

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.69

ニッケル

Nickel

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-231

CAS 登録番号：7440-02-0

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 化学式	1
1.6 原子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	4
4.3 排出源情報	5
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	5
4.3.2 その他の排出源.....	6
4.4 環境媒体別排出量の推定	7
4.5 排出シナリオ.....	8
5. 環境中運命	8
5.1 土壌中での動態.....	8
5.2 大気中での動態.....	9
5.3 水中での動態.....	9
5.4 環境中での変換及び分解.....	10
5.5 下水処理及び浄水処理による除去	10
5.6 生物濃縮性	10
6. 環境中の生物への影響.....	11
6.1 水生生物に対する影響.....	11

6.1.1	微生物に対する毒性	11
6.1.2	藻類に対する毒性	11
6.1.3	無脊椎動物に対する毒性	11
6.1.4	魚類に対する毒性	11
6.1.5	その他の水生生物に対する毒性	11
6.2	陸生生物に対する影響	11
6.2.1	微生物に対する毒性	11
6.2.2	植物に対する毒性	11
6.2.3	動物に対する毒性	11
6.3	環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7.	ヒト健康への影響.....	12
7.1	生体内運命	12
7.2	疫学調査及び事例.....	13
7.3	実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1	急性毒性.....	15
7.3.2	刺激性及び腐食性.....	15
7.3.3	感作性	15
7.3.4	反復投与毒性.....	15
7.3.5	生殖・発生毒性.....	18
7.3.6	遺伝毒性.....	18
7.3.7	発がん性.....	19
7.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	25
文 献	26
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧	35
有害性評価書外部レビュー一覧	35

1. 化学物質の同定情報

ニッケルは周期律表 10 族に属する遷移金属であり、1751 年にスウェーデンの科学者クローンステット (F.Cronstedt) が鉱石から単離した。ニッケルという名称はドイツ語の Kupfernickel (悪魔の銅) に由来する (内藤・横手, 2000)。

金属ニッケル及びニッケル化合物は、化学物質排出把握管理促進法では「ニッケル」(政令号番号 1-231) と「ニッケル化合物」(政令号番号 1-232) に分けて指定されているため、本評価書では、金属状態のニッケルについて採り上げる。

1.1 物質名	: ニッケル
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	: —
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	: 1-231
1.4 CAS登録番号	: 7440-02-0
1.5 化学式	: Ni
1.6 原子量	: 58.69

2. 一般情報

2.1 別名

特になし

2.2 純度

99.0%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

コバルト、酸化ニッケル (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

労働基準法：がん原性化学物質 (ニッケルの製錬又は精錬を行う工程における業務による
肺がん又は上気道のがん)

労働安全衛生法：名称等を通知すべき危険物及び有害物 (ニッケル及びその化合物)

船舶安全法：自然発火性物質 (ニッケルを含む金属触媒)

航空法：自然発火性物質 (ニッケルを含む金属触媒)

港則法：自然発火性物質 (ニッケルを含む金属触媒)

3. 物理化学的性状

外 観:	銀色固体	(IPCS,2003)
結 晶 系:	面心立方晶系	(Merck,2001)
融 点:	1,455℃	(IPCS,2003)
沸 点:	2,730℃	(IPCS,2003)
比 重:	8.908	(Merck,2001)
吸 脱 着 性:	データなし	
溶 解 性:	水:不溶	(IPCS,2003)
	希硝酸、塩酸、硫酸:可溶	(Merck,2001)
	濃硝酸:不溶	(理化学辞典:久保ら,1987)
	アルカリ性水溶液:不溶	(理化学辞典:久保ら,1987)
換 算 係 数:	該当せず	
そ の 他:	モース硬度:3.8、強磁性体	(Merck,2001)

4. 発生源情報

この章では金属状態のニッケル（以下「金属ニッケル」という）及びニッケル化合物の発生源情報について整理するが、発生源から環境中へ排出されるニッケルの化学形態について不明である場合がほとんどであり、不明な場合は金属ニッケル及びニッケル化合物の総称として「ニッケル」と記す。

4.1 製造・輸入量等

我が国におけるニッケルの精錬プロセスを図 4-1 に示す（金属時評, 2002）。ニッケル鉱石（硫化鉱、酸化鉱）及びニッケル含有率を 75%程度まで高めたニッケルマットを全量輸入し、それらを精錬することにより、ニッケル地金やフェロニッケル等の合金中間物、酸化ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル等のニッケル化合物が得られる。

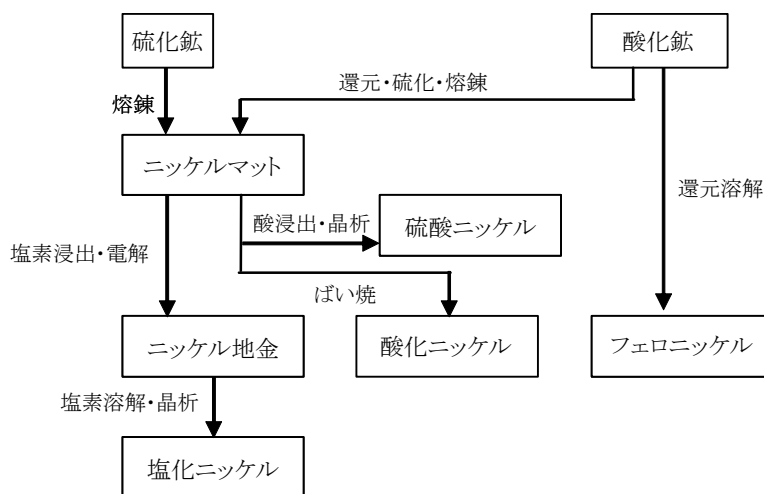


図 4-1 ニッケルの精錬プロセス（金属時評, 2002より一部抜粋）

a. ニッケル鉱石、ニッケルマット

ニッケル鉱石、ニッケルマットの1998年から2002年までの輸入量を表4-1に示す(金属鉱山会・日本鉱業協会, 2003)。いずれも、ニッケル純分として推定した値である。1998年から2002年までの5年間の輸入量はほぼ一定の水準で推移している。

表 4-1 ニッケル鉱石、ニッケルマットの輸入量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
ニッケル鉱石 ¹⁾	73,194	69,019	81,368	76,474	73,969
ニッケルマット ¹⁾	58,860	64,780	83,768	88,012	76,112
合計	132,054	133,799	165,136	164,486	150,081

(金属鉱山会・日本鉱業協会, 2003)

1) ニッケル鉱石中ニッケル含有率2.5%、ニッケルマット中ニッケル含有率75%としてニッケル純分に換算した。

b. ニッケル地金、フェロニッケル、酸化ニッケル

ニッケル地金(粉末、フレークを含む)、フェロニッケル(Fe 80%-Ni 20%)、酸化ニッケルの1999年から2002年までの製造・輸入量等を表4-2に示す(金属鉱山会・日本鉱業協会, 2003; 金属時評, 2002; 工業レアメタル, 2003)。1999年から2002年までの4年間の製造・輸入量等はほぼ一定の水準で推移している。

表 4-2 ニッケル地金、フェロニッケル、酸化ニッケルの製造・輸入量等 (トン)

年		1999	2000	2001	2002
ニッケル地金	製造	33,154	35,887	30,458	34,213
	輸入	64,807	62,870	34,372	54,107
	輸出	1,113	2,115	1,222	1,690
	国内供給量	96,848	96,642	63,608	86,630
フェロニッケル ¹⁾	製造	67,200	74,800	69,100	74,700
	輸入	9,400	10,500	13,000	14,800
	輸出	21,600	22,500	21,800	22,500
	国内供給量	55,000	62,800	60,300	67,000
酸化ニッケル ¹⁾	製造	33,600	47,000	49,600	49,000
	輸入	1,800	1,200	700	1,100
	輸出	7,500	21,900	24,200	23,100
	国内供給量	27,900	26,300	26,100	27,000
国内供給量(合計)		179,748	185,742	150,008	180,630

ニッケル地金の製造・輸入量等(金属鉱山会・日本鉱業協会, 2003)

フェロニッケル、酸化ニッケルの製造・輸入量等(金属時評, 2002; 工業レアメタル, 2003)

1) フェロニッケル、酸化ニッケルの製造・輸入量等はニッケル純分換算値。

c. スクラップメタル

ニッケルを含む使用済みのステンレス鋼、特殊鋼、非鉄合金のスクラップメタルは、ニッケルの重要な供給源の一つである。1999年度に国内でスクラップメタルとして回収された量及び

輸入されたスクラップメタルの量について、表 4-3 に示す (金属鉱業事業団, 2001)。

表 4-3 スクラップメタルの国内回収量及び輸入量 (トン)

年	1999		
国内回収 ¹⁾	ステンレス鋼・ 特殊鋼スクラップ	自家発生	37,000
		加工	12,600
		老廃	15,300
	ニッケル合金スクラップ	6,190	
輸入 ¹⁾	ステンレス鋼・特殊鋼スクラップ	15,600	
	ニッケル合金スクラップ	3,580	
合計		90,270	

(金属鉱業事業団, 2001)

1) 国内回収スクラップ、輸入スクラップの量はニッケル純分換算値。

4.2 用途情報

ニッケル及びニッケル化合物の9割以上がステンレス鋼、特殊鋼の製造に用いられる。その他の用途としては、メッキ、電池、非鉄合金、磁性材料、触媒、貨幣、装飾品などがあり、その用途は多岐にわたる。ニッケル及びニッケル化合物の用途及びその使用割合は表 4-4 のとおりである (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-4 ニッケル、ニッケル化合物の用途別使用量の割合

用途	割合 (%)	最終用途	原料となるニッケル、ニッケル化合物					
			ニッケル地金	ニッケル粉末	フェロニッケル	酸化ニッケル	¹⁾ 硫酸ニッケルその他	スクラップメタル
ステンレス鋼 SUS304(Fe-18Cr-8Ni) SUS316(Fe-18Cr-12Ni-Mo)	74	石油・化学等設備、 自動車、厨房器具、 家電、建築用材料	○	○	○	○		○
特殊鋼	19	LNG タンカー、原子力 設備、自動車、産業 用機械	○		○	○		○
メッキ 電気メッキ、化学メッキ	1.8	自動車鋼板、自動車 部材、家電部材、パ ソコン部材、装飾品	○				○	
電池 ニッケル水素電池 ニカド電池	1.5	携帯電話、パソコン、 電動工具	○	○			○	
非鉄合金 管球・半導体材料、サーミスタ、 形状記憶合金、パネ材料	1.2	IC リードフレーム、シールド ビーム電球、携帯電 話、通信機器用部品	○			○		
磁性材料 アルニコ磁石 軟質磁性材料	0.6	メーター、時計用ステータ、 磁気シールド板、高周 波コイル	○	○				

用途	割合 (%)	最終用途	原料となるニッケル、ニッケル化合物					
			ニッケル地金	ニッケル粉末	フェロニッケル	酸化ニッケル	¹⁾ 硫酸ニッケルその他	スクラップメタル
その他	1.9	触媒、粉末冶金用原料、貨幣、ガラス・陶器の着色料等	○	○		○	○	
合計	100							

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) その他: 塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル、スルファミン酸ニッケル、水酸化ニッケル等

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法では、「ニッケル」(政令番号 1-231) と「ニッケル化合物」(政令番号 1-232) に分けて排出量、移動量の届出あるいは推計を行うことになっている。ここでは「ニッケル」の化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) を整理する。ここでの「ニッケル」は金属状態のニッケルをいう。金属ニッケルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1 トン、公共用水域へ 8 トン、土壌へ 6 kg、事業所内の埋立に 12 kg 排出され、廃棄物として 931 トン、下水道に 2 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 344 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度 PRTR データに基づき、金属ニッケルの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-5 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a, b)。

届出対象業種からの金属ニッケルの排出量のうち、輸送用機械器具製造業、電気機械器具製造業、プラスチック製品製造業からの水域への排出量が多いが、届出外排出量も合わせると、金属製品製造業からの排出量が最も多い。なお、全体的には排出量よりも廃棄物としての移動量が多い。

表 4-5 金属ニッケルの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2002年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 ³⁾ (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ²⁾³⁾	割合 ³⁾ (%)
	大気	水域	土壌	廃棄物	下水道			
金属製品製造業	<0.5	<0.5	0	77	<0.5	219	219	63
輸送用機械器具製造業	<0.5	2	0	41	<0.5	19	21	6
一般機械器具製造業	<0.5	0	0	27	<0.5	20	20	6
窯業・土石製品製造業	0	<0.5	0	1	0	19	19	6
電気機械器具製造業	<0.5	3	0	89	<0.5	14	17	5
その他の製造業	<0.5	<0.5	0	15	<0.5	16	16	5
鉄鋼業	<0.5	<0.5	0	147	0	10	10	3
精密機械器具製造業	<0.5	0	0	5	0	10	10	3
プラスチック製品製造業	0	2	0	6	0	6	8	2
その他 ¹⁾	1	1	<0.5	522	1	11	13	2
合計 ²⁾	1	8	<0.5	931	2	344	354	100

(経済産業省, 環境省, 2004a, b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

3) 埋立による排出量は含まれていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

4.3.2 その他の排出源

2002年度 PRTR データにおいて届出及び推計対象としている以外に、以下のようなニッケルの排出源がある。

a. 自然発生源

ニッケルの自然発生源として以下のような報告がある (IPCS, 1991)。

土壌中には、岩盤の風化などにより移行したニッケルが存在し、農業用地の土壌中には、3 ~1,000 mg Ni/kg のニッケルが存在する。また、土壌からの巻き上げ、火山活動、植物からの放出、森林火災、海塩粒子の巻き上げなどによりニッケルは大気中に放出され、大気中には 1 ~3 ng Ni/m³ 程度のニッケルが存在する。一方、岩盤の風化や土壌の浸出、大気からの沈降、雨水の作用などにより、岩盤、土壌、大気中のニッケルが水中に移行する。淡水中には 2 ~10 μg Ni/L、海水中には 0.2~0.7 μg Ni/L のニッケルが存在する。

b. 人為発生源

化石燃料の燃焼

ニッケルは化石燃料の燃焼に伴い大気中へ排出されると報告されている (ATSDR, 2003; Environment Canada, Health Canada, 1994; IPCS, 1991)。

原油に含まれるニッケル濃度は原油の産出地により 0.01 ppm 未満～53 ppm 程度と異なり、平均で 9.9 ppm である (石油産業活性化センター, 2001)。火力発電所や各種ボイラー (工業用、商業用、家庭用) における石油製品の燃焼により、ヒュームあるいは飛灰として大気中に排出される (IPCS, 1991)。化石燃料の燃焼によって大気へ排出されるニッケルは、その大部分が硫酸ニッケルであり、少量の酸化ニッケル、ニッケルと他の金属の複合酸化物を含むと報告されている (IPCS, 1991)。

都市ゴミ、下水汚泥の焼却

都市ゴミ焼却場、産業廃棄物焼却場近傍の大気からの沈降ばい塵中に他の重金属成分とともにニッケルが含まれる (久野ら, 2002; 鳥取県衛生研究所, 1988)。

また、生活排水や事業場排水から、主として水溶性ニッケルが下水処理場に流入し、一部が下水汚泥に吸着する (森田ら, 2002)。水分を多く含む下水汚泥は、濃縮、脱水、焼却、一部溶解などのプロセスを経て、40%が最終的に埋立処理されるが、44%は建設材料 (セメント、レンガ) として、14%は肥料、土壌改良材として緑農地利用される。肥料取締法では緑農地利用する汚泥中のニッケル濃度の最大値を 300 mg Ni/kg と定めている (水道産業新聞社, 2002)。下水汚泥中の成分を分析した報告によると、ニッケル濃度は 135～178 mg Ni/kg であった (千歳市水道局, 2004)。1999 年に緑農地利用された下水汚泥 270,000 トン (水道産業新聞社, 2002) に、測定最大の濃度 178 mg Ni/kg のニッケルが含まれていたと仮定すると、1 年間に約 48 トンのニッケルが土壌へ排出されたと推定される。

下水汚泥の焼却炉からの排出物には硫酸ニッケル、塩化ニッケル、鉄とニッケルのスピネル状複合酸化物などのニッケル化合物が含まれ、ヒュームまたは飛灰として大気中に排出されると報告されている (IPCS, 1991)。

その他

タバコの主流煙中には、1 本あたり 0.005～0.08 μg のニッケルが含まれている (ニッケルの形態は不明) (IARC, 1990)。

4.4 環境媒体別排出量の推定

2002 年度 PRTR データに基づき、各排出源における金属ニッケルの環境媒体別排出量を表 4-6 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2005)。その際、届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

なお、PRTR の推計の対象となっていない自然発生源からの排出、化石燃料や都市ゴミ、下水汚泥の燃焼に伴う排出については、定量的なデータが不足していること、及び主としてニッケル化合物であると考えられることから、ここでは考慮しない。

以上のことから、金属ニッケルは、1年間に全国で、大気へ187トン、公共用水域へ166トン、土壌へ256kg排出されると推定した。

表 4-6 ニッケルの環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1	8	<0.5
対象業種届出外 ¹⁾	186	158	<0.5
合計	187	166	<0.5

(製品評価技術基盤機構, 2005)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。0.5トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。埋立による排出量は含んでいない。

水域への排出量166トンのうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とし、届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は164トンとなり、海域へ直接排出される量は少ない。

4.5 排出シナリオ

ニッケルの環境への発生源として、自然発生源と人為発生源がある。

人為発生源の金属ニッケルの排出経路としては、ニッケルの精錬プロセス、ニッケルを用いた合金製造プロセス、ニッケル粉末を用いる電池製造、粉末冶金製造プロセス等から、大気及び水域への排出が考えられる。

5. 環境中運命

金属ニッケル及びニッケル化合物は、環境中では種々の形態で存在し、金属ニッケルとニッケル化合物を区別し、記載することは難しいため、本章ではニッケル化合物を含めた金属ニッケルを「ニッケル」と表記し記す。

ニッケルは、自然界に存在する元素で、クラーク数(地下16kmまでの岩石圏に水圏と気圏を加えた範囲における元素の存在度)は約0.01%、全元素中24番目である(Clarke, 1924)。ニッケルは、5つの安定な同位元素⁵⁸Ni、⁶⁰Ni、⁶¹Ni、⁶²Ni、⁶⁴Niの混合物で、通常Ni(II)の酸化状態を示す。ニッケルは玄武岩などの火成岩及び頁岩などの堆積岩中に存在し、地殻の含有量は約100mg Ni/kgである(長橋・和田, 1977)。

自然界及び人為発生源から発生したニッケルは、環境中の土壌、大気、水域、生物を循環し、また生物によって移動する(IPCS, 1991)。

5.1 土壌中での動態

ニッケルは、主に硫化鉱(ペントランド鉱、パイロタイト鉱)、酸化鉱(ラテライト鉱)に分布し、風化作用などによって分解され土壌に移行する(Merian et al., 2004)。全地球的な土壌のニッケル含有量は、平均50mg Ni/kgである(Aubert and Pinta, 1977)。ただし、蛇紋岩が風化し

てできた土壌は、ニッケル含有量が高く、1,000 mg Ni /kg 以上である (久馬ら, 1993)。

土壌中のニッケルは、3つの形態がある。(1) 無機鉱物、(2) イオンとして有機物や粘土鉱物の表面に吸着、(3) 土壌水中のイオン又は、無機配位子 (OH^- 、 SO_4^{2-} 、 Cl^- 、 NH_3) 及び有機配位子 (フミン酸、フルボ酸) と形成された錯体である (Hutchinson et al., 1981)。ニッケルは土壌の状態によって、土壌内で高い移動性を示す。多くのニッケル化合物は、酸性下では水に溶解するため、酸性雨は、土壌内のニッケルの移動を促進し、その結果、地下水のニッケル濃度が高くなり、生物のニッケル取り込み量が増加する。陸生の植物は、主に根を經由して土壌からニッケルを吸収し、土壌からのニッケルの吸収量は、土壌の種類、pH、湿度、有機物含有量、抽出可能なニッケルの量などの影響を受ける (NAS, 1975)。

5.2 大気中での動態

全地球的なニッケルの大気中への放出量は、自然界 (岩石の風化、火山活動など) から約 2.8 万トン Ni/年、人為発生源 (化石燃料の燃焼、工業生産など) から約 9.8 万トン Ni/年で、人為発生源から放出される量のほうが多い (Lantzy and Mackenzie, 1979)。

アメリカにおけるニッケルの大気中濃度は、都市では夏は平均 17 ng Ni/m³、冬は平均 25 ng Ni/m³であった。一方、都市以外では季節変動が見られず、年平均 6 ng Ni/m³であった。都市部におけるニッケル大気中濃度の季節による変動は、暖房で使用される化石燃料に由来するとの報告がある (Tissot and Welte, 1984)。

自然界から大気中に発生したニッケルの化学形態は不明であるが、化石燃料の燃焼によって大気中に発生したニッケルは、硫酸ニッケル及びニッケルと他の金属との複合酸化物である (Hansen and Fisher, 1980)。

自然界及び人為発生源から大気中に発生したニッケル粒子の移動と分布は、その粒子径と気象条件に強く影響を受ける。ニッケル粒子の大きさは、排出源によって異なり、人為発生源から発生した粒子は、土壌などの自然界から発生したものよりも細かく、大気中での滞留時間は 5.4~7.9 日との報告がある (Schmidt and Andren, 1980)。また、ニッケル粒子は、細かいものほど大気中での滞留時間が長く、長距離を移動し、0.3~0.5 μm 粒子の大気中での半減期は、約 30 日である (Schroeder et al., 1987)。

5.3 水中での動態

ニッケルは、大気中の粒子の沈降、地表面の流水、工業生産及び生活に伴う廃棄物、土壌及び岩石の自然浸食により水圏に入る。淡水中のニッケル濃度は、2~10 $\mu\text{g Ni/L}$ 、海水中ニッケル濃度は、0.2~0.7 $\mu\text{g Ni/L}$ との報告がある (IPCS, 1991)。

河川では、ニッケルは主に粒子に吸着して移動し、pH、粒子の濃度などの変化で、吸着物からのニッケルの放出も起こる (Ditoro et al., 1986)。さらに、ニッケルは、鉄、マンガン、アルミニウムの酸化物や水酸化物を含む鉱物に強く吸着されるとの報告がある (Evans, 1989)。

pH 5~9 の天然水中でのニッケルの形態は、緑色のヘキサアクアニッケル (II) イオン $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ が主で、この他に無機配位子 (OH^- 、 SO_4^{2-} 、 Cl^- 、 NH_3) との錯体が存在する。さらに、一部のニッケルは、河川経路で海へ移動し (IPCS, 1991)、海水中のニッケルは、主に、イオン、塩化物、炭酸塩として存在し、表層では深層より低濃度である (Merian et al., 2004)。

5.4 環境中での変換及び分解

金属ニッケルは、水及びアルカリ性水溶液には不溶であるが、希硝酸、塩酸、硫酸には溶解する (3章参照)。

ニッケルの生物的メチル化は、メタン生成細菌でのみ認められる。メタン生成細菌のニッケルを含む補酵素 F430 において、メチル基がニッケルと結合することでニッケルの生物的メチル化が起こり、その後ニッケルに結合したメチル基が脱離しメタンが発生するとの報告がある (Thayer, 2002)。

大気中のニッケル粒子は、二酸化硫黄の存在で酸化され、硫酸ニッケルに変化するとの報告がある (Schmidt and Andren, 1980)。

一方、環境水中で沈殿した硫化ニッケルは、硫黄酸化細菌によって酸化され硫酸を生じ、ニッケルが放出されるとの報告がある (Wood, 1987)。

ニッケルは、一般的な植物に広く分布している。アブラナ科の一種であるアリッサムの乾燥試料では、葉体部に 4,000 ppm、種子に 250 ppm のニッケルが検出された (Severne and Brooks, 1972)。また、ナタマメの種子中のウレアーゼは、分子量 10,500 で、1 分子中に 2 原子のニッケルを含んでいる (Dixon et al., 1975)。

5.5 下水処理及び浄水処理による除去

ニッケルは、下水処理場で一部は活性汚泥に吸着され、大部分は下水処理場から放出されると考えられる (森田ら, 2002)。

2004 年 4 月～2005 年 3 月までの東京都の代表的な河川である多摩川、荒川、江戸川から取水している小作浄水場 (羽村市)、三園浄水場 (板橋区)、金町浄水場 (葛飾区) におけるニッケル及びその化合物の濃度は、小作浄水場の入口では定量限界値 ($1 \mu\text{g Ni/L}$) 未満、三園浄水場の入口では $1\sim 3 \mu\text{g Ni/L}$ 、金町浄水場の入口では $1\sim 4 \mu\text{g Ni/L}$ であり、小作浄水場の出口では定量限界値未満、三園浄水場の出口では定量限界値未満 $\sim 5 \mu\text{g Ni/L}$ 、金町浄水場の出口では定量限界値未満 $\sim 2 \mu\text{g Ni/L}$ であった (東京都水道局, 2005)。

上水道の場合、ニッケルは、通常の浄水方法 (凝集沈殿)、石灰軟化、イオン交換、逆浸透により除去されるとの報告がある (日本環境管理学会, 2004)。

一方、ニッケルを含む工場排水は、アルカリ処理によって水酸化物として沈殿を生成し除去される (合田, 1976)。

5.6 生物濃縮性

調査した範囲内では、金属ニッケルの生物濃縮性に関する報告は得られていないが、硫酸ニッケル七水和物については、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 1 mg Ni/L 及び 0.1 mg Ni/L におけるニッケルとしての濃縮倍率は、それぞれ 3.0 未満及び 31 未満であり、高濃縮性ではないと判定されている (通商産業省, 1997)。

ニッケルの藻類、魚類などを用いた生物濃縮係数 (BCF) は、水中濃度が $5\sim 50 \mu\text{g Ni/L}$ の範囲では、平均 106 ± 53 であり、さらに水中濃度がそれ以外の場合も平均 157 ± 135 であったことから、ニッケルの生物濃縮性は低いとの報告がある (McGeer et al., 2003)。

6. 環境中の生物への影響

本章では、金属状態のニッケルを、金属ニッケルと表記する。

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの水生微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの藻類及び水生植物に関する試験報告は得られていない。

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの無脊椎動物に関する試験報告は得られていない。

6.1.4 魚類に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの魚類に関する試験報告は得られていない。

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

金属ニッケルは水に不溶であり、調査した範囲内では、金属ニッケルを用いて水生生物への影響を調べた報告は得られていない。

また、金属ニッケルの陸生生物に対する有害性について調べた報告も得られていない。

7. ヒト健康への影響

本章では、金属状態のニッケルを、金属ニッケルと表記し、金属ニッケル及びニッケル化合物について、両者の区別が不明確な場合及び両者を区別しない場合にはニッケルと表記する。

7.1 生体内運命

雌雄の Wistar ラットに金属ニッケル粉末 (平均粒径 $1.2 \mu\text{m}$) 0 、 1 、 4 、 8 mg/m^3 を 6 時間/日、 5 日/週、 13 週間の頻度で、全身吸入暴露した試験で、暴露終了時における 0 、 1 、 4 、 8 mg/m^3 群の血中ニッケル濃度は雄でそれぞれ 24 ± 17 、 14 ± 3 、 39 ± 8 、 $73 \pm 21 \text{ ng/mL}$ 、雌で 4 ± 1 、 19 ± 5 、 61 ± 7 、 $101 \pm 36 \text{ ng/mL}$ であった (WIL Research Laboratories, 2003)。

雄の Wistar ラットに 5% 澱粉溶液で懸濁した金属ニッケル粉末 (純度 100%) 10 mg/匹 を強制経口投与し、 24 時間後にニッケルの組織分布を調べた実験で、投与後 24 時間蓄尿中のニッケル量は $7.6 \mu\text{g/匹}$ 、 24 時間後の血中ニッケル濃度は $0.02 \mu\text{g/mL}$ 、組織残留は $1.0 \mu\text{g/匹}$ であり、これらの値から計算した体内へのニッケル吸収量は投与量の約 0.09% であった。組織では腎臓に約半分、続いて、肝臓及び肺に分布したが、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、心臓、脳のいずれにも対照群に比較してニッケルの含有量に有意な増加は認められなかった。なお、本報告でのニッケル粉末の蒸留水に対する溶解度実験の結果は、 37°C 、 7 日間で $1.13 \mu\text{g/mL}$ 、生理食塩水では $3.57 \mu\text{g/mL}$ であった (Ishimatsu et al., 1995)。

雄の Wistar ラットに蒸留水で懸濁 (1 g/L) した金属ニッケル超微細粉末 (純度 99.9% 以上、平均粒径: 20 nm) のミストを低、中、高濃度 (それぞれ 0.15 、 1.14 、 2.54 mg/m^3) で 1 回 5 時間全身暴露し、それぞれ 84 、 21 、 28 日間観察した試験で、ニッケルの肺での半減期は投与量に関係なく、 32 日間であった。なお、本実験ではニッケル超微細粉末の蒸留水に対する溶解度は 37°C 、 48 時間で $9.93 \mu\text{g/mL}$ 、生理的塩溶液 (Gamble's 溶液) に対しては $106.23 \mu\text{g/mL}$ と報告されている (Serita et al., 1999)。

ラットの大腿部筋肉内にニワトリの血清 0.4 mL に懸濁した金属ニッケル粉末 28.3 mg/匹 を 1 回投与した試験で、ニッケル粉末が徐々に溶解し、投与部位から消失することが認められた (Heath and Daniel, 1964)。核内に移行したニッケルは核小体と選択的に結合し、その他はクロマチンと核液中に分布することが報告されている (Webb et al., 1972)。

ニッケル粉末をラットの筋肉、肝臓、心臓、腎臓のホモジネートで懸濁したタイロッド培養液中又はウマの血清中に 37°C インキュベートした試験で、ニッケル粉末は徐々に溶解した。溶解したニッケルの 97% はヒスチジン、ヌクレオチド、ヌクレオシド、塩基残基と結合して組織浮遊液中に拡散して存在した (Weinzierl and Webb, 1972)。

以上のように、金属ニッケルは生体内で徐々に溶解し、核酸成分等と結合して体内に拡散することが報告されている。なお、ニッケルは複数の動物種において必須元素であるが、ヒトにおける必須性は確認されていない (IARC, 1990)。

なお、特にニッケル暴露を受けてはいないヒト体内のニッケル濃度について以下のような報告が得られている。

健常人の血清中ニッケル濃度平均値は $2.6 \mu\text{g/L}$ 、ヒト満期胎児の臍帯血血清中のニッケル濃度平均値は $3 \mu\text{g/L}$ (McNeely et al., 1971)、また、妊娠 $22 \sim 43$ 週目の胎児組織中のニッケル濃度は母体とほぼ同レベルであった (Casey and Robinson, 1978)。

7.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

人工透析中に血液透析液 (dialysate) がニッケルに汚染された事故で、23 人の患者の血漿中ニッケル濃度は 3 mg/L に達し、患者らは吐き気、嘔吐、頭痛、動悸の症状を示したが、症状は透析中止後速やかに消失した (Webster et al., 1980)。

個人用保護具を着用しないで溶接作業に従事し、約 382 mg/m³ のニッケルヒューム (粒径 1.4 μm 未満) に 90 分間暴露した労働者が、呼吸困難を呈して 13 日後に死亡した。その後の剖検で、両肺で肺胞壁の破壊、肺水腫がみられ、一部には線維化も認められた。暴露 7 日後の尿中ニッケルイオン濃度は 700 μg/L (一般人: 0.1~13.3 μg/L) であった。病理組織学的検査では尿細管の壊死が認められた (Rendall et al., 1994; Sunderman, 1993)。

なお、実験的に発生させたニッケルヒュームは直径 5~10 nm の微粒子で、組成は 97% が酸化ニッケル (NiO)、残りの 3% が三酸化ニッケル (Ni₂O₃) であったと報告されている (Toya et al., 1997)。したがって、実験動物に対する毒性の項ではニッケルヒュームの暴露は金属ニッケルとして扱わない。

b. 皮膚感作性

一般人を対象とした調査で、ニッケルによる感作については 2.5~5.0% の罹患率であった (Peltonen, 1979; Prystowsky et al., 1979)。ニッケルイオンが免疫反応の原因であると考えられている (Wahlberg, 1976)。

ニッケルアレルギーの患者は 10 年ごとに倍増してきているとされ (Burrows, 1988)、ニッケルを含む金属のアクセサリーを使用して炎症反応が生じた症例 (Emmett et al., 1988)、ニッケルを含むコインを扱う労働者 (キャッシャーなど) の手に湿疹が生じた症例 (Gollhausen and Ring, 1991) 等が報告されている。また、ニッケルを含有する合金を使用した人工器官の装着により、炎症を起こすことがあるとの報告もある (Lyll et al., 1978)。

ニッケルアレルギーが疑われる患者 267 人のうち、硫酸ニッケルに明らかな陽性反応を示した 173 人にニッケルを含有する数種類の合金のパッチテストを行ったところ、人工汗に 1 μg/cm²/週超のニッケルを溶出する合金では約 80% が陽性を示した (Menne et al., 1987)。

多くの研究における暴露濃度範囲から、消費者製品におけるニッケル合金は 0.5 μg/cm²/週以下の接触であればニッケルによるアレルギー反応が起こる可能性は低くなると推定している報告もある (Menne, 1994)。一方で、ニッケルアレルギーはパッチテストにより診断されることが多いが、パッチテストの陽性/陰性反応は絶対的なものではなくグレーゾーンが存在し、しかも反応に対する感受性には個人差が大きく、また、ニッケルアレルギーを検出する *in vitro* 試験系も確立されていないことなどから、ニッケルのアレルギーの定量的な評価は難しいと考えられている (Burrows, 1988; Gawkrödger, 1996; Gollhausen and Ring, 1991)。

c. 呼吸器系への影響

金属研磨職人として 36 年間従事した 60 歳の男性に発熱、呼吸困難、膿性の痰がみられたので、職場のダスト成分 (鉄、ニッケル及び銅の混合物) 及び硫酸ニッケルを用いた吸入誘発試

験を行ったところ、ともに喘息の症状が認められた (Block and Yeung, 1982)。また、ニッケル及びクロムを含む金属鋳造物の研磨作業に2年間従事した27歳の女性に、接触皮膚炎、じん麻疹、鼻炎、喘息がみられたため、鼻炎の有無及び気管に対する刺激性の有無を調べるための検査を行ったところ、鼻炎が認められ、また、気管への刺激性反応がみられたが、調理場での作業に異動して3年後にはこれらの症状はほぼ回復した (Estlander et al., 1993)。

その他、ニッケル暴露に関係した喘息、気管支炎、塵肺の発症例がみられた (Cirila et al., 1985; Sunderman, 1988) とする報告があるが、因果関係は明らかではない (IARC, 1990)。

d. 発がん性

ニッケルの吸入暴露による呼吸器系への発がん性に関する疫学調査が報告されている。

ニッケルメッキ作業に従事する労働者508人に肺がん発生の増加はなかった (Burgess, 1980)。

米国ウェストバージニア州のニッケル合金またはステンレス鋼生産工場で1年以上労働した作業員、3,208人のコホート研究で、肺がん発生の有意な増加は認められなかった。なお、この工場での金属ニッケル、ニッケル酸化物、ニッケル硫化物、可溶性ニッケルの気中濃度は1 mg Ni/m³未満であった (Enterline and Marsh, 1982; ICNCRM, 1990)。

英国のニッケル合金プラントで5年以上労働した作業員、約1,900人のコホート研究で、肺がん発生の有意な増加、鼻腔がんの発生は認められなかった。また、労働期間による影響もみられなかった。なお、このプラントでのニッケルの気中濃度は平均0.5 mg Ni/m³未満 (1 mg Ni/m³を超えることは稀)、可溶性ニッケルの割合は14～49%であった (Cox et al., 1981; ICNCRM, 1990)。なお、この研究では金属ニッケル、ニッケル酸化物量が過少に見積もられていると評価されている (IARC, 1990)。

米国の12か所のニッケル合金プラントで5年以上労働した作業員、28,261人に対する調査で、肺がん発生の有意な増加は認められなかった。ニッケルの暴露データは得られていない (Redmond, 1984)。

IARCは以上の疫学データから金属ニッケルまたはニッケル合金の職業暴露による呼吸器系がん発生の増加はないとしている (IARC, 1990)。

その他、以下のような報告もある。

金属ニッケルを用いてウラン同位体に対する防護材の生産を行っていた米国テネシー州のOak-Ridgeガス分配プラントの作業員814人を対象としたコホート研究 (1948～1972年)で、作業場のニッケルの気中濃度は0.1～1 mg/m³ (1948～1963年)であったが、呼吸器系がんの発生の増加はなかった (Godbold and Tompkins, 1979)。また、1972～1977年の追跡研究でも肺がんの増加はなく、5年以上作業に従事した作業員 (死亡9人) の標準化死亡比 (SMR)^{a)} は91で発がんの増加は認められなかった (Cragle et al., 1984)。

a): SMR (Standardized Mortality Ratio: 標準化死亡比)

コホート研究の結果分析に用いる指標の1つ。調査対象群で期待死亡数に対する実際の死亡数の比で表される。期待死亡数には、同一作業場の労働者で当該化合物への暴露歴がない集団あるいは一般人口集団 (全国の集計など) の死亡数を用いる。

標準化死亡比 (SMR) = (実際の死亡数 / 期待死亡数) × 100

以上、金属ニッケルのヒトでの事例及び疫学調査では、皮膚感作性を有することが明らかに

されているが、量的な関連については明確ではない。また、金属ニッケルの発がん性に関する複数の疫学調査の結果が報告されているが、呼吸器系のがんに発生率の増加は認められていない。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの急性毒性について、致死量に関する試験報告は得られていない。

雄の Wistar ラットに蒸留水で懸濁 (1 g/L) した金属ニッケル超微細粉末 (純度 99.9%以上、平均粒径: 20 nm) のミストを低、中、高濃度 (それぞれ 0.15、1.14、2.54 mg/m³) で 1 回 5 時間全身暴露し、それぞれ 84、21、28 日間観察、高濃度暴露群のみについて剖検を行った試験で、暴露 7 日目以後、中濃度以上の群に肺重量の増加、高用量群の肺に肥大化した泡沫マクロファージ又は変性マクロファージがみられ、28 日目の高用量群の肺泡にリポタンパクの蓄積、肺泡マクロファージの変性と石灰化がみられた。なお、本実験ではニッケル超微細粉末の蒸留水に対する溶解度は 37°C、48 時間で 9.93 μg/mL、生理的塩溶液 (Gamble's 溶液) に対しては 106.23 μg/mL と報告されている (Serita et al., 1999)。

雄の Wistar ラット (7~8 週齢, 5 匹/群) に 1 mL の生理食塩水で懸濁した金属ニッケル粉末 (平均粒径: 5 μm) あるいはニッケル超微細粉末 (平均粒径: 20 nm、かさ密度: 0.19 g/cm³、表面積: 43.8 m²/g)、0、0.1、0.5、1、5 mg/匹を単回気管内投与した実験で、投与 3 日後の肺重量は共に 0.5 mg/匹以上の群で肺泡上皮細胞の障害を伴って増加し、その影響はニッケル超微細粉末のほうが顕著であった。また、雄の Wistar ラットに金属ニッケル粉末あるいは金属ニッケル超微細粉末、1 mg/匹を単回気管内投与した実験で、1、3、7、15、30 日後の気管支肺泡洗浄液中の細胞総数、細胞画分の好中球の比率、乳酸デヒドロゲナーゼ、総タンパク量分析、及び TNF-α のいずれについても 30 日後までニッケル粉末よりニッケル超微細粉末で高値であった (Zhang et al., 2003)。

7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、金属ニッケルの実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていない。

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、金属ニッケルの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性

金属ニッケルの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-1 に示す。

a. 経口投与

ラットに金属ニッケル粉末を餌中濃度 0、250、500、1,000 ppm で 8 週間混餌投与した試験、及びアカゲザルにニッケル粉末 0、500 ppm を 6 か月間混餌投与した試験で、一般状態、体重

及び血液学的所見に影響は認められなかった (Phatak and Patwardhan, 1950, 1952)。

b. 吸入暴露

雌雄の Wistar ラットに金属ニッケル粉末 (平均粒径 $1.2\ \mu\text{m}$) を濃度 0 、 1 、 4 、 $8\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週、 13 週間全身吸入暴露した試験 (OECD テストガイドライン 413 準拠) で、雌雄の $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上の群に肺の絶対・相対重量の用量依存的増加、肺胞タンパク症、肺肉芽腫性炎症、血中ニッケル濃度の増加、雄の $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上及び雌の $4\ \text{mg}/\text{m}^3$ 群に肺の単核細胞浸潤、 $4\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上の雌雄に肺線維化、 $4\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上の雄及び $8\ \text{mg}/\text{m}^3$ の雌に体重増加抑制、摂餌量減少、細気管支/肺胞過形成がみられた。著者らは NOAEL を $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 未満であるとしている。なお、本試験で使用したニッケル粉末表面の元素分析の結果、ニッケル含有率は 29.2% 、酸素含有率は 41.5% であった (WIL Research Laboratories, 2003)。

また、以下に吸入暴露による肺への影響について調べた試験を示す。

雄の NZW ウサギに金属ニッケル粉末 (粒径 $7\ \mu\text{m}$ 未満) を濃度 0 、 0.5 、 $2.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週、 4 週間吸入暴露した試験で、 $0.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上の群に肺の絶対重量の用量依存的増加、肺胞内へのリポタンパクの蓄積がみられた (Camner et al., 1978)。

ウサギに金属ニッケル粉末を濃度 0 、 $2.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週、 4 週間吸入暴露した試験で、肺胞マクロファージの増加がみられた (Jarstrand et al., 1978)。

ウサギに金属ニッケル粉末を濃度 0 、 $1.7\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週、 1 か月間吸入暴露した試験で、肺胞内液の脂質含量と組成の変化 (ホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトールが増加し、リン脂質量が 2 倍) がみられた (Casarett-Bruce et al., 1981)。

雄のウサギに金属ニッケル粉末 (粒径 $40\ \mu\text{m}$ 未満) を濃度 0 、 0.2 、 $1.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週の頻度で、 1 、 3 、 6 か月間吸入暴露した試験で、 $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 群の 1 か月間暴露では肺胞マクロファージの増加がみられたが、 3 か月間以上の暴露では増加はなかった (Johansson et al., 1983)。また、ウサギにニッケル粉末を濃度 $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週の頻度で、 3 か月間または 6 か月間吸入暴露した試験で、肺胞のリン脂質とホスファチジルコリンの増加がみられた (Curstedt et al., 1984)。

雄のウサギに金属ニッケル粉末を濃度 $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週、 6 か月間吸入暴露した試験で、肺胞の II 型細胞密度の $2\sim 3$ 倍増加と肺胞マクロファージの機能低下により感染症を起こしたとみられる巣状肺炎が認められた (Camner et al., 1984; Johansson et al., 1981)。

ウサギに金属ニッケル粉末 (粒径 $1\sim 4\ \mu\text{m}$) を濃度 $0.1\ \text{mg}/\text{m}^3$ で 6 時間/日、 5 日/週、 4 か月間または 8 か月間吸入暴露した試験で、リソソーム酵素活性の低下がみられた (Lundborg and Camner, 1982)。

以上、金属ニッケルの反復投与毒性において、現在までに得られているデータから、経口投与試験ではラットへの $1,000\ \text{ppm}$ 濃度の混餌投与においても影響はみられていない。吸入暴露試験では、ラットの 13 週間吸入暴露試験 (平均粒径 $1.2\ \mu\text{m}$) で $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ (最低用量) 以上の群に肺の絶対・相対重量の用量依存的増加、肺胞タンパク症、肺肉芽腫性炎症、血中ニッケル濃度の増加がみられたことから、本評価書では LOAEL が $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ であると判断する。肺への影響を調べた試験では、金属ニッケル粉末の粒径 ($1.2\sim 40\ \mu\text{m}$) にかかわらず、肺胞マクロファ

ージの増加等、免疫系への影響がみられている。特に、粒径 $10\mu\text{m}$ 未満の金属ニッケル粉末を用いた試験では、肺胞タンパク症や肺胞内へのリポタンパクの蓄積等がみられている。なお、試験に用いられた金属粉末の表面は酸化されていることが推察され、粒径が小さくなると粉末の表面積が増え、酸化された形態のニッケル存在比が高くなっていると考えられる。

表 7-1 金属ニッケルの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 白色 4 匹/群	経口投与 (混餌)	8 週間	0、250、500、1,000 ppm 金属ニッケル粉末	一般状態、体重、血液学的所見に影響なし	Phatak & Patwardhan, 1950, 1952
アカゲザル (2 匹/群)	経口投与 (混餌)	6 か月間	0、500 ppm 金属ニッケル粉末	一般状態、体重、血液学的所見に影響なし	Phatak & Patwardhan, 1950, 1952
ラット Wistar 雌雄 0、8 mg/m ³ 群: 20 匹/群 1、4 mg/m ³ 群: 10 匹/群	吸入暴露 (全身) OECD TG413	13 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、1、4、8 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 平均粒径 $1.2\mu\text{m}$	1 mg/m ³ 以上 雌雄: 肺の絶対・相対重量の用量依存的増加、肺胞タンパク症、肺肉芽腫性炎症、血中ニッケル濃度の増加 雄: 肺単核細胞浸潤 4 mg/m ³ 以上 雌雄: 肺線維化 雄: 体重増加抑制、摂餌量減少、細気管支/肺胞過形成 雌: 肺単核細胞浸潤 8 mg/m ³ 雌: 体重増加抑制、摂餌量減少、細気管支/肺胞過形成 NOAEL: 1 mg/m ³ 未満 LOAEL: 1 mg/m ³ (本評価書の判断)	WIL Research Laboratories, 2003
ウサギ NZW 雄 4 匹/群	吸入暴露	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.5、2.0 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 粒径 $7\mu\text{m}$ 未満	0.5 mg/m ³ 以上: 肺の絶対重量の用量依存的増加、肺胞内へのリポタンパクの蓄積	Camner et al., 1978
ウサギ 8 匹/群	吸入暴露	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、2.0 mg/m ³ 金属ニッケル粉末	肺胞マクロファージ増加	Jarstrand et al., 1978
ウサギ 雄 8 匹/群	吸入暴露	1 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、1.7 mg/m ³ 金属ニッケル粉末	肺胞内液の脂質含量と組成の変化 (ホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトールが増加し、リン脂質量が 2 倍)	Casarett-Bruce et al., 1981
ウサギ 雄 8 匹/群	吸入暴露	1、3、6 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、0.2、2.0 mg/m ³ 金属ニッケル粉末	1 か月: 肺胞マクロファージの増加 3 か月以上: 肺胞マクロファージの増加なし	Johansson et al., 1983
ウサギ 5-6 匹/群	吸入暴露	3、6 か月間 6 時間/日 5 日/週	1 mg/m ³ 金属ニッケル粉末	肺胞のリン脂質とホスファチジルコリンの増加 組織学的な変化なし	Curstedt et al., 1984
ウサギ 雄	吸入暴露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	1 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 粒径 $40\mu\text{m}$ 未満	肺胞 Type II 細胞密度の増加 (2-3 倍) 巣状肺炎 (肺胞マクロファージ)	Camner et al., 1984; Johansson et

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				ジの機能低下による感染症)	al., 1981
ウサギ	吸入暴露	4, 8 か月 間	0.1 mg/m ³ 金属ニッケル粉末	リソソーム酵素活性の低下	Lundborg & Camner, 1982

7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、金属ニッケルの実験動物に対する生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

7.3.6 遺伝毒性

金属ニッケルの遺伝毒性試験結果を表 7-2 に示す。

ヒト末梢血リンパ球を用いた DNA 修復試験で、金属ニッケル粉末 (粒径 250 μ m 未満) は陽性であった (Assad et al., 1999)。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、金属ニッケル粉末は染色体異常の増加を示さなかった (Paton and Allison, 1972)。

シリアンハムスター胎児培養細胞を用いた細胞形質転換試験で、金属ニッケル粉末 (平均粒径 4~5 μ m、5、10、20 μ g/mL) は用量に依存した形質転換細胞の増加 (20 μ g/mL で 3%) を示した (Costa et al., 1981)。また、ハムスター線維芽細胞 (BHK) を用いた細胞形質転換試験で、金属ニッケル粉末は軟寒天培地上で形質転換細胞の増加を示した (Hansen and Stern, 1984)。なお、細胞形質転換試験では、多くの金属が陽性を示すことが知られている (IARC, 1990)。

雌の Wistar ラットにニッケル精錬所由来のエアロゾル 50 mg/m³ を 5 時間/日、5 日間/週、4~6 か月間吸入暴露 (全身) した試験で、骨髄細胞の染色体異常が増加した (Chorvatovicova and Kovacicova, 1992)。

以上、現在までに得られたデータは限られており、金属ニッケルの遺伝毒性の有無を判断することはできない。

表 7-2 金属ニッケルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾	文献
<i>in vitro</i>	DNA 修復	ヒト末梢血リンパ球	ND	ND	+	Assad et al., 1999
	染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	ND	ND	-	Paton & Allison, 1972
	形質転換	ハムスター胎児培養細胞	ND	5、10、20 μ g/mL	+	Costa et al., 1981
	形質転換	ハムスター線維芽細胞 (BHK)	ND	ND	+	Hansen & Stern, 1984
<i>in vivo</i>	染色体異常	ラット Wistar、骨髄細胞	吸入暴露 4-6 か月間 5 時間/日 5 日間/週	50 mg/m ³	+	Chorvatovicova & Kovacicova, 1992

ND: データなし、+: 陽性、 -: 陰性

7.3.7 発がん性

金属ニッケルの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-3 に示す。

a. 吸入暴露

雌の C57BL マウスに金属ニッケル粉末 (純度 99%以上、粒径 $4\ \mu\text{m}$ 以下) $15\ \text{mg}/\text{m}^3$ を 6 時間/日、4~5 日間/週の頻度で全身吸入暴露した試験で、暴露開始 22 か月目までにすべての動物が死亡した。2 匹にこの系統で多く発生するリンパ肉腫がみられたが、肺腫瘍の発生はなかった (Hueper, 1958)。なお、本試験に対照群は設定されていない。

雌雄の Wistar ラット、雌の Bethesda black ラットに金属ニッケル粉末 (純度 99%以上、粒径 $4\ \mu\text{m}$ 以下) $15\ \text{mg}/\text{m}^3$ を 6 時間/日、4~5 日間/週、21 か月間全身吸入暴露し、その後最長 7.5 か月間観察した試験で、両系統の暴露群で観察に用いた 50 匹のうち 15 匹に腫瘍様の肺胞変化及び気管支上皮の増殖が認められた (Hueper, 1958)。

雄の Wistar ラットにニッケル粉末 (粒径: 98%以上が $2\ \mu\text{m}$ 未満) $0, 3.1\ \text{mg}/\text{m}^3$ を 6 時間/日、5 日間/週、21 か月間吸入暴露した試験で、対照群及びニッケル暴露群のそれぞれ 1 匹及び 2 匹にカルチノイドがみられた (Kim et al., 1969)。

雌雄の Strain 13 モルモットに金属ニッケル粉末 (純度 99%以上) $15\ \text{mg}/\text{m}^3$ を 6 時間/日、4~5 日間/週の頻度で全身吸入暴露した試験で、暴露開始 22 か月目までにすべての動物が死亡した。暴露群のほとんどに肺胞及び気管支上皮の過形成が認められた (Hueper, 1958)。

b. 気管内投与

雌の Wistar ラットに $0.3\ \text{mL}$ の生理食塩水に懸濁した金属ニッケル粉末 (純度不明) $0.9\ \text{mg}/\text{匹}$ を 1 回/週、10 週間または $0.3\ \text{mL}$ の生理食塩水に懸濁したニッケル粉末 $0.3\ \text{mg}/\text{匹}$ を 1 回/週、20 週間気管内投与し、最長 2.5 年間観察した試験で、対照群、ニッケル粉末 $0.9\ \text{mg}/\text{匹}$ 及び $0.3\ \text{mg}/\text{匹}$ 投与群のそれぞれに、 $0/40, 8/32, 10/39$ の肺腫瘍 (腺腫、腺がん、扁平上皮がん、混合がん) が発生した (Pott et al., 1987)。

雌雄の F344 ラットに金属ニッケル粉末 $0, 5\ \text{mg}/\text{匹}$ を $0.2\ \text{mL}$ の生理食塩水に懸濁して 5 か月間 (1 回/月) 気管内投与した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、ニッケル粉末投与群の $2/5$ 匹に 100 日以内にこの系統には稀な胸膜中皮腫が発生した (Furst et al., 1973)。

シリアンハムスターに金属ニッケル粉末 (純度 100%、粒径 $3\sim 8\ \mu\text{m}$) $0, 10, 20, 40\ \text{mg}/\text{匹}$ を気管内に単回投与し、2 年間観察した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、ニッケル粉末投与群の胸腔内に多数の腫瘍 (線維肉腫、中皮腫、横紋筋肉腫) が発生した (Ivankovic, et al., 1987)。

雌雄のシリアンハムスターに金属ニッケル粉末 (純度 99.9%、粒径 $3.1\ \mu\text{m}$) $0, 0.8\ \text{mg}/\text{匹}$ を $0.15\ \text{mL}$ の生理食塩水に懸濁して 1 回/2 週、12 回気管内投与し、最長 130 週間観察した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、ニッケル粉末投与群の 2 匹に肺の腺がんが発生した (Muhle, et al., 1992)。

c. 胸腔内投与

雌の Osborn-Mendel ラットに金属ニッケル粉末 (純度 99.9%、粒径 $3.1\ \mu\text{m}$) $0, 6.25\ \text{mg}/\text{匹}$ を $0.05\ \text{mL}$ のラノリン (羊毛脂) に懸濁して 1 回/月、5 か月間 (1 回/月) 胸腔内投与し、16 か月間

観察した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、観察期間最終剖検でニッケル粉末投与群の4/12匹の投与部位に円形細胞肉腫及び紡錘細胞肉腫が発生した (Hueper, 1952)。

d. 皮下投与

雌雄の Wistar ラットの皮下に金属ニッケルペレット (2×2 mm) 4個を埋植し、最長27か月間観察した試験で、5/10匹のペレット周囲皮下に肉腫 (線維肉腫、円形細胞肉腫) が発生した (Mitchell et al., 1960)。

e. 筋肉内投与

雌のラットの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末 0、28.3 mg/匹を0.4 mLのニワトリ血清に懸濁して1回投与した試験で、41週間以内にニッケル粉末投与群全例の投与部位に横紋筋肉腫が発生した。なお、対照群 (ニワトリ血清投与) の背景データに腫瘍発生はみられていない (Heath and Daniel, 1964)。

雌雄の F344 ラットの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末 0、5 mg/匹を0.2 mLのトリオクタノインに懸濁して1回/月、5か月間投与した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、ニッケル粉末投与群の38/50匹の投与部位に線維肉腫が発生した (Furst and Schlauder, 1971)。

雄の F344 ラットの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末 0、3.6、14.4 mg/匹を0.5 mLのペニシリン G プロカインに懸濁して1回投与後、24か月間観察した試験で、対照群、3.6 mg/匹及び14.4 mg/匹群のそれぞれ0/20、0/10、2/9匹の投与部位に肉腫が発生した (Sunderman and Maenza, 1976)。

雄の WAG ラットの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末 0、20 mg/匹を0.3 mLの油性媒体に懸濁して1回投与後、220日間観察した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、ニッケル粉末投与群17/20匹の投与部位に肉腫 (横紋筋肉腫、線維肉腫、細網肉腫、血管肉腫、骨肉腫など) が発生した (Berry et al., 1984)。

雄の F344 ラットの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末 0、14 mg/匹を0.3~0.5 mLのペニシリン G プロカインに懸濁して1回投与した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、平均34週間後にニッケル粉末投与群の投与部位に横紋筋肉腫が発生した (Sunderman, 1984)。

雄の WAG ラットの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末0、20 mg/匹をパラフィンオイルに懸濁して1回投与後、観察を1年間継続した試験で、投与群14/30匹の投与部位に横紋筋肉腫が発生した。なお、ニッケル粉末投与群では末梢血単核細胞のナチュラルキラー細胞活性の50~60%抑制がみられた (Judde et al., 1987)。

雌雄のシリアンハムスターの大腿部筋肉内に金属ニッケル粉末 0、5 mg/匹を0.2 mLのトリオクタノインに懸濁して1回/月、5か月間投与した試験で、対照群に腫瘍発生はなかったが、ニッケル粉末投与群雄2/25匹の投与部位に線維肉腫が発生した (Furst and Schlauder, 1971)。

f. 腹腔内投与

雌雄の F344 ラットに金属ニッケル粉末5 mg/匹を0.3 mLのコーンオイルに懸濁して2回/月、8か月間腹腔内投与した試験で、ニッケル粉末投与群の30~50%に腹腔内の腫瘍が発生した (Furst and Cassetta, 1973)。

雌の Wistar ラットに金属ニッケル粉末 (純度不明) 7.5 mg/匹を週 1 回、10 週間腹腔内投与した試験で、平均 8 か月後にニッケル粉末投与群の 46/48 匹に腹腔内の腫瘍 (肉腫、中皮腫、がん) が発生した。対照群の報告はないが、対照群の背景データにおける腹腔内の腫瘍発生率は 0~6%であった (Pott et al., 1987)。

雌の Wistar ラットに金属ニッケル粉末 (純度 100%) を 1 mL の生理食塩水に懸濁して 6 mg/匹を 1 回投与、または週 2 回投与、及び 1 mg/匹を週 1 回、25 週間腹腔内投与し、いずれも初回投与 30 か月後に剖検した試験で、それぞれの投与群の 4/34、5/34、25/35 匹に投与部位の腫瘍 (中皮腫、肉腫) が発生した。なお、生理食塩水 1 mL を 3 回投与した対照群の腹腔内の腫瘍発生は 1/33 匹であった (Pott et al., 1989)。

g. 静脈内投与

雄の C57BL マウスに 2.5%ゼラチンに金属ニッケル粉末 0.005%を懸濁した液 0.05 mL/匹を 2 回、尾静脈内投与した試験で、腫瘍の発生はなかった (Hueper, 1955)。

Wistar ラットに生理食塩水に金属ニッケル粉末 0.5%を懸濁した液 0.5 mL/kg bw を 1 回/週の頻度で 6 週間、後肢鼠径部の伏在静脈に投与した試験で、7 匹の鼠径部に肉腫がみられた (Hueper, 1955)。

h. その他の投与経路

雌 SD ラットの腎乳頭部にグリセリン 0.05 mL に懸濁した 5 mg の金属ニッケルを注入した試験で、12 か月以内に腎臓がんの発生はなかった (Jasmin and Riopelle, 1976)。

F344 ラットの腎乳頭部に生理食塩水 0.2 mL に懸濁した金属ニッケル粉末 7 mg/匹を注入した後、24 か月間観察した試験で、腎臓がんの発生はなかった (Sunderman et al., 1984)。

WAG ラットの大腿骨骨膜下または骨髄内に金属ニッケル粉末 20 mg/匹を 1 回投与後、250~300 日間観察した試験で、それぞれ 11/20 匹及び 9/20 匹に投与部位の肉腫 (横紋筋肉腫、線維肉腫、細網肉腫、血管肉腫、骨肉腫など) が発生した (Berry et al., 1984)。

以上、金属ニッケルの発がん性に関して、全身吸入暴露試験では発がん性の有無を評価できるデータは得られていない。しかし、ラットやハムスターの腹腔内、胸腔内、皮下、筋肉内、骨内に投与した試験で、投与部位にがんまたは肉腫が認められている。

ニッケルの国際機関等での発がん性評価を表 7-4 に示す。

IARC は 1990 年に、金属ニッケルの発がん性に関して、ヒトには不十分な証拠しか示されていないこと、実験動物では吸入試験の発がん性評価に適した報告はないがその他の経路の投与で肉腫やがんが認められていることから、実験動物に対しては十分な証拠があるとし、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類した。なお、ニッケル化合物はグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

ACGIH は 1997 年に金属ニッケル (総粉塵) の発がん性分類を、可溶性ニッケル化合物 (A4: ヒトに対して発がん性が分類できない物質) 及び不溶性ニッケル化合物 (A1: ヒトに対して発がん性が確認された物質) と分離し、A5 (ヒトに対する発がん性の疑いのない物質) としている。

一方、U.S. NTP は 10 次発がん物質レポートで、複数種の実験動物で発がん性を示していること、発がんメカニズムのデータは得られていないものの金属ニッケルが体内で徐々に溶解し、変異原性及び発がん性を示す形態であるニッケルイオンを放出すること等から、2002 年に金属ニッケルを他のニッケル化合物と独立して評価し、R (合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質) としている (U.S. NTP, 2002)。

表 7-3 金属ニッケルの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス C57BL 雌 20 匹 対照群なし	吸入暴 露 (全身 暴露)	21 か月間 6 時間/日 4-5 日間/週	15 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 (純度 99%以上、粒 径 4 μm 以下)	2 匹にリンパ肉腫 肺腫瘍なし 22 か月目までにすべての動物が死亡	Hueper, 1958
ラット Wistar 雌雄 50 匹/群 Bethesda black 雌 60 匹	吸入暴 露 (全身 暴露)	21 か月間 6 時間/日 4-5 日間/週 さらに最長 7.5 か月間 観察	15 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 (純度 99%以上、粒 径 4 μm 以下)	腫瘍様の肺胞変化、気管支上皮の増殖 15/50 (両系統の暴露群で観察に用いた 50 匹対象)	Hueper, 1958
ラット Wistar 雄 77 匹/群	吸入暴 露	21 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、3.1 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 (粒径: 98%以上が 2 μm 未満)	カルチノイド: 対照群 1 匹 ニッケル暴露群 2 匹	Kim et al.,1969
モルモット Strain 13 雄 32 匹 雌 10 匹 対照群 9 匹	吸入暴 露 (全身 暴露)	21 か月間 6 時間/日 4-5 日間/週	15 mg/m ³ 金属ニッケル粉末 (純度 99%以上、粒 径 4 μm 以下)	暴露群: 肺胞及び気管支上皮の過形成 22 か月目までにすべての動物が死亡	Hueper, 1958
ラット Wistar 雌 32 匹 対照群 40 匹 11 週齢	吸入暴 露 (気管 内投 与)	10 週間 1 回/週 最長 2.5 年 間観察	0.9 mg/匹 金属ニッケル粉末 (純度不明) 生理食塩水 0.3 mL に懸濁	暴露群: 肺腫瘍 (腺腫、腺がん、扁平上 皮がん、混合がん) 8/32 生理食塩水投与群: 0/40	Pott et al., 1987
ラット Wistar 雌 39 匹 対照群 40 匹 11 週齢	吸入暴 露 (気管 内投 与)	20 週間 1 回/週 最長 2.5 年 間観察	0.3 mg/匹 金属ニッケル粉末 (純度不明) 生理食塩水 0.3 mL に懸濁	肺腫瘍 (腺腫、腺がん、扁平上皮がん、 混合がん) 10/39 生理食塩水投与群: 0/40	Pott et al., 1987
ラット F344 雌雄 投与群 5 匹 対照群 20 匹	吸入暴 露 (気管 内投 与)	5 か月間 1 回/月	0、5 mg/匹 ニッケル粉末 生理食塩水 0.2 mL に懸濁	投与群: 100 日以内に 2/5 匹に胸膜中皮 腫 (F344 に稀な腫瘍) 発生 対照群: 腫瘍発生なし	Furst et al., 1973
シリアンハ ムスター 雌雄 100 匹以上	吸入暴 露 (気管 内投 与)	1 回/6 か月 2 年間観察	0、10、20、40 mg/匹 金属ニッケル粉末 (純度 100%、粒径 3-8 μm)	投与群: 胸腔内に多数の腫瘍 (繊維肉 腫、中皮腫、横紋筋肉腫)	Ivankovic, et al., 1987
シリアン ハムスター 雌雄 約 60 匹/群	吸入暴 露 (気管 内投 与)	12 回 1 回/2 週 最長 130 週 間観察	0、0.8 mg/匹 金属ニッケル粉末 (純度 99.9%、 粒径 3.1 μm) 生理食塩水 0.15 mL に懸濁	投与群: 2 匹に肺の腺がん	Muhle, et al., 1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Osborn- Mendel 6 か月齢雌 投与群 25 匹 対照群 70 匹	胸腔内 投与	5 か月間 1 回/月 16 か月間 観察	0、6.25 mg/匹 金属ニッケル粉末 (純度 99.9%、粒径 3.1 μm) ラノリン 0.05 mL に懸濁	投与群: 4/12 の投与部位に円形細胞肉腫 及び紡錘細胞肉腫 (観察期間最終剖検 時)	Hueper, 1952
ラット Wistar 4-6 週齢 雌雄 5 匹/群	皮下埋 め込み	4 個 最長 27 か 月間観察	金属ニッケルペレ ット (2×2 mm)	投与群: 5/10 に処理部位の肉腫 (線維肉 腫、円形細胞肉腫)	Mitchell et al., 1960
ラット 2-3 か月齢 雌 10 匹/群	筋肉内 投与	1 回 41 週間 観察	0、28.3 mg/匹 金属ニッケル粉末 ニワトリ血清 0.4 mL に懸濁	投与群: 全例の投与部位に横紋筋肉腫 対照群の背景データに腫瘍発生なし	Heath & Daniel, 1964
ラット F344 14 週齢 雌雄 25 匹/群	筋肉内 投与	5 か月間 1 回/月	0、5 mg/匹 金属ニッケル粉末 トリオクタノイン 0.2 mL に懸濁	投与群: 38/50 匹の投与部位に線維肉腫	Furst & Schlauder, 1971
ラット F344 3 か月齢 雄 投与群 10 匹 /群 対照群 20 匹	筋肉内 投与	1 回 24 か月間 観察	0、3.6、14.4 mg/匹 金属ニッケル粉末 ペニシリン G プロ カイン 0.5 mL に懸 濁	投与部位の肉腫 対照: 0/20 3.6 mg/匹: 0/10 14.4 mg/匹: 2/9	Sunderman & Maenza, 1976
ラット WAG 雄 投与群 20 匹 対照群 56 匹	筋肉内 投与	1 回 220 日間 観察	0、20 mg/匹 金属ニッケル粉末 油性媒体 0.3 mL に 懸濁	投与部位の肉腫 (横紋筋肉腫、線維肉 腫、細網肉腫、血管肉腫、骨肉腫など) 対照: 0/56 20 mg/匹: 17/20	Berry et al., 1984
ラット F344 3 か月齢 雄 投与群 20 匹 対照群 44 匹	筋肉内 投与	1 回 観察期間不 明	0、14 mg/匹 金属ニッケル粉末 0.3-0.5 mL のペニ シリン G プロカイン に懸濁	投与群: 投与部位の肉腫 (横紋筋肉腫、 発生数不明) 平均 34 週間後	Sunderman, 1984
ラット WAG 10-15 週齢 雄 40 匹/群	筋肉内 投与	1 回 1 年間観察	0、20 mg/匹 金属ニッケル粉末 パラフィンオイル に懸濁	投与群: 14/30 に投与部位の横紋筋肉腫 (末梢血単核細胞のナチュラルキラー細 胞活性の 50-60%抑制)	Judde et al., 1987
シリアン ハムスター 3-4 週齢 雌雄 25 匹/群	筋肉内 投与	5 か月間 1 回/月	0、5 mg/匹 金属ニッケル粉末 トリオクタノイン 0.2 mL に懸濁	投与部位の線維肉腫 対照: 0/25 20 mg/匹: 2/25	Furst & Schlauder, 1971
ラット F344 雌雄	腹腔内 投与	8 か月間 2 回/月	5 mg/匹 金属ニッケル粉末 コーンオイル 0.3 mL に懸濁	投与群: 30-50%に腹腔内の腫瘍	Furst & Cassetta, 1973
ラット Wistar 12 週齢 雌 48 匹	腹腔内 投与	10 週間 1 回/週	7.5 mg/匹 金属ニッケル粉末 (純度不明)	投与群: 46/48 に腹腔内の腫瘍 (肉腫、中 皮腫、がん) 平均 8 か月後 対照群の背景データ: 腫瘍発生率は 0-6%	Pott et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 18 週齢 雌	腹腔内 投与	1 回 初回投与の 30 か月後 に剖検	6 mg/匹 金属ニッケル粉末 (100%) 生理食塩水 1 mL に懸濁	投与群: 4/34 に投与部位の腫瘍 (中皮 腫、肉腫) 対照群 (生理食塩水 1 mL を 3 回投与): 腹腔内の腫瘍発生は 1/33	Pott et al., 1989
ラット Wistar 18 週齢 雌	腹腔内 投与	週 2 回 初回投与の 30 か月後 に剖検	6 mg/匹 金属ニッケル粉末 (100%) 生理食塩水 1 mL に懸濁	投与群: 5/34 に投与部位の腫瘍 (中皮 腫、腫瘍肉腫) 対照群 (生理食塩水 1 mL を 3 回投与): 腹腔内の腫瘍発生は 1/33	Pott et al., 1989
ラット Wistar 18 週齢 雌	腹腔内 投与	25 週間 1 回/週 初回投与の 30 か月後 に剖検	1 mg/匹 金属ニッケル粉末 (100%) 生理食塩水 1 mL に懸濁	投与群: 25/35 匹に投与部位の腫瘍 (中 皮腫、腫瘍肉腫) 対照群 (生理食塩水 1 mL を 3 回投与): 腹腔内の腫瘍発生は 1/33	Pott et al., 1989
マウス C57BL 6 週齢 雄 25 匹 対照群なし	静脈内 投与 尾静脈	2 回 60 週間観 察	0.005%懸濁液 0.05 mL/匹 金属ニッケル粉末 2.5%ゼラチンに懸 濁	投与群: 腫瘍の発生なし 52 週目及び 60 週目の生存動物は 19 及 び 6 匹	Hueper, 1955
ラット Wistar 24 週齢 25 匹 対照群なし	静脈内 投与 後肢伏 在静脈	6 週間 1 回/週	0.5 % 懸濁液 0.5 mL/kg bw 金属ニッケル粉末 生理食塩水に懸濁	投与群: 7 匹に鼠径部の肉腫	Hueper, 1955
ラット SD 雌 20 匹	腎臓内 注入 腎乳頭	1 回 12 か月間 観察	5 mg/匹 金属ニッケル粉末 グリセリン 0.05 mL に懸濁	腎臓がんの発生なし	Jasmin and Riopelle, 1976
F344 ラット (2 か月齢、 18 匹)	腎臓内 注入 腎乳頭	1 回 24 か月間 観察	7 mg/匹 金属ニッケル粉末 生理食塩水 0.2 mL に懸濁	腎臓がんの発生なし	Sunderman et al., 1984
ラット WAG 20 匹/群	骨膜下 または 骨髄内	1 回 250-300 日間観察	20 mg/匹 金属ニッケル粉末	肉腫発生 骨膜下: 11/20 骨髄内: 9/20	Berry et al., 1984

表 7-4 ニッケルの国際機関等での発がん性評価

機 関/出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2004)	グループ 2B ¹⁾	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH (2004)	A5 ²⁾	ヒトに対する発がん性の疑いのない物質。
日本産業衛生学会 (2004)	第 2 群 B ³⁾	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物 質。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2004)	—	2004 年現在評価されていない。
U.S. NTP (2002)	R ⁴⁾	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想され る物質。

1) 1990 年の改訂時にニッケル化合物とは別に金属ニッケルとして評価

2) 1997 年の改訂時にニッケル化合物とは別に金属ニッケルとして評価

3) ニッケル (金属) に対する評価

4) 2002 年の改訂時にニッケル化合物とは別に金属ニッケルとして評価

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトが金属ニッケルを経口経路で摂取した場合、大部分は吸収されることはない。ごく一部の吸収された金属ニッケルは、特定の器官に蓄積することなく、そのほとんどが尿中に排泄される。吸収量は投与量の約 0.09%との報告がある。ラットへの吸入暴露では、肺に影響が認められ、肺でのニッケルの半減期は投与量に関係なく、32 日間であった。ラットの組織のホモジネートを用いた *in vitro* 実験では、核酸成分等と結合した。

金属ニッケルのヒトでの事例及び疫学調査では、皮膚感作性を有することが明らかにされているが、暴露量と影響についての定量的な評価は困難である。また、ニッケル合金プラントにおける複数の疫学調査の結果では、呼吸器系のがんに発生率の増加は認められておらず、疫学研究で発がん性を示す報告は得られていない。

金属ニッケルの実験動物に対する急性毒性値、刺激性、腐食性、感作性に関する報告は得られていない。

反復投与毒性において、経口投与試験ではラットへの 1,000 ppm の混餌投与においても影響はみられていない。吸入暴露試験では、OECD テストガイドライン 413 に準拠して実施されたラットの 13 週間吸入暴露試験 (平均粒径 $1.2 \mu\text{m}$) で 1.0 mg/m^3 (最低用量) 以上の群に肺の絶対・相対重量の用量依存的増加、肺胞タンパク症、肺肉芽腫性炎症、血中ニッケル濃度の増加がみられ LOAEL は 1 mg/m^3 である。肺への影響を調べた試験では、金属ニッケル粉末の粒径 ($1.2 \sim 40 \mu\text{m}$) にかかわらず、肺胞マクロファージの増加等、免疫系への影響がみられている。特に、粒径 $10 \mu\text{m}$ 未満の金属ニッケル粉末を用いた試験では、肺胞タンパク症や肺胞内へのリポタンパクの蓄積等がみられている。なお、試験に用いられた金属粉末の表面は酸化されていることが推察され、粒径が小さくなると粉末の表面積が増え、酸化された形態のニッケル存在比が高くなっていると考えられる。

調査した範囲内では、金属ニッケルの実験動物に対する生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

遺伝毒性について、DNA 修復試験、細胞形質転換試験では陽性を示したとする報告があるが、現在までに得られている試験結果は限られており、遺伝毒性の有無を判断することはできない。金属ニッケルの実験動物に対する発がん性については、全身吸入暴露では発がん性の有無を評価できるデータは得られていない。しかし、ラットやハムスターの腹腔内、胸腔内、皮下、筋肉内、骨内に投与した試験で、投与部位にがんまたは肉腫が認められている。IARC では、金属ニッケルをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に、ACGIH では A5 (ヒトに対する発がん性の疑いのない物質) に、U.S. NTP では R (合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2002 年 4 月¹⁾)

- Abdullah, M.I. and Royle, L.G. (1974) A study of the dissolved and particulate trace elements in the Bristol Channel. *J. Mar. Biol. Ass. U.K.*, **54**, 581-597. (浅見・茅野, 1983から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices., CD-ROM.
- Aitio, A. (1984) Biological monitoring of occupational exposure to nickel. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., Nickel in the human environment (IARC Scientific Publications No. 53), Lyon, IARC, pp. 497-505. (IARC, 1990 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997) Toxicological profile for Nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2003) Draft Toxicological profile for Nickel, Atlanta, GA.
- Aubert, H. and Pinta, M. (1977) Trace elements in soils, Elsevier, Amsterdam. (浅見・茅野, 1983 から引用)
- Berry, J.P., Galle, P., Poupon, M.F., Pot-Deprun, J., Chouroulinkov, I., Judde, J.G. and Dewally, D. (1984) Electron microprobe in vitro study of interaction of carcinogenic nickel compounds with tumour cells. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., Nickel in the Human Environment. IARC Scientific Publications No. 53, Lyon, IARC, pp. 153-164.
- Bruggemann, Kumpulanien, *Zeitschrift fur Lebensmitteluntersuchung und Forschung*, 201, 1-6 (1995), The Status of Trace Elements in Staple Foods from the Former Federal Republic of Germany I. Contents of 11 trace elements (細貝ら(1998)から引用)
- Burges, D.C.L. (1980) Monality study of nickel platers In: Brown, S.S. and Sunderrnan, F.W. Jr., eds., Nickel Toxicology, London, Academic Press, pp. 15-18. (IARC, 1990 から引用)
- Camner, P., Casarett-Bruce, M., Curstedt, T., Jarstrand, C., Wiernik, A., Johansson, A., Lundborg, M. and Robertson, B. (1984) Toxicology of nickel. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., Nickel in the Human Environment (IARC Scientific Publications No. 53), Lyon, IARC, pp. 267-276. (IARC, 1990; IPCS, 1991 から引用)
- Camner, P., Johansson, A. and Lundborg, M. (1978) Alveolar macrophages in rabbits exposed to nickel dust. Ultrastructural changes and effect on phagocytosis. *Environ. Res.*, **16**, 226-235.
- Casarett-Bruce, M., Camner, P. and Curstedt, T. (1981) Changes in pulmonary lipid composition of rabbits exposed to nickel dust. *Environ. Res.*, **26**, 353-362.
- Casey, C.E. and Robinson, M.F. (1978) Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues. *Br. J. Nutr.*, **39**, 639-646. (IARC, 1990 から引用)
- Christensen, O.B., Moller, H., Andrasko, L. and Lagesson, V. (1979) Nickel concentration of blood, urine and sweat after oral administration. *Contact Dermatitis*, **5**, 312-316. (IARC, 1990 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。なお、ヒト健康への影響に関して 2004 年に追加あるいは更新した情報については、*を付記した。

- Cirila, A.M., Bernabeo, F., Ottoboni, F. and Ratti, R. (1985) Nickel induced occupational asthma: immunological and clinical aspects. In: Brown, S.S. and Sunderman, F.W., Jr, eds, *Progress in Nickel Toxicology*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp. 165-168. (IARC, 1990 から引用)
- Clarke, F.W. (1924) *The data of geochemistry*. United States Geological Survey Bulletin, 770. (不破, 1986から引用)
- Costa, M., Abbracchio, M.P. and Simmons-Hansen, J. (1981) Factors influencing the phagocytosis, neoplastic transformation, and cytotoxicity of particulate nickel compounds in tissue culture systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 313-323. (IARC, 1990 から引用)
- Cox, J.E., Doll, R., Scott, W.A. and Smith, S. (1981) Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br. J. ind. Med.*, **38**, 235-239. (IARC, 1990 から引用)
- Cragle, D.L., Hollis, D.R., Newport, T.H. and Shy, C.M. (1984) A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak-Ridge Tennessee USA gaseous diffusion plant. In: *Nickel in the human environment. Proceedings of a Joint Symposium*, Lyon, 8-11 March, 1983, Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC Scientific Publications. No. **53**, 57-64.
- Curstedt, T., Casarett-Bruce, M. and Camner, P. (1984) Changes in glycerophosphatides and their ether analogs in lung lavage of rabbits exposed to nickel dust. *Exp. Mol. Pathol.* **41**, 26-34.
- Ditoro, D.M., Mahony, J.D., Krichgraber, P.R., O'byrne, A.L. and Pasquale, L.R. (1986) Effect of nonreversibility particle concentration and ionic strength on heavy metal sorption. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 55-61. (IPCS,1991から引用)
- Dixon, N. E., Gazzola, C., Blakeley, R. L. and Zerner, B. (1975) Jack bean urease (EC 3.5.1.5) Metalloenzyme. Simple biological role for nickel. *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 4131-4133. (浅見・茅野, 1983 から引用)
- Dostal, L.A., Hopfer, S.M., Lin, S.M., and Sunderman, F.W. Jr. (1989) Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel through rat milk. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **101**, 220-231. (ATSDR, 1997 から引用)
- EC, European Communities (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Version. 3.1.1.
- E.Merian,M.Anke,M.Ihnat and M.Stoeppler (2004) *Elements and their Compounds in the Environment*,Wiley-VCH.
- Enterline, P.E. and Marsh, G.M. (1982) Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J. Natl Cancer Inst.*, **68**, 925-933. (IARC, 1990 から引用)
- Environment Canada, Health Canada (1994) *Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report Nickel and its Compounds*. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- Evans, L.J. (1989) Chemistry of metal retention by soils. *Environ. Sci. Technol.*, **23**, 1046-1056. (ATSDR, 2003から引用)

- Furst, A. and Cassetta, D. (1973) Carcinogenicity of nickel by different routes (Abstract No. 121). Proc. Am. Assoc. Cancer Res, **14**, 31. (IARC, 1990から引用)
- Furst, A. and Schlauder, M.C. (1971) The hamster as a model for metal carcinogenesis. Proc. West. Pharmacol. Soc., **14**, 68-71. (IARC, 1990から引用)
- Furst, A., Cassetta, D.M. and Sasmore, D.P. (1973) Rapid induction of pleural mesotheliomas in the rat. Proc. West. Pharmacol. Soc., **16**, 150-153. (IARC, 1990 から引用)
- Godbold, J.H. Jr. and Tompkins, E.A. (1979) A long-term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nickel at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. J. Occup. Med., **21**, 799-806.
- Grandjean, P., Andersen, O. and Nielsen, G.D. (1988) Nickel. In: Alessio, L., Berlin, A., Boni, M. and Roi, R., eds, Biological indicators for assessment of human exposure to industrial chemicals, Luxembourg, Commission of the European Communities, pp. 57-81. (IARC, 1990 から引用)
- Hansen, K. and Stern, R.M. (1984) Toxicity and transformation potency of nickel compounds in BHK cells in vitro. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., Nickel in the human environment. IARC Scientific Publications. No. 53, Lyon, IARC, pp. 193-200. (IARC, 1990 から引用)
- Hansen, L.D. and Fisher, G.L. (1980) Elemental distribution in coal fly ash particles. Environ. Sci. Technol., **14**, 1111-1117. (IPCS,1991から引用)
- Heath, J.C. and Daniel, M.R. (1964) The production of malignant tumours by nickel in the rat. Br. J. Cancer, **18**, 261-264. (IARC, 1990から引用)
- Ho, W. and Furst, A. (1973) Nickel excretion by rats following a single treatment. Proc. West. Pharmacol. Sot., **16**, 245-248. (ATSDR, 1997 から引用)
- Hueper, W.C. (1952) Experimental studies in metal carcinogenesis. I. Nickel cancers in rats. Texas Rep. Biol. Med., **16**, 167-186. (IARC, 1990から引用)
- Hueper, W.C. (1955) Experimental studies in metal carcinogenesis. IV. Cancer produced by parenterally introduced metallic nickel. J. Natl Cancer Inst., **16**, 55-67. (IARC, 1990から引用)
- Hueper, W.C. (1958) Experimental studies in metal carcinogenesis. IX. Pulmonary lesions in guinea pigs and rats exposed to prolonged inhalation of powdered metallic nickel. Arch. Pathol., **65**, 600-607.
- Hutchinson, T.C., Freedman, B. and Whitby, L. (1981) Nickel in Canadian soils and vegetation. In: Effects of nickel in the Canadian environment, Ottawa, National Research Council of Canada, 119-157. (IPCS,1991から引用)IARC, International Agency for Research on Cancer (1990) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **49**, 257-444.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1990) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 49, Chromium, Nickel and Welding.
- 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**, 1-84. (IARC, 1990 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) Nickel, Environmental Health Criteria, 108, WHO, Geneva.

- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishimatsu, S., Kawamoto, T., Matsuno, K. and Kodama, Y. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol. Trace Elem. Res.*, **49**, 43-52.
- Ivankovic, S., Seller, W.J., Lehmann, E., Komitowski, D. and Frolich, N. (1987) Different carcinogenicity of two nickel alloys following intratracheal administration in the hamster. Abstract No. 103. *Naunyn-Schniederberg's Arch. Pharmacol.*, **335**, R26.
- Jarstrand, C., Lundborg, M., Wiernik, A. and Camner, P. (1978) Alveolar macrophage function in nickel dust exposed rabbits. *Toxicology*, **11**, 353-359.
- Jasmin, G. and Riopelle, J.L. (1976) Renal carcinomas and erythrocytosis in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Lab. Invest.*, **35**, 71-78. (IARC, 1990から引用)
- Johansson, A., Camner, P. and Robertson, B. (1981) Effects of long-term nickel dust exposure on rabbit alveolar epithelium. *Environ. Res.*, **25**, 391-403.
- Johansson, A., Camner, P., Jarstrand, C. and Wiernik, A. (1983) Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. II. Effects on morphology and function. *Environ. Res.*, **30**, 142-151.
- Judde, J.G., Breillout, F., Clemenceau, C., Poupon, M.F. and Jasmin, C. (1987) Inhibition of rat natural killer cell function by carcinogenic nickel compounds: Preventive action of manganese. *J. Natl. Cancer Inst.*, **78**, 1185- 1190.
- Kim, M.K., Fisher, A.M. and Mackay, R.J. (1969) Pulmonary effects of metallic dusts - nickel and iron. Toronto, University of Toronto, School of Hygiene, Department of Physiological Hygiene, 24pp. (IPCS, 1991から引用)
- Lantzy, R.J. and Mackenzie, F.T. (1979) Atmospheric trace metals: global cycles and assessment of man's impact. *Geochim. Cosmochim. Acta*, **43**, 511-525. (西村, 1998 から引用)
- Lu, C.C., Matsumoto, N. and Iijima, S. (1976) Placental transfer of NiCl₂ to fetus in mice. *Teratology*, **14**, 245.
- Lundborg, M. and Camner, P. (1982) Decreased level of lysozyme in rabbit lung lavage fluid after inhalation of low nickel concentrations. *Toxicology*, **22**, 353-358. (IPCS, 1991 から引用)
- Lyell, A., Bain, W.H. and Thomson, R.M. (1978) Repeated failure of nickel-containing prosthetic heart valves in a patient allergic to nickel. *Lancet*, **2**, 657-659. (IARC, 1990 から引用)
- McGeer, J.C., Brix, K.V. and Skeaff, J.M. (2003) Inverse relationship between bioconcentration factor and exposure concentration for metals: implications for hazard assessment of metals in the aquatic environment. *Environ. Toxicol. Chem.*, **22**, 1017-1037. (ATSDR, 2003 から引用)
- McNeely, M.D., Sunderman, F.W. Jr., Nechay, M.W. and Levine, H. (1971) Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clin. Chem.*, **17**, 1123-1128. (IARC, 1990 から引用)
- Memon, A.A. and Friedmann, P.S. (1994) The inhibitory effects of topical chelating agents and

antioxidants on nickel-induced hypersensitivity reactions. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **30**, 560-565.

Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Merian, E., Anke, M., Ihnat, M. and Stoeppler, M. (2004) *Elements and their Compounds in the Environment*, Wiley-VCH. Mitchell, D.F., Shankwalker, G.B. and Shazer, S. (1960) Determining the tumorigenicity of dental materials. *J. Dent. Res.*, **31**, 1023-1028.

Muhle, H., Bellmann, B., Takenaka, S., Fuhst, R., Mohr, U. and Pott, F. (1992) Chronic effects of intratracheally instilled nickel containing particles in hamsters. In: Nieboer, E. and Aitio, A., eds, *Advances in environmental science and technology, Nickel and human health: current perspectives*, New York, John Wiley & Sons, pp. 467-479. (IARC, 1990 から引用)

NAS, National Academy of Sciences (1975) *Nickel*. Washington, D.C.: National Academy of Sciences. (IPCS, 1991 から引用)

Nielsen, G.D., Jorgensen, P.J., Keiding, K. and Grandjean, P. (1987) Urinary nickel excretion before and after loading with naturally occurring nickel. In: *Trace elements in human health and disease, Abstracts, Second Nordic Symposium, August 1987*, Odense University, Copenhagen, World Health Organization, p. C3. (IARC, 1990 から引用)

Paton, G.R. and Allison, A.C. (1972) Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat. Res.*, **16**, 332-336. (IARC, 1990 から引用)

Peltonen, L. (1979) Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis*, **5**, 27-32. (ACGIH, 2002 から引用)

Phatak, S.S. and Patwardhan, V.N. (1950) Toxicity of Nickel. *J. Sci. Ind. Res.*, **15**, 70-76.

Phatak, S.S. and Patwardhan, V.N. (1952) Toxicity of Nickel: Accumulation of nickel in rats fed on nickel-containing diets and its elimination. *J. Sci. Ind. Res.*, **11B**, 173-176.

Pott, F., Rippe, R.M., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1989) Tumours in the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of nickel compounds. In: Vernet, J.-P., ed., *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment*, Geneva, 12-15 September 1989, Vol. 2, Geneva, World Health Organization, pp. 127-129. (IARC, 1990から引用)

Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.-J., Huth, F., Ernst, H. and Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152.

Prystowsky, S.D., Allen, A.M. Smith, R.W., Nonomura, J.H., Odom, R.B. and Akers, W.A. (1979) Allergic contact hypersensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine and benzocaine. *Arch. Dermatol.*, **115**, 959-962. (ACGIH, 2002 から引用)

Redmond, C.K. (1984) Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the human environment*. IARC Scientific Publications. No. 53, Lyon, IARC, pp. 73-86. (IARC, 1990 から引用)

Rendall, R.E.G., Phillips, J.I. and Renton, K.A. (1994) Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann. Occup. Hyg.*, **38**, 921-930. (ATSDR, 1997 から引用)

Schmidt, J.A. and Andren, A.W. (1980) The atmospheric chemistry of nickel. In: Nriagu J.O. ed. *Nickel*

- in the environment, New York, John Wiley and Sons, 93-135. (ATSDR, 2003から引用)
- Schroeder, W.H, Dobson, M. and Kane, D.M. (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter. *Air Pollut. Control Assoc.*, **11**, 1267-1287. (ATSDR, 2003から引用)
- Serita, F., Kyono, H., and 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. *Industrial Health*, **37**, 353-363.
- Severne, B.C. and Brooks, R.R. (1972) A nickel-accumulating plant from western Australia. *Planta*, **103**, 91-94. (長橋・和田, 1977から引用)
- Sorahan, T., Burges, D.C.L. and Waterhouse, J.A.H. (1987) A mortality study of nickel/chromium platers. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 250-258. (IARC, 1990 から引用)
- Sunderman, F.W., Jr. (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment*. IARC Scientific Publications. No. 53, Lyon, IARC, pp. 127-142. (IARC, 1990から引用)
- Sunderman, F.W., Jr (1988) Nickel. In: Clarkson, T.W., Friberg, L., Nordberg, G.F. & Sager, P.R., eds, *Biological Monitoring of Toxic Metals*, New York, Plenum Press, pp. 265-282. (IARC, 1990 から引用)
- Sunderman, F.W. Jr. (1993) Biological monitoring of nickel in humans. *Stand. J. Work Environ. Health*, **19**, 34-38. (ATSDR, 1997から引用)
- Sunderman, F.W. Jr., Aitio, A., Morgan, L.G. and Norseth, T. (1986) Biological monitoring of nickel. *Toxicol. Ind. Health*, **2**, 17-78. (IARC, 1990 から引用)
- Sunderman, F.W., Jr. and Maenza, R.M. (1976) Comparisons of carcinogenicities of nickel compounds in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **14**, 319-330. (IARC, 1990から引用)
- Sunderman, F.W., Jr, McCully, K.S. and Hopfer, S.M. (1984) Association between erythrocytosis and renal cancers in rats following intrarenal injection of nickel compounds. *Carcinogenesis*, **5**, 1511-1517. (IARC, 1990から引用)
- Sunderman, F.W. Jr., Shen, S.K., Mitchell, J.M., Allpass, P.R. and Damjanov, I. (1978) Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **43**, 381-390.
- Szakmary, E., Movai, V., Naray, M. and Ungvary, G. (1995) Haemodynamic effect of nickel chloride in pregnant rats. *Acta Physiologica Hungarica*, **83**, 3-12. (ATSDR, 1997から引用)
- Thayer, J.S. (2002) Biological methylation of less-studied elements. *Applied organometallic chemistry*, **16**, 677-691.
- Tissot B.P. and Welte D.H. (1984) *Petroleum Formation and Occurrence*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg. (Merian et al., 2004から引用)
- Toya, T., Serita, F., Sawatari, K., and Fukuda, K. (1997) Lung lesions induced by intratracheal instillation of Nickel fumes and Nickeloxide powder in rats. *Industrial Health*, **35**, 69-77.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

- Wahlberg, J.E. (1976) Immunoglobulin E, atopy, and nickel allergy. *Cutis*, **18**, 715-716, 720. (IARC, 1990 から引用)
- Webb, M., Heath, J.C. and Hopkins, T. (1972) Intranuclear distribution of the inducing metal in the primary rhabdomyosarcomata induced in the rat by nickel, cobalt and cadmium. *Br. J. Cancer*, **26**, 274-278.
- Webster, J.D., Parker, T.F., Alfrey, A.C., Smythe, W.R., Kubo, H., Neal, G. and Hull, A.R. (1980) Acute nickel intoxication by dialysis. *Ann. Intern. Med.*, **92**, 631-633. (IARC, 1990 から引用)
- Weinzierl, S.M. and Webb, M. (1972) Interaction of carcinogenic metals with tissue and body fluids. *Br. J. Cancer*, **26**, 279-291.
- Wood, J.M. (1987) Biological processes in the cycling of elements between soil or sediments and the aqueous environment. *Hydrobiologia*, **149**, 31-42. (ATSDR, 2003から引用)
- Zhang, Q., Kusaka, Y., Zhu, X., Sato, K., Mo, Y., Kluz, T. and Donaldson, K. (2003) Comparative toxicity of standard nickel and ultrafine nickel in lungs after intratracheal instillation. *J. Occup. Health*, **45**, 23-30.
- 浅見輝男、茅野充男訳 (1983) 環境無機化学—元素の循環と生化学—, 博友社, 東京.
- 池辺克彦, 西宗高広, 田中涼一 (1991a) 食品衛生学雑誌, 32, 30-37, 48-56, ICP 発光分析法による食品中の 17 金属元素量について —穀類、豆類及びその加工品、海草類及び種実類—(細貝ら(1998)からの引用)
- 池辺克彦, 西宗高広, 田中涼一 (1991b) 食品衛生学雑誌, 32, 30-37, 183-191, ICP 発光分析法による食品中の 17 金属元素量について —菓子類、調理加工品類、嗜好飲料及び調味料類—(細貝ら(1998)からの引用)
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 久馬一剛, 佐久間敏雄, 庄子貞雄, 鈴木皓, 服部勉, 三土正則, 和田光史編 (1993) 土壌の事典, 朝倉書店, 東京.
- 金属鉱業事業団 (2001) 鉱物資源マテリアル・フロー
- 金属鉱山会・日本鉱業協会 (2003) 鉱山 第 56 巻第 7 号, 102-111
- 金属時評 (2002) 新金属データブック 2002, 403-415
- 久保亮五、長倉三郎、井口洋夫、江沢洋編 (1987) 理化学辞典第四版, 岩波書店, 東京.
- 経済産業省 (2002) 平成 13 年 資源統計月報.
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度:平成 14 年度〉(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisansh

utudata.htm に記載あり).

工業レアメタル (2003) 119 Annual Review 2003 素材編, 64-72

合田健編 (1976) 水質工学応用編, 丸善, 東京.

後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版.

小日山正剛, 兼松弘, 新谷勲 (1992) 日本食品工業学会誌 39 (7), 596-600, カカオ豆及びチョコレート製品に含まれる重金属、特にニッケルについて (細貝ら(1998)からの引用).

水道産業新聞社 (2002) 下水道年鑑 2003 年版.

鈴木庄亮 (1974) からだの科学, 60, 168. (後藤ら, 1994 から引用).

ステンレス協会 (2004) ステンレス協会ホームページ (<http://www.jssa.gr.jp/>から引用).

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

石油産業活性化センター (2001) 原油中特定化学物質の分析精度向上に関する調査研究報告書 (平成 12 年度石油精製・利用技術国際共同研究事業).

造幣局 (2004) 造幣局の事業 貨幣の製造 (<http://www.mint.go.jp/operations/page01.html> から引用)

千歳市水道局 (2004) 平成 15 年度下水道汚泥の成分分析結果 (<http://www.city.chitose.hokkaido.jp/water/pages/data/qoliSwg1503.html> から引用.)

通商産業省 (1997): 通商産業省公報 1997 年 12 月 26 日;製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報 (<http://www.nite.go.jp> から引用).

東京都水道局 (2005) 浄水場の水質検査結果

(http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_kekka-map.htm から引用)

鳥取県衛生研究所 (1988) 都市ごみ焼却場から排出される重金属の拡散調査(予報), 鳥取県衛生研究所報 第 28 号.

内藤裕史、横手規子訳 (2000) 化学物質毒性ハンドブック, 丸善, 東京.

長橋捷、和田攻訳 (1977) 環境汚染物質の生体への影響 3 ニッケル, 東京化学同人, 東京.

西村雅吉 (1998) 環境化学, 裳華房, 東京.

日本環境管理学会編 (2004) 改訂 3 版水道水質基準ガイドブック, 丸善, 東京.久野勝治、柳沼祐貴、渡辺泉 (2002) 埼玉県西部産業廃棄物焼却場周辺の降下重金属量, 日本環境学会研究発表会予稿集.

久野勝治、柳沼祐貴、渡辺泉 (2002) 埼玉県西部産業廃棄物焼却場周辺の降下重金属量, 日本環境学会研究発表会予稿集.

不破敬一郎編 (1986) 生体と重金属, 講談社, 東京.

細貝祐太郎、中澤祐之、西島基弘 (1998) 食品衛生化学物質データブック.

森田弘昭、川嶋幸徳、池田裕一 (2002) 下水汚泥処理過程における重金属等有害物質の制御技術に関する研究, 廃棄物の処理と資源化技術に関する総合研究 平成 12 年度.

平成 16 年度に追加した文献 (7 章)

- *ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- *Assad, M., Lemieux, N., Rivard, C.H. and Yahia, L.H. (1999) Comparative in vitro biocompatibility of nickel-titanium, pure nickel, pure titanium, and stainless steel: genotoxicity and atomic absorption evaluation. *Biomed. Mater. Eng.*, **9**, 1-12.
- *Block, G.T. and Young, M. (1982) Asthma induced by nickel. *J. Am. Med. Assoc.*, **247**, 1600-1602.
- *Burrows, D. (1988) Mischievous metals - chromate, cobalt, nickel and mercury. *Clin. Exp. Dermatol.*, **14**, 266-272.
- *Chorvatovicova, D. and Kovacicova, Z. (1992) Inhalation Exposure of Rats to Metal Aerosol. II. Study of Mutagenic Effect on Alveolar Macrophages. *J. Appl. Toxicol.*, **12**, 67-68.
- *Emmett, E.A., Risby, T.H., Jiang, L., Ng, S.K and Feinman, S. (1988) Allergic contact dermatitis to nickel: bioavailability from consumer products and provocation threshold. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **19**, 314-322.
- *Estlander, T., Kanerva, L., Tupasela, O., Keskinen, H. and Jolanki, R. (1993) Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*, **23**, 306-310.
- *Gawkrodger, D.J. (1996) Nickel dermatitis: how much nickel is safe? *Contact Dermatitis*, **35**, 267-271.
- *Goldhausen, R. and Ring, J. (1991) Allergy to coined money: Nickel contact dermatitis in cashiers. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **25**, 365-369.
- *IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- *Menne, T., Brandrup, F., Thestrup-Pedersen, K., Veien, N.K., Andersen, J.R., Yding, F. and Valeur, G. (1987) Patch test reactivity to nickel alloys. *Contact Dermatitis*, **16**, 255-259.
- *Menne, T. (1994) Quantitative aspects of nickel dermatitis. Sensitization and eliciting threshold concentrations. *Sci. Total Environ.*, **148**, 275-281.
- *U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- *WIL Research Laboratories (2003) A 13-week inhalation toxicity study (with recovery) of nickel metal in albino rates. Study No. WIL-437002.
- *日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), *産業衛生学雑誌*, **46**, 124-148.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	吉川 治彦
2. 一般情報	吉川 治彦
3. 物理化学的性状	吉川 治彦
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	吉川 治彦
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	西村 浩 金井 勝彦 奈良 志ほり

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

大嶋 雄治 九州大学 農学研究院生物機能科学部門水産生物環境学研究室

ヒト健康への影響 (7章)

白井 智之 名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学講座

改訂記録

2003年3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2005年3月 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)}に基づく原案の修正

2006年10月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0^{注)}に基づく修正、及び新たな情報の追加

2007年6月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第30回安全評価管理小委員会審議了承

注) 「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針 ver.1.0」に作成し直し、平成16年度に ver.2.0 に改訂した。