). Nickel toxicity to human term placenta: in vitro study on lipid peroxidation. *J. Toxicol. Environ. Health* 54: 37-47.

40. Christensen, O. and Lagesson, V. (1981). Nickel concentrations of blood and urine after oral administration. *Ann Clin Lab Sci* 11:119-125.
41. Christensen, O., Moller, H., Andrasko, L., Lagesson, V. (1979). Nickel concentration of blood, urine and sweat after oral administration. *Contact Dermatitis* 5: 312-316.
42. Cohn, J. and Emmett, E. (1978). The excretion of trace metals in human sweat. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 8: 270-275.
43. Cofrancesco, J., Covello, V. (1989). *Risk Analysis: A Guide to Principles and Methods for Analyzing Health and Environmental Risks*. National Technical Information Services, Springfield, VA. NTIS Order No. PB 89-137772.
44. Comité Européen de Normalisation (CEN). (1994). *General requirements for the performance of procedures for workplace measurements*. Draft standard prEN482. Brussels, Belgium: Commission of European Communities.
45. Cooper, W. C., Wong, O. (1981). A study of mortality in a population of nickel miners and smelter workers in Oregon.
46. Cornell, R. (1984). Mortality patterns among stainless steel workers. In: Sunderman, F. W., Jr., ed. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium; March 1983; Lyon, France*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publication No. 53), pp. 65-71.
47. Costa, M. (1991). Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Ann. Rev. Pharmacol Toxicol.* 31: 321-37.
48. Costa, M., Mollenhauer, H. (1980a). Carcinogenic activity of particulate nickel compounds is proportional to their cellular uptake. *Science (Washington, DC)*, 209, 515-517.
49. Costa, M., Sutherland, J.E., Peng, W., Salnikow, K., Broday, L., Kluz, T. (2001) Molecular biology of nickel carcinogenesis. *Mol. Cell Biochem.* Jun;222(1-2): 205.
50. Cox, J., Doll, R., Scott, W., Smith, S. (1981). Mortality of nickel workers: Experience of men working with metallic nickel. *Br. J. Ind. Med.* 38: 235-239.
51. Cragle, D., Hollis, D., Newport, T., Shy, C. (1984). A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. In: Sunderman, F. W., Jr., ed. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium; March 1983; Lyon, France*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publication No. 53), pp. 57-63.
52. Creason, J., Svendsgaard, D., Bumgarner, J., Pinkerton, C., Hanners, T. (1976). Maternal-fetal tissue levels of 16 trace elements in 8 selected continental United States communities. In: Hemphill, D.D., ed. *Trace Substances in Environmental Health-X: Proceedings of University of*

- Missouri's 10th Annual Conference of Trace Substances in Environmental Health, Columbia, Missouri, pp. 53-62.
53. Cross, H., Beach, J., Levy, L., Sadhra, S., Sorahan, T., McRoy, C. (1999). Manufacture, processing and use of stainless steel: a review of the health effects. Commissioned by the European Confederation of Iron and Steel Industries (EUROFER), Bruxelles, Belgium, January 1999.
54. Davies, J. (1986). Occupational asthma caused by nickel salts. *J. Soc. Occup. Med.*, 36, 29-31.
55. Diamond, G., Goodrum, P., Felter, S., Ruoff, W. (1998). Gastrointestinal absorption of metals. *Drug Chem. Toxicol.* 21: 223-251.
56. Driscoll, K., Costa, D., Hatch, G., Henderson, R., Oberdörster, G., Salem, H., Schlesinger, R. B. (2000). Intratracheal instillation as an exposure technique for the evaluation of respiratory tract toxicity: uses and limitations. *Toxicol. Sciences* 55: 24-35.
57. Duffus, J. (1996). Epidemiology and the identification of metals as human carcinogens. *Sci. Prog.* 79(4): 311-326.
58. Dunnick, J., Benson, J., Hobbs, C., Hahn, F., Cheng, Y., Edison, A. (1988). 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*, 50, 145-156.
59. Dunnick, J., Elwell, M., Benson, J., Hobbs, C., Hahn, F., Haley, P., Cheng, Y., Edison, A. (1989). Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 12: 584-594.
60. Easton, D., Peto, J., Morgan, L., Metcalfe, L., Usher, V., Doll, R. (1992). Respiratory cancer mortality in Welsh nickel refiners: which nickel compounds are responsible? In: Nieboer, E., Nriagu, J.O., eds. *Nickel and Human Health: Current Perspectives*. New York, NY: Wiley & Sons, Inc., pp. 603-619.
61. EC. European Commission. (1999). European Commission Communication of 20 July 1999, published in the Official Journal of the European Communities: Volume C 205, p5.
62. Edoute, Y., Vanhoutte, P., Rubanyi, G. (1992). Mechanisms of nickel-induced coronary vasoconstriction in isolated perfused rat hearts. In: Nieboer, E., Nriagu, J. O., eds. *Nickel and Human Health: Current Perspectives: Proceedings of the Fourth International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology*, September 1988, Helsinki, Finland. New York, New York: John Wiley & Sons, Inc. pp. 587-602.
63. Egedahl, R., Carpenter, M., Lundell, D. (2001). Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95) *Occup Environ Med* 58(11): 711-715.

64. Egedahl, R., Fair, M., Homik, R. (1993). Mortality among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertilizer complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-1984). *Can J Public Health* 84: 40-44.
65. Eisler, R. (1998): Nickel hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review. US Geological Survey Contaminant Hazard Report No. 34. Biological Science Report USGS/BRD/BSR-1998-0001.
66. Emmett, E., Risby, T., Jiang, L., Ng, S., Feinman, S. (1988). Allergic contact dermatitis to nickel: Bioavailability from consumer products and provocation threshold. *J. Am. Acad. Dermatol.* 19: 314-322.
67. Enterline, P. and Marsh, G. (1982). Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J. Natl. Cancer Inst.* 68: 925-933.
68. Estlander, T., Kanerva, L., Tupasela, O., Keskinen, H., Jolanki, R. (1993). Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 23: 306-310.
69. Eurometaux. (1993). Guide to Labelling of Toxic and Harmful Metals and Alloys When in Massive and Particulate Forms. Brussels, Belgium: Eurometaux. 9 pages.
70. Fischer, A. (1989). The cellular toxicity of nickel. *Life Chem. Rep.*, 7, 149-168.
71. Fischer, T. (1989). Occupational nickel dermatitis. In: Maibach, H. I., Menné, T., eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 117-132.
72. Foulkes, E. and McMullen, D. (1986). On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum. *Toxicology* 38: 5-42.
73. Fullerton, A., Andersen, J., Hoelgaard, A., Menné, T. (1986). Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 15: 173-177.
74. Gawkrödger, D. (1996). Nickel dermatitis: how much nickel is safe? *Contact Derm.* 35: 267-271.
75. Gawkrödger, D. (2001). Biological monitoring program for nickel-exposed workers: dermatological aspects. Proceedings of a Workshop: Occupational Exposure and Health Assessment Guidelines for Nickel. Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), April, 2001, London, U.K. CD ROM available through NiPERA, Durham, NC.
76. Gerin, M., Fletcher, A., Gray, C., Winkelmann, R., Boffetta, P., Simonato, L. (1993). Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *Int. J. Epidemiol.*, 22: 22-28.
77. Gerin, M., Simiatycki, J., Richardson, L., Pellerin, J., Lakhani, R., Dewar, R. (1984). Nickel and cancer associations from a multicancer occupation exposure case-referent study: Preliminary findings. In:

- Sunderman, F.W., Jr., ed. *Nickel in the Environment: Proceedings of a Joint Symposium*, March, 1983, Lyon, France. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No. 53). pp. 105-115.
78. Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J., Fuhrer, R., Brodeur, J., Segnan, N., Floch, J., Michel, G. (1987). Epidemiology of respiratory cancers related to nickel mining and refining in New Caledonia (1978-1984). *Int. J. Cancer*, 40, 300-304.
79. Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J., Marne, M., Guezic, J., Lavigne, F., Dubourdieu, D., Huerre, M. (1992). A seven-year survey of respiratory cancers among nickel workers in New Caledonia (1978-1984). In: Nieboer, E. and Nriagu, J. O., eds. *Nickel and human health: Current perspectives*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc., pp. 649-657.
80. Goutet, M., Ban, M., Binet, S. (2000). Effects of nickel sulfate on pulmonary immunity in Wistar rats. *Toxicology* 145: 15-26.
81. Grandjean, P. (1984). Human exposure to nickel. In: Sunderman, F. W., Jr., *et al.*, eds. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium*, March 1983, Lyon, France. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No. 53). pp. 469-480.
82. Grandjean, P., Nielson, G., Anderson, O. (1989). Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach, H. E., Menné, T., eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 9-34.
83. Graney, J., Landis, M., Norris, G. (2004). Concentrations and solubility of metals from indoor and personal exposure PM2.5 samples. *Atmos Environ* 38(2):237-247.
84. Grimsrud, T., Berge, S., Resmann, F., Norseth, T., Andersen, A. (2000). Assessment of historical exposure in a nickel refinery in Norway. *Scand. J. Work Environ. Health.* 26(4): 338-345.
85. Grimsrud, T., Berge, S., Martinsen, J., *et al.* (2003). Lung cancer incidence among Norwegian nickel refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit* 5(2):190-197.
86. Grosjean, M. (1994). European standardization: guidance on the assessment of occupational exposure to chemical agents. *Analyst* 119: 9-12.
87. Haber, L., Diamond, G. L., Zhao, Q., Erdreich, L., Dourson, M. L. (2000b). Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Reg. Toxicol. Pharm.* 31:231-241.
88. Haber, L., Erdreich, L., Diamond, G. L., Maier, A. M., Ratney, R., Zhao, Q., Dourson, M. L. (2000a). Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Reg. Toxicol. Pharm.* 31: 210-230.
89. Hall, G. (2001). Occupational health aspects of lung cancer and monitoring of the workplace and the worker in nickel exposures.

- Proceedings of a Workshop: Occupational Exposure and Health Assessment Guidelines for Nickel. Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), April, 2001, London, U.K. CD ROM available through NiPERA, Durham, NC.
90. Hall, S. (1989). Biological monitoring of metal exposure. *Pollut. Eng.* 1: 128-131.
91. Hansen, K., Lauritsen, J., Skytthe, A. (1996). Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *Am. J. Ind. Med.* 30: 373-382.
92. Haudrechy, P. Fousereau, J., Mantout, B. Baroux, B. (1994). Nickel release from nickel plated metals and stainless steels. *Contact Derm.* 31: 249-255.
93. Heim, K., Bates, H., Rush, R., Oller, A. (2007). Oral Carcinogenicity Study with Nickel Sulfate Hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 224, 126-137.
94. Hemingway, J. and Molokhia, M. (1987). The dissolution of metallic nickel in artificial sweat. *Contact Dermatitis*, 16, 99-105.
95. Hindsén, M., Bruze, M., Christensen, O. (2001): Flare up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions, *J Am Acad Dermatol* 44. 616-23.
96. Hirano, S., Shimada, T., Osugi, J., *et al.* (1994). Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats. *Arch Toxicol* 68: 548-554.
97. Høgetveit, A., Barton, R., Andersen, I. (1980). Variations of nickel in plasma and urine during the work period. *J. Occup. Med.* 22: 597-600.
98. Høgetveit, A., Barton, R., Kostøl, C. (1978). Plasma nickel as a primary index of exposure in nickel refining. *Ann. Occup. Hyg.* 21: 113-120.
99. Hsieh, T., Yu, C., Oberdörster, G. (1999). Deposition and clearance models of Ni compounds in the mouse lung and comparisons with the rat models. *Aerosol Sci. Tech.* 31:359-372 (1999).
100. Hueper, W. (1958). Experimental studies in metal cancerigenesis: IX. Pulmonary lesions in guinea pigs and rats exposed to prolonged inhalation of powdered metallic nickel. *AMA Arch. Pathol.*, 65, 600-607.
101. Hueper, W. and Payne, W. (1962). Experimental studies in metal carcinogenesis. *Arch. Environ. Health*, 5, 445-462.
102. IARC. International Agency for Research on Cancer. (1990). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans of chromium, nickel, and welding: v. 49. Geneva, Switzerland: World Health Organization. pp. 257-446.
103. ICME. International Council on Metals and the Environment. (1999). Guide to Data Gathering Systems for Risk Assessment of Metals and Metal Compounds. Ottawa, Ontario, Canada. Available through the International Council on Mining and Metals, London, UK.

104. ICNCM. International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. (1990). Report of the International Committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 16(1): 1-84.
105. ILO. International Labour Organization. (1990). ILO Convention No. 170 – Safety in the Use of Chemicals at Work. ILO Official Bull. Series A No. 2 Vol. LXXIII. 9 p.
106. International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCM). (1990). Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health* 16(1):1-82.
107. International Standards Organisation (ISO). (1992). Air quality - particle size fraction definitions for health related sampling. Technical report no. ISO/ TR/7708-1983. Geneva, Switzerland: International Standards Organisation.
108. IPCS. International Programme on Chemical Safety. (1991). Environmental Health Criteria 108: Nickel. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 383 p.
109. Ishimatsu, S., Kawamoto, T., Matsuno, K., Kodama, Y. (1995). Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol. Trace Elem. Res.* 49(1): 43-52.
110. Jakobsson, K., Mikoczy, Z., Skerfving, S. (1997). Deaths and tumours among workers grinding stainless steel: a follow up study. *Occup. Environ. Med.* 54: 825-829.
111. Jrup, L., Bellander, T., Hogstedt, C., Spang, G. (1998). Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup. Environ. Med.* 55: 755-759.
112. Joo, F. (1969). Changes in the molecular organization of the basement membrane after inhibition of adenosine triphosphate activity in the rat brain capillaries. *Cytobios.* 1: 289-301.
113. Jordan, W., King, S. (1979). Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *J Am Acad Dermatol* 1:506-508.
114. Judde, J.G., Breillout, F., Clemenceau, C., Poupon, M.F., Jasmin, C. (1987). Inhibition of rat natural killer cell function by carcinogenic nickel compounds: preventive action of manganese. *JNCI* 78: 1185-1190.
115. Kasprzak, K., Gabryel, P., Jarczewska, K. (1983). Carcinogenicity of nickel(II) hydroxides and nickel(II) sulfates in Wistar rats and its relation to the in vitro dissolution rates. *Carcinogenesis* 4: 275-279.
116. Kerosuo, H.; Kullaa, A.; Kerosuo, E.; Kanerva, L.; Hensten-Pettersen, A. (1996). Nickel Allergy in Adolescents in Relation to Orthodontic Treatment and Piercing of Ears. *Am J Orthod. Dentofac. Orthoped.* 109: 148-154.
117. Kilburn, K.H., Warshaw, R., Boylen, C.T., Thornton, J.C., Hopfer, S.M., Sunderman, F.W., Jr., Finklea, J. (1990). Cross-shift and chronic effects of stainless steel welding related to internal dosimetry of chromium and nickel. *Am. J. Ind. Med.* 17: 607-615.

118. Kinney, P., Chillrud, S., Ramstrom, S., *et al.* (2002). Exposure to multiple air toxics in New York City. *Environ Health Perspect* 110 (Suppl 4): 539-546.
119. Kirkpatrick, D. (2002). A 28-Day Inhalation Toxicity Study of Nickel Metal in Albino Rats (Study No. WIL-437001). WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, Ohio.
120. Kirkpatrick, D. (2004). A 13-Week Inhalation Toxicity Study (with Recovery) of Nickel Metal in Albino Rats (Study No. WIL-437002). WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, Ohio.
121. Kjellström, T., Friberg, L., Rahnster, B. (1979). Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ. Health Perspectives*. 28: 199-204.
122. Kjuus, H., Skjaerven, R., Langård, S., Lien, J., Aamodt, T. (1986). A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. *Scand. J. Work Environ. Health* 12: 193-202.
123. Kollmeier, H., Seemann, J., Muller, K., *et al.* (1987). Increased chromium and nickel content in lung tissue and bronchial carcinoma. *Am J Ind Med* 11: 659-669.
124. Koutrakis, P., Briggs, S., Leaderer, B. (1992). Source apportionment of indoor aerosols in Suffolk and Onondaga Counties, New York. *Environ Sci Technol* 26:521-527.
125. Kyono, H., Kusaka, Y., Homma, K., Kubota, H., Endoichikawa, Y. (1992). Reversible lung lesions in rats due to short-term exposure or ultrafine cobalt particles. *Ind. Health* 30: 103-118.
126. Lammintausta, K. and Maibach, H. (1989). Clinical concepts in nickel testing. In: Maibach, H. I. and Menné, T., eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 91-99.
127. Lammintausta, K., Kalimo, K., Jansén, C. (1985). Experimental nickel sensitization in the guinea pig: Comparison of different protocols. *Contact Derm.* 12: 258-262.
128. Lauwerys, R. and Hoet, P. (1993). Biological monitoring of exposure to inorganic and organometallic substances: Nickel. *Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring*. 2nd ed. Boca Raton, FL: Lewis Publishers. pp. 82-85.
129. Lippmann, M. (1995). Exposure data needs in risk assessment and risk management: database information needs. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 10 (4): 244-250.
130. Lyles, R. and Kupper, L. (1996). On strategies for comparing occupational exposure data to limits. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57: 6-15.
131. Malo, J., Cartier, A., Gagno, G., Evans, S., Dolovich, J. (1985). Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin. Allergy*, 15, 95-99.
132. Malo, J., Cartier, A., Doepner, M., Nieboer, E., Evans, S., Dolovich, J. (1982). Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 69, 55-59.

133. Malten, K. (1981). Thoughts on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 7: 238.
134. Mark, D., Vincent, J. (1986). A new personal sampler for airborne total dust in workplaces. *Ann. Occup. Hyg.*, 30, 89-102.
135. Mathur, A. (1984). Occupational dermatitis and absorption in a metal plater. *Contact Derm.* 10: page 530.
136. McConnell, L., Fink, J., Schlueter, D., Schmidt, M. Jr. (1973). Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann. Intern. Med.*, 78, 888-890.
137. McGregor, D., Baan, R., Partensky, C., Rice, J., Wilbourn, J. (2000). Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies-a report of an IARC Monographs Programme Meeting. *Europ. J. Cancer* 36: 307-313.
138. McMillan, C. and Burrows, D. (1989). In vitro testing in nickel contact hypersensitivity. In: Maibach, H. I. and Menné, T., eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 79-90.
139. McNeely, M., Sunderman, F. Jr., Nechay, M., Levine, H. (1971). Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clin. Chem. (Winston-Salem, NC)* 17: 1123-1128.
140. Medinsky, M., Benson, J., Hobbs, C. (1987). Lung clearance and disposition of ⁶³Ni in F344/N rats after intratracheal instillation of nickel sulfate solutions. *Environ. Res.* 43: 168-178.
141. Medinsky, M., Benson, J., Hobbs, C. (1987). Lung clearance and disposition of ⁶³Ni in F344/N rats after intratracheal instillation of nickel sulfate solutions. *Environ. Res.* 43: 168-178.
142. Menne, T., Christophersen, J., Green, A. (1989). Epidemiology of nickel dermatitis. In: Maibach HI, Menne T, eds. *Nickel and the skin: Immunology and toxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 109-115.
143. Menné, T. and Maibach, H.I. (1987). Systemic contact allergy reactions. *Sem. Dermatol.* 6: 108-118.
144. Morgan, L. (1992). Problems in the toxicology, diagnosis, and treatment of nickel carbonyl poisoning. In: Neiboer, E. and Nriagu, J. O., eds. *Nickel and human health: Current perspectives*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc., pp. 261-271.
145. Morgan, L. and Rouge, P. (1979). A study into the correlation between atmospheric and biological monitoring of nickel in nickel refinery workers. *Ann. Occup. Hyg.* 22: 311-317.
146. Morgan, L. and Rouge, P. (1984). Biological monitoring in nickel refinery workers. In: Sunderman, F. W., Jr., *et al.*, eds. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium, March 1983, Lyon, France*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No. 53). pp. 507-520.

147. Moulin J., Clavel, T., Roy, D., Danaché, B., Marquis, N., Févotte, J., Fontana, J. (2000). Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int. Arch Occup. Environ. Health* 73: 171-180.
148. Moulin J., Wild, P., Mantout, B., Fournier, M., Betz, M., Mur J., Smagghe G., Mur, J. M. (1993). Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless steel producing workers. *Cancer Causes Control* 4: 75-81.
149. Moulin, J., Clavel, T., Roy, D., *et al.* (2000). Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int Arch Occup Environ Health* 73 (3): 171-80.
150. Muhle, H., Bellmann, B., Takenaka, S., Fuhst, R., Mohr, U., Pott, F. (1992). Chronic effects of intratracheally instilled nickel containing particles in hamsters. In: Neiboer, E., Nriagu, J.O., eds. *Nickel and Human Health: Current Perspectives*. New York, NY: Wiley & Sons., Inc., pp. 467-480.
151. Muir, D., Julian, J., Jadon, N., Roberts, R., Roos, J., Chan, J., Maehle, W., Morgan, W. K. C. (1993). Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Br. J. Ind. Med.*, 50, 428-431.
152. Muller, I., Wheeler, W., Gentleman, J., *et al.* (1983). Study of the mortality of Ontario miners, 1955-1977: Part 1. Toronto, Canada: Atomic Energy Control Board of Canada, Ontario Workmen's Compensation Board, Ontario Ministry of Labour.
153. Murthy, R., Barkley, W., Hollingsworth, L., Bingham, E. (1983). Enzymatic changes in alveolar macrophages of rats exposed to lead and nickel by inhalation. *J. Am. Coll. Toxicol.* 2: 193-199.
154. NAS. (2002). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy of Sciences. <http://books.nap.edu/books/0309072794/html/521.html>. January 13, 2005.
155. Nickel Development Institute (NiDI) (1994). Safe use of nickel in the workplace. Nickel Development Institute.
156. Nickel Development Institute (NiDI). (1995). Internal analysis tables. Nickel Development Institute.
157. Nieboer, E. (1997). Reproductive and developmental health in relation to occupational exposure to nickel in the Kola Peninsula of Russia: feasibility study. Final Report to Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, North Carolina. Available through NiPERA, Durham, NC.
158. Nielsen, G. and Flyvholm, M. (1984). Risks of high nickel intake with diet. In: Sunderman, F. W., Jr.; *et al.*, eds. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium*; March 1983; Lyon, France. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No. 53). pp. 333-338.

159. Nielsen, G., Jepson, L., Jorgensen, P., *et al.* (1990). Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: Oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br J Dermatol* 122: 299-308.
160. Nielsen, G., Søderberg, U., Jørgensen, P., Templeton, D., Rasmussen, S., Andersen, K., Grandjean, P. (1999): Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 154, 67-75.
161. Nielsen, G., Rohold, A., Andersen, K. (1992). Nickel contact sensitivity in the guinea pig. An efficient open application test method. *Acta. Derm. Venereol.* 72: 45-48.
162. Nielsen, N. and Menné, T. (1992): Allergic contact sensitization in an unselected Danish Population. The Glostrup Allergy Study, Denmark, *Acta Dermato-Venereol* 72: 456-460.
163. NIOSH. National Institute of Occupational Safety and Health. (1987). Guide to Industrial Respiratory Protection. DHHS (NIOSH) PB No. 87-116.
164. NIOSH. National Institute of Occupational Safety and Health. (1994). Method No. 7300: Elements. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed. Issue 2, 15 August 1994.
165. NIOSH. National Institute of Occupational Safety and Health. (1994). Method No. 8005: Elements in Blood or Tissue. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed. Issue 2, 15 August 1994.
166. NIOSH. National Institute of Occupational Safety and Health. (1994). Method No. 8310: Metals in Urine. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed. Issue 2, 15 August 1994.
167. NiPERA (1996). Occupational exposure limits: Criteria document for nickel and nickel compounds. Prepared for the European Commission, Directorate General V by the Nickel Producers Environmental Research Association. Available through NiPERA, Durham, NC.
168. NiPERA (2000). An Oral (Gavage) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats with Nickel Sulfate Hexahydrate. Springborn Laboratories, Spencerville, Ohio, U.S.A.; Final Report No.3472.4 as reported to the Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, North Carolina, U.S.A. Available through NiPERA, Durham, NC.
169. Nomoto, S. (1974). Determination and pathophysiological study of nickel in humans and animals. II. Measurements of nickel in human tissues by atomic absorption spectrometry. *Shinshu. Igaku. Zasshi* 22: 39-44.
170. Novey, H., Habib, M., Wells, I. (1983). Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 72, 407-412.
171. NTP. National Toxicology Program Technical Report. (1996a). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Subsulfide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP TR 453, NIH publication Series No. 96-3369.

172. NTP. National Toxicology Program Technical Report. (1996b). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP TR 454, NIH Publication Series No. 96-3370.
173. NTP. National Toxicology Program Technical Report. (1996c). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP TR 451, NIH Publication Series No. 96-3363.
174. NTP. National Toxicology Program. (1998). Report on Carcinogens, 8th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, p. 146.
175. O'Rourke, M., Van De Water P., Jin S, *et al.* (1999). Evaluations of primary metals from NHEXAS Arizona: distributions and preliminary exposures. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 9:435-445
176. Oberdörster, G., Baggs, R., Finkelstein, J. (1995). Pulmonary retention and effects of inhaled NiO and Ni3S2 in rats and mice: indicators of maximum tolerated dose. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 25: 441 (Abstract).
177. Oller, A. (2002). Respiratory carcinogenicity assessment of soluble nickel compounds. *Environ Health Perspect. Suppl* 110(5):841-844
178. Oller, A. R., Costa, M., Oberdörster, G. (1997). Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 143:152-166.
179. Oller, A.R. (2001). Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to nickel and its compounds. Proceedings of a Workshop: Occupational Exposure and Health Assessment Guidelines for Nickel. Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), April, 2001, London, U.K. Available through NiPERA, Durham, NC.
180. Ottolenghi, A., Haseman, J., Payne, W., Falk, H., MacFarland, H. (1974). Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 54, 1165-1172.
181. Pang, D., Burges, D., Sorahan, T. (1996). Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup. Environ. Med.* 53:714-717.
182. Panzani, R., Schiavino, D., Nucera, E., Pellegrino, S., Fais, G., Schinco, G., Patriarca, G. (1995): Oral hyposensitization to nickel allergy: Preliminary clinical results. *Int. Arch. Allergy Immunol* 107: 251-254.
183. Pariser, H. (1993). End-Use of Nickel: 1980-1992. Xanten, Germany: Alloy Metals & Steel Market Research. 213 p.
184. Patriarca, M., Lyon, T., Fell, G. (1997). Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am J Clin Nutr* 66(3):616-621.
185. Pennington J. and Jones J. (1987). Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets. *J Am Diet Assoc* 87:1644-1650.

186. Peto, J., Cuckle, H., Doll, R., Hermon, C., Morgan, L. G. (1984). Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman, F. W., Jr., ed. Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium, March 1983, Lyon, France. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 53), pp. 37-46.
187. Polednak, A. (1981). Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides. *Arch Environ Health* 36:235-242.
188. Pott, F., Rippe, R., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. (1992). Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. In: Nieboer, E.; Nriagu, J. O., eds. Nickel and Human Health: Current Perspectives. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc., pp. 491-502.
189. Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F. J., Huth, F. Ernst, H., Mohr, U. (1987). Carcinogenicity studies on fibers, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.* 32: 129-152.
190. Raithel, H., Mayer, P., Schaller, K. H., Mohrmann, W., Weltle, Dr., Valentin, H. (1981). Untersuchungen zur Nickel - Exposition bei Beschäftigten in der Glas-Industrie. 1. Objektivierung und quantifizierung der externen und internen Nickel-Balastung [Investigations regarding the exposure to nickel of workers in the glass industry. 1. Objectification and quantification of the external and internal contamination]. *Zbl. Arbeitsmed.* Bd. 31: 332-339.
191. Raithel, H., Schaller, K., Mohrmann, W., Mayer, P., Henkels, U. (1982). Untersuchungen zur Ausscheidungskinetik von Nickel bei Beschäftigten in der Glas- und Galvanischen Industrie [Study of elimination kinetics of nickel during injury in the glass and electroplating industry]. In: Fliedner, T. M., ed. Bericht über die 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin [Report on the 22nd Anniversary of the German Society of Occupational Medicine]. Stuttgart, Genter. pp. 223-228.
192. Raithel, H., Schaller, K., Aklsen, L., I. (1989). 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* 61:507-512.
193. Rappaport, S., Lyles, R., Kupper, L. (1995). An exposure- assessments strategy accounting for within- and between-worker sources of variability. *Ann. Occup. Hyg.*, 39, 469-495.
194. Redmond, C., Arena, V., Costantino, J., Trauth, J., Bass, G., LeGasse, A. (1994). High nickel alloys workers study update. Final report to the Nickel Producers Environmental Research Association, May, 20.
195. Redmond, C., Arena, V., Costantino, J., Trauth, J., Bass, G., LeGasse, A. (1995). Supplemental analysis of high nickel alloys workers. Supplemental report to the Nickel Producers Environmental Research Association, December 15.

196. Rendall, R., Phillips, J., Renton, K. (1994). Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann. Occup. Hyg.*, 38, 921-930.
197. Rezuke, W., Knight, J., Sunderman, F. Jr. (1987). Reference values for nickel concentrations in human tissue and bile. *Ann. J. Ind. Med.* 11: 419-426.
198. Richardson, G., in association with Garrett, R., Mitchell, I., Mah-Paulson, M., Hackbarth, T. (2001). Critical review on Natural Global and Regional emissions of six trace metals to the atmosphere. Report prepared for the International Zinc Organisation, the International Copper Association and the Nickel Producers Environmental Research Association. Risklogic Scientific Services Ltd. Final report, July, 2001
199. Roberts, R., Julian, J., Muir, D., Shannon, H. (1989). A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel: II. Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol. Ind. Health* 5: 975-993.
200. Roberts, R., Julian, J., Swezey, D., Muir, D., Shannon, H., Mastromatteo, E. (1989a). A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. I: Methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol. Ind. Health*, 5, 957-974.
201. Roberts, R., Julian, J., Swezey, D., Muir, D., Shannon, H., Mastromatteo, E. (1989b). A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. I: Methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol. Ind. Health*, 5, 957-974.
202. Rohold, A., Nielsen, G., Andersen, K. (1991). Nickel sulphate-induced contact dermatitis in the guinea pig maximization test: A dose-response study. *Contact Derm.* 24: 35-39.
203. Sanford, W. and Nieboer, E. (1992). Renal toxicity of nickel in humans. In: Nieboer, E., Nriagu, J.O., eds. *Nickel and Human Health: Current Perspectives*. New York, NY: Wiley & Sons., Inc., pp. 123-134.
204. Sanford, W., Nieboer, E., Bach, P., Stace, N., Gregg, N., Dobrota, M. (1988). The renal clearance and toxicity of nickel. In: *Fourth International Conference of Nickel Metabolism and Toxicology*. Espoo, Finland, p. 17.
205. Santucci, B., Cristaudo, A., Cannistraci, C., Picardo, M. (1988): Nickel sensitivity: Effects of prolonged oral intake of the element. *Contact Dermatitis* 19: 202-205.
206. Santucci, B., Manna, F., Cannistraci, C., *et al.* (1994). Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration. *Contact Dermatitis* 30:97-101.
207. Schroeder, H., Balassa, J., Vinton, W. (1964). Chromium, lead, cadmium, nickel and titanium in mice: effect on mortality, tumors and tissue levels. *J. Nutr.*, 83, 239-250.

208. Schroeder, H., Mitchener, M., Nason, A. (1974). Life-term effects of nickel in rats: Survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. *J. Nutr.*, 104: 239-243.
209. Schroeder, W., Dobson, M., Kane, D., (1987). Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: A review. *Air Pollut Control Assoc* 11:1267-1287.
210. Schubert, H., Berova, N., Czernielewski, A., Hegyl, E., Jirásek, L., Koháka, V., Korossy, S., Michailov, P., Nebenführer, L., Prater, E., Rothe, A., Rudzki, E., Stanski, L., Süß, E., Tarnick, M., Temesvári, E., Ziegler, V., Zschunke, E. (1987). Epidemiology of nickel allergy. *Contact Derm.* 16: 122-128.
211. Seemann, J., Wittig, P., Kollmeier, H., Rothe, G. (1985). Analytical measurements of Cd, Pb, Zn, Cr, and Ni in human tissues. *Lab. Med.* 9: 294-299.
212. Serita, F., Kyono, H., Seki, Y. (1999). Pulmonary clearance and lesions in rats after a single inhalation of ultrafine metallic nickel at dose levels comparable to the Threshold Limit Value. *Indust. Health* 37: 353-363.
213. Shi, Z. (1986). Acute nickel carbonyl poisoning: A report of 179 cases. *Br. J. Ind. Med.*, 43, 422-424.
214. Shirakawa, T., Kusaka, Y., Fujimura, N., Kato, M., Heki, S., Morimoto, K. (1990). Hard metal asthma: Cross immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel? *Thorax* 45: 267-271.
215. Simonato, L., Fletcher, A., Andersen, A., Anderson, K., Becker, N., Chang-Claude, J., Ferro, G., Gérin, M., Gray, C., Hansen, K., Kalliomäki, P., Kurppa, K., Långard, S., Merló, F., Moulin, J., Newhouse, M., Peto, J., Pukkala, E., Sjögren, B., Wild, P., Winkelmann, R., Saracci, R. (1991). A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *Br. J. Ind. Med.* 48:145-154.
216. Sjövall, P., Christensen, O., Möller, H. (1987) Oral hyposensitization in nickel allergy. *J Am. Acad. Dermatol.* 17: 774-778.
217. Sobaszek, A., Boulenguez, C., Frimat, P., Robin, R., Haguenoer, J.M., Edme, J. (2000). Acute respiratory effects of exposure to stainless steel and mild steel welding fumes. *JOEM* 42: 923-931.
218. Sobaszek, A., Edme, J., Boulenguez, C., Shirali, P., Mereau, M., Robin, H., Haguenoer, J.M. (1998). Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders. *JOEM* 40: 223-229.
219. Solomons, N., Viteri, F., Shuler, T., Nielsen, F. (1982). Bioavailability of nickel in man: Effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *J. Nutr.* 112: 39-50.
220. Sorahan, T. (1987). Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br. J. Ind. Med.* 44: 803-809.

221. Sorahan, T., Waterhouse, J. (1983). Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br. J. Ind. Med.* 40: 293-300.
222. Stoeppler, M. (1980). Analysis of nickel in biological materials and natural waters. In: Nriagu, J. O., ed *Nickel in the environment*. New York, NY: John Wiley & Sons; 661-821.
223. Sumino, K., Hayakawa, K., Shibata, T., Kitamura, S. (1975). Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch. Environ. Health.* 30: 487-494.
224. Sunderman, F. Jr., Hopfer, S., Swenney, K., Marcus, A., Most, B., Creason, J. (1989). Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 191: 5-11.
225. Sunderman, F. Jr, Dingle, B., Hopfer, S., *et al.* (1988). Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 14:257-266.
226. Sunderman, F. Jr., Hopfer, S., Plowman, M., Knight, J. (1990). Carcinogenesis bioassays of nickel oxides and nickel-copper oxides by intramuscular administration to Fischer-344 rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 70, 103-113.
227. Sunderman, F. and Donnelly, A. (1965). Studies of nickel carcinogenesis metastasizing pulmonary tumors in rats induced by the inhalation of nickel carbonyl. *Am. J. Pathol.*, 46, 1027-1041.
228. Sunderman, F. Jr. (1988). Biological activities of nickel oxides; Final Report of Phases II and IV. Durham, NC: Nickel Producers Environmental Research Association; NiPERA Contract No. 87-08.
229. Sunderman, F. Jr. (1989b). Chemistry, analysis, and monitoring. In: Maibach, H. I. and Menné, T., eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 1-9.
230. Sunderman, F. Jr., Aitio, A., Morgan, L., Norseth, T. (1986). Biological monitoring of nickel. *Tox. Ind. Health.* 2(1): 17-78.
231. Sunderman, F. and Kincaid, J. (1954). Nickel poisoning: II. Studies on patients suffering from acute exposure to vapors of nickel carbonyl. *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 155, 889-894.
232. Sunderman, F. and Sunderman, F. Jr. (1958). Nickel poisoning: VIII. Dithiocarb: A new therapeutic agent for persons exposed to nickel carbonyl. *Am. J. Med. Sci.*, 236, 26-31.
233. Sunderman, F., Allpass, P., Mitchell, J., Baselt, R., Albert, D. (1979). Eye malformations in rats: induction by prenatal exposure to nickel carbonyl. *Science* 203: 550-553.
234. Sunderman, F., Shen, S., Reid, M., Allpass, R. (1980). Teratogenicity and embryotoxicity of nickel carbonyl in Syrian hamsters. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1: 223-233.

235. Sunderman, F. Jr., Hopfer, S., Crisostomo, M., Stoeppler, M. (1986b). Rapid analysis of nickel in urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 16, 219-230.
236. Sunderman, F. Jr. (1971). Effect of nickel carbonyl upon hepatic concentrations of adenosine triphosphate. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 2: 545-550.
237. Sunderman, F. Jr. (1984). Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman, F. Jr., ed. *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium, March 1983, Lyon, France*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 53), pp. 37-46.
238. Sunderman, F. Jr. (2001). Review: nasal toxicity, carcinogenicity and olfactory uptake of metals. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 31: 3-24.
239. Sunderman, F. Jr., Donnelly, A., West, B., Kincaid, J. (1959). Nickel poisoning: IX. Carcinogenesis in rats exposed to nickel carbonyl. *AMA Arch. Ind. Health* 20: 36-41.
240. Sunderman, F. Jr., Horak, E. (1981). Biochemical indices of nephrotoxicity, exemplified by studies of nickel nephrotoxicity. In: Brown, S.S., Davies, D.S. eds. *Organ-Directed Toxicity*. Pergamon Press, Oxford, U.K. pp. 55-67.
241. Sunderman, F. Jr., McCully, K., Hopfer, S. (1984). Association between erythrocytosis and renal cancers in rats following intrarenal injection of nickel compounds. *Carcinogenesis* 5: 1511-1517.
242. Svenes, K. and Andersen, I. (1998). Distribution of nickel in lungs from former nickel workers. *Int Arch Occup Environ Health* 71(6):424-428.
243. Svensson, B. G., Englander, V., Akesson, B., Attewell R., Skerfvieng S., Ericson, A., Möller, T. (1989). Death of tumors among workers grinding stainless steel. *Am. J. Ind. Med.* 15: 51-59.
244. Tanaka, I., Horie, A., Haratake, J., *et al.* (1988). Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol Trace Elem Res* 16:19-26.
245. Tanaka, I., Ishimatsu, S., Matsuno, K., *et al.* (1985). Biological half time of deposited nickel oxide aerosol in rat lung by inhalation. *Biol Trace Element Res* 8:203-210.
246. Tedeschi, R. and Sunderman, F. (1957). Nickel poisoning. V. The metabolism of nickel under normal conditions and after exposure to nickel carbonyl. *Arch Ind Health* 16:486-488.
247. Thomas, K., Pellizzari, E., Berry, M. (1999). Population-based intakes and tap water concentrations for selected elements in the EPA Region V National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 9:402-413.
248. Thomassen, Y., Nieboer, E., Ellingsen, D., Hetland, S., Norseth, T., Odland, J., Romanova, N., Chernova, S., Tchachtchine, V. (1999). Characterization of workers' exposure in a Russian nickel refinery. *J. Environ. Mon.* 1: 15-22.

249. Thornhill, P. (2000). Properties of nickel oxide used in toxicological research: The importance of appropriate characterization. Final Report to the Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC. Available through NiPERA, Durham, NC.
250. Todd, D. and Burrows, D. (1989). Nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous nickel contact. *Ulster Med. J.* 58: 168-171.
251. Torjussen, W. and Andersen, I. (1979). Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci* 9:289-298.
252. Tossavainen, A., Nurminen, M., Mutanen, P., Tola, S. (1980). Application of mathematical modeling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *Br. J. Ind. Med.* 37: 285-291.
253. Tsai, P., Vincent, J., Mark, D. (1996a). Semi-empirical model for the aspiration efficiencies of personal aerosol samplers of the type widely used in occupational hygiene. *Annals of Occupational Hygiene* 40: 113-133.
254. Tsai, P., Vincent, J., Wahl, G., Maldonado, G. (1995). Occupational exposure to inhalable aerosol in the primary nickel production industry. *Occup. Environ. Med.*, 52, 793-799.
255. Tsai, P., Werner, M., Vincent J., Maldonado, G. (1996b). Exposure to nickel-containing aerosols in two electroplating shops: comparison between inhalable and 'total' aerosol. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 11: 484-492.
256. Tsalev, D. and Zaprianov, Z. (1984). Atomic absorption spectrometry in occupational and environmental health practice, v. 1. Boca Raton, FL: CRC Press.
257. Turjanmaa, K. and Reunala, T. (1991). Contact urticaria to surgical and household rubber gloves. In: Menné, T. and Maibach, H. I., eds. *Exogenous Dermatoses: Environmental Dermatitis*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 317-326.
258. U. S. EPA. U. S. Environmental Protection Agency. (1986). Health Assessment Document for Nickel and Nickel Compounds. EPA/600/8-8 3/012FF. Washington, DC: U. S. Environmental Protection Agency. 466 p.
259. Uter, W., Fuchs, T., Hausser, M., Ippen, H. (1995). Patch test results with serial dilutions of nickel sulfate (with and without detergent), palladium chloride, and nickel and palladium metal plates. *Contact Derm.* 32: 135-142.
260. Vaktkskjold, A., Talykova, L., Chashchin, V., Nieboer, E., Thomassen, Y., Odland, J. (2006). Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scand J Work Environ Health.* 32(1):41-50.
261. Vaktkskjold, A., Talykova, L., Chashchin, V., Odland, J., and Nieboer E. (2007). Smallfor-gestational-age newborns of female refinery workers exposed to nickel. *Intl J Occ Med Envir Health.* 20(4):327-338.
262. Vaktkskjold, A., Talykova, L., Chashchin, V., Odland, J., and Nieboer E. (2008a). Spontaneous abortions among nickelexposed female refinery workers. *Intl J Envir Health Research* 18(2):99-115.

263. Vaktkskjold, A., Talykova, L., Chashchin, V., Odland, J., and Nieboer E. (2008b). Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects among nickel-exposed female refinery workers. Submitted for publication.
264. Valentine, R. and Fisher, G. (1984). Pulmonary clearance of intratracheally administered $^{63}\text{Ni}^{3}\text{S}_2$ in strain A/J mice. *Environ. Res.* 34: 328-334.
265. van der Burg, C., Bruynzeel, D., Vreeburg, K., von Blomberg, B., Scheper, R. (1986). Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. *Contact Derm.* 14, 275-279.
266. van Hoogstraten, I., Boos C., Boden D., von Blomberg M., Scheper R. J., Kraal G. (1993). Oral induction of tolerance to nickel sensitization in mice. *J Invest. Dermatol.* 101: 26-31.
267. van Hoogstraten, I., Andersen, K., von Blomberg, B., Boden, D., Bruynzeel, D., Burrows, D., Camarasa, J., Dooms-Goossens, A., Kraal, G., Lahti, A., Menné, T., Rycroft, R., Shaw, S., Todd, D., Vreeburg, K., Wilkinson, J., Scheper, R. (1991a). Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin. Exp. Immunol.* 85: 441-445.
268. van Hoogstraten, I., Andersen, K., von Blomberg, B., Boden, D., Bruynzeel, D., Burrows, D., Camarasa, J., Dooms-Goossens, A., Kraal, G., Lahti, A., Menné, T., Rycroft, R., Todd, D., Vreeburg, K., Wilkinson, J., Scheper, R. (1989). Preliminary results of a multicenter study on the incidence of nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous contacts. In: P. J. Frosch, A. Dooms-Goossens, J.-M. Lachapelle, R. J. G. Rycroft and R. J. Scheper, eds. *Current Topics in Contact Dermatitis*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 178-183.
269. van Hoogstraten, I., Boden, D., von Blomberg, M., Kraal, G., Scheper, R. (1992). Persistent immune tolerance to nickel and chromium by oral administration prior to cutaneous sensitization. *J. Invest. Dermatol.* 99: 608-616.
270. van Hoogstraten, I., von Blomberg, B., Boden, D., Kraal, G., Scheper, R. (1991b). Effects of oral exposure to nickel or chromium on cutaneous sensitization. In: B. J. Vermeer, K. D. Wuepper, W. A. van Vloten, H. Baart de la Faille, J. G. van der Schroeff, eds. *Metabolic Disorders and Nutrition Correlated with Skin*. Karger, Basel, pp. 237-241.
271. Van Vlack, L. (1980). *The Oxides of Nickel*. New York, NY: International Nickel Company, Inc. Toronto, Canada.
272. Van Winkle, M., Scheff, P. (2001). Volatile organic compounds, polycyclic aromatic hydrocarbons and elements in the air of ten urban homes. *Indoor Air* 11:49-64.
273. vankovic, S., Zeller, W., Komitowski, D., Edler, L., Lehman, E., Frohlich, N. (1988). Different carcinogenicity of two nickel alloys following intratracheal instillation in hamster. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund*.

274. Veien, N. and Menne, T. (1990). Nickel contact allergy and a nickel-restricted diet. *Semin Dermatol.* 9(3):197-205.
275. Veien, N., Hattel, T., Justesen, O., *et al.* (1987). Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and /or cobalt. *Acta Derm Venereol* 67:321-325.
276. Verma, D., Julian, J., Muir, D. (1996). Infrastructure and systems for risk assessment and metal compounds on human health. Available through the International Council on Mining and Metals, London, UK.
277. Vincent, J. (1989). *Aerosol Sampling: Science and Practice*. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons, Inc. 390 p.
278. Vreeburg, K., deGroot, K., von Blomberg, M., Scheper, R. (1984). Induction of immunological tolerance by oral administration of nickel and chromium. *J. Dent. Res.* 63: 124-128.
279. Vuopala, U., Huhti, E., Takkunen, J., Huikko, M. (1970). Nickel carbonyl poisoning: Report of 25 cases. *Ann. Clin. Res.*, 2, 214-222.
280. Vyskočil, A., Senft, V., Viau, C., Čižková, M., Kohout, J. (1994). Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. *Human Exp. Toxicol.* 13: 257-261.
281. Wall, L. and Calnan, C. (1980). Occupational nickel dermatitis in the electroforming industry. *Contact Derm.* 6: 414-420.
282. Warner, R., Dorn, C., Blakeslee, J., Gerken, D., Gordon, J., Angrick, E. (1988). Zinc effects on nickel dermatitis in the guinea pig. *Contact Dermatitis*, 19, 98-108.
283. Werner, M., Thomassen, Y., Hetland, S., Norseth, T., Berge, S.R., Vincent, J.H. (1999). Correlation of urinary nickel excretion with observed
284. White, M. (2001). Biological monitoring for workplace exposures to nickel and nickel compounds. Proceedings of a Workshop: Occupational Exposure and Health Assessment Guidelines for Nickel. Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), April, 2001, London, U.K. CD ROM available through NiPERA, Durham, NC.
285. Wilkinson, D. and Wilkinson, J. (1989). Nickel allergy and hand eczema. In: Maibach, H. I., Menné, T., eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 133-164.
286. Yu, C., Hsieh, T., Oller, A., Oberdörster, G. (2001). Evaluation of the human Ni retention model with workplace data. *Reg. Toxicol. Pharm.* 33:165-72.
287. Zatka, J., Warner, J., Maskery, D. (1992). Chemical speciation of nickel in airborne dusts: An analytical method and results of an interlaboratory test program. *Environ. Sci. Tech.* 26: 138-144.
288. Zhang, Q., Kusaka, Y., Sato, K. (1998). Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: role of free radicals. *J.*

- Toxicol. Environ. Health* 53: 423-438.
289. Zissu, D., Cavelier, C., De Ceaurriz, J., (1987). Experimental sensitization of guinea pigs to nickel and patch testing with metal samples. *Food Chem. Toxicol.* 25: 83-85.
290. Zober, A., Kick, K., Schaller, K., Schellmann, B., Valentin, H. (1984a). Normal values of chromium and nickel in human lung, kidney, blood, and urine samples. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Org. B.* 179: 80-95.
291. Zober, A., Weltle, D., Schaller, K. (1984). Untersuchungen zur Kinetik von Chrom and Nickel in biologischen Material während einwohigen Lichtbogenschweißens mit Chrom-Nickel-Haltigen Zusatzwerkstoffen [Study of the kinetics of chromium and nickel in biological material during a week of arc welding using chromium-nickel-containing filler metals]. *Schweissen Schneiden.* 10: 461-464.

(訳注) 海外の情報問い合わせ先が載せてありません。不明の点はニッケル協会東京事務所までご連絡ください。

American Conference of Governmental Industrial Hygienists

1330 Kemper Meadow Drive
Cincinnati, Ohio 45240
U.S.A.

Customers/Members Telephone:

1 513 742 2020

Administrative Phone: 1 513 742 6163

Fax: 1 513 742 3355

Email: mail@acgih.org

American Industrial Hygiene Association

2700 Prosperity Avenue, Suite 250
Fairfax, Virginia 22031-4319
U.S.A.

Telephone: 1 703 849 8888

Fax: 1 703 207 3561

Email: infonet@aiha.org

American National Standards Institute

25 West 43rd Street, 4th Floor
New York, New York 10036
U.S.A.

Telephone: 1 212 642 4900

Fax: 1 212 398 0023

BSI British Standards

389 Chiswick High Road
London
W4 4AL

United Kingdom

Telephone: 44 (0)20 8996 9001

Fax: 44 (0)20 896 7001

Commission of the European Communities

Directorate-General Employment, Social Affairs and Education Health and Safety Directorate V/E

Bâtiment Jean Monnet

Rue Alcide de Gasperi

L-2920 Luxembourg

Grand Duchy of Luxembourg

Telephone: 352 4301 32015

Fax: 352 4301 30359

Email: PHEA@ec.europa.eu

Health and Safety Executive

Broad Lane

Sheffield S3 7HQ

United Kingdom

Telephone: 44 114 289 2606

Fax: 44 114 289 2850

Email: Lkenny@hsl.gov.uk

International Labour Organization International Occupational Safety and Health Information Centre

CH-1211 Geneva 22

Switzerland

Telephone: 41 (0) 22 799 6111

Fax: 41 (0) 22 798 8685

Email: ilo@ilo.org

International Occupational Hygiene Association

Principle Office and Secretariat-British Occupational Hygiene Society

5/6 Melbourne Business Court, Millennium Way

Pride Park Derby

United Kingdom

DE24 8LZ

Telephone: 44 1332 298101

Fax: 44 1332 298099

Email: admin@ioha.net

International Organization for Standardization (ISO)

1, ch. De la Voie-Creuse,

Case postale 56

CH-1121 Geneva 20

Switzerland

Telephone: 41 22 749 01 11

Fax: 41 22 733 34 30

International Union of Pure and Applied Chemistry IUPAC Secretariat

PO Box 13757

Research Triangle Park, NC 27709-3757

USA

Telephone: 1 919 485 8700

Fax: 1 919 485 8706

Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare

1-2-2 Kasumigaseki

Chiyoda-ku, Tokyo 100-8916

Japan

Telephone: 81 3 5253 1111

Fax: 81 3 3502 1598

Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen Commission

Kennedyalle 40

D-53175 Bonn

Germany

Telephone: 49 228 8 85 1

Fax: 49 228 8 85 22 21

National Institute for Occupational Safety and Health

Robert A. Taft Laboratories

4676 Columbia Parkway

Cincinnati, Ohio 45226-1998

Mail Stop C22

U.S.A.

Telephone: 1 513 533 8462

Fax: 1 513 533 8573

National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe Australia)

GPO Box 58
Sydney NSW 2001
Australia
Telephone: 61 2 565 9500
Fax: 61 2 565 9205

Nickel Institute

Sixth Floor
Avenue de Arts 14
Brussels 1210
Belgium
Telephone: 32 2 290 3200
Fax: 32 2 290 3220

Nickel Producers Environmental Research Association

2605 Meridian Parkway, Suite 200
Durham, NC 27713
U.S.A.
Telephone: 1 919 544 7722
Fax: 1 919 544 7724

U.S. Department of Labor (Domestic Only) Occupational Safety and Health Administration

200 Constitution Avenue
Washington, DC 20210
or

U.S. Department of Labor (International) Occupational Safety and Health Administration for Internal Affairs Occupational Safety & Health Administration

Room N3641
Washington, DC 20210
Telephone: 1 202 219 8148
Fax: 1 202 219 5986

Ontario Ministry of Labour

400 University Avenue
14th Floor
Toronto, Ontario M7A 1T7
Canada
Telephone: 1 416 326 7606
Fax: 1 416 326 0507

World Health Organization International Programme on Chemical Safety

Avenue 20 Appia
CH-1211 Geneva 27
Switzerland
Telephone: 41 22 791 2111
Fax: 41 22 791 3111

付録B 暴露濃度の計算
(Appendix B - Calculating Exposure Concentrations)

暴露濃度の計算

粒子状物質の濃度を算出するには、採取空気量を決めねばならない。未補正のポンプ吸引量と補正済みポンプ吸引量の平均に試料採取時間を掛けて採取空気量を求め、これを下式により補正する。補正場所と試料採取場所の気温と気圧の違いによる補正は理想気体の法則を用いる。

$$V_2 = \frac{T_2}{T_1} \times \frac{P_1}{P_2} \times V_1$$

ここで、 P_1 と T_1 は補正時の状態で各々mmHgとKで表す。 P_2 と T_2 はサンプリング時の状態である。 V_1 は計算空気採取量で、 V_2 は補正空気採取量である。

分析によって得られた捕集汚染物質の質量を採取空気量で割って暴露濃度を求める。

$$C_n = \frac{mass_n (mg)}{volume_n (m^3)}$$

時間加重平均暴露濃度 (TWAEC) の計算

下式のように、各試料採取時間の分析濃度 (上記参照) と対応試料採取時間の積の総和を総試料採取時間で割って、時間加重平均暴露濃度を算出する。

$$\frac{C_1 T_1 + C_2 T_2 + \dots + C_n T_n}{T_1 + T_2 + \dots + T_n}$$

ここで、 C_n = 作業環境nでの気中濃度 (mg/m³)

T_n = 作業環境nへの従事時間 (分)

通常、総試料採取時間は8時間以下である。TWAECを8時間TWAと比較する場合は、TWAECを8時間ベースに調整しなければならない。この調整は上記式の分子に一つまたは複数の $C_{ui}T_{ui}$ の積を加算し、分母は480に増やして行う。加えた $C_{ui}T_{ui}$ は試料を採取していない時間に対応するから、 C_{ui} を推定する必要がある。試料採取者が試料を採取しなかった時間に暴露がなかったと判断すれば、 C_{ui} はゼロとなる。

略語と用語解説

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists	全米産業衛生政府専門会議
ASTDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	毒性物質疾病登録庁
BEI	Biological Exposure Indices	生物学的暴露指標
CFR	Code of Federal Regulations	米国連邦規則コード
CHIP	Chemical (Hazard Information and packaging) Regulations	化学製品(危険物情報梱包) 条例
cm ²	Centimeter squared	平方センチメートル
COSHH	Control of Substances Hazardous to Health	健康有害物質管理法
Disulfiram	Tetraethylthiuram disulfide	テトラエチルジスルフィド
Dithiocarb	Diethyldithiocarbamate	ジエチルジチオカルバミン酸塩
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EKAs	Exposure equivalents for carcinogenic materials	発がん性物質等価暴露濃度
EPA	Environmental Protection Agency	(米国) 環境保護庁
EU	European Union	欧州連合
FeSO ₄	Iron sulfate	硫酸第一鉄
FEV 1.0	Forced expiratory volume in one second	一秒当たりの努力呼気量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
g	Gram	グラム
H ₂ SO ₄	Sulfuric acid	硫酸
HEPA	High efficiency particulate air filter	高性能エアフィルター
HSC	Health and Safety Commission	健康安全委員会
HSE	Health and Safety Executive	健康安全局
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
ICNCM	International Committee on Nickel Carcinogenesis in man	ヒトのニッケル発がんに関する国際委員会
ILO	International Labour Organization	国際労働機関
IPCS	International Programme on Chemical Safety	国際化学物質安全プログラム
ISO	International Organization for Standards	国際標準化機構
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合

Kg	Kilogram	キログラム
l	Liter	リットル
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
m ³	Meter cubed	立法メートル
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen	労働衛生許容濃度
MEL	Maximum Exposure Limit	最大暴露限界(値)
mg	Milligram	ミリグラム
MOL	Ministry of Labor	労働省
MSDS	Material Safety Data Sheets	製品安全データシート
ng	Nanogram	ナノグラム
NiO	Nickel Oxide	酸化ニッケル
Ni ₃ S ₂	Nickel subsulfide	亜硫化ニッケル
NiSO ₄	Nickel sulfate	硫酸ニッケル
NiSO ₄ ·6H ₂ O	Nickel sulfate hexahydrate	硫酸ニッケル六水塩
(Fe,Ni) _x S	Nickelferrous pyrrhotite	ニッケル-鉄磁硫鉄鉱
(Ni,Fe) ₃ S ₈	Pentlandite	硫鉄ニッケル鉱
NiDI	Nickel Development Institute	ニッケル開発協会
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	国立労働安全衛生研究所(米)
NiPERA	Nickel Producers Environmental Research Association	ニッケル生産者環境研究協会
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOHSC	National Occupational Health and Safety Commission	全国労働安全衛生委員会(豪)
NTP	National Toxicology Program	国家毒性プログラム
OEL	Occupational Exposure Limit	職業暴露限界(値)
OES	Occupational Exposure Standard	職業暴露標準(値)
OSHA	Occupational Safety and Health Administration	労働安全衛生局(米)
OSHAct	Occupational Safety and Health Act	労働安全衛生法
PAH	Polycyclic aromatic hydrocarbons	多環芳香族炭化水素
PEL	Permissible Exposure Limit	許容暴露限界値
PPE	Personal Protective Equipment	個人用保護具
SCBA	Self-Contained Breathing Apparatus	自給式呼吸器

SMR	Standardized Mortality Ratio	標準化死亡率
TRK	Technische Richtkonzentrationen	環境基準濃度
TVL	Threshold Limit Value	許容濃度(閾値)
TWA	Time-Weighted Average	時間加重平均値
TWAEAC	Time-Weighted Average Exposure Concentration	時間加重平均暴露濃度
TWAEVs	Time-Weighted Average Exposure Values	時間加重平均暴露値
µg	Microgram	マイクログラム
µm	Micron	ミクロン
µM	Micromolar	マイクロモル
U.K.	United Kingdom	イギリス
U.S.	United States	合衆国
WHMIS	Workplace Hazardous Material Information System	職域危険有害性物質情報システム
WHO	World Health Organization	世界保健機関
Wt%	Weight Percent	重量パーセント

<p>吸収 皮膚、腸、肺、腎臓の直細管などの組織内に、または組織を通して物質を取り込む事</p>	<p>態を誘発し、感作された人の組織及び(または)抗体と反応する物質。</p>
<p>急性毒性作用 比較的強い短期間の毒性作用</p>	<p>喘息 呼吸が困難か苦しくなる頻発性発作の状態、気管支の痙攣性収縮による喘鳴を伴う。感作された人ではアレルギー性症状として見られ、その他では激しい運動、刺激物粒子、ストレスなどによっても引き起こされる。</p>
<p>空気力学的径 形状、密度を問わずある粒子と(重力下で)沈降速度が等しい単位密度の球の直径</p>	<p>胆汁 消化を助けるために肝臓から分泌される黄色液体</p>
<p>アレルギー性接触皮膚炎 皮膚に炎症反応を誘発する物質に対するアレルギー性感作が原因で起こる皮膚の炎症</p>	<p>心臓血管 心臓に属する血管</p>
<p>アレルギー反応 生体が以前暴露され、感作された特定外来性異物に接触する事により生じる局所性または全身性の反応</p>	<p>慢性気管支炎 長期間にわたる咳、粘液の分泌過多、かく痰を特徴とする気管支粘膜の炎症。頻発性気管支感染と関係がある。</p>
<p>肺胞 肺胞管、肺胞嚢、肺胞、肺胞毛細血管を含む肺の部分</p>	<p>慢性毒性作用 長期にわたり緩徐に進行する毒性作用</p>
<p>抗体 免疫グロブリンに属する蛋白質分子。血清や分泌物中に存在し、抗原(すなわち外来性異物)の刺激により産生される。異物の侵入や感染に対する身体の防御機構の一部。</p>	<p>クリアランス(除去) 気道内に沈着した物質が自然に気道から除去される過程。クリアランスのメカニズムには、食細胞内での物質の溶解・吸収、物理的輸送などの過程があるが、このメカニズムは気道内の部位と吸入物質の物理化学的性質(例えば、溶解性)によって異なる。</p>
<p>抗原 外来性異物(例: 毒物、バクテリア等)で、特定の組織に接触した結果、一定の潜伏期間を経て感染や毒物に対する抵抗力及び(または)過敏状</p>	

<p>沈着 吸入粒子の呼吸気道への付着。気道内における粒子沈着の主要メカニズムとしては、慣性衝突、沈降、ブラウン運動による拡散、遮断静電引力による沈着などの5過程がある。沈着の部位と程度は吸入粒子の物理的性質、気道の解剖学的構造、個人の呼吸の仕方などにより決まる。</p>	<p>紅斑 皮膚の炎症性発赤らみまたは丘疹(皮膚表面の硬い隆起を特徴とする)</p>
<p>排尿過多 多量の尿の排泄</p>	<p>動力学的一次反応 物質がその濃度に比例した速度で除去される場合(半減期を参照)</p>
<p>湿疹 皮膚の炎症状態。典型的には紅斑性、浮腫性、丘疹状、小のう状(水疱状)である。しばしば落屑がその後を生じる。</p>	<p>糖尿 炭水化物の尿への排泄</p>
<p>肺気腫 終末細気管支より末梢の気腔の大きさが正常より大きくなっていることが特徴の肺の疾患。肺隔間中隔の破壊が原因。</p>	<p>半減期 物質の最初の量または初濃度が半減するのに要する時間</p>
<p>疫学 疾病・損傷・その他健康関連事象の発生頻度と分布を決める因子及び特定人間集団におけるそれらの発生原因を研究する科学</p>	<p>肝硬変 肝細胞の広範な損傷を特徴とする進行性の肝疾患。肝細胞の機能不全や肝臓内の血流障害を起こす。</p>
<p>表皮 皮膚の外側の薄層</p>	<p>肝細胞毒 肝臓細胞への毒</p>
<p>上皮 体の内表面と外表面を覆う細胞層で、少量のセメント質により結合された細胞より成る。気道上皮は、気道各部表面を覆っている多列上皮である。</p>	<p>過敏症 反応性の変化。外来性異物に対し身体が過剰免疫応答で反応する状態(アレルギー反応参照)</p>
	<p>低アルブミン血(症) 血中アルブミン濃度の異常低下を特徴とする状態</p>
	<p>免疫学 抗原の攻撃に対する生物の反応を研究する生物医学の1分野。免疫系は感染性バクテリア、毒素、癌細胞など多くの異物を認識し、これらに</p>

対して防御反応を示す。
 おいて反応速度が単一物質の濃度により比例する反応(半減期参照)

in vivo
 生体内で(生体内で起こる過程または反応について言う)

in vitro
 試験管内で(試験管や培養器内のような人工環境で生じる過程または反応について言う)

炎症
 組織の損傷や破壊により引き起こされる皮膚の局所的な防御反応で、損傷因子と損傷組織の両方を破壊、希釈または隔離する。この反応は組織学的には複雑な現象で、細動脈・毛細血管・細静脈が拡張して血管透過昂進・血流量の増加・血漿蛋白質などの体液成分の滲出・白血球の炎症主要部位への移動などを伴う。

急性炎症
 普通は突発的に発現する炎症で、典型的な症状として主に血管の拡張と体液の滲出を特徴とする。

慢性炎症
 進行が緩慢な炎症で、主として新しい結合組織の形成を特徴とする。普通、組織の永久的な損傷を引き起こす。

慢性的活性炎症
 炎症部位に多数の好中球が持続的に存在する炎症

注入
 物質を筋肉組織内、腹腔内、腎臓内などに導入すること

気道内注入
 気管を通して肺に物質を入れる方法

虚血
 血管の閉塞による局所性貧血。心筋虚血は梗塞を引き起こす(心筋梗塞参照)。

ケラチン
 角質。不溶性の蛋白質で、表皮の主成分。

リンパ球
 リンパ組織(例:リンパ節、脾臓、胸腺など)でつくられる単核白血球細胞で、通常、細胞質の量は少ない。免疫(防御)系の1部として機能する。

高分子(巨大分子)
 蛋白質や多糖類など重合鎖構造をもつ非常に大きな分子

記憶(メモリー)細胞
 リンパ球の活性クローンより産生され、免疫記憶を保持する細胞。特定抗原が免疫系に再侵入すると、これを攻撃する。

分時換気量
 1分間の肺からの総呼気量(1)

粘膜線毛システム
 肺から粒子を機械的に除去する機構。鼻・喉頭・気管支・細気管支を裏打ちしている細胞は、表面に派生している無数の繊(線)毛が特徴である。また、粘液を分泌する細胞が集合して腺を構成しているのも特徴である。繊毛は自発運動能力があり、同調して掃くように動き(繊毛運動)粘液を移動させる。遊離粒子や大食細胞(マクロファージ、吸入された粒子を含んでいる)は咽頭に向かって排出され、唾液とともに飲み込まれる。

心筋梗塞
 心筋の1部の壊死。通常、冠状動脈の閉塞により心臓への酸素の供給が不十分となるために起こる。

鼻咽腔
 鼻腔と咽頭後部間の部位

新生物
 新生組織で、成長が制御されずに持続する可能性がある。良性と悪性の両方がある。

腎毒性
 腎臓細胞への毒性

Oronasal
 口や鼻に係る

腹腔
 壁側腹膜(腹部骨盤壁を裏打ちしている漿膜)と臓側腹膜(胃・脾臓・小腸・子宮・卵巣などの腹部臓器を包み、保持している)との間の空隙

薬物動態
 薬剤または物質の体内での経時的作用(吸収・分布・組織内の局在・生体内変化・排泄など)

血漿
 蛋白質、ミネラル、塩類などを含む血液の液体部分

新生物発生前
 新生組織発生前の状態。新組織には悪性と良性の双方がある(新生物の項参照)。

増殖
 正常の成長または損傷の補修の過程で細胞が再生により成長して数が増えること

プロモーション
 新生物の腫瘍への成長を促進すること

蛋白尿
 尿中に正常濃度以上の蛋白が存在すること

パルモナリー(肺の)
 呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢、肺胞胞隔を含む肺の部分に関すること

肺線維症
 肺胞壁の線維組織の存在を特徴とする疾病。進行すると呼吸困難(努力性呼吸)となり、酸素欠乏または右心不全により死に至ることがある。

肺機能の測定

正常または努力性呼吸の場合の吸気量・呼気量の測定。肺の機械的性質の指標を示す。吸入毒物や、ある種の疾病により呼吸空気 / ガスの換気が阻害される。具体的には下記の気量などを測定する。

- FEV 1.0 (1秒量、努力性呼気量) 深呼吸後1秒間の強制呼気量
- FVC (努力性肺活量) 最大吸気後の強制呼気

呼吸

肺下部の細胞中の二酸化炭素を大気中の酸素と交換させる呼吸に関すること

気道

鼻、鼻咽喉、唇、口腔、口腔咽頭、下咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支、呼吸細気管支、肺胞嚢、肺胞管、肺胞から成る空気の通路。気道の機能は、酸素と二酸化炭素とのガス交換が行われるように多量の空気を送り込んで血液に接触させること。

貯留

沈着した物質が全身、特定臓器内または組織内に残留する現象または量

血清

全血から固形成分を除いた血液の清澄液

ショック肺

肺内での浮腫の進展、灌流障害、肺胞虚脱が起こること

肺活量

肺活量計(ガス流量計を用いて呼気ガス量を測定)で肺機能を測定できる。

T細胞

細胞性免疫担当のリンパ球で、寿命が長い(数月から数年)。

気管と気管支

気管から呼吸細気管に至る気道部分

じん麻疹

皮膚の上部真皮に起こる血管の反応で、通常は一過性。膨疹の発現が特徴。

血管狭窄

血管が狭くなること

換気

呼吸生理学上は肺中の空気と大気を入れ替えるプロセスを言う。

「吸引性」粒子(“inhalable”particle)

「咽頭通過性」粒子(“thoracic”particle)

「吸入性」粒子(“respirable”particle) 粒子サイズによるTLV(PSS-TLV)は次の三つに分類される。

- (1) 吸引性粒子TLV(Inhalable Particle Mass - TLV, IPM - TLV)気道に沈着する有害物質に対するTLV
- (2) 咽頭通過性粒子TLV(Thoracic Particle Mass - TLV, TPM - TLV)肺内の気道およびガス交換に関わる部位に沈着する有害物質に対するTLV

(3) 吸入性粒子TLV(Respirable Particle Mass - TLV, RPM - TLV)ガス交換に関わる部位に沈着する有害物質に対するTLV

・吸引性粒子は、気流とサンプラーの方向にかかわらず、以下の捕集効率IPM (dae)の式に従う粒子からなる。すなわち、

$$IPM (dae) = 0.5 \{ 1 + \exp(-0.06 dae) \}$$

$$0 < dae \leq 100 \mu m$$

ここで、dae は粒子の空気力学相当径。

・咽頭通過性粒子は、以下の捕集効率TPM(dae)の方式に従う粒子からなる。すなわち、

$$TPM (dae) = IPM (dae) \{ 1 - F(x) \}$$

ここで、F(x):累積関数、 $x = \ln(dae / 11.64 \mu m) / 1.5$ 。

・吸入性粒子は、以下の捕集効率RPM (dae) の式に従う粒子からなる。すなわち、

$$RPM (dae) = IPM (dae) \{ 1 - F(x) \}$$

ここで、 $x = \ln(dae / 4.25 \mu m) / 1.5$ 。

粒子の質量分画は、以下に示す表のようになる。

吸引性粒子 (Inhalable Particle)	
粒子の空気力学径 (μm)	吸入性粒子質量 (IPM) (%)
0	100
1	97
2	94
5	87
10	77
20	65
30	58
40	54.5
50	52.5
100	50

咽頭通過性粒子 (Thoracic Particle)	
粒子の空気力学径 (μm)	吸入性粒子質量 (IPM) (%)
0	100
2	94
4	89
6	80.5
80	67
10	50
12	35
14	23
16	15
18	9.5
20	6
25	2

吸入性粒子 (Respirable Particle)	
粒子の空気力学径 (μm)	吸入性粒子質量 (IPM) (%)
0	100
1	97
2	91
3	74
4	50
5	30
6	17
7	9
9	5
10	1

(注)財団法人労働科学研究所「ワークサイエンスレポート No.1705・1706・1707・1708(2005-15・16・17・18)【環境基準】「ACGIH(2005年)の有害物質の許容濃度・生物学的暴露指標値」P.15-17より引用
ACGIH付属書の日本語訳;
「浮遊粒子状物質に対する粒子サイズによる許容濃度のクライテリア(付属書C)」より

日本語版追補（付録C・D）

日本におけるニッケル化合物の規制（平成21年4月1日施行）について

付録C

厚生労働省・都道府県労働局・労働基準監督署
パンフレット「ニッケル化合物並びに砒素及びその
化合物に関わる健康障害防止対策について」(平成
21年)より抜粋

特定化学物質障害予防規則等が改正され、改正政省令・告示は平成21年4月1日から施行・適用される。(一部の規定・場合には、経過措置(猶予期間)が設けられている。)

規定の適用範囲(一覧表参照)

- ・ニッケル化合物「粉状の物」に限るとは、流体力学的粒子径0.1mm以下の粉状のものを言う。
- ・容器等への表示対象となるものは、ニッケル化合物、これらを重量の0.1%以上含有する製剤その他の物
- ・特定化学物質としての規則の対象となるのは、ニッケル化合物及びこれらを重量の1%を超えて含有する製剤その他の物(以下「対象物」と言う)を製造し、または取り扱う作業全般。

1. ニッケル化合物に係る主要な措置

(今回の改正で、表示対象物、特定化学物質の管理第2物質になった。)

容器等への表示 (安衛法第57条、安衛則第30、第32、33条及び別表第2)

ニッケル化合物及びこれらを重量の0.1%以上含有する製剤その他の物を容器又は包装に入れて譲渡し、又は提供する者は、容器又は包装に、
名称、成分、人体に及ぼす影響、
貯蔵又は取扱い上の注意、
表示者の氏名、住所、電話番号、
注意喚起語、安定性及び反応性、

標章、

を表示しなければならない。ただし、主として一般消費者の生活の用に供するためのものは除外される。

本項は、平成21年4月1日より適用される。ただし、この時点で既に存在する物については、平成21年9月30日までは適用されない。

発散抑制措置等

対象物のガス、蒸気又は粉じんの発散による労働者のばく露を防止するために、次のような措置を講じなければならない。

(1) 対象物のガス、蒸気又は粉じんが発散する屋内作業場(特化則第5条)

発散源を密閉する設備、局所排気装置又はプッシュプル型換気装置を設けること

の措置が著しく困難なとき、又は臨時の作業を行うときは、全体換気装置を設ける等労働者の健康障害を予防するため必要な措置を講ずること

(2) 局所排気装置及びプッシュプル型換気装置の要件、点検、届出等

構造、性能等について一定の要件を満たす必要があること(特化則第7条及び第8条)

(局所排気装置に係る抑制濃度は、ニッケル化合物0.1mg/m³(ニッケルとして)です。)

定期自主検査、点検を行うこと(特化則第30、32、33、34の2、35条)

設置計画の届出(安衛則第86条、第88条及び別表第7)

(設置・移転・変更しようとする日の30日以上前

主な規定の適用（一覧）				
法令	条文	派遣	規制内容	物質名
安衛法	57	-	表示	ニッケル化合物 (ニッケルカルボニルを 除き、粉状の物に限る。)
	57の2	-	文書の交付	
	59	先	労働衛生教育(雇入れ時)	
	88	先	計画の届出	
特定化学物質障害予防規則 (特化則)	5	先	特定第2類物質または 管理第2類物質に係る設備	密閉式
				局排
				プッシュプル
	7	先	局排の性能 (mg/m ³)	ニッケルとして0.1
	8	先	局排等の稼働時の要件	
	9	先	用後処理(除じん)	
	12の2	先	ぼろ等の処理	
	21	先	床の構造	
	24	先	立入禁止措置	
	25	先	容器等	
	27	先	作業主任者の選任	
	29～32	先	定期自主検査	
	36	先	作業環境 の測定	実施
				記録の保存
	36の2	先	測定結果の評価 管理濃度 (mg/m ³)	ニッケルとして 0.1
	36の3	先	評価の結果に基づく措置	
	37	先	休憩室	
	38	先	洗浄設備	
	38の2	先	飲食等の禁止	
38の3	先	掲示		
38の4	先	作業記録		
39,40	先	健康診断	雇入れ、定期	
			配転後	
			記録の保存	
41	先	健康診断結果の報告		
42	先	緊急診断		
53	先	記録の報告		

今回新たに義務付けられた規定

「安衛法」は労働安全衛生法（昭和47年法律第57号）
 「派遣」の列の欄は、派遣労働者の場合に義務を負う事業者の区分を示す。「先」が派遣先事業者、「元」が派遣元事業者を表す。
 安衛法第57条（表示）及び第57条の2（文書の交付）の規定に関しては、譲渡・提供者に義務がある。
 安衛法第57条の2（文書の交付）の対象は、「ニッケル及びその化合物」であり、安衛法第57条（表示）よりも対象範囲が広い。

に届出が必要です。）
 上記につき、(2) の計画届は、製造設備・発散抑制設備を平成21年6月30日までに設置・移転・変更しようとするときは必要ない。また(2) 以外は、平成22年4月1日より措置が必要です。ただし、平成21年4月1日～平成22年3月31日に製造・取扱い設備を新設する場合には、新設する時点から措置が必要です。

(3) 除じん装置の設置

対象物の粉じんを含有する気体を排出する製造設備の排気筒、局所排気装置、プッシュプル型換気装置には、粉じんの粒径に応じた除じん装置を設けること(特化則第9条)

漏えい防止のための措置等

対象物を製造し、又は取り扱う設備からの漏えい事故等による労働者の健康障害を予防するため、次のような措置を講じなければならない。

- 不浸透性の床の設置(特化則第21条)
- 設備の改善等の作業時の措置(特化則第22条及び第22条の2)
- 立入禁止措置(特化則第24条)
- 適切な容器の使用等(特化則第25条)

以外は平成21年4月1日より適用(は平成22年4月1日より適用)

作業主任者(特化則第27条及び第28条)

対象物を製造し、又は取り扱う作業(試験研究のため取り扱う作業を除く。)については、「特定化学物質及び四アルキル鉛等作業主任者技能講習」を修了した者のうちから、特定化学物質作業主任者

を選任し、次の事項を行わせなくてはならない。

- 作業に従事する労働者が対象物に汚染され、又は吸入しないように、作業の方法を決定し、労働者を指揮すること。
- 局所排気装置、プッシュプル型換気装置その他労働者が健康障害を受けることを予防するための装置を1月を超えない期間ごとに点検すること。
- 保護具の使用状況を監視すること。

平成23年4月1日より適用

作業環境測定(特化則第36条～第36条の4)

- 対象物を製造し、又は取り扱う屋内作業場については、6月以内ごとに1回、定期に、作業環境測定士(国家資格)による作業環境測定を行わなければならない。
- その結果について一定の方法で評価を行い、評価結果に応じて適切な改善を行う必要がある。
- 測定の記録及び評価の記録は30年間保存する必要がある。
- 管理濃度は、ニッケル化合物0.1mg/m³(ニッケルとして)である。

平成22年4月1日より適用

(注)作業環境測定基準において、ニッケル化合物の測定方法の設定が新たになされている。試料採取方法は、ろ過捕集方式、分析方法は原子吸光分析法。ニッケル化合物(粉状)の試料採取は分粒装置を用いないオープンフェースにより、面速約19cm/秒で吸引する方法。

健康診断（特化則第39条～第42条、別表第3～第5）

- ・対象物を製造し、又は取り扱う業務に常時従事する労働者に対して、雇入れ又は当該業務への配置換えの際及びその後6月以内ごとに1回、定期的に、規定の項目について健康診断を行わなければならない。
- また、対象物が漏洩し、労働者が汚染された時は医師による診察又は処置を受けさせなければならない。
- ・健康診断の結果（個人票）は、30年間保存する必要がある。
- ・健康診断の結果を労働者に通知し、また、特定化学物質健康診断結果報告書（様式第3号）を労働基準監督署長に提出しなければならない。

平成21年4月1日より適用

その他の措置

- ・保護具（特化則第43条～第45条）
対象物に有効な呼吸用保護具等を備えること。
- ・作業の記録の保存（特化則第38条の4）
作業の記録を30年間保存すること。
- ・休憩室、洗浄設備の設置（特化則第37条及び第38条）
- ・喫煙、飲食の禁止（特化則第38条の2）
- ・取扱い上の注意事項等の掲示（特化則第38条の3）

平成21年4月1日より適用

2. Q & A

<規制対象物質、その範囲等について>

Q1: 規制対象が、「ニッケル化合物」のうち「ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。」となっているのはなぜですか？

A: 平成19年度に実施したリスク評価において、ニッケル化合物については、粉状の物の製造・取扱い作業においてのみ労働者に高濃度ばく露が認められたことから、「粉状の物」に限って規制することとした。また、ニッケルカルボニルは、常温で液体であること、有害性が他のニッケル化合物とは異なることから、特定化学物質の第2類物質として従来どおりの規制を行うこととした。

なお、物質の形状に関わらず、「ニッケル及びその化合物」は、従来より文書（MSDS）交付対象物質である。このため、ニッケル（金属ニッケル）も粉状以外の形状のニッケル化合物も、一定の有害性を有しているため、労働安全衛生規則第576条、第577条、第593条、第594条等に基づく措置を講じる必要がある。

Q2: ニッケル化合物に様々な粒子サイズのものが混ざっている場合の規制はどうなりますか？

A:（製剤に含まれている流体力学的粒子径が0.1mm以下のニッケル化合物の重量）÷（製剤全体の重量）が0.1%以上である場合には表示が必要である。また、1%を超える場合には特化則の規制がかかる。製剤中に他の化学物質が混合している場合も同様である。

Q3: ニッケル化合物は「粉状の物に限る」となっていますが、粉状のニッケル化合物を水に溶かして溶液にした場合の規制はどうなりますか？

A: 粉状のニッケル化合物を水に溶かす作業は、特化則に基づき作業主任者の選任や発散抑制措置が必要である。また、溶かす作業が常時行われる場合には、作業環境測定や健康診断も必要である。ただし、溶液のみを取り扱うには、これらの措置は必要無い。容器等への表示についても、溶液には不要である。なお、一旦溶液にしたものを乾燥させて粉状のニッケル化合物をつくる場合には、水を溶かす場合と同様の規制がかかる。

Q4: ニッケル化合物は「粉状の物に限る」となっていますが、塊状のニッケル化合物を粉砕する場合の規制はどうなりますか？

A: 塊状のニッケル化合物を粉砕する場合には、特化則に基づき作業主任者の選任や発散抑制措置が必要である。また、粉砕する作業が常時行なわれる場合には、作業環境測定や健康診断も必要である。さらに、粉砕後のニッケル化合物を譲渡・提供する場合には、容器への表示も必要です。

Q5: 金属ニッケルを溶接・溶断したり、グラインダーで研磨する場合にヒューム（主成分は酸化ニッケル）が発生しますが、この場合の規制はどうなりますか？

A: 溶接・溶断作業や、研磨作業は、「ニッケル化合物を製造し、又は取り扱う作業」に該当しないため特化則に基づく作業主任者の選任は不要だが、同則に基づく発散抑制措置が必要である。

また、発生したヒュームを清掃する作業等については、「ニッケル化合物を製造し、又は取り扱う作業」に該当するため作業主任者の選任も必要である。

< 容器への表示について >

Q6: 「ニッケル化合物」を含有する製剤その他の物に関しては、容器等への表示に記載する含有量は、製剤中の「ニッケル化合物」の含有量を記載するのですか?それとも、「ニッケル」に換算した含有量に記載するのですか?

A: 含有量を記載する際には、換算は行わず、製剤中の「ニッケル化合物」の含有量を記載してください。

Q7: 鉱石の中のニッケル化合物については、化合物の種類や含有量がロットによって異なったり、化合物の種類や含有量を分析することが困難な場合があります。このような場合には、表示において含有量をどのように記載すればよいですか?

A: 鉱石等の天然物等であって、上記のような困難性がある場合には、ニッケル化合物は「ニッケル」に換算して、含有量を記載しても構いません。

< 作業環境測定について >

Q8: ニッケル化合物の作業環境測定の方法を教えてください。

A: 作業環境測定の方法は、後記の関係法令(作業環境測定基準)を参照してください。

Q9: ニッケル化合物の作業環境測定を行うには、作業環境測定士や作業環境測定機関として何号の登録を受けている必要がありますか?

A: 法令に基づいてこれらの物質の測定を行う場合には、作業環境測定士又は作業環境測定機関として、作業環境測定法施行規則別表の第4号の登録を受けている必要がある。

< 健康診断について >

Q10: ニッケル化合物の特殊健康診断の項目を教えてください。

A: 特殊健康診断の項目は、後記の関係法令(特定化学物質障害予防規則の別表第3(一次健康診断の項目)及び別表第4(二次健康診断の項目)を参照してください。

Q11: 健康診断項目のうち「作業条件の簡易な調査」とはどのようなものですか?

A: 労働者の当該物質へのばく露状況の概要を把握するため、前回の検診以降の作業条件の変化、環境中の当該物質の濃度に関する情報、作業時間、ばく露の頻度、当該物質の発生源からの距離、呼吸用保護具の使用状況等について、問診等により調査するものである。

3. 参照条文

労働安全衛生法(昭和四十七年六月八日法律第五十七号)
(抄)

(表示等)

第五十七条 爆発性の物、発火性の物、引火性の物その他の労働者に危険を生ずるおそれのある物若しくはベンゼン、ベンゼンを含有する製剤その他の労働者に健康障害を生ずるおそれのある物で政令で定めるもの又は前条第一項の物を容器に入れ、又は包装して、譲渡し、又は提供する者は、厚生労働省令で定めるところにより、その容器又は包装(容器に入れ、かつ、包装して、譲渡し、又は提供するときにあつては、その容器)に次に掲げるものを表示しなければならない。ただし、その容器又は包装のうち、主として一般消費者の生活の用に供するためのものについては、この限りでない。

一 次に掲げる事項

イ 名称

ロ 成分

ハ 人体に及ぼす作用

ニ 貯蔵又は取扱い上の注意

ホ イからニまでに掲げるもののほか、厚生労働省令で定める事項

二 当該物を取り扱う労働者に注意を喚起するための標章で厚生労働大臣が定めるもの

2(略)

(安全衛生教育)

第五十九条 事業者は、労働者を雇い入れたときは、当該労働者に対し、厚生労働省令で定めるところにより、その従事する業務に関する安全又は衛生のための教育を行わなければならない。

2 前項の規定は、労働者の作業内容を変更したときについて準用する。

(健康管理手帳)

第六十七条 都道府県労働局長は、がんその他の重度の健康障害を生ずるおそれのある業務で、政令で定めるものに従事していた者のうち、厚生労働省令で定める要件に該当する者に対し、離職の際に又は離職の後に、当該業務に係る健康管理手帳を交付するものとする。ただし、現に当該業務に係る健康管理手帳を所持している者については、この限りでない。

2~4(略)

(計画の届出等)

第八十八条 事業者は、当該事業場の業種及び規模が政令で定めるものに該当する場合において、当該事業場に係る建設物若しくは機械等(仮設の建設物又は機械等で厚生労働省令で定めるものを除く。)を設置し、若しくは移転し、又はこ

該工事の開始の日の三十日前までに、厚生労働省令で定めるところにより、労働基準監督署長に届け出なければならない。ただし、第二十八条の二第一項に規定する措置その他の厚生労働省令で定める措置を講じているものとして、厚生労働省令で定めるところにより労働基準監督署長が認定した事業者については、この限りでない。

2 前項の規定は、機械等で、危険若しくは有害な作業を必要とするもの、危険な場所において使用するもの又は危険若しくは健康障害を防止するため使用するもののうち、厚生労働省令で定めるものを設置し、若しくは移転し、又はこれらの主要構造部分を変更しようとする事業者(同項本文の事業者を除く。)について準用する。

3~8(略)

労働安全衛生法施行令(昭和四十七年八月十九日政令第百三十八号)

(作業主任者を選任すべき作業)

第六条 法第十四条の政令で定める作業は、次のとおりとする。

一~十七(略)

十八 別表第三に掲げる特定化学物質を製造し、又は取り扱う作業(試験研究のため取り扱う作業を除く。)

十九~二十三(略)

(定期的に自主検査を行うべき機械等)

第十五条 法第四十五条第一項の政令で定める機械等は、次のとおりとする。

一~八(略)

九 局所排気装置、プッシュプル型換気装置、除じん装置、排ガス処理装置及び排液処理装置で、厚生労働省令で定めるもの

十 特定化学設備及びその附属設備

十一(略)

2(略)

(名称等を表示すべき危険物及び有害物)

第十八条 法第五十七条第一項の政令で定める物は、次のとおりとする。

一~二十四(略)

二十四の二 ニッケル化合物(次号に掲げる物を除き、粉状の物に限る。)

二十五 ニッケルカルボニル

二十五の二から二十八の二(略)

二十八の三 砒素及びその化合物(アルシン及び砒化ガリウムを除く。)

二十九~三十八(略)

三十九 前各号に掲げる物を含有する製剤その他の物で、厚生労働省令で定めるもの

四十(略)

(作業環境測定を行うべき作業場)

第二十一条 法第六十五条第一項の政令で定める作業場

は、次のとおりとする。

- 一～六(略)
- 七 別表第三第一号若しくは第二号に掲げる特定化学物質を製造し、若しくは取り扱う屋内作業場、石綿等を取り扱い、若しくは試験研究のため製造する屋内作業場又はコークス炉上において若しくはコークス炉に接してコークス製造の作業を行う場合の当該作業場
- 八～十(略)

(健康診断を行うべき有害な業務)

第二十二条 法第六十六条第二項 前段の政令で定める有害な業務は、次のとおりとする。

- 一～二(略)
- 三 別表第三第一号若しくは第二号に掲げる特定化学物質(同号5及び31の2に掲げる物並びに同号37に掲げる物で同号5又は31の2に係るものを除く。)を製造し、若しくは取り扱う業務(同号8若しくは32に掲げる物又は同号37に掲げる物で同号8若しくは32に係るものを製造する事業場以外の事業場においてこれらの物を取り扱う業務を除く。)、第十六条第一項各号に掲げる物(同項第四号に掲げる物及び同項第九号に掲げる物で同項第四号に係るものを除く。)を試験研究のため製造し、若しくは使用する業務又は石綿等の取扱い若しくは試験研究のための製造に伴い石綿の粉じんを発生する場所における業務
- 四～六(略)

- 2 法第六十六条第二項 後段の政令で定める有害な業務は、次の物を製造し、若しくは取り扱う業務(第十一号若しくは第二十二号に掲げる物又は第二十四号に掲げる物で第十一号若しくは第二十二号に係るものを製造する事業場以外の事業場においてこれらの物を取り扱う業務及び第十二号若しくは第十六号に掲げる物又は第二十四号に掲げる物で第十二号若しくは第十六号に係るものを鉱石から製造する事業場以外の事業場においてこれらの物を取り扱う業務を除く。)又は石綿等の製造若しくは取扱いに伴い石綿の粉じんを発生する場所における業務とする。
- 一～十六(略)
- 十七 ニッケル化合物(次号に掲げる物を除き、粉状の物に限る。)
- 十八 ニッケルカルボニル
- 十九(略)
- 十九の二 砒素及びその化合物(アルシン及び砒化ガリウムを除く。)
- 二十～二十三(略)
- 二十四 第九号から第二十二号までに掲げる物を含有する製剤その他の物で、厚生労働省令で定めるもの

(健康管理手帳を交付する業務)

第二十三条 法第六十七条第一項 の政令で定める業務は、次のとおりとする。

- 一～四(略)
- 五 三酸化砒素を製造する工程において焙焼若しくは精

製を行い、又は砒素をその重量の三パーセントを超えて含有する鉱石をポット法若しくはグリナワルド法により製錬する業務

六～十二(略)

別表第三 特定化学物質等(第六条、第十五条、第十七条、第二十一条、第二十二条関係)

- 一 第一類物質
- 1～8(略)
- 二 第二類物質
- 1～23(略)
- 23の2 ニッケル化合物(24に掲げる物を除き、粉状の物に限る。)
- 24 ニッケルカルボニル
- 25～27(略)
- 27の2 砒素及びその化合物(アルシン及び砒化ガリウムを除く。)
- 28～36(略)
- 37 1から36までに掲げる物を含有する製剤その他の物で、厚生労働省令で定めるもの
- 三 第三類物質
- 1～9(略)

労働安全衛生規則(昭和四十七年労働省令第三十二号)(抄)

(名称等を表示すべき危険物及び有害物)

第三十条 令第十八条第三十九号 の厚生労働省令で定める物は、別表第二の上欄に掲げる物を含有する製剤その他の物(同欄に掲げる物の含有量が同表の下欄に定める値である物及び同表の備考欄に掲げる物を除く。)とする。

(健康管理手帳の交付)

第五十三条 法第六十七条第一項 の厚生労働省令で定める要件に該当する者は、労働基準法(昭和二十二年法律第四十九号)の施行の日以降において、次の表の上欄に掲げる業務に従事し、その従事した業務に応じて、離職の際に又は離職の後に、それぞれ、同表の下欄に掲げる要件に該当する者その他厚生労働大臣が定める要件に該当する者とする。

令第二十三条第五号の業務	当該業務に五年以上従事した経験を有すること。
--------------	------------------------

2・3(略)

第八十六条 別表第七の上欄に掲げる機械等を設置し、若しくは移転し、又はこれらの主要構造部分を変更しようとする事業者が法第八十八条第一項 の規定による届出をしようとするときは、様式第二十号による届書に、当該機械等の種類に応じて同表の中欄に掲げる事項を記載した書面及び同表の下欄に掲げる図面等を添えて、所轄労働基準監督署長に提出しなければならない。

2 前項の規定による届出をする場合における前条第一項の規定の適用については、次に定めるところによる。

- 一 建設物又は他の機械等とあわせて別表第七の上欄に掲げる機械等について法第八十八条第一項 の規定による届出をしようとする場合にあつては、前条第一項に規定する届書及び書類の記載事項のうち前項に規定する届書又は書面若しくは図面等の記載事項と重複する部分の記入は、要しないものとする。
- 二 別表第七の上欄に掲げる機械等のみについて法第八十八条第一項 の規定による届出をする場合にあつては、前条第一項の規定は適用しないものとする。
- 3(略)

(計画の届出をすべき機械等)

第八十八条 法第八十八条第二項 の厚生労働省令で定める機械等は、法に基づく他の省令に定めるもののほか、別表第七の上欄に掲げる機械等(同表の二十一の項の上欄に掲げる機械等にあつては放射線装置に限る。次項において同じ。)とする。

- 2 第八十六条第一項の規定は、別表第七の上欄に掲げる機械等について法第八十八条第二項 において準用する同条第一項 の規定による届出をする場合に準用する。
- 3 特化則第四十九条第一項 の規定による申請をした者が行う特定化学設備等の設置については、法第八十八条第二項 において準用する同条第一項 の規定による届出は要しないものとする。

別表第二 (第三十条関係)

物	含有量(重量パーセント)
(略)	
ニッケル化合物 (ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)	0.1パーセント未満
(略)	
砒素及びその化合物 (アルシン及び砒化ガリウムを除く。)	0.1パーセント未満
(略)	
備考(略)	

別表第七 (第八十六条、第八十八条関係)

機械等の種類	事項	図面等
一～十七(略)	(略)	(略)
十八 特定第二類物質又は特化則第二条第一項第五号に掲げる管理第二類物質(以下この項において「管理第二類物質」という。)のガス、蒸気又は粉じんが発生する屋内作業場に設ける発散抑制の設備	一 特定第二類物質又は管理第二類物質を製造し、又は取り扱う業務の概要 二 特定第二類物質又は管理第二類物質のガス、蒸気又は粉じんの発散源を密閉する設備にあっては、密閉の方式、主要構造部分の構造の概要及びその機能 三 全体換気装置にあっては、型式、主要構造部分の構造の概要及びその機能	一 周囲の状況及び四隣との関係を示す図面 二 作業場所の全体を示す図面 三 特定第二類物質又は管理第二類物質のガス、蒸気又は粉じんの発散源を密閉する設備又は全体換気装置の図面 四 局所排気装置が設置されている場合にあつては、局所排気装置摘要書(様式第二十五号) 五 プッシュプル型換気装置が設置されている場合にあつてはプッシュプル型換気装置摘要書(様式第二十六号)
十九～二十五(略)	(略)	(略)

特定化学物質障害予防規則(昭和四十七年労働省令第三十九号)(抄)

(定義等)

第二条 この省令において、次の各号に掲げる用語の意義は、当該各号に定めるところによる。

- 一 (略)
- 二 第二類物質 令別表第三第二号に掲げる物をいう。
- 三 特定第二類物質 第二類物質のうち、令別表第三第二号1、2、4から7まで、12、17、19、20、23、24、26、27、28から30まで、31の2及び34から36までに掲げる物並びに別表第一第一号、第二号、第四号から第七号まで、第十二号、第十七号、第十九号、第二十号、第二十三号、第二十四号、第二十六号、第二十七号、第二十八号から第三十号まで、第三十一号の二及び第三十四号から第三十六号までに掲げる物をいう。
- 四 オーラミン等 令別表第三第二号8及び32に掲げる物並びに別表第一第八号及び第三十二号に掲げる物をいう。
- 五 管理第二類物質 第二類物質のうち、特定第二類物質及びオーラミン等以外の物をいう。
- 六・七 (略)
- 2 令別表第三第二号37の厚生労働省令で定める物は、別表第一に掲げる物とする。
- 3 (略)

第五条 事業者は、特定第二類物質のガス、蒸気若しくは粉じんが発生する屋内作業場(特定第二類物質を製造する場合、特定第二類物質を製造する事業場において当該特定第二類物質を取り扱う場合、燻蒸作業を行う場合において令別表

- 第三第二号17、20若しくは31の2に掲げる物又は別表第一第十七号、第二十号若しくは第三十一号の二に掲げる物（以下「臭化メチル等」という。）を取り扱い、及び令別表第三第二号30に掲げる物又は別表第一第三十号に掲げる物（以下「ベンゼン等」という。）を溶剤（希釈剤を含む。第三十八条の十六において同じ。）として取り扱う場合に特定第二類物質のガス、蒸気又は粉じんが発散する屋内作業場を除く。）又は管理第二類物質のガス、蒸気若しくは粉じんが発散する屋内作業場については、当該特定第二類物質若しくは管理第二類物質のガス、蒸気若しくは粉じんの発散源を密閉する設備、局所排気装置又はプッシュプル型換気装置を設けなければならない。ただし、当該特定第二類物質若しくは管理第二類物質のガス、蒸気若しくは粉じんの発散源を密閉する設備、局所排気装置若しくはプッシュプル型換気装置の設置が著しく困難なとき、又は臨時的作業を行うときは、この限りでない。
- 2 事業者は、前項ただし書の規定により特定第二類物質若しくは管理第二類物質のガス、蒸気若しくは粉じんの発散源を密閉する設備、局所排気装置又はプッシュプル型換気装置を設けない場合には、全体換気装置を設け、又は当該特定第二類物質若しくは管理第二類物質を湿潤な状態にする等労働者の健康障害を予防するため必要な措置を講じなければならない。

（局所排気装置等の要件）

- 第七条 事業者は、第三条、第四条第三項又は第五条第一項の規定により設ける局所排気装置（第三条第一項ただし書の局所排気装置を含む。次条第一項において同じ。）については、次に定めるところに適合するものとしなければならない。
- フードは、第一類物質又は第二類物質のガス、蒸気又は粉じんの発散源ごとに設けられ、かつ、外付け式又はレーパー式のフードにあつては、当該発散源にできるだけ近い位置に設けられていること。
 - ダクトは、長さができるだけ短く、バンドの数ができるだけ少なく、かつ、適当な箇所には掃除口が設けられている等掃除しやすい構造のものであること。
 - 除じん装置又は排ガス処理装置を付設する局所排気装置のファンは、除じん又は排ガス処理をした後の空気が通る位置に設けられていること。ただし、吸引されたガス、蒸気又は粉じんによる爆発のおそれがなく、かつ、ファンの腐食のおそれがないときは、この限りでない。
 - 排気口は、屋外に設けられていること。
 - 厚生労働大臣が定める性能を有するものであること。
- 2 事業者は、第三条、第四条第三項又は第五条第一項の規定により設けるプッシュプル型換気装置については、次に定めるところに適合するものとしなければならない。
- ダクトは、長さができるだけ短く、バンドの数ができるだけ少なく、かつ、適当な箇所には掃除口が設けられている等掃除しやすい構造のものであること。
 - 除じん装置又は排ガス処理装置を付設するプッシュプル型換気装置のファンは、除じん又は排ガス処理をした後の

- 空気が通る位置に設けられていること。ただし、吸引されたガス、蒸気又は粉じんによる爆発のおそれがなく、かつ、ファンの腐食のおそれがないときは、この限りでない。
- 排気口は、屋外に設けられていること。
 - 厚生労働大臣が定める要件を具備するものであること。

（局所排気装置等の稼働）

- 第八条 事業者は、第三条、第四条第三項又は第五条第一項の規定により設ける局所排気装置又はプッシュプル型換気装置については、第一類物質又は第二類物質に係る作業が行われている間、厚生労働大臣が定める要件を満たすように稼働させなければならない。
- 2 事業者は、前項の局所排気装置又はプッシュプル型換気装置を稼働させるときは、バツフルを設けて換気を妨害する airflow を排除する等当該装置を有効に稼働させるため必要な措置を講じなければならない。

（除じん）

- 第九条 事業者は、第二類物質の粉じんを含有する気体を排出する製造設備の排気筒又は第一類物質若しくは第二類物質の粉じんを含有する気体を排出する第三条、第四条第三項若しくは第五条第一項の規定により設ける局所排気装置若しくはプッシュプル型換気装置には、次の表の上欄に掲げる粉じんの粒径に応じ、同表の下欄に掲げるいずれかの除じん方式による除じん装置又はこれらと同等以上の性能を有する除じん装置を設けなければならない。

粉じんの粒径 (単位 マイクロメートル)	除じん方式
五未満	ろ過除じん方式 電気除じん方式
五以上二十未満	スクラバによる除じん方式 ろ過除じん方式 電気除じん方式
二十以上	マルチサイクロン（処理風量が毎分二十立方メートル以内ごとに一つのサイクロンを設けたものをいう。）による除じん方式 スクラバによる除じん方式 ろ過除じん方式 電気除じん方式
備考	この表における粉じんの粒径は、重量法で測定した粒径分布において最大頻度を示す粒径をいう。

- 事業者は、前項の除じん装置には、必要に応じ、粒径の大きい粉じんを除去するための前置き除じん装置を設けなければならない。
- 事業者は、前二項の除じん装置を有効に稼働させなければならない。

（ばら等の処理）

- 第十二条の二 事業者は、特定化学物質により汚染されたばら、紙くず等については、労働者が当該特定化学物質により汚染されることを防止するため、ふた又は栓をした不浸透性の容器に納めておく等の措置を講じなければならない。

（床）

- 第二十一条 事業者は、第一類物質を取り扱う作業場（第一類物質を製造する事業場において当該第一類物質を取り扱う作業場を除く。）、オーラミン等又は管理第二類物質を製造し、又は取り扱う作業場及び特定化学設備を設置する屋内作業場の床を不浸透性の材料で造らなければならない。

（立入禁止措置）

- 第二十四条 事業者は、次の作業場には、関係者以外の者が立ち入ることを禁止し、かつ、その旨を見やすい箇所に表示しなければならない。
- 第一類物質又は第二類物質を製造し、又は取り扱う作業場（臭化メチル等を用いて燻蒸作業を行う作業場を除く。）
 - 特定化学設備を設置する作業場又は特定化学設備を設置する作業場以外の作業場で第三類物質等を合計百リットル以上取り扱うもの

（容器等）

- 第二十五条 事業者は、特定化学物質を運搬し、又は貯蔵するときは、当該物質が漏れ、こぼれる等のおそれがないように、堅固な容器を使用し、又は確実な包装をしなければならない。
- 2 事業者は、前項の容器又は包装の見やすい箇所に当該物質の名称及び取扱い上の注意事項を表示しなければならない。
- 3 事業者は、特定化学物質の保管については、一定の場所を定めておかななければならない。
- 4 事業者は、特定化学物質の運搬、貯蔵等のために使用した容器又は包装については、当該物質が発散しないような措置を講じ、保管するときは、一定の場所を定めて集積しておかななければならない。

（特定化学物質作業主任者の選任）

- 第二十七条 事業者は、令第六条第十八号の作業については、特定化学物質及び四アルキル鉛等作業主任者技能講習を修了した者のうちから、特定化学物質作業主任者を選任しなければならない。

（特定化学物質作業主任者の職務）

- 第二十八条 事業者は、特定化学物質作業主任者に次の事項を行わせなければならない。
- 作業に従事する労働者が特定化学物質により汚染され、又はこれらを吸入しないように、作業の方法を決定し、労働者を指揮すること。
 - 局所排気装置、プッシュプル型換気装置、除じん装置、排ガス処理装置、排液処理装置その他労働者が健康障害を受けることを予防するための装置を一月を超えない期間ごとに点検すること。
 - 保護具の使用状況を監視すること。

（定期自主検査を行うべき機械等）

- 第二十九条 令第十五条第一項第九号の厚生労働省令で定

める局所排気装置、プッシュプル型換気装置、除じん装置、排ガス処理装置及び排液処理装置（特定化学物質その他この省令に規定する物に係るものに限る。）は、次のとおりとする。

- 第三条、第四条第三項、第五条第一項、第三十八条の十三第一項第二号、第三十八条の十七第一項第一号若しくは第三十八条の十八第一項第一号の規定により、又は第五十条第一項第六号若しくは第五十条の二第一項第一号、第五号、第九号若しくは第十二号の規定に基づき設けられる局所排気装置（第三条第一項ただし書及び第三十八条の十六第一項ただし書の局所排気装置を含む。）
 - 第三条、第四条第三項、第五条第一項、第三十八条の十三第一項第二号、第三十八条の十七第一項第一号若しくは第三十八条の十八第一項第一号の規定により、又は第五十条第一項第六号若しくは第五十条の二第一項第一号、第五号、第九号若しくは第十二号の規定に基づき設けられるプッシュプル型換気装置（第三十八条の十六第一項ただし書のプッシュプル型換気装置を含む。）
 - 第九条第一項若しくは第三十八条の十三第一項第三号の規定により、又は第五十条第一項第七号八若しくは第八号（これらの規定を第五十条の二第二項において準用する場合を含む。）の規定に基づき設けられる除じん装置
- 四・五（略）

（定期自主検査）

- 第三十条 事業者は、前条各号に掲げる装置については、一年以内ごとに一回、定期的に、次の各号に掲げる装置の種類に応じ、当該各号に掲げる事項について自主検査を行わなければならない。ただし、一年を超える期間使用しない同項の装置の当該使用しない期間においては、この限りでない。
- 局所排気装置
イ～ヘ（略）
 - プッシュプル型換気装置
イ～ヘ（略）
 - 除じん装置、排ガス処理装置及び排液処理装置
イ～ヘ（略）
- 2 事業者は、前項ただし書の装置については、その使用を再び開始する際に同項各号に掲げる事項について自主検査を行わなければならない。

（測定及びその記録）

- 第三十六条 事業者は、令第二十一条第七号の作業場（石綿等（石綿障害予防規則（平成十七年厚生労働省令第二十一号。以下「石綿規則」という。）第二条に規定する石綿等をいう。以下同じ。）に係るものを除く。）について、六月以内ごとに一回、定期的に、第一類物質（令別表第三第一号8に掲げる物を除く。）又は第二類物質（別表第一に掲げる物を除く。）の空気中における濃度を測定しなければならない。
- 2 事業者は、前項の規定による測定を行ったときは、その都度次の事項を記録し、これを三年間保存しなければならない。
- 測定日時

- 二 測定方法
 三 測定箇所
 四 測定条件
 五 測定結果
 六 測定を実施した者の氏名
 七 測定結果に基づいて当該物質による労働者の健康障害の予防措置を講じたときは、当該措置の概要
- 3 事業者は、前項の測定の記録のうち、令別表第三第一号1、2若しくは4から7までに掲げる物又は同表第二号4から6まで、8、12、14、19、23の2、24、26、27の2、29、30、31の2若しくは32に掲げる物に係る測定の記録並びに同号11若しくは21に掲げる物又は別表第一第十一号若しくは第二十一号に掲げる物（以下「クロム酸等」という。）を製造する作業場及びクロム酸等を鉱石から製造する事業場においてクロム酸等を取り扱う作業場について行つた令別表第三第二号11又は21に掲げる物に係る測定の記録については、三十年間保存するものとする。

（測定結果の評価）

- 第三十六条の二 事業者は、令別表第三第一号3若しくは6に掲げる物又は同表第二号1から7まで、10、11、13から25まで、27から31の2まで若しくは33から36までに掲げる物に係る屋内作業場について、前条第一項又は労働安全衛生法（以下「法」という。）第六十五条第五項の規定による測定を行つたときは、その都度、速やかに、厚生労働大臣の定める作業環境評価基準に従つて、作業環境の管理の状態に応じ、第一管理区分、第二管理区分又は第三管理区分に区分することにより当該測定の結果の評価を行わなければならない。
- 2 事業者は、前項の規定による評価を行つたときは、その都度次の事項を記録して、これを三年間保存しなければならない。
- 一 評価日時
 二 評価箇所
 三 評価結果
 四 評価を実施した者の氏名
- 3 事業者は、前項の評価の記録のうち、令別表第三第一号6に掲げる物又は同表第二号4から6まで、14、19、23の2、24、27の2、29、30若しくは31の2に掲げる物に係る評価の記録並びにクロム酸等を製造する作業場及びクロム酸等を鉱石から製造する事業場においてクロム酸等を取り扱う作業場について行つた令別表第三第二号11又は21に掲げる物に係る評価の記録については、三十年間保存するものとする。

（休憩室）

- 第三十七条 事業者は、第一類物質又は第二類物質を常時、製造し、又は取り扱う作業に労働者を従事させるときは、当該作業を行なう作業場以外の場所に休憩室を設けなければならない。
- 2 事業者は、前項の休憩室については、同項の物質が粉状である場合は、次の措置を講じなければならない。
- 一 入口には、水を流し、又は十分湿らせたマットを置く等労働者の足部に付着した物を除去するための設備を設ける

- こと。
- 二 入口には、衣服用ブラシを備えること。
- 三 床は、真空そうじ機を使用して、又は水洗によつて容易にそうじできる構造のものとし、毎日一回以上そうじすること。
- 3 労働者は、第一項の作業に従事したときは、同項の休憩室にはいる前に、作業衣等に付着した物を除去しなければならない。

（洗浄設備）

第三十八条 事業者は、第一類物質又は第二類物質を製造し、又は取り扱う作業に労働者を従事させるときは、洗眼、洗身又はうがいの設備、更衣設備及び洗たくのための設備を設けなければならない。

（喫煙等の禁止）

第三十八条の二 事業者は、第一類物質又は第二類物質を製造し、又は取り扱う作業場で労働者が喫煙し、又は飲食することを禁止し、かつ、その旨を当該作業場の見やすい箇所に表示しなければならない。

- 2 労働者は、前項の作業場で喫煙し、又は飲食してはならない。

（掲示）

第三十八条の三 事業者は、第一類物質（塩素化ビフェニル等を除く。）又は令別表第三第二号4から6まで、8、11、12、14、19、21、23の2、24、26、27の2、29、30、31の2若しくは32に掲げる物若しくは別表第一第四号から第六号まで、第八号、第十一号、第十二号、第十四号、第十九号、第二十一号、第二十三号の二、第二十四号、第二十六号、第二十七号の二、第二十九号、第三十号、第三十一号の二若しくは第三十二号に掲げる物（以下「特別管理物質」と総称する。）を製造し、又は取り扱う作業場（クロム酸等を取り扱う作業場にあつては、クロム酸等を鉱石から製造する事業場においてクロム酸等を取り扱う作業場に限る。次条において同じ。）には、次の事項を、作業に従事する労働者が見やすい箇所に掲示しなければならない。

一 特別管理物質の名称
 二 特別管理物質の人体に及ぼす作用
 三 特別管理物質の取扱い上の注意事項
 四 使用すべき保護具

（燻蒸作業に係る措置）

第三十八条の十四 事業者は、臭化メチル等を用いて行う燻蒸作業に労働者を従事させるときは、次に定めるところによらなければならない。

一 燻蒸に伴う倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸する場所における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度の測定は、当該倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸する場所の外から行うことができるようにすること。

二 投薬作業は、倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸しようとする場所の外から行うこと。ただし、倉庫燻蒸作業又はコンテナ燻蒸作業を行う場合において、投薬作業を行う労働者

に送気マスク、空気呼吸器又は隔離式防毒マスクを使用させるときは、この限りでない。

三 倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸中の場所からの臭化メチル等の漏えいの有無を点検すること。

四 前号の点検を行つた場合において、異常を認めたときは、直ちに目張りの補修その他必要な措置を講ずること。

五 倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸中の場所には、労働者が立ち入ることを禁止し、かつ、その旨を見やすい箇所に表示すること。ただし、燻蒸の効果を確認する場合において、労働者に送気マスク、空気呼吸器又は隔離式防毒マスクを使用させ、かつ、監視人を置いたときは、当該労働者を、当該燻蒸中の場所に立ち入らせることができる。

六 倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸中の場所のとびら、ハッチボード等を開放するときは、当該場所から流出する臭化メチル等による労働者の汚染を防止するため、風向を確認する等必要な措置を講ずること。

七 倉庫燻蒸作業又はコンテナ燻蒸作業にあつては、次に定めるところによること。

イー八（略）

二 倉庫若しくはコンテナの燻蒸した場所にとびら等を開放した後初めて労働者を立ち入らせる場合又は一部を燻蒸中の倉庫内の燻蒸が行われていない場所に労働者を立ち入らせる場合には、あらかじめ、当該倉庫若しくはコンテナの燻蒸した場所又は当該燻蒸が行われていない場所における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度を測定すること。この場合において、当該燻蒸が行われていない場所に係る測定は、当該場所の外から行うこと。

八 天幕燻蒸作業にあつては、次に定めるところによること。

イー二（略）

九 サイロ燻蒸作業にあつては、次に定めるところによること。

イー八（略）

十 はしけ燻蒸作業にあつては、次に定めるところによること。

イーホ（略）

ハ 燻蒸した場所若しくは当該燻蒸した場所に隣接する居室等に天幕を外した直後に労働者を立ち入らせる場合又は燻蒸中の場所に隣接する居室等に労働者を立ち入らせる場合には、当該場所又は居室等における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度を測定すること。この場合において、当該居室等に係る測定は、当該居室等の外から行うこと。

十一 本船燻蒸作業にあつては、次に定めるところによること。

イオー（略）

ハ 燻蒸した船倉若しくは当該燻蒸した船倉に隣接する居室等にビニルシート等を外した後初めて労働者を立ち入らせる場合又は燻蒸中の船倉に隣接する居室等に労働者を立ち入らせる場合には、当該船倉又は居室等における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度を測定すること。この場合において、当該居室等に係る測定は、労働者に送気マスク、空気呼吸器又は隔離式防毒マスクを使用させると

きのほか、当該居室等の外から行うこと。

十二 第七号二、第十号へ又は前号八の規定による測定の結果、当該測定に係る場所における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度が、次の表の上欄に掲げる物に応じ、それぞれ同表の下欄に掲げる値を超えるときは、当該場所に労働者を立ち入らせないこと。ただし、シアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度を当該値以下とすることが著しく困難な場合であつて当該場所の排気を行う場合において、労働者に送気マスク、空気呼吸器又は隔離式防毒マスクを使用させ、かつ、監視人を置いたときは、当該労働者を、当該場所に立ち入らせることができる。

物	値
シアン化水素	3 ミリグラム又は3 立方センチメートル
臭化メチル	4 ミリグラム又は1 立方センチメートル
ホルムアルデヒド	0.1 ミリグラム又は0.1 立方センチメートル
備考	この表の値は、温度二十五度、一気圧の空気一立方メートル当たりにおける当該物の重量又は容積を示す。

2 事業者は、倉庫、コンテナ、船倉等の臭化メチル等を用いて燻蒸した場所若しくは当該場所に隣接する居室等又は燻蒸中の場所に隣接する居室等において燻蒸作業以外の作業に労働者を従事させようとするときは、次に定めるところによらなければならない。ただし、労働者が臭化メチル等により汚染されるおそれのないことが明らかとなるときは、この限りでない。

一 倉庫、コンテナ、船倉等の燻蒸した場所若しくは当該場所に隣接する居室等又は燻蒸中の場所に隣接する居室等における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度を測定すること。

二 前号の規定による測定の結果、当該測定に係る場所における空気中のシアン化水素、臭化メチル又はホルムアルデヒドの濃度が前項第十二号の表の上欄に掲げる物に応じ、それぞれ同表の下欄に掲げる値を超えるときは、当該場所に労働者を立ち入らせないこと。

（健康診断の実施）

第三十九条 事業者は、令第二十二条第一項第三号の業務（石綿等の取扱い又は試験研究のための製造に伴い石綿の粉じんを発散する場所における業務を除く。）に常時従事する労働者に対し、別表第三の上欄に掲げる業務の区分に応じ、雇入れ又は当該業務への配置替えの際及びその後同表の中欄に掲げる期間以内ごとに一回、定期に、同表の下欄に掲げる項目について医師による健康診断を行わなければならない。

2 事業者は、令第二十二条第二項の業務（石綿等の製造又は取扱いに伴い石綿の粉じんを発散する場所における業務を除く。）に常時従事させたことのある労働者で、現に使用しているものに対し、別表第三の上欄に掲げる業務のうち労働者が常時従事した同項の業務の区分に応じ、同表の中欄

に掲げる期間以内ごとに一回、定期に、同表の下欄に掲げる項目について医師による健康診断を行わなければならない。

3 事業者は、前二項の健康診断(シアン化カリウム(これをその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。)、シアン化水素(これをその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。))及びシアン化ナトリウム(これをその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。))を製造し、又は取り扱う業務に従事する労働者に対し行われた第一項の健康診断を除く。)の結果、他覚症状が認められる者、自覚症状を訴える者その他異常の疑いがある者で、医師が必要と認めるものについては、別表第四の上欄に掲げる業務の区分に応じ、それぞれ同表の下欄に掲げる項目について医師による健康診断を行わなければならない。

4 令第二十二條第二項第二十四号の厚生労働省令で定める物は、別表第五に掲げる物とする。

(健康診断の結果の記録)

第四十條 事業者は、前条第一項から第三項までの健康診断(法第六十六條第五項ただし書の場合において当該労働者が受けた健康診断を含む。次条において「特定化学物質健康診断」という。)の結果に基づき、特定化学物質健康診断個人票(様式第二号)を作成し、これを五年間保存しなければならない。

2 事業者は、特定化学物質健康診断個人票のうち、特別管理物質を製造し、又は取り扱う業務(クロム酸等を取り扱う業務にあつては、クロム酸等を鉱石から製造する事業場においてクロム酸等を取り扱う業務に限る。)に常時従事し、又は従事した労働者に係る特定化学物質健康診断個人票については、これを三十年間保存するものとする。

(健康診断結果報告)

第四十一條 事業者は、第三十九條第一項から第三項までの健康診断(定期のものに限る。)を行つたときは、遅滞なく、特定化学物質健康診断結果報告書(様式第三号)を所轄労働基準監督署長に提出しなければならない。

(緊急診断)

第四十二條 事業者は、特定化学物質が漏えいした場合において、労働者が当該特定化学物質により汚染され、又は当該特定化学物質を吸入したときは、遅滞なく、当該労働者に医師による診察又は処置を受けさせなければならない。

(呼吸用保護具)

第四十三條 事業者は、特定化学物質を製造し、又は取り扱う作業場には、当該物質のガス、蒸気又は粉じんを吸入することによる労働者の健康障害を予防するため必要な呼吸用保護具を備えなければならない。

第五十三條 特別管理物質を製造し、又は取り扱う事業者は、事業を廃止しようとするときは、特別管理物質等関係記録等報告書(様式第十一号)に次の記録及び特定化学物質健

康診断個人票又はこれらの写しを添えて、所轄労働基準監督署長に提出するものとする。

- 一 第三十六條第三項の測定記録
- 二 第三十八條の四の作業記録
- 三 第四十條第二項の特定化学物質健康診断個人票

別表第一 (第二條、第五條、第三十六條、第三十八條の三関係)

- 一～二十三 (略)
- 二十三の二 ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。以下同じ。)を含有する製剤その他の物。ただし、ニッケル化合物の含有量が重量の五パーセント以下のものを除く。
- 二十四～二十七 (略)
- 二十七の二 砒素又はその化合物(アルシン及び砒化ガリウムを除く。以下同じ。)を含有する製剤その他の物。ただし、砒素又はその化合物の含有量が重量の五パーセント以下のものを除く。

二十八～三十六 (略)

別表第三 (第三十九條関係)

業務	業務	値
(一)～(二十三) (略)		
(二十四)	ニッケル化合物(これをその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。)を製造し、又は取り扱う業務	六月 一 業務の経歴の調査 二 作業条件の簡易な調査 三 ニッケル化合物による皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 四 皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の有無の検査 五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
(二十五)～(二十七) (略)		
(二十八)	砒素又はその化合物(これらの物をその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。)を製造し、又は取り扱う業務	六月 一 業務の経歴の調査 二 作業条件の簡易な調査 三 砒素又はその化合物による鼻粘膜の異常、呼吸器症状、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 四 せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査 五 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿孔等の鼻腔の所見の有無の検査 六 皮膚炎、色素沈着、色素脱失、角化等の皮膚所見の有無の検査 七 令第二十三條第五号の業務に五年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査
(二十九)～(三十七) (略)		

別表第四 (第三十九條関係)

業務	業務	値
(一)～(二十三) (略)		
(二十四)	ニッケル化合物(これをその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。)を製造し、又は取り扱う業務	一 作業条件の調査 二 医師が必要と認める場合は、尿中のニッケルの量の測定、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰の細胞診、皮膚貼布試験、皮膚の病理学的検査、血液免疫学的検査、腎尿管機能検査又は鼻腔の耳鼻科学的検査
(二十五)～(二十七) (略)		
(二十八)	砒素又はその化合物(これらの物をその重量の五パーセントを超えて含有する製剤その他の物を含む。)を製造し、又は取り扱う業務	一 作業条件の調査 二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、尿中の砒素化合物(砒酸、亜砒酸及びメチルアルソン酸に限る。)の量の測定、肝機能検査、赤血球系の血液検査、喀痰の細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査
(二十九)～(三十七) (略)		

別表第五 (第三十九條関係)

- 一～八 (略)
- 九 ニッケル化合物を含有する製剤その他の物。ただし、ニッケル化合物の含有量が重量の五パーセント以下のものを除く。
- 十・十一 (略)
- 十二 砒素又はその化合物を含有する製剤その他の物。ただし、砒素又はその化合物の含有量が重量の五パーセント以下のものを除く。
- 十三～十五 (略)

[作業環境測定法施行規則\(昭和五十年労働省令第二十号\)](#)
(抄)

(作業環境測定の実施)

第三條 事業者は、労働安全衛生法(昭和四十七年法律第五十七号)第六十五條第一項の規定により、法第二條第三号に規定する指定作業場(以下「指定作業場」という。)について同条第二号に規定する作業環境測定(以下「作業環境測定」という。)を行うときは、次に定めるところによらなければならない。

- 一 簡易測定機器以外の機器を用いて行う分析(解析を含む。以下同じ。))は、当該指定作業場の属する別表に掲げる作業場の種類について登録を受けている法第二條第五号に規定する第一種作業環境測定士(以下「第一種作業環境測定士」という。)に実施させること。
- 二 (略)

2 事業者は、法第三条第一項の規定による作業環境測定を行うことができないときは、次に定めるところにより、当該作業環境測定を委託しなければならない。

- 一 簡易測定機器以外の機器を用いて行う分析は、当該指定作業場の属する別表に掲げる作業場の種類について登録を受けている法第二条第七号 に規定する作業環境測定機関(以下「作業環境測定機関」という。)又は当該指定作業場の属する別表に掲げる作業場の種類について指定を受けている法第三条第二項 ただし書の厚生労働大臣が指定する機関(以下「指定測定機関」という。)に委託すること。
- 二 (略)

(作業環境測定の実施)

第六十一条 作業環境測定機関は、第三条第二項の規定により事業者の委託を受けて作業環境測定を行うときは、次に定めるところによらなければならない。

- 一 簡易測定機器以外の機器を用いて行う分析は、当該事業者の指定作業場の属する別表に掲げる作業場の種類について登録を受けている第一種作業環境測定士に実施させること。
- 二 (略)

別表 作業場の種類 (第三条 第五条、第六条、第十六条、第十七条、第五十一条の八、第五十二条、第五十四条、第五十九条、第六十一条関係)

- 一～三 (略)
- 四 労働安全衛生法施行令別表第三第一号6に掲げる物若しくは同号8に掲げる物で同号6に係るもの若しくは同表第二号10、11、13、21、22、23の2、27の2若しくは33に掲げる物若しくは特定化学物質障害予防規則(昭和四十七年労働省令第三十九号)別表第一第十号、第十一号、第十三号、第二十一号、第二十二号、第二十三号の二、第二十七号の二若しくは第三十三号に掲げる物を製造し、若しくは取り扱う屋内作業場又は労働安全衛生法施行令別表第四第一号から第八号まで、第十号若しくは第十六号に掲げる鉛業務(遠隔操作によつて行う隔離室におけるものを除く。)を行う屋内作業場
- 五 (略)

特定化学物質障害予防規則の想定に基づく厚生労働大臣が定める性能(昭和五十年労働省告示第七十五号)(抄)

特定化学物質障害予防規則第七条第一項第五号(第三十八条の十六第二項、第三十八条の十七第二項及び第三十八条の十八第二項において準用する場合を含む。)及び第五十条第一項第七号へ(第五十条の二第二項において準用する場合を含む。)の厚生労働大臣が定める性能を次のとおりとする。

- 一 労働安全衛生法施行令(昭和四十七年政令第三百十八号。以下「令」という。)別表第三第一号3若しくは6に掲げる物若しくは同号8に掲げる物で同号3若しくは6に係る

もの又は同表第二号1から7まで、9から11まで、13から18まで、20から25まで、27から28まで、30から31の2まで若しくは33から36までに掲げる物若しくは特定化学物質障害予防規則別表第一第一号から第七号まで、第九号から第十一号まで、第十三号から第十八号まで、第二十号から第二十五号まで、第二十七号から第二十八号まで、第三十号から第三十一号の二まで若しくは第三十三号から第三十六号までに掲げる物のガス、蒸気又は粉じんが発散する作業場に設ける局所排気装置にあつては、そのフードの外側における令別表第三第一号3若しくは6に掲げる物又は同表第二号1から7まで、9から11まで、13から18まで、20から25まで、27から28まで、30から31の2まで若しくは33から36までに掲げる物の濃度が、次の表の上欄に掲げる物の種類に応じ、それぞれ同表の下欄に定める値を超えないものとする。

物の種類	値
(略)	
ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)	ニッケルとして0.1ミリグラム
(略)	
砒(ひ)素及びその化合物(アルシン及び砒(ひ)化ガリウムを除く。)	砒(ひ)素として0.003ミリグラム
(略)	
備考 この表の値は、温度二十五度、一気圧の空気一立方メートル当たり占有する当該物の重量又は容積を示す。	

二 (略)

特定化学物質障害予防規則第八条第一項の厚生労働大臣が定める要件(平成十五年厚生労働省告示第三百七十八号)(抄)

特定化学物質障害予防規則(以下「特化則」という。)第八条第一項の厚生労働大臣が定める要件は、次のとおりとする。

- 一 特化則第三条、第四条第三項又は第五条第一項の規定により設ける局所排気装置(同令第三条第一項ただし書の局所排気装置を含む。)にあつては、次に定めるところによること。
- イ 特定化学物質障害予防規則の規定に基づく厚生労働大臣が定める性能(昭和五十年労働省告示第七十五号。以下「性能告示」という。)第一号に規定する局所排気装置にあつては、そのフードの外側における労働安全衛生法施行令(昭和四十七年政令第三百十八号)別表第三第一号3若しくは6に掲げる物又は同表第二号1から7まで、9から11まで、13から18まで、20から25まで、27から28まで、30から31の2まで若しくは33から36までに掲げる物の濃度が、性能告示第一号の表の上欄に掲げる物の種類に応じ、それぞれ同表の下欄に定める値を常態として超えないように稼働させること。

ロ (略)
二 (略)

作業環境測定基準(昭和五十一年労働省告示第四十六号)(抄)

(特定化学物質の濃度の測定)
第十条 令第二十一条第七号に掲げる作業場(石綿等(令第六条第二十三号に規定する石綿等をいう。以下同じ。)を取り扱い、又は試験研究のため製造する屋内作業場を除く。)における空気中の令別表第三第一号1から7までに掲げる物又は同表第二号1から36までに掲げる物の濃度の測定は、別表第一の上欄に掲げる物の種類に応じて、それぞれ同表の中欄に掲げる試料採取方法又はこれと同等以上の性能を有する試料採取方法及び同表の下欄に掲げる分析方法又はこれと同等以上の性能を有する分析方法によらなければならない。
2～5 (略)

別表第一(第十条関係)

物の種類	試料採取方法	分析方法
(略)		
ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)	ろ過捕集方法	原子吸光分析方法
(略)		
砒(ひ)素及びその化合物(アルシン及び砒(ひ)化ガリウムを除く。)	ろ過捕集方法	吸光光度分析方法又は原子吸光分析方法
(略)		

作業環境評価基準(昭和六十三年労働省告示第七十九号)(抄)

(測定結果の評価)
第二条 労働安全衛生法第六十五条の二第一項の作業環境測定の結果の評価は、単位作業場所(作業環境測定基準(昭和五十一年労働省告示第四十六号)第二条第一項第一号に規定する単位作業場所をいう。以下同じ。)ごとに、次の各号に掲げる場合に応じ、それぞれ当該各号の表の下欄に掲げるところにより、第一管理区分から第三管理区分までに区分することにより行うものとする。
一 A測定(作業環境測定基準第二条第一項第一号から第二号までの規定により行う測定(作業環境測定基準第十条第四項、第十条の二第二項、第十一条第二項及び第十三条第四項において準用する場合を含む。)をいう。以下同じ。)のみを行った場合

管理区分	評価値と測定対象物に係る別表に掲げる管理濃度との比較の結果
第一管理区分	第一評価値が管理濃度に満たない場合
第二管理区分	第一評価値が管理濃度以上であり、かつ、第二評価値が管理濃度以下である場合
第三管理区分	第二評価値が管理濃度を超える場合

二 A測定及びB測定(作業環境測定基準第二条第一項第二号の二の規定により行う測定(作業環境測定基準第十

条第四項、第十条の二第二項、第十一条第二項及び第十三条第四項において準用する場合を含む。)をいう。以下同じ。)を行った場合

管理区分	評価値又はB測定の測定値と測定対象物に係る別表に掲げる管理濃度との比較の結果
第一管理区分	第一評価値及びB測定の測定値(二以上の測定点においてB測定を実施した場合には、そのうちの最大値。以下同じ。)が管理濃度に満たない場合
第二管理区分	第二評価値が管理濃度以下であり、かつ、B測定の測定値が管理濃度の1.5倍以下である場合(第一管理区分に該当する場合を除く。)
第三管理区分	第二評価値が管理濃度を超える場合又はB測定の測定値が管理濃度の1.5倍を超える場合

2～4 (略)

(評価値の計算)

第三条 前条第一項の第一評価値及び第二評価値は、次の式により計算するものとする。

$$\log EA1 = \log MI + 1.645 (\log^2 I + 0.084)$$

$$\log EA2 = \log MI + 1.151 (\log^2 I + 0.084)$$

(これらの式において、EA1、M1、I及びEA2は、それぞれ次の値を表すものとする。)

- EA1 第一評価値
- M1 A測定の測定値の幾何平均値
- 1 A測定の測定値の幾何標準偏差
- EA2 第二評価値

別表(第二条関係)

物の種類	管理濃度
一～二十一 (略)	
二十一の二 ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)	ニッケルとして0.1mg/m ³
二十二～二十四 (略)	
二十四の二 砒(ひ)素及びその化合物(アルシン及び砒(ひ)化ガリウムを除く。)	砒(ひ)素として0.003mg/m ³
二十五～八十一 (略)	
備考 この表の下欄の値は、温度二十五度、一気圧の空気における濃度を示す。	

以上の内容(p～p)に関する問い合わせは、都道府県労働局または労働基準監督署で受け付ける事とされている。

また、<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei20/index.html> では、改正内容等の詳細について順次掲載していく予定との事である。

付録D

厚生労働省労働基準局長、基発1126001号「労働安全衛生法施行例等の一部を改正する政令及び労働安全衛生規則等の一部を改正する省令の施行について」(平成20年11月26日)より、第3細部事項全文転載

第3細部事項

1 改正政令関係

(1) 施行令第6条関係

ア 金属ニッケル(ニッケル合金を含む。)を溶接し、又は溶断する作業、研磨材を用いて研磨し、又は切断する作業等において、ヒューム等(主成分がニッケル化合物の一種である酸化ニッケルであるものをいう。以下同じ。)が発生する場合であっても、これらの作業は特定化学物質を製造し、又は取り扱う作業に該当しないが、発生したヒューム等を清掃する作業等については、特定化学物質を取り扱う作業に該当すること。また、これについては(3)においても同様であること。

イ 労働者がニッケル化合物等又は砒素等のガス、蒸気、粉じん等にはばく露するおそれがない作業は、特定化学物質を製造し、又は取り扱う作業に該当しないこと。

(2) 施行令第18条及び第18条の2関係

ア 特定化学物質の第二類物質であるニッケルカルボニルは、化学的にはニッケル化合物の一種であるが、性状や有害性が他のニッケル化合物と大きく異なることから、今般の改正により特定化学物質とされた「ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)」とは別に規定することとしたものであること。

イ ニッケル化合物であって、ニッケルカルボニル以外のものについては、平成19年度に実施したリスク評価において、「粉状の物」の製造・取扱い業務のみにおいて労働者に高濃度ばく露が認められたことから、「粉状の物」に限って表示のほか、必要な規制の強化を行うものであること。

ウ 「粉状の物」とは、流体力学的粒子径が0.1mm以下の粒子をいうこと。したがって、これより大きなニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く。)の粒子、塊又は液体の状態の物については、化学的にはニッケル化合物に該当したとしても、表示をしなければならない物である「ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)」には該当しないこと。ただし、ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く。)を含有する液体を乾燥させて粉状のニッケル化合物を生じさせた場合には、その粒子径及び含有量が上記の条件を満たせば、該当するものであること。ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く。)の大きな粒子又は塊を粉砕した場合も同様であること。

なお、「粉状の物」の定義は、国際標準化機構(ISO)、欧州連合(EU)及び米国産業衛生専門家会議(ACGIH)において定義されている「インハラブル粒子」に対応するものであること。

エ 今般の改正により表示をしなければならない物となる「ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)」と、通知の対象物である「ニッケル化合物」とでは、対象範囲が異なるので留意すること。

このため、ニッケル化合物又はこれをその重量の0.1%以上含有する製剤その他の物に関する通知を行う際には、今後、形状に関係なく全ての種類のニッケル化合物について化合物ごとの含有量を記載しなければならないが、その際、粉状のニッケル化合物の含有量を併記することが望ましいこと。

オ 表示及び通知については、「主として一般消費者の生活の用に供される製品」は対象外とされており、その解釈として、平成12年3月24日付け基発第162号「労働安全衛生法及び作業環境測定法の一部を改正する法律の施行について」により、「労働者による取扱いの過程において固体以外の状態にならず、かつ、粉状又は粒状にならない製品」も含まれることが示されているところ、このような製品の例として、砒素若しくはその化合物又はこれらをその重量の0.1%以上含有する製剤その他の物を含有する半導体、半導体基板等が挙げられること。

カ 表示及び通知において、鉱石等の天然物等、これらに含まれるニッケル化合物や砒素化合物の種類や含有量がロットや採掘場所によって異なるものや、これらの化合物の種類や含有量を調査・分析することが著しく困難なものに限り、ニッケル又は砒素として含有量を算定し、その結果を含有量として記載して差し支えないこと。

なお、ニッケル化合物又は砒素化合物を含有する製剤その他の物に係る関係法令の規定の適用の有無についても当該算定方法による結果により判断して差し支えないこと。

キ 表示において、ニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)を含有する製剤その他の物のニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。)の含有量を記載するためには、粒度分布を調べ、流体力学的粒子径が0.1mm以下の物の重量比率を把握する必要があるが、これが困難な場合には、粒子径に関係なく粉状のニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く。)の含有量を記載すること。

ク 金属ニッケルは、今般の改正前から通知の対象物となっており、従前のとおりであること。

(3) 施行令第22条及び第23条関係

ア 施行令第22条第1項の「石綿等の取扱い若しくは試験研究のための製造に伴い石綿の粉じんを発生する場所における業務」、同条第2項の「石綿等の製造若しくは取扱いに伴い石綿の粉じんを発生する場所における業務」及び第23条第11号の「石綿等の製造又は取扱いに伴い石綿の粉じんを発生する場所における業務」とは、石綿等の製造(施行令第22条第1項の場合にあつては、試験研究のための製造に限る。以下アにおいて同じ。)又は取扱いが行われる作業場内における業務をいうものであること。ただし、石綿等の密閉等によ

石綿の粉じんが発生しないよう措置された場所における石綿の粉じんにはばく露するおそれがない業務は含まれないこと。

なお、じん肺法施行規則(昭和35年労働省令第6号。以下「じん肺則」という。)別表第24号に掲げる粉じん作業は、石綿等の製造又は取扱いに伴い石綿の粉じんを発生する場所における業務に含まれるものであること。

イ アルシン及び砒化ガリウムについては、施行令第22条第1項及び第2項の対象業務に係る物質ではないが、昭和34年5月14日付け基発第359号「特殊健康診断について」による健康診断の対象となっていることに留意すること。

(4) 施行令別表第3関係

今般の改正により特定化学物質の第二類物質とされたニッケル化合物は、表示しなければならない物として追加されたニッケル化合物と同様であり、(2)に留意すること。

(5) 改正政令附則第5条関係

改正政令附則第5条の「現に使用されているもの」とは、一部改正政令附則第2条の「現に使用されているもの」と同様であり、例えば機械に組み込まれているシール材等が該当するものであること。

(6) 改正政令附則第6条関係

改正政令による一部改正令の改正により、譲渡及び提供が禁止されることとなった製品については表示及び通知の義務がなくなるが、改正政令附則第5条により製造等の禁止の規定が適用されない物については、引き続き譲渡又は提供が行われることが想定されることから、引き続き、これを表示及び通知の対象としたものであること。

(7) 改正政令附則第7条関係

この政令の施行前にした行為等についての罰則の適用については、なお従前の例によるものとしたこと。

(8) その他

今般の改正にかかわらず、次の事項については、従来より措置が義務付けられていることに留意すること。

ア 今般の改正後も、ニッケル化合物並びに砒素及びその化合物のうち、特定化学物質とされなかったものについては、平成19年度に実施した化学物質のリスク評価において労働者への高濃度ばく露が認められなかった物であるが、いずれも有害性の高い物質であるため、安衛則第576条、第577条、第593条、第594条等に基づく措置を講じる必要があること。

イ 金属ニッケルについては、人に対する発がん性の評価は低いですが、皮膚感作性や呼吸器感作性を有する物質であるため、安衛則第576条、第577条、第593条、第594条等に基づく措置を講じる必要があること。

ウ ニッケル化合物又は砒素若しくは砒素化合物(アルシン及び砒化ガリウムを除く。以下同じ。)を含有する鉱石等を取り扱う作業については、鉱石等の当該物質の含有量に関係なく、じん肺法(昭和35年法律第30号。以下「じん肺法」という。)

第2条第1項第3号に規定する粉じん作業に該当する場合は同法の規制の対象となり、また、粉じん障害防止規則(昭和54年労働省令第18号。以下「粉じん則」という。)第2条第1項第1号に規定する粉じん作業に該当する場合には同令の規制の対象となることに留意すること。

エ 金属ニッケル(ニッケル合金を含む。)を溶接し、又は溶断する作業、研磨材を用いて研磨し、又は切断する作業等に伴いヒューム等が発生する場合において、当該作業がじん肺法第2条第1項第3号に規定する粉じん作業に該当するときは同法の規制の対象となり、また、粉じん則第2条第1項第1号に規定する粉じん作業に該当する場合には同令の規制の対象となることに留意すること。

2 改正省令関係

(1) 安衛則の一部改正関係

ア 安衛則第53条関係

周辺業務に従事した者については、作業状況によりばく露濃度が異なること等により当該業務の従事期間のみをもって交付することは困難であることから、石綿にはばく露したことを示す客観的な指標である「両肺野に石綿による不整形陰影があり、又は石綿による胸膜肥厚があること」を健康管理手帳の交付要件としたこと。

また、平成11年12月1日付け基発第682号「「健康管理手帳交付等関係事務取扱要領」の策定について」は、所要の改正を行うこととしており、別途通達する。

(2) 特化則の一部改正関係

ア 特化則第2条関係

今般の改正によりニッケル化合物(ニッケルカルボニルを除く。)であつて、粉状の物が管理第二類物質とされたが、「粉状の物」の定義については、1の(2)のウと同様であること。

イ 特化則第5条第1項関係

ニッケル化合物等及び砒素等に係る特化則第5条第1項ただし書にいう「設置が著しく困難なとき」に該当するものとして次のような例があること。

(ア) ニッケル化合物又は砒素化合物を含有する鉱石等から金属を製錬する事業場において、コンベヤーにより当該鉱石等を運搬する場合

(イ) ニッケル化合物又は砒素化合物を含有する鉱石等から金属を製錬する事業場において、当該鉱石等を貯蔵する倉庫内でショベルローダー等により当該鉱石等を運搬する場合

ウ 特化則第5条、第7条、第8条、第36条及び第36条の2関係

(ア) ニッケル化合物等又は砒素等のガス、蒸気又は粉じんが発生する屋内作業場については、特化則第5条に基づき発散抑制措置を講じなければならないが、同条第1項に基づき設置された局所排気装置又はプッシュプル型換気装置については、特化則第7条及び第8条に規定する要件を満たさなければならないこと。

(イ) ニッケル化合物等及び砒素等に係る局所排気装置の

要件、作業環境測定の方法及び測定結果の評価方法については、改正省令の施行の日までに、特定化学物質障害予防規則の規定に基づく厚生労働大臣が定める性能(昭和50年労働省告示第75号)、作業環境測定基準(昭和51年労働省告示第46号)及び作業環境評価基準(昭和63年労働省告示第79号)を改正し、公示する予定であること。

エ 特化則第38条の14関係

(ア) 改正省令による改正前の特化則における燻蒸作業に係る措置の規定は、植物検疫等におけるシアン化水素等(シアン化水素及びこれをその重量の1%を超えて含有する製剤その他の物をいう。)又は臭化メチル等(臭化メチル及びこれをその重量の1%を超えて含有する製剤その他の物をいう。)を用いた燻蒸作業を適切に行わせるために設けられたものであるが、動物検疫における燻蒸作業や、医療機関、試験研究機関等での燻蒸作業において、ホルムアルデヒド等が使用されていることにかんがみ、燻蒸作業に係る措置の規制対象にホルムアルデヒド等を追加したものであること。

また、特化則第38条の14の燻蒸作業には、ホルムアルデヒド等のガスによる消毒作業や滅菌作業が含まれ、そのような作業については原則として同条の規定が適用されるが、屋内に労働者が立ち入ることが想定されない小型の消毒設備又は滅菌設備を設置して行う消毒作業や滅菌作業については、同条の規定は適用されず、同令第5条の規定が適用されること。

なお、平成20年2月29日付け基発第0229001号「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令及び特定化学物質障害予防規則等の一部を改正する省令等の施行について」の第2の1の(1)により、ホルムアルデヒド等を用いて行う燻蒸の作業又はガス滅菌の作業において、労働者が燻蒸する場所又は滅菌設備の内部に立ち入る必要がある場合の特化則第5条の適用について示しているところであるが、今般の特化則の改正により、このような場合については、同令第5条は適用されず、同令第38条の14が適用されること。

(イ) ホルムアルデヒド等による燻蒸後の場所に労働者を立ち入らせる場合の空気中のホルムアルデヒドの濃度の測定については、検知管法又はこれと同等以上の性能を有する方法により実施しなければならないこと。

(ウ) 改正省令による改正前の特化則第38条の14第1項第12号においては、濃度基準値を超える燻蒸後の場所への労働者の立入りを禁止してきたが、排気を行うための一時的な立入りについては例外的に認めることとし、立入りの際の条件を定めたこと。

なお、排気を行うための一時的な立入りとは、当該場所に移動式の排気装置等を運び込んで排気することをいうこと。

(エ) 医療機関、試験研究施設等におけるホルムアルデヒド等を用いた燻蒸作業は、一般的には、特化則第38条の14の規定のうち、燻蒸作業に共通の規定(同条第1項第1号から第6号まで及び第2項)が適用されるものと考えられるが、当該ホルムアルデヒド等を用いた燻蒸作業が同条第1項第7号から第11号までに規定する燻蒸作業に該当する場合

には、これらの規定(同項第7号、第10号又は第11号に規定する燻蒸作業の場合には、同項第12号も含む。)についても適用されるものであること。

オ 特化則別表第1関係

鉱石中には、砒素及びその化合物が不純物として微量含まれているが、多くの場合は鉱石の重量の1%以下であり、新特化則別表第1に規定する砒素又はその化合物を含有する製剤その他の物に係る裾切値が先低いため、その場合当該鉱石は特定化学物質ではないが、当該鉱石を金属へ製錬していく過程における砒素又はその化合物の除去、除去された砒素又はその化合物を三酸化砒素等の原料として使用し、又は不要物として廃棄される過程等において鉱石中の砒素及びその化合物の含有量が当該鉱石の重量の1%を超えることとなったときは、特定化学物質に該当すること。

カ 特化則別表第3及び別表第4関係

(ア) ニッケル化合物等に係る特殊健康診断の項目についてニッケル化合物は、肺がん及び鼻腔がんの発がん性、鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成等の耳鼻科的疾患、アレルギー性皮膚炎、喘息等を引き起こす感受性、腎毒性等の報告があり、特殊健康診断の項目の趣旨等については次のとおりであること。

a 「作業条件の簡易な調査」は、労働者の当該物質へのばく露状況の概要を把握するため、前回の特殊健康診断以降の作業条件の変化、環境中のニッケル化合物の濃度に関する情報、作業時間、ばく露の頻度、ニッケル化合物のガス、蒸気、粉じん等の発生源からの距離、呼吸用保護具の使用状況等について、医師が主に当該労働者から聴取することにより調査するものであること。このうち、環境中の濃度に関する情報の収集については、当該労働者から聴取する方法のほか、衛生管理者等からあらかじめ聴取する方法があること。

b 「皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状」は、ニッケル化合物により生じる皮膚のかゆみ、湿疹、喘鳴等の症状をいうこと。

c 「皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査」は、ニッケル化合物により生じる皮膚症状を考慮したものであり、主に視診により検査するものであること。

d 「作業条件の調査」は、労働者の当該物質へのばく露状況の詳細について、当該労働者及び衛生管理者、作業主任者等の関係者から聴取することにより調査するものであること。

e 「尿中のニッケルの量の測定」は、当該労働者のばく露レベルを評価するためのものであること。

f 「胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査」及び「喀痰の細胞診」は、肺がんを考慮した検査であること。

なお、「特殊なエックス線撮影による検査」とは、CT(コンピューター断層撮影)による検査等をいうこと。

g 「皮膚貼布試験」、「皮膚の病理学的検査」及び「血液免疫学的検査」は、感受性皮膚炎を考慮した検査であること。

h 「腎尿細管機能検査」は、腎毒性を考慮したものであり、尿中の2-マイクログロブリンの検査によるものであること。

i 「鼻腔の耳鼻科学的検査」は、鼻腔がん並びに鼻腔内炎症及び鼻中隔欠損を考慮したものであり、鼻腔の視診により検査するものであること。

(イ) 砒素等に係る特殊健康診断の項目について

砒素及びその化合物については、その代謝経路を考慮すると慢性毒性は三酸化砒素と同様と考えてよいため、砒素等に係る特殊健康診断の項目については、原則として改正省令による改正前の特化則における三酸化砒素等に係る特殊健康診断の項目と同様としつつ、一部の項目については見直しを行い、定めたものであること。その趣旨等は次のとおりであること。

a 「作業条件の簡易な調査」及び「作業条件の調査」については、ニッケル化合物等に係る特殊健康診断の項目と同様であること。

b 肝機能障害を考慮した検査については、改正省令による改正前の特化則における三酸化砒素等に係る特殊健康診断の項目であった「尿中のウロビリノーゲンの検査」は行わず、二次健康診断(特化則第39条第3項の医師が必要と認める者について行う健康診断をいう。)の「肝機能検査」で対応することとしたこと。

c 「尿中の砒素化合物(砒酸、亜砒酸及びメチルアルソニ酸に限る。)の量の測定」は、食事由来の砒素化合物による影響を排除するため、測定の対象を砒酸、亜砒酸及びメチルアルソニ酸に限定するとともに、改正省令による改正前の特化則における三酸化砒素等に係る特殊健康診断の項目であった「毛髪中の砒素の量の測定」は行わないものとしたこと。

なお、測定に当たっては、尿中の砒酸、亜砒酸及びメチルアルソニ酸の合計の量を測定すれば足りるものであること。

(3) 石綿則の一部改正関係

ア 石綿則第35条関係

周辺作業従事者については、当該周辺作業従事者が従事する周辺作業と当該周辺作業従事者の石綿のばく露量は直接関係がないため、当該周辺作業の概要については記録を要しないこととしたこと。

イ 石綿則第40条関係

特殊健康診断の対象者は、石綿則第15条(石綿則制定前においては、特化則第24条)により関係者以外の立入禁止措置を講ずべき作業場における作業(石綿等の密閉等により石綿の粉じんが発散しないよう措置された場所における石綿の粉じんにばく露するおそれがない作業を除く。)に常時従事し、又は常時従事していたものであること。

なお、特殊健康診断の対象者の選定に当たっては、必要に応じ、当時の作業施設の見取り図(作業環境測定の記録等を含む。)、本人及び同僚等からの聞き取り調査、人事記録、じん肺健康診断の対象者であったこと等を踏まえて判断すべきものであること。

ウ 石綿則様式第3号関係

石綿健康診断結果報告書の裏面の別表の石綿業務の内容について、「石綿(これをその重量の0.1%を超えて含有する製剤その他の物を含む。))の製造又は取扱いに伴い石綿の粉じんを発散する場所における業務(コード01、02、10に掲げる業務を除く。)」を追加したこと。

ニッケル協会 東京事務所

〒105-8716 東京都港区新橋5丁目11-3
新橋住友ビル1F
Tel: 03-3436-7953 Fax: 03-3436-2132
URL: <http://www.nickel-japan.com/>