

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.115

ニッケル化合物

Nickel compounds

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-232

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 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.2 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.3 物質名	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 化学式	1
1.6 分子量	1
2. 一般情報	2
2.1 別名	2
2.2 純度	2
2.3 不純物	2
2.4 添加剤又は安定剤.....	2
2.5 現在の我が国における法規制	2
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報	5
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	8
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.....	9
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	11
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	藻類及び水生植物に対する毒性	11
6.1.3	無脊椎動物に対する毒性	13
6.1.4	魚類に対する毒性	17
6.1.5	その他の水生生物に対する毒性	19
6.2	陸生生物に対する影響	20
6.2.1	微生物に対する毒性	20
6.2.2	植物に対する毒性	20
6.2.3	動物に対する毒性	21
6.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	22
7.	ヒト健康への影響	24
7.1	生体内運命	24
7.2	疫学調査及び事例	33
7.3	実験動物に対する毒性	37
7.3.1	急性毒性	37
7.3.2	刺激性及び腐食性	38
7.3.3	感作性	40
7.3.4	反復投与毒性	44
7.3.5	生殖・発生毒性	68
7.3.6	遺伝毒性	72
7.3.7	発がん性	78
7.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	86
文 献		90
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		108
有害性評価書外部レビュー一覧		108

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、ニッケル化合物について採り上げる。

本評価書では、ニッケル化合物の中から、製造・輸入量、用途情報、及び 6 章においては環境中生物への影響に関する情報に基づき、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケルを選定した。また、7 章においては、ヒト健康への影響に関する情報に基づき、酸化ニッケル、二硫化三ニッケル、塩化ニッケル、硫酸ニッケルを選定した。なお、ニッケルカルボニルは、大気中において不安定で速やかに分解されるため本評価書では採り上げない。

1.1 化学物質審査 規制法官報公示整 理番号	1-517	1-521	1-242	1-485	1-813	2-693
1.2 化学物質排出 把握管理促進法政 令号番号	1-232					
1.3 物質名	ニッケル化合物					
	酸化ニッケル	二硫化三 ニッケル	塩化ニッケル	硝酸ニッケル	硫酸ニッケル	酢酸ニッケル
1.4 CAS登録番号	1313-99-1	12035-72-2	7718-54-9 (無水物)、 7791-20-0 (六水和物)	13138-45-9 (無水物)、 13478-00-7 (六水和物)	7786-81-4 (無水物)、 10101-97-0 (六水和物)	373-02-4 (無水物)、 6018-89-9 (四水和物)
1.5 化学式	NiO	Ni ₃ S ₂	NiCl ₂ (無水物)、 NiCl ₂ ·6H ₂ O (六水和物)	Ni(NO ₃) ₂ (無水物)、 Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (六水和物)	NiSO ₄ (無水物)、 NiSO ₄ ·6H ₂ O (六水和物)	Ni(CH ₃ CO ₂) ₂ (無水物)、 Ni(CH ₃ CO ₂) ₂ ·4H ₂ O (四水和物)
1.6 分子量	74.69	240.26	129.60 (無水物) 237.69 (六水和物)	182.70 (無水物) 290.79 (六水和物)	154.75 (無水物) 262.84 (六水和物)	176.78 (無水物) 248.84 (四水和物)

2. 一般情報

項目	物質名					
	ニッケル化合物					
	酸化ニッケル	二硫化三ニッケル	塩化ニッケル	硝酸ニッケル	硫酸ニッケル	酢酸ニッケル
2.1 別名	酸化ニッケル(Ⅱ)、一酸化ニッケル、酸化第一ニッケル	亜硫化ニッケル	塩化ニッケル(Ⅱ)、二塩化ニッケル(無水物)	硝酸ニッケル(Ⅱ)(無水物)	硫酸ニッケル(Ⅱ)、硫酸第一ニッケル(無水物)	酢酸ニッケル(Ⅱ)、ニッケル(Ⅱ)アセテート(無水物)
2.2 純度	99%以上	99%以上	97%以上(六水和物)	97%以上(六水和物)	98%以上(六水和物)	98%以上(四水和物)
2.3 不純物	酸化カルシウム、コバルト	アルミニウム、鉄、銅、マグネシウム	コバルト、亜鉛(六水和物)	コバルト(六水和物)	コバルト、硫酸鉄、硫酸銅、硫酸マンガソ、硫酸亜鉛、硫酸鉛(六水和物)	亜鉛、塩化物(四水和物)
2.4 添加剤又は安定剤	無添加	無添加	無添加(六水和物)	無添加(六水和物)	無添加(六水和物)	無添加(四水和物)

(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^{注)}

法律名	法律区分名	該当物質
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質	ニッケル化合物
労働安全衛生法	名称等を通知すべき危険物及び有害物	ニッケル及びその化合物
	危険物酸化性の物	硝酸ニッケル
大気汚染防止法	有害大気汚染物質 指針値 0.025µg Ni/m ³ (年平均値) (優先取り組み物質)	ニッケル化合物
船舶安全法	酸化性物質	硝酸ニッケル
航空法	酸化性物質	硝酸ニッケル
港則法	酸化性物質	硝酸ニッケル

注) : 1章で採り上げた物質を調査した。

3. 物理化学的性状

項目	物質名					
	ニッケル化合物					
	酸化ニッケル	二硫化三ニッケル	塩化ニッケル	硝酸ニッケル	硫酸ニッケル	酢酸ニッケル
外観	緑又は黒色固体 ¹⁾	淡黄色固体 ¹⁾	黄色固体(無水物) ¹⁾ 、 緑色固体(六水和物) ¹⁾	緑色固体(六水和物) ²⁾	緑色固体(無水物) ¹⁾ 、 青緑色固体(六水和物) ²⁾	緑色固体(四水和物) ²⁾
結晶系	立方晶系 ³⁾	六方晶系 ³⁾	六方晶系(無水物) ³⁾ 、 単斜晶系(六水和物) ³⁾	単斜晶系(六水和物) ³⁾	斜方晶系(無水物) ³⁾ 、 正方晶系(六水和物) ³⁾	単斜晶系(無水物) ⁴⁾

物質名 項目	ニッケル化合物					
	酸化ニッケル	二硫化三 ニッケル	塩化ニッケル	硝酸ニッケル	硫酸ニッケル	酢酸ニッケル
融点	1,984°C ¹⁾	790°C ¹⁾	973°C(昇華) (無水物) ⁵⁾	56.7°C (六水和物) ¹⁾	280°Cで六水 和物は無水 物に変化、 848°Cで無水 物は分解 ⁵⁾	250°C(分解) (四水和物) ⁴⁾
沸点	データなし	2,967°C (分解) ⁵⁾	1,001°C (封管中) (無水物) ⁶⁾	137°C(分解) (六水和物) ²⁾	データなし	データなし
密度 (g/cm ³)	6.67 ¹⁾	5.82 ¹⁾	3.55 (無水物) ¹⁾	2.05 (六水和物) ²⁾	3.68 (無水物) ⁵⁾ 、 2.07 (六水和物) ⁵⁾	1.744 (四水和物) ⁵⁾
溶解性	水：不溶 ²⁾ 、 水：1.1mg/L (20°C) ⁷⁾	水：不溶 ¹⁾ 、 水：517mg/L (37°C) ⁷⁾	水：642g/L (20°C) (無水物) ²⁾ 、 水：675g/kg (25°C) (六水和物) ³⁾	水：992g/kg (25°C) (六水和物) ³⁾	水：293g/L (0°C) (無水物) ¹⁾ 、 水：404g/kg (25°C) (六水和物) ³⁾	水：160g/L (温度不明) (四水和物) ⁵⁾
	酸：可溶 ²⁾	硝酸：可溶 ¹⁾	エタノール ：可溶 (無水物、 六水和物) ²⁾	エタノール ：可溶 (六水和物) ²⁾	エタノール ：微溶 (六水和物) ³⁾	エタノール ：可溶 (四水和物) ⁵⁾
純分換算 比率 ^{注)}	0.786	0.733	0.453 (無水物)、 0.247 (六水和物)	0.321 (無水物)、 0.202 (六水和物)	0.379 (無水物)、 0.223 (六水和物)	0.332 (無水物)、 0.236 (四水和物)
その他			無水物は、潮 解性、水溶液 の pH は約 4 ²⁾	六水和物は、 潮解性、水溶 液の pH は約 4 ²⁾	六水和物は、 53.3°Cで相 転移を起こ し α 型が β 型に変わる、 水溶液の pH は約 4.5 ²⁾	

注)：純分換算比率=(ニッケルの原子量×ニッケル化合物中のニッケルの数)/ニッケル化合物の分子量

1)：IPCS,1991

5)：Dean,1999

2)：Merck,2001

6)：理化学辞典：久保ら,1987

3)：Lide,2003

7)：ATSDR,2003

4)：U.S.NLM:HSDB,2004

4. 発生源情報

この章では金属状態のニッケル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

化鈮、酸化鈮) 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、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。

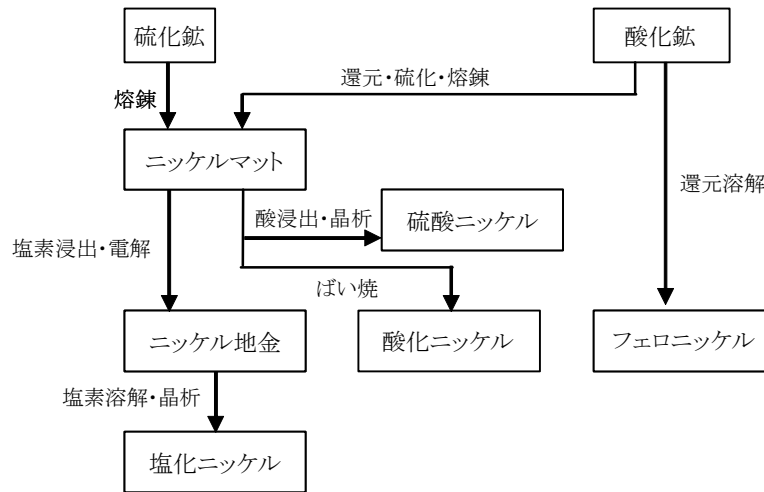


図 4-1 ニッケルの精錬プロセス (金属時評, 2002より一部抜粋)

a. 酸化ニッケル

酸化ニッケルの 1999 年から 2002 年までの製造・輸入量等を表 4-1 に示す(金属時評, 2002; 工業レアメタル, 2003)。1999 年から 2002 年までの 4 年間の国内供給量はほぼ一定の水準で推移している。

表 4-1 酸化ニッケルの製造・輸入量等 (トン)

年		1999	2000	2001	2002
酸化ニッケル	製造 ¹⁾	33,600	47,000	49,600	49,000
	輸入 ¹⁾	1,800	1,200	700	1,100
	輸出 ¹⁾	7,500	21,900	24,200	23,100
	国内供給量 ¹⁾	27,900	26,300	26,100	27,000

(金属時評, 2002; 工業レアメタル, 2003)

1) 製造・輸入量等は、ニッケル純分に換算した値である。

b. 硫酸ニッケル、その他のニッケル化合物

硫酸ニッケルの 1998 年から 2001 年までの製造量を表 4-2 に示す (経済産業省, 2002)。製品のほとんどが硫酸ニッケル六水和物 ($\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) であると仮定し、製品中のニッケル含有率を 22%としてニッケル純分を推定した。輸入量、輸出量は不明である。

表 4-2 硫酸ニッケルの製造量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001
硫酸ニッケル ¹⁾	2,508	2,570	2,722	2,393

(経済産業省, 2002)

1) 製品中のニッケル含有率を 22%としてニッケル純分に換算した。

その他国内で使用されているニッケル化合物としては、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル等があるが、製造・輸入量等は不明である。二硫化三ニッケルは他のニッケル硫化物とともにニッケルの精錬工程で発生するが、そのまま次の工程に供され、ニッケルや酸化ニッケル等になるため (IARC, 1990)、製造量や発生量に関するデータはない。

4.2 用途情報

ニッケル化合物の用途を表 4-3 に示す。酸化ニッケルは主としてステンレス鋼や特殊鋼の原料として、硫酸ニッケル、塩化ニッケルは主としてニッケルメッキ用の薬品として用いられる。硝酸ニッケルは触媒や電池の原料として、酢酸ニッケルはアルマイト封孔処理に用いられる (化学工業日報, 2004; 金属鉱業事業団, 2001; 製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 ニッケル化合物の用途

化合物	用途
酸化ニッケル	ステンレス鋼、特殊鋼、非鉄合金、ガラス・セラミックスの着色料
硫酸ニッケル	ニッケルメッキ、触媒 ¹⁾
塩化ニッケル	ニッケルメッキ
硝酸ニッケル	触媒 ¹⁾ 、電池 (ニッケル水素電池、ニカド電池)
酢酸ニッケル	アルマイト封孔処理、触媒 ¹⁾

(化学工業日報, 2004; 金属鉱業事業団, 2001; 製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 石油精製触媒、石油製品製造用触媒、油脂加工用触媒等

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」(政令号番号 1-231)と「ニッケル化合物」(政令号番号 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「ニッケル化合物」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。ニッケル化合物の排出量及び移動量は、ニッケル純分に換算して届出または推計することとなっており、2002 年度にはニッケル純分に換算して 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 7 トン、公共用水域へ 99 トン、土壌へ 2 kg、事業所内の埋立へ 113 トンのニッケル化合物が排出され、廃棄物として 4,143 トン、下水道に 21 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 55 トンと推計されている。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、ニッケル化合物の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-4 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からのニッケル化合物の排出量のうち、金属製品製造業、鉄鋼業からの水域への排出量が多い。また、全体的には廃棄物としての移動量が排出量より多い。

表 4-4 ニッケル化合物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	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 3)(推計)	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	30	0	675	5	23	53	33
鉄鋼業	5	24	0	1,309	<0.5	<0.5	30	19
化学工業	1	13	0	136	4	<0.5	14	9
非鉄金属製造業	<0.5	11	0	87	4	1	13	8
輸送用機械器具製造業	0	6	0	203	4	5	11	7
窯業・土石製品製造業	<0.5	<0.5	0	9	<0.5	9	10	6
プラスチック製品製造業	0	6	0	26	1	3	8	5
一般機械器具製造業	0	<0.5	0	34	<0.5	7	7	5
電気機械器具製造業	<0.5	4	<0.5	1,429	1	2	7	4
その他 ¹⁾	<0.5	4	0	236	2	3	7	4
合計 ²⁾	7	99	<0.5	4,143	21	55	160	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んでいない。

排出量、移動量はニッケル純分に換算した値である。

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。

排出量及び移動量はニッケル純分に換算した値である。

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 0.01ppm 未満～53 ppm 程度と原油の産出地により異なり、平均で 9.9 ppm であり (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 (IPCS, 1991)、ヒュームまたは飛灰として大気中に排出されると考えられる。

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

各排出源におけるニッケル化合物の環境媒体別排出量を表 4-5 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2005)。その際、2002 年度 PRTR データに基づく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。自然発生源からの排出、都市ゴミや下水汚泥の焼却に伴う排出については、定量的なデータがない、または不足しているため、ここでは考慮しない。

以上のことから、ニッケル化合物はニッケル純分に換算して、1 年間に全国で大気へ 15 トン、公共用水域へ 145 トン、土壌へ 2 kg 排出されると推定した。

表 4-5 ニッケル化合物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	7	99	<0.5
対象業種届出外 ¹⁾	8	46	0
合計	15	145	<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。

環境媒体別排出量はニッケル純分に換算した値である。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

環境媒体別排出量はニッケル純分に換算した値である。

埋立による排出量は含んでいない。

公共用水域への排出量のうち、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 95 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

ニッケル及びニッケル化合物の環境への発生源としては、自然発生源と人為発生源がある。

人為発生源のニッケル化合物の主たる排出経路は、ニッケルの製錬プロセス、ニッケルを用いた合金製造プロセス、石油製品の燃焼、都市ゴミや下水汚泥の焼却場からの大気への排出、生活排水やメッキ工程、合金製造工程等からの事業排水を通じての公共用水域への排出であると考えられる。下水汚泥を肥料として用いた場合には、土壌へも排出される。

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 16 km 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 ^{58}Ni 、 ^{60}Ni 、 ^{61}Ni 、 ^{62}Ni 、 ^{64}Ni 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 100 mg 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、主に硫化ニッケル (ペントランドニッケル、パイロタイトニッケル)、酸化ニッケル (ラテライトニッケル) 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 50 mg 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) 無機ニッケル物、(2) イオンとして有機物や粘土ニッケル物の表面に吸着、(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、主に根を経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、河川経由で海へ移動し (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

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 1~3 $\mu\text{g Ni/L}$ 、金町浄水場の入口では 1~4 $\mu\text{g Ni/L}$ 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~5 $\mu\text{g Ni/L}$ 、金町浄水場の出口では定量限界値未満~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

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 5~50 µg 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

6.1 水生生物に対する影響

水生生物に対する毒性試験は、1章の同定情報にある塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケルについて調査した。いずれも水溶性のニッケル化合物を使用しており、これらは水中で解離するため、水中濃度はすべてニッケルとしての値であり、単位を mg Ni/L で表示する。

6.1.1 微生物に対する毒性

ニッケル化合物の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

硫酸ニッケルの繊毛虫類 (*Spirostomum ambiguum*) に対する発生阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 0.728 mg Ni/L であった (Nalecz-Jawecki and Sawicki, 1998)。

表 6-1 ニッケル化合物の微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg Ni/L)	文献
硫酸ニッケル NiSO₄					
原生動物 <i>Spirostomum ambiguum</i> (繊毛虫類)	25	48 時間 EC ₅₀	発生阻害	0.728	Nalecz-Jawecki & Sawicki, 1998
		48 時間 LC ₅₀	致死	0.747 (n)	

(n): 設定濃度

6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

ニッケル化合物の藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

塩化ニッケルを用いた生長阻害試験では、淡水では水生植物のコウキクサに対する生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 0.21 mg Ni/L であった (Wang, 1987)。また、緑藻のセレナストラムを用いた 96 時間 NOEC は 0.01 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度)、クロレラを用いた 14 日間 NOEC は 4 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度) であった (Chao and Chen, 2000; Wong and Wong, 1990)。海水では珪藻ディティルムの 5 日間 EC₅₀ が 0.3 mg Ni/L であった (Canterford and Canterford, 1980)。

硫酸ニッケルを用いた生長阻害試験では、緑藻のセネデスムスを用いた 12 日間 EC₅₀ は 0.39 ~ 0.58 mg Ni/L、藍藻のアナシスティスを用いた 96 時間 EC₅₀ は 3.54 mg Ni/L であった (Azeez

and Banerjee, 1991)。

酢酸ニッケルを用いた生長阻害試験では、セネデスムスを用いバイオマス及び生長速度によって算出した 96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 0.35 mg Ni/L、3.0 mg Ni/L、96 時間 EC₁₀ はそれぞれ 0.10 mg Ni/L、0.28 mg Ni/L であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

以上から、調査したニッケル化合物の藻類生長阻害試験では、酢酸ニッケルを用いたセネデスムスに対する 72 時間 EC₅₀ は 0.35 mg Ni/L (バイオマス) 及び 3.0 mg Ni/L (生長速度)、72 時間 EC₁₀ は 0.10 mg Ni/L (バイオマス) 及び 0.28 mg Ni/L (生長速度) であり (Kuhn and Pattard, 1990)、塩化ニッケルを用いたセレナストラムでの 96 時間 NOEC は 0.01 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度) であった (Chao and Chen, 2000)。また、水生植物の生長阻害試験では塩化ニッケルを用いたコウキクサに対する 96 時間 EC₅₀ は 0.21 mg Ni/L であった (Wang, 1987)。

表 6-2 ニッケル化合物の藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg Ni/L)	文献		
淡水 塩化ニッケル NiCl₂							
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレナストラム)	U.S. EPA 止水	24	96 時間 LOEC	生長阻害	0.03	Chao & Chen, 2000	
				バイオマス			
			96 時間 NOEC	生長速度			0.03
				バイオマス			0.01
			生長速度	0.01	(n)		
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	25	14 日間 LOEC	生長阻害	8	Wong & Wong, 1990	
				バイオマス			
			14 日間 NOEC	生長速度			8
				バイオマス			4
			生長速度	4	(n)		
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、コウキクサ)	止水	25-28	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 葉状体数	0.21 (m)	Wang, 1987	
海水 塩化ニッケル NiCl₂							
<i>Ditylum brightwellii</i> (珪藻、ディティラム)	止水	ND	5 日間 EC ₅₀	生長阻害	0.3 (n)	Canterford & Canterford, 1980	
淡水 硫酸ニッケル NiSO₄							
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	25 ±1	12 日間 EC ₅₀	生長阻害	0.58	Fargasova et al., 1999	
				生長速度			
				全クロロフィル			0.44
				クロロフィル a			0.57
				クロロフィル b			0.39
				(n)			
<i>Anacystis nidulans</i> (藍藻、アナシステイス)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	3.54	Azeez & Banerjee, 1991	
				バイオマス			
			120 時間 EC ₅₀				1.90

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイン ト	濃度 (mg Ni/L)	文献	生物種		
淡水 酢酸ニッケル Ni(CH ₃ COO) ₂								
<i>Scenedesmus subspicatus</i> ²⁾ (緑藻、セネデスマス)	DIN ³⁾	24	72 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.10	Kuhn & Pattard, 1990		
	38412-9			バ イマス			0.35	
	止水			72 時間 EC ₁₀			生長速度	0.28
				72 時間 EC ₅₀			生長速度	3.0
				(n)				

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ニッケル化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

塩化ニッケルを用いた急性毒性試験では、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は、0.510~4.97 mg Ni/L (Biesinger and Christensen, 1972; Chapman, 1980)、ミジンコ類に対する 48 時間 LC₅₀ の範囲は 0.013~0.912 mg Ni/L であり、最小値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 0.013 mg Ni/L であった (Jindal and Verma, 1990; Schubauer-Berigan et al., 1993)。他の甲殻類ではヨコエビ科の一種 (*Hyalella azteca*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.89 mg Ni/L、ザリガニ科の一種 (*Austropotamobius pallipes*) とアメリカザリガニ科の一種 (*Orconectes limosus*) の幼生に対する 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 3.3 mg Ni/L、1.4 mg Ni/L であった (Boutet and Chaisemartin, 1973; Schubauer-Berigan et al., 1993)。また、貝類ではゼブラガイに対する行動を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 1.13 mg Ni/L であった (Stuijzand et al., 1995)。海産種では甲殻類と貝類の報告があり、甲殻類での最小値はミシッドシュリンプの幼生に対する 96 時間 LC₅₀ の 0.634 mg Ni/L であった (Gentile and Cardin, 1982)。貝類ではアメリカガキの卵に対する 48 時間 LC₅₀ が 1.18 mg Ni/L であった (Calabrese et al., 1973)。

長期毒性について、オオミジンコ繁殖阻害試験において繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ は 0.095 mg Ni/L であった (Biesinger and Christensen, 1972)。

また、試験液の硬度や pH の違いによって毒性値が変動する報告があり、オオミジンコやイトミミズ科の一種 (*T. tubifex*) では硬度が高いほど毒性は弱まり、ネコゼミジンコ科の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) やヨコエビ科の一種 (*H. azteca*) では pH が高いほど毒性は強まる傾向を示した (Brkovic-Popovic and Popovic, 1977; Chapman, 1980; Schubauer-Berigan et al., 1993)。

硫酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、甲殻類ではオオミジンコに対して影響が大きく、48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 2 mg Ni/L、48 時間 LC₅₀ は 7.2 mg Ni/L であった (Belabed et al., 1994; Calabrese et al., 1973)。昆虫類のオオユスリカの 96 時間 LC₅₀ が 0.25 mg Ni/L、貧毛類のイトミミズ科の一種 (*Tubifex tubifex*) では 0.082 mg Ni/L であったという報告もある (Brkovic-Popovic and Popovic, 1977; Fargasova, 1997)。海産種ではムラサキイガイの発生異常を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 0.891 mg Ni/L であった (Martin et al., 1981)。

硝酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、オオミジンコ及びタマミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 0.915 mg Ni/L、0.461 mg Ni/L であった (Call et al., 1983; Pokethitiyook et al.,

1987)。海産種ではブラインシュリンプのふ化率を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 4.66 mg Ni/L であった (Kissa et al., 1984)。

酢酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、オオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ は 21 mg Ni/L であった (Kuhn et al., 1989)。

長期毒性について、オオミジンコ繁殖阻害試験において親の致死と繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.090 mg Ni/L であった (Kuhn et al., 1989)。

以上から、調査したニッケル化合物の無脊椎動物に対する急性毒性については、甲殻類では 0.013~119 mg Ni/L の範囲であり、最小値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 0.013 mg Ni/L であった (Schubauer-Berigan et al., 1993)。また、長期毒性については、オオミジンコ繁殖阻害試験で親の致死と繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.090 mg Ni/L であった (Kuhn et al., 1989)。

表 6-3 ニッケル化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgNi/L)	文献			
淡水 塩化ニッケル NiCl ₂											
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ミジンコ)	生後 24 時間 以内	APHA ¹⁾ 止水 閉鎖系	18 ±1	45.3	7.74	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.510 (n)	Biesinger & Christensen, 1972			
			止水	19.2	51		7.7		48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.8 (m)	Chapman, 1980
				20.6	100		7.9			2.36 (m)	
				19.9	104		8.2			1.92 (m)	
	19.9	206	8.3	4.97 (m)							
	ND	流水	20	225	8.1	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 繁殖	0.36 0.95 (m)	Enserink, 1991			
生後 12 時間	APHA ¹⁾ 半止水 閉鎖系	18±1	45.3	7.74	21 日間 LC ₅₀	0.130 (n)	Biesinger & Christensen, 1972				
					21 日間 EC ₅₀ 繁殖	0.095 (n)					
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ)	成体	止水	20±2	124-130	7.3- 8.5	48 時間 LC ₅₀	0.912 (m)	Jindal & Verma, 1990			
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコゼミ ジンコ属の一種)	生後 48 時間 以内	U.S. EPA 止水	25	280-300	6.0- 6.5	48 時間 LC ₅₀	>0.2 (m)	Schubauer- Berigan et al., 1993			
					7.0- 7.3		0.14 (m)				
					8.5- 8.7		0.013 (m)				

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgNi/L)	文献
<i>Austropotamobius pallipes</i> (甲殻類、サリガニ科の一種)	19-32 mm	止水	16	ND	7	96 時間 LC ₅₀	3.3 (m)	Boutet & Chaisemartin, 1973
		半止水				30 日間 LC ₅₀	0.3 (m)	
<i>Orconectes limosus</i> (甲殻類、アメリカサリガニ科の一種)	19-32 mm	止水	16	ND	7	96 時間 LC ₅₀	1.4 (m)	
		半止水				30 日間 LC ₅₀	0.45 (m)	
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、ヨコエビ科の一種)	7-14 日齢	U.S. EPA 止水	25	28-300	6.5-6.9	96 時間 LC ₅₀	2 (m)	Schuauer-Berigan, et al., 1993
					7.4-7.5		1.9 (m)	
					8.5		0.89 (m)	
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	3 齢幼虫	止水	14	25	6.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	69.5 (n)	Khangarot & Ray, 1989
<i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミズ科の一種)	ND	半止水	29.5-31	230-250	7.5-7.7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	66.75 (n)	Khangarot, 1991
<i>Caenorhabditis elegans</i> (線虫類、ラブシチス科の一種)	成体 野生型 N2 株	止水 閉鎖系	20	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	3.7 (m)	Tatara et al., 1997
<i>Dreissena polymorpha</i> (貝類、二枚貝、セブツガイ)	19.5-19.9 mm	半止水	15	150	7.8-8.0	48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 行動	1.13 0.455 (n)	Stuijzand et al., 1995
海水 塩化ニッケル NiCl₂								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッドシュリンプ)	幼生	流水	22	塩分濃度: 30‰	ND	96 時間 LC ₅₀	0.634 (m)	Gentile & Cardin, 1982
<i>Penaeus duorarum</i> (甲殻類、ノザンビクシュリンプ)	30-50 mm	止水	25	塩分濃度: 25‰	8.0	96 時間 LC ₅₀	112 (n)	Bentley et al., 1975
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコシノコ科の一種)	成体	止水	20 ±0.5	塩分濃度: 7‰	8.0	96 時間 LC ₅₀	6 (n)	Bengtsson, 1978
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリカガキ)	受精後 1 時間 以内の 卵	止水	26 ±1	塩分濃度: 25‰	7.0-8.5	48 時間 LC ₅₀	1.18 (n)	Calabrese et al., 1973
淡水 硫酸ニッケル NiSO₄								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ)	ND	止水	20	ND	7.33	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2 (n)	Belabed et al., 1994
	ND	ND	20-22	170-210	7.4-8.0	48 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	7.2 2.1 (n)	Cabejszek & Stasiak, 1960

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgNi/L)	文献
<i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、ミズムシ科の一種)	7mm 1.5 g 成体	半止水	13	50	6.75	96 時間 LC ₅₀	119 (n)	Martin & Holdich, 1986
<i>Crangonyx pseudogracilis</i> (甲殻類、端脚類)	4mm 0.2g 成体	半止水	13	50	6.75	96 時間 LC ₅₀	66.1 (n)	
<i>Chironomus plumosus</i> (昆虫類、オオスリカ)	25mm 幼虫	ASTM ²⁾ 止水	20	ND	7.72	96 時間 LC ₅₀	0.25 (n)	Fargasova, 1997
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	1 齢幼虫	止水	22	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	72.4- 84.9 (m)	Powlesland & George, 1986
<i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミミズ科の一種)	ND	半止水	30	34.2	7.20	48 時間 LC ₅₀	7	Brkovic- Popovic & Popovic, 1977
				261	7.32		33.4	
				34.2	6.85		8.7	
				0.1	6.30		0.082 (n)	
<i>Lymnaea acuminata</i> (貝類、モノアラガイ科の一種)	0.480 g	半止水	26-29	360-390	7.2- 7.8	96 時間 LC ₅₀	2.78 (n)	Khangerot et al., 1982
<i>Anodonta imbecillis</i> (貝類、イシガイ科の一種)	1-2 日齢 幼生	止水	23	39	ND	96 時間 LC ₅₀	0.19 (n)	Keller & Zam, 1991
海水 硫酸ニッケル NiSO₄								
<i>Mytilus edulis</i> (貝類、ムササギガイ)	胚	止水	17	塩分濃度: 33.79‰	8.12	48 時間 EC ₅₀ 発生異常	0.891 (n)	Martin et al., 1981
淡水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	止水	20	51.1	8.8	48 時間 LC ₅₀	0.915 (m)	Call et al., 1983
<i>Moina macrocopa</i> (甲殻類、アマゾン)	生後 12 時間	止水	29	40-48	6.8- 7.2	48 時間 LC ₅₀	0.461 (n)	Pokethitiyook et al., 1987
海水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラインシュリンプ)	卵	止水	24 ±0.5	塩分濃度: ND	ND	48 時間 EC ₅₀ ふ化率	4.66 (n)	Kissa et al., 1984
淡水 酢酸ニッケル Ni(CH₃COO)₂								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	DIN ³⁾ 38412-2 止水	20	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	21 (n)	Kuhn et al., 1989
		UBA ⁴⁾ 半止水 閉鎖系	25	ND	8.0 ± 0.2	21 日間 NOEC 親の致死、繁殖	0.090 (n)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

ニッケル化合物の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

塩化ニッケルを用いた急性毒性試験では、淡水魚の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、3.1~37 mg Ni/L であった。最小値はファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する 3.1 mg Ni/L であった (Schubauer-Berigan et al., 1993)。海水魚についてはアトランティックシルバーサイドに対する 96 時間 LC₅₀ は 7.96 mg Ni/L であった (Gentile and Cardin, 1982)。生物種や成長段階の他に、試験液の硬度や pH によって毒性が変動し、ファットヘッドミノーやストライプトバスでは硬度が高いほど毒性は弱まる傾向を示した (Palawski et al., 1985; Tarzwell and Henderson, 1960)。

長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験で受精後 4 時間から 75 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は 0.035 mg Ni/L、受精後 25 日目から 52 日間及びふ化 5 日齢の仔魚を 38 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は共に 0.134 mg Ni/L であった (Nebeker et al., 1985)。また、受精卵から 28 日間暴露した時の LC₅₀ は 0.050 mg Ni/L であった (Birge, 1978)。

硫酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、淡水魚の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、15.9~61.6 mg Ni/L であった。最小値はニジマスに対する 15.9 mg Ni/L であった (Anderson, 1981)。なお、同じ試験での 11 日間 LC₅₀ は 1.9 mg Ni/L に低下した。

長期毒性については、ゼブラフィッシュの初期生活段階毒性試験で 14 日間暴露した時のふ化率及び致死を指標とした NOEC はそれぞれ 0.04 mg Ni/L、0.08 mg Ni/L (Dave and Xiu, 1991) であった。

硝酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、淡水魚の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、6.2~46.2 mg Ni/L であった。海水魚についてはボラ科の一種 (*Chelon labrosus*) に対する 96 時間 LC₅₀ は 118 mg Ni/L であった (Taylor et al., 1985)。

以上から、調査したニッケル化合物の魚類に対する急性毒性は、同じ魚種で試験報告のあるコイ、ニジマスでは、塩化ニッケルが他のニッケル化合物より強い影響を示すデータが得られている。最小値はファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する 3.1 mg Ni/L であった (Schubauer-Berigan et al., 1993)。また、長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験で受精後 4 時間から 75 日間塩化ニッケルに暴露した時の成長を指標とした NOEC が 0.035 mg Ni/L であった (Nebeker et al., 1985)。

表 6-4 ニッケル化合物の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgNi/L)	文献
淡水 塩化ニッケル NiCl ₂								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	ふ化 24 時間以内の仔魚	U.S. EPA 止水	25	280-300	6.5-	96 時間 LC ₅₀	>4	Schubauer-Berigan et al., 1993
					6.7		(m)	
					7.4-		3.4	
					7.5		(m)	
					8.5-		3.1	
8.6	(m)							

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgNi/L)	文献
	未成熟魚	流水	25	193-228	7.5- 7.9	96 時間 LC ₅₀	25 (m)	Pickering, 1974
	ND	止水	ND	20 400	7.4 8.2	96 時間 LC ₅₀	4 24 (n)	Tarzwel & Henderson, 1960
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	4-5 cm	半止水	27	112	7.5	96 時間 LC ₅₀	16 (m)	Rao et al., 1975
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	0.1 g	流水	25	124	7.0	96 時間 LC ₅₀	9.65 (m)	Anderson & Weber, 1975
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	3.8-6.4 cm 1-2 g	止水	25	ND	7.3	96 時間 LC ₅₀	5.18 (n)	Pickering & Henderson, 1964
	37 mm 1.1 g	止水	21	200	7.6	96 時間 LC ₅₀	37 (n)	Bentley et al., 1975
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	116 mm 15.4 g 12 か月齢	止水	14	27-39	7.0- 7.1	96 時間 LC ₅₀	8.1 (m)	Nebeker et al., 1985
	受精後 4 時間の卵	流水	12.4	52±6	7.1	75 日間 NOEC 成長	0.035 (m)	
	受精後 25 日目の 卵		12.5	49±7	7.1	52 日間 NOEC 成長	0.134 (m)	
	5 日齢 仔魚		12.7	50±11	7.2	38 日間 LC ₅₀ 38 日間 NOEC 成長	1.4 0.134 (m)	
受精卵	半止水	12-13	93-105	7.2- 7.8	28 日間 LC ₅₀	0.050 (m)	Birge, 1978	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	止水	25	ND	7.3	96 時間 LC ₅₀	9.82 (n)	Pickering & Henderson, 1964
	受精卵	半止水	22	195	7.4	7 日間 LC ₅₀	2.14 (m)	Birge, 1978
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトハス)	63 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	20	40	ND	96 時間 LC ₅₀	3.9 (n)	Palawski et al., 1985
				285			33 (n)	
				455			21 (n)	
<i>Tilapia nilotica</i> (ティラピア)	10.5 cm 25.9 g	半止水	22	ND	7.6	96 時間 LC ₅₀	27.2 (n)	Alkahem, 1995
海水 塩化ニッケル NiCl₂								
<i>Menidia menidia</i> (アトランティックシムハ ーサイト)	ふ化仔魚	止水	20	塩分濃度: 30‰	ND	96 時間 LC ₅₀	7.96 (n)	Gentile & Cardin, 1982
淡水 硫酸ニッケル NiSO₄								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	受精卵 (2-4 時間)	半止水	25.4- 26.4	100	7.5- 7.7	14 日間 NOEC ふ化率 14 日間 NOEC 致死	0.04 0.08 (n)	Dave & Xiu, 1991

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgNi/L)	文献
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	1日齢 ふ化仔魚	半止水	23-25	128	7.4	96時間 LC ₅₀ 10日間 LC ₅₀	61.6 0.75 (m)	Blaylock & Frank, 1979
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	ND	半止水	17.5- 21.5	250-270	6.8- 7.8	96時間 LC ₅₀	34.9 (n)	Khengarot, 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.2 cm 7.37 g 稚魚	止水	12.5	ND	7.5	96時間 LC ₅₀ 7日間 LC ₅₀ 11日間 LC ₅₀	15.9 7.1 1.9 (m)	Anderson, 1981
淡水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂								
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	20 cm 以下	止水	17	53	7.8	96時間 LC ₅₀	10.6 (n)	Rehwoldt et al., 1971
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	8か月齢	半止水	10	11	6.3	96時間 LC ₅₀ 40日間 LC ₅₀	25 1.4 (n)	Grande & Andersen, 1983
<i>Lepomis gibbosus</i> (ポンプキンシード)	20 cm 以下	止水	17	53	7.8	96時間 LC ₅₀	8.1 (n)	Rehwoldt et al., 1971
<i>Fundulus diaphanous</i> (メダカ科の一種)	20 cm 以下	止水	17	53	7.8	96時間 LC ₅₀	46.2 (n)	
<i>Anguilla rostrata</i> (アメリカウナギ)	ND	止水	17	53	7.8	96時間 LC ₅₀	13 (n)	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトハス)	20 cm 以下	止水	17	53	7.8	96時間 LC ₅₀	6.2 (n)	
海水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂								
<i>Chelon labrosus</i> (ホラ科の一種)	2.7-5.8 cm 0.3-3.2 g	OECD 203 流水	12±1	塩分濃度: 34.6‰	7.7 ±0.8	96時間 LC ₅₀	118 (m)	Taylor et al., 1985

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会(American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

ニッケル化合物のその他の水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

塩化ニッケルを用いた試験で、アメリカヒメアマガエルの受精 4 日後の卵に対する 7 日間 LC₅₀ は 0.050 mg Ni/L、ヒキガエル科の一種 (*Bufo arenarum*) の胚に対する 7 日間 LC₅₀ は 1.79 mg Ni/L であった (Birge, 1978; Herkovits et al., 2000)。また、シロマダラサンショウウオに対する 8 日間 LC₅₀ は 0.420 mg Ni/L であった (Birge, 1978)。

表 6-5 ニッケル化合物のその他の水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Ni/L)	文献
塩化ニッケル NiCl₂								
<i>Gastrophryne carolinensis</i> (アメリカヒメアマカエル)	受精4日 後の卵	半止水	22	195	7.4	7日間 LC ₅₀	0.050 (m)	Birge, 1978
<i>Bufo arenarum</i> (ヒキガエル科の一種)	胚	止水	20	ND	7-8	96時間 LC ₅₀ 7日間 LC ₅₀	3.62 1.79 (n)	Herkovits et al., 2000
<i>Ambystoma opacum</i> (シロマタラサシヨウウチ)	受精4日 後の卵	半止水	19- 22	93-105	7.2 - 7.8	8日間 LC ₅₀	0.420 (m)	Birge, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.2 陸生生物に対する影響

陸生生物に対する毒性試験では、水生生物と同様に水溶性のニッケル化合物 (塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル) を調査の対象とした。なお、不溶性のニッケル化合物についての試験報告は得られていない。

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ニッケル化合物の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) 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

ニッケル化合物の植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

オオムギ、カブラ及びアルファルファの種子を用い、天然土壌に塩化ニッケルを処理して 18～22 日間生長阻害を観察した結果、沈泥質粘土を含む天然土壌を用いた場合のオオムギに対する 18 日間 EC₂₀、カブラに対する 22 日間 EC₂₀ 及びアルファルファの種子に対する 22 日間 EC₂₀ はそれぞれ 69.4、43.0、28.2 mg Ni/kg 乾土であり、沈泥質粘土を含まない天然土壌を用いた場合のオオムギに対する 18 日間 EC₂₀、カブラに対する 22 日間 EC₂₀ 及びアルファルファの種子に対する 22 日間 EC₂₀ はそれぞれ 16.6、183 超、31.6 mg Ni/kg 乾土であった (Dang et al., 1990)。

表 6-6 ニッケル化合物の植物に対する毒性試験結果

生物種	化合物/試験条件	エンドポイント	濃度 (mg Ni/kg 乾土)	文献
塩化ニッケル NiCl₂				
<i>Hordeum vulgare</i> (単子葉植物、オムギ)	土壌試験: 土壌 (砂 88.8%、沈泥質粘土 8.0%、粘土 3.2%、有機物 0.1%、pH6.32)	18 日間 EC ₂₀ 発芽	180.8	TN & Associates, 2000
		18 日間 EC ₂₀ 生長阻害	69.4	
		22 日間 EC ₂₀ 発芽	66.8	
<i>Brassica rapa</i> (双子葉植物、カブラ)	22 日間 EC ₂₀ 生長阻害	43.0		
	22 日間 EC ₂₀ 発芽	128.4		
<i>Medicago sativa</i> (双子葉植物、アルファルファ)		22 日間 EC ₂₀ 生長阻害	28.2	
<i>Hordeum vulgare</i> (単子葉植物、オムギ)	土壌試験: 土壌 (砂 85%、粘土 10%、有機物 5%、pH5)	18 日間 EC ₂₀ 発芽	>183	
		18 日間 EC ₂₀ 生長阻害	16.6	
		22 日間 EC ₂₀ 発芽	45.7	
<i>Brassica rapa</i> (双子葉植物、カブラ)		22 日間 EC ₂₀ 生長阻害	>183	
	<i>Medicago sativa</i> (双子葉植物、アルファルファ)	22 日間 EC ₂₀ 発芽	>183	
		22 日間 EC ₂₀ 生長阻害	31.6	
硫酸ニッケル NiSO₄				
<i>Allium cepa</i> (単子葉植物、タマネギ)	土壌試験: 土壌 (砂 40%、沈泥質粘土 35%、粘土 24%、pH8.3)	EC ₁₀ 成熟中の収量減少	5.9	Dang et al., 1990
酢酸ニッケル Ni(CH₃COO)₂				
<i>Avena sp.</i> (単子葉植物、カラスミ)	土壌試験: 土壌 (粘土 4-58%、有機物 1.6-19.4%、pH4.6-5.4)	200 日間 NOEC 収量減少	6.25-100	De Haan, 1985

6.2.3 動物に対する毒性

ニッケル化合物の動物に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

4 種の水溶性ニッケル化合物 (塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケル及び酢酸ニッケル) を用いてシマミミズのろ紙接触試験を実施した結果、96 時間 LC₅₀ は 5.64~8.03 μg Ni/cm² であり、4 種のニッケル化合物の違いによる毒性の差はなかった。硝酸ニッケルを用いた人工土壌試験では、14 日間 LC₅₀ は 243 mg/kg 乾土であった (Neuhauser et al., 1986)。

5 種の線虫類を用いた土壌試験で、硫酸ニッケルに暴露した時の 1~2 週間 EC₅₀ (成長速度) は 64~386 mg Ni/kg 乾土であった (Korthals et al., 1996)。

表 6-7 ニッケル化合物の動物に対する毒性試験結果

生物種	化合物	試験条件	エンドポイント	濃度	文献
水溶性ニッケル化合物					
<i>Eisenia fetida</i> (貧毛類、シマミズ)	NiCl ₂	ろ紙接触試験: 300-500 mg 20°C	48 時間 LC ₅₀	7.71 μ g Ni/cm ²	Neuhauser et al., 1986
	NiSO ₄			7.58 μ g Ni /cm ²	
	Ni(NO ₃) ₂			8.03 μ g Ni /cm ²	
	Ni(CH ₃ COO) ₂			5.64 μ g Ni /cm ²	
	Ni(NO ₃) ₂	人工土壌試験: 土壌 (砂 69%、 粘土 20%、ピート モス 10%、炭酸カル シウム 1% 水分 35%、 pH6.0±0.5、 温度 20°C	14 日間 LC ₅₀	243mg Ni/kg 乾土	
硫酸ニッケル NiSO₄					
<i>Acrobelles</i> sp. (線虫類)	NiSO ₄	土壌試験: 土壌 (砂 85%、 沈泥質粘土 11%、粘土 4%、 pH4.1、有機炭素 1.9%)	1-2 週間 EC ₅₀ 成長速度	64 mg Ni/kg 乾土	Korthals et al., 1996
<i>Acrobeloides</i> sp. (線虫類)				386 mg Ni/kg 乾土	
<i>Alaimus</i> sp. (線虫類)				< 100 mg Ni/kg 乾土	
<i>Aphenlenchides</i> sp. (線虫類)				286 mg Ni/kg 乾土	
<i>Aporcelaimellus</i> sp. (線虫類)				< 100 mg Ni/kg 乾土	

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ニッケル化合物の環境中の生物に対する毒性影響は、致死、遊泳障害、生長障害、繁殖などを指標に検討が行われている。水生生物では生物種や成長段階の他に試験液の硬度や pH によって毒性が変動し、硬度が高いほど毒性は弱まり、pH が高いほど毒性は強まる傾向を示す試験報告が得られている。

微生物に関しては、原生動物の報告があり、繊毛虫類 (*Spirostomum ambiguum*) に対する発生障害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 0.728 mg Ni/L であった。

藻類の生長障害試験では、酢酸ニッケルを用いたセネデスマスに対する 72 時間 EC₅₀ は 0.35 mg Ni/L (バイオマス) 及び 3.0 mg Ni/L (生長速度)、72 時間 EC₁₀ は 0.10 mg Ni/L (バイオマス) 及び 0.28 mg Ni/L (生長速度) であり、また、塩化ニッケルを用いたセレナストラムでの 96 時間 NOEC は 0.01 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度) であった。水生植物の生長障害試験ではコウ

キクサに対する 96 時間 EC₅₀ は 0.21 mg Ni/L であった。

無脊椎動物に対するニッケル化合物の急性毒性については、淡水では甲殻類、昆虫類、貧毛類、貝類等多数報告があり、そのうち甲殻類のオオミジンコへの 48 時間 EC₅₀ の範囲は、0.510～4.97 mg Ni/L、ミジンコ類への 48 時間 LC₅₀ の範囲は 0.013～7.2 mg Ni/L であった。また、ヨコエビ科の一種 (*Hyalella azteca*) に対する 96 時間 LC₅₀ は 0.89 mg Ni/L であった。海産種については、甲殻類ではミシッドシュリンプの幼生に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.634 mg Ni/L、貝類ではムラサキガイの発生異常を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 0.891 mg Ni/L、アメリカガキの卵に対する 48 時間 LC₅₀ が 1.18 mg Ni/L であった。

長期毒性について、酢酸ニッケルを用いたオオミジンコ繁殖試験の 21 日間 EC₅₀ は 0.095 mg Ni/L、NOEC は 0.090 mg Ni/L であった。

魚類の急性毒性について、ニッケル化合物の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、淡水魚では 3.1～61.6 mg Ni/L、海水魚では 7.96～118 mg Ni/L であった。最小値は塩化ニッケルを用いたファットヘッドミノーに対する 3.1 mg Ni/L であった。

長期毒性については、塩化ニッケルを用いたニジマスの初期生活段階毒性試験で受精後 4 時間から 75 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は 0.035 mg Ni/L、受精後 25 日目から 52 日間及びふ化 5 日齢の仔魚を 38 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は共に 0.134 mg Ni/L であった。また、受精卵から 28 日間暴露した時の LC₅₀ は 0.050 mg Ni/L であった。硫酸ニッケルを用いたゼブラフィッシュの初期生活段階毒性試験で 14 日間暴露した時のふ化率及び致死を指標とした NOEC はそれぞれ 0.04 mg Ni/L、0.08 mg Ni/L などの報告がある。

両生類については、塩化ニッケルを用いた試験で、アメリカヒメアマガエルの受精 4 日後の卵に対する 7 日間 LC₅₀ が 0.050 mg Ni/L であった。

陸生生物に関しては、オオムギ、カブラ及びアルファルファの種子を用い、天然土壤に塩化ニッケルを処理して 18～22 日間生長阻害を観察した結果、沈泥質粘土を含む天然土壤を用いた場合のオオムギに対する 18 日間 EC₂₀、カブラに対する 22 日間 EC₂₀ 及びアルファルファの種子に対する 22 日間 EC₂₀ はそれぞれ 69.4、43.0、28.2 mg Ni/kg 乾土であり、沈泥質粘土を含まない天然土壤を用いた場合のオオムギに対する 18 日間 EC₂₀、カブラに対する 22 日間 EC₂₀ 及びアルファルファの種子に対する 22 日間 EC₂₀ はそれぞれ 16.6、183 超、31.6 mg Ni/kg 乾土であった。また、4 種の水溶性ニッケル化合物 (塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケル及び酢酸ニッケル) を用いてシマミミズのろ紙接触試験を実施した結果、48 時間 LC₅₀ は 5.64～8.03 μg Ni/cm² であり、ニッケル化合物の違いによる毒性の差はなかった。

以上から、ニッケル化合物の水生生物に対する急性毒性は、藻類・水生植物、甲殻類及び魚類に対して化合物濃度として示した場合 GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC については、藻類では 0.01 mg Ni/L、甲殻類では 0.090 mg Ni/L、魚類では 0.035 mg Ni/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、塩化ニッケルを用いた藻類であるセレナストラムの生長阻害を指標とした 96 時間 NOEC の 0.01 mg Ni/L である。

7. ヒト健康への影響

ニッケル化合物の吸収・排泄及び毒性は、その水溶解性に大きく影響されるため、本章では、主として水溶性ニッケル化合物の代表として硫酸ニッケル及び塩化ニッケルを、水不溶性ニッケル化合物の代表として酸化ニッケル及び二硫化三ニッケルを選択して、有害性情報の収集・評価を実施した。

7.1 生体内運命

a. 吸収・分布

a-1. 吸入暴露による吸収分布

ニッケル化合物の吸入による吸収

一般的に、粒子の吸入暴露は、エアロゾルの形かまたは他の粒子に付着させた形で行われ、ニッケル化合物も同様と考えられている。吸入された粒子で沈着するものは、まず、上気道（鼻から鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭まで）または下気道（喉頭よりも肺側）に留まる一方で、ここで沈着しなかったものについては、呼気に伴って排出される。次に沈着したものには、生体内へ吸収されるものとそのまま沈着部位に留まるものがあるが、吸収されるものについては、その吸収部位は主に肺と考えられる。吸入された粒子の呼吸気道や肺における沈着は粒径（平均空気動学的粒径）によって支配され、その沈着パターンは粒子径、形状、密度、親水性、電荷、呼吸量、呼吸様式等多くの要因に影響される。ヒトにおいては、通常、実際に吸入される粒子は、主に $100\ \mu\text{m}$ 以下であると見られているが、気道や肺に沈着するのは $30\ \mu\text{m}$ 以下のものである。 $5\sim 30\ \mu\text{m}$ のものは主に気流が高速である上気道の鼻咽腔部分で衝突捕集され沈着するが、そのうち $10\ \mu\text{m}$ 以上の粒子の大半は鼻咽腔部分に沈着され、肺にまで達してそこに沈着する粒子はごく一部である。一方、 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ の粒子の多くは鼻咽腔部分より奥の気管や細気管支へ入り、主に沈降により沈着する。さらに、 $1\ \mu\text{m}$ 以下のものは肺胞部分にまで入り込み、拡散すると考えられている (IRSST 2006; Gordon and Amdur, 1991)。

1) 水溶性ニッケル化合物の吸入暴露

(イ) 硫酸ニッケル

雄 B6C3F₁ マウス (108 匹/群) または雄 F344 ラット (90 匹/群) に硫酸ニッケル六水和物 (粒子径範囲 $2.0\sim 2.4\ \mu\text{m}$) の $0, 0.25, 1.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($0, 0.056, 0.22\ \text{mg Ni}/\text{m}^3$) (マウス)、 $0, 0.12, 0.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($0, 0.027, 0.11\ \text{mg Ni}/\text{m}^3$) (ラット) をそれぞれ 6 時間/日、5 日/週、6 か月間吸入暴露した試験の結果、マウスで約 $80\sim 90\%$ が吸収され、その半減期は 1 日程度であり、ラットで、約 99% が吸収され、その半減期は 2~3 日後であった。さらに、暴露 2 か月後及び 6 か月後に、一部のマウス及びラットに $^{63}\text{NiSO}_4$ 六水和物または ^{85}Sr でラベル化したポリスチレンラテックス微粒子を鼻部暴露し、肺におけるクリアランス能力を評価したが、マウス、ラットともこの期間では肺クリアランス能力の変化はみられなかった (Benson et al., 1995)。

雌雄 F344 ラット (各 15 匹/群) に ^{63}Ni で標識化した硫酸ニッケルの生理食塩水溶液を $0, 17, 190, 1,800\ \text{n mol Ni}/\text{匹}$ ($0, 1, 11.2, 105.7\ \mu\text{g Ni}/\text{匹}$) を気管内に投与した試験で、ニッケルは迅速に肺から血液に移行した。血液中の放射能レベルは暴露後 4 時間で最大となり、24 時間後及び 96 時間後では減少した。肺におけるニッケル残存量は投与後 4 時間で投与量の 8% ($1,800\ \text{n}$

mol Ni 投与群)~49% (17 n mol Ni 投与群)、24 時間後で 10% (1,800 n mol Ni 投与群)~28% (17 n mol Ni 投与群)、96 時間後で 1.4% (1,800 n mol Ni 投与群)~12% (17 n mol Ni 投与群) であった。肺におけるニッケルの半減期は、21 時間 (17 n mol Ni 投与群)~36 時間 (1,800 n mol Ni 投与群) であり投与量に反比例する。⁶³Ni の主要な排泄経路は尿であり、17 及び 190 n mol Ni 投与群では 50%が、1,800 n mol Ni 投与群では 80%が尿中に検出された (Medinsky et al., 1987)。

(ロ) 塩化ニッケル

雌 Swiss マウスに塩化ニッケル (粒子径 3 μm) を 644 μg Ni/m³ の濃度で 2 時間吸入暴露した試験において、暴露後、肺に沈着したニッケル (8.06±0.506 mg Ni/kg・肺乾燥重量)のうち、約 70% (5.77 mg Ni/kg・肺乾燥重量) は 4 日後に排出された (Graham et al., 1978)。

雌 Wistar ラットに ⁶³Ni-塩化ニッケル の 5.9 μg Ni/匹 を気管内投与し、投与後 0.5、2、8 時間及び 3、7、15、30、60、90 日目の各組織におけるニッケルの分布及び尿と糞便中への累積排泄量を調べた試験で、Ni は肺から迅速に吸収された。大部分の組織 (腎臓、肺、甲状腺、肝臓、膵臓、脾臓、心臓、卵巣、下垂体、十二指腸、大腿部、縦隔リンパ節、皮膚) においてニッケル濃度は、投与 30 分後に最大濃度に達した。投与されたニッケル量の約 70%が 3 日後までに排泄され、その大部分は尿中 (64%) で、一部が糞便中 (6%) に排泄された (English et al., 1981)。

雄 SD ラットに ⁶³Ni-塩化ニッケルの 1.27 μg Ni/匹を気管内投与した試験で、血液中のニッケル濃度は投与後 35 分間まで急激に上昇し、その後、1 日目、3 日目までわずかに上昇した。7 日目及び 21 日目の検査では、血液中にニッケルは検出されなかった。肺への沈着量は、1 日目で投与 35 分後の 29%であり、21 日目では 0.1%となった。体内負荷ニッケル量の 72%が 1 日以内に、78.5%が 3 日以内に、21 日目では 96.5%まで尿中に排泄された。糞便中への排泄経路を経由したものはわずか 3%であった (Carvalho and Ziemer, 1982)。このデータは、気管内に投与された塩化ニッケルの大部分が吸収されるが、粘膜繊毛作用による除去や糞便中への排泄はごく少量であることを示している。

2)水不溶性ニッケル化合物の吸入暴露

(イ) 酸化ニッケル

雄 F344/N ラットを用いた酸化ニッケルのエアロゾル(粒子径範囲 1.28~1.39 μm)による吸入暴露試験 (15 mg/m³) における肺からの半減期は 120 日であった(Benson et al., 1994)。

雄 B6C3F₁ マウス (108 匹/群) に酸化ニッケル (粒子径範囲 2.1~2.3 μm) を 0、1.25、5.0 mg/m³ の濃度で 6 時間/日、5 日/週、6 か月間全身吸入暴露させた試験で、肺に酸化ニッケルの蓄積が起り、肺における半減期は、1.25 mg/m³ の 2 か月間の暴露で 11 日、6 か月間の暴露で 16 日であり、5.0 mg/m³ の 2 か月間の暴露で 33 日、6 か月間の暴露で 346 日であった (Benson et al., 1995)。

雄 F344 ラット (90 匹/群) に酸化ニッケル (粒子径範囲 2.1~2.3 μm) を 0、0.62、2.5 mg/m³ の濃度で 6 時間/日、5 日/週、6 か月間全身吸入暴露させた試験で、肺に酸化ニッケルの蓄積が起り、肺における半減期は、0.62 mg/m³ の 2 か月間の暴露で 6.3 日、6 か月間の暴露で 116 日であり、2.5 mg/m³ の 2 か月間の暴露では 4.3 日、6 か月間の暴露で 346 日であった (Benson et al., 1995)。

雄 Wistar ラットに酸化ニッケル (粒子径 $0.6\sim 4\ \mu\text{m}$) の $0.4\sim 70\ \text{mg}/\text{m}^3$ を $6\sim 7$ 時間/日、5 日/週、最大 3 か月間吸入暴露した試験で、 $0.6\sim 9\ \text{mg}/\text{m}^3$ (粒子径 $1.2\ \mu\text{m}$) に 1 か月間暴露したラットの肺へのニッケル量の蓄積を調べた結果から、ラット肺からの酸化ニッケルの排出量は約 $100\ \mu\text{g}/\text{年}$ と計算された。肺以外の器官でのニッケル量の増加はみられなかった (Kodama et al., 1985)。

雄 Wistar ラットに酸化ニッケルエアロゾル (粒子径 1.2 または $2.2\ \mu\text{m}$) を $0.6\sim 8\ \text{mg}/\text{m}^3$ の濃度で総計 $140\sim 216$ 時間吸入暴露し、肺組織を電子顕微鏡で調べた試験で、酸化ニッケル粒子は主に肺胞マクロファージに捕捉され、暴露終了 1 年後、粒子は、肺胞、肺門リンパ組織、末端細気管支に分布していた。また、一部はマクロファージのリソソームに存在していた (Horie et al., 1985)。

雌 Wistar ラットに標識化合物としての ^{63}Ni -塩化ニッケルと水酸化ニッケルを 250°C で 45 分間焼成して作製した酸化ニッケル (酸化ニッケルと水酸化ニッケルの混合物、水不溶解部分 90%以上、粒径 $3.7\ \mu\text{m}$ 以下) の $5.9\ \mu\text{g Ni}/\text{匹}$ ($0.2\ \text{mL}$ 生理食塩水中懸濁) を気管内投与し、投与後 0.5、2、8 時間及び 3、7、15、30、60、90 日目の各組織におけるニッケルの分布及び尿と糞便中への累積排泄量を調べた試験で、組織中のニッケル濃度は肺と縦隔リンパ節で最大値を示し、次いで心臓、大腿部、十二指腸、腎臓、膵臓、卵巣、脾臓、血液の順であった。気管投与後の肺中ニッケル濃度の減少は、他の組織に比べてかなり遅く、縦隔リンパ節では 7 日以降に増加し、蓄積傾向を示した。3 日までに投与ニッケル量の約 17% は糞便中に、また約 16% は尿中に排泄された。90 日までにはニッケルの約 60% が排泄され、その割合は、尿中及び糞便中で半々であった。酸化ニッケルは、肺から縦隔リンパ節、組織液にゆっくり溶解移動することが示された (English et al., 1981)。

(ロ) 二硫化三ニッケル

雄 F344/N ラットを用いた二硫化三ニッケルのエアロゾル(粒子径範囲 $1.28\sim 1.39\ \mu\text{m}$)による吸入暴露試験($6\ \text{mg}/\text{m}^3$)における肺からの半減期は 4 日であった。二硫化三ニッケルは水にはほとんど不溶であるが肺胞液には水に比べ溶解し易いことから、肺においてはある程度水溶性ニッケル化合物に類似して挙動することが示された (Benson et al., 1994)。

雄 A/J マウスに、 $^{63}\text{Ni}_3\text{S}_2$ の $3\ \mu\text{Ci}$ ($11.7\ \mu\text{g}/\text{匹}$) を生理食塩水に懸濁させて気管内に投与した試験で、投与 7 日目の残存放射能の最大量は腎臓にあり、次いで血液、肝臓、大腿部の順であった。35 日目でも残存放射能の最大量は腎臓で、大腿部、肝臓、血液の順であった。肺中の放射能の最大値は投与後 4 時間で、その後迅速に減少し、35 日後では投与量の 10% が肺に残存した。主な排泄経路は尿中で、35 日後には投与ニッケルの肺残存以外のほぼ 100% が排泄物中から回収された。その 60% は尿中から、40% は糞便中から回収された (Valentine and Fisher, 1984)。

以上の結果から、ニッケル化合物の吸入暴露における吸収は、水溶性ニッケル化合物の場合は、肺から速やかに吸収され、肺での蓄積はなく速やかに血中に移行する。また、主要器官の大部分に分布するが排泄も速やかで、主に尿中に排泄される。一方、水不溶性ニッケル化合物の場合は、酸化ニッケルでは肺内に蓄積し、肺から血液への移行は遅い。しかしながら、同じ水不溶性ニッケル化合物である二硫化三ニッケルは肺胞液への溶解性があるため、ある程度水

溶性ニッケル化合物に類似した挙動を示すと推定される。

a-2. 経口投与による吸収分布

a-2-1. 水溶性ニッケル化合物の経口投与

(1) 硫酸ニッケル

硫酸ニッケル (10 mg Ni) を 5%デンプン生理食塩水溶液に溶解させ、雄 Wister ラットに強制経口投与し、投与 24 時間後に剖検し、主要器官中の分布量を測定した試験で、硫酸ニッケルは投与量の 11% (主要器官 (腎臓、肝臓、肺)+血液+尿の合計量/投与量) が吸収され、器官中では約 87%が腎臓中に存在した (Ishimatsu et al., 1995)。

健康なヒト (ボランティア 9 人) に $12 \mu\text{g Ni/kg}$ 、 $18 \mu\text{g Ni/kg}$ 、 $50 \mu\text{g Ni/kg}$ の硫酸ニッケルを飲料水または食物中に添加し摂取させ、摂取の 2 日前から 4 日後までの尿中及び糞便中のニッケル量を分析し、ヒト胃腸管からのニッケルの吸収量を調べた試験で、食物中ニッケルの吸収は $0.7 \pm 0.4\%$ 、飲料水中ニッケルの吸収は $27 \pm 17\%$ と約 40 倍の差があった (Sunderman et al., 1989)。

硫酸ニッケルのヒトのバイオアベイラビリティ (生物学的利用能：取り込まれた化合物のどのくらいの割合が体循環血液中に現れるかを示す指標) を血清中のニッケル濃度を指標として測定した場合、飲料水投与では血清中の濃度は上昇 (ピーク 3 時間後 $80 \mu\text{g/L}$) したが、混餌投与では上昇はみられなかった。この結果は、食物があると胃腸管からのニッケルの吸収が大幅に減少されることを示すものであった (Solomons et al., 1982)。

雌 B6C3F₁ マウスに硫酸ニッケル六水和物の 1、5、10 g/L を 180 日間反復経口投与 (飲水) した試験で、投与中の血液中ニッケル濃度は投与濃度及び投与期間に比例して増加した。その最大濃度を示した時期は、各投与濃度とも試験終了時であった (Dieter et al., 1988)。

(2) 塩化ニッケル

塩化ニッケル (10 mg Ni) を 5%デンプン生理食塩水溶液に溶解させ、雄 Wister ラットに強制経口投与し、投与 24 時間後に剖検し、主要器官中の濃度及び量を測定した試験で、塩化ニッケルは投与量の 9.8% (主要器官 (腎臓、肝臓、肺)+血液+尿の合計量/投与量) が吸収され、器官中では約 85%が腎臓中に、約 6%が肝臓中に、約 8%が肺中に存在した (Ishimatsu et al., 1995)。

硫酸ニッケルと塩化ニッケルを含む水溶液を事故で飲んだ作業員 (複数) の血清中の平均ニッケル半減期は 60 時間であった (Sunderman et al., 1988)。

塩化ニッケルの 5.4、11.3、22.6 mg Ni/kg を妊娠 19 日目の雌 CFY ラットに強制経口投与し、24 時間後採血した試験で、血液中のニッケル濃度は母動物で 18.5、90、 $91.5 \mu\text{g/L}$ 、胎児で 14.5、65.5、 $70 \mu\text{g/L}$ であり、羊水中では 16.5、20、 $17 \mu\text{g/L}$ であった。ニッケルに暴露されていない通常の妊娠ラットの母体及び胎児の血液中ニッケル濃度はそれぞれ $3.8 \mu\text{g/L}$ 、 $10.6 \mu\text{g/L}$ であった (Szakmary, et al., 1995)。これらの結果は、塩化ニッケルの高濃度暴露では、血液中のニッケルは母体、胎児ともプラトーに達し、羊水中のニッケル濃度は 3 投与群ともほぼ同じとなり、母体に投与したニッケルは胎児にも検出されており、胎盤透過性があることを示している。

F344 ラット (空腹時でない) に ⁶³Ni-塩化ニッケル (0.1N-塩酸溶液) の $1.8 \mu\text{g/匹}$ 、または 4、16、64 mg Ni/kg を経口投与した試験で、投与濃度にかかわらず、標識 Ni の 3~6%が吸収され

た。放射能として測定された尿中 Ni 濃度の最高値は、投与 4 時間後であった。吸収されなかった Ni は糞便中に排泄された (Ho and Furst, 1973)。

マウスに ^{57}Ni -塩化ニッケルのヒト日平均摂取量に相当する量 ($0.05\sim 5\ \mu\text{mol Ni/kg}$) を胃内投与した試験で、全身のニッケル残存量は 45~72 時間以内に投与量の 0.02~0.36%に減少した。腸管からの吸収量は 1.7~10%と計算された。全身残存量は投与量の範囲では投与量との依存性はなかった (Nielsen et al., 1993)。

a-2-2. 水不溶性ニッケル化合物の経口投与

(1) 酸化ニッケル

酸化ニッケル (ブラックまたはグリーン酸化ニッケル：ブラックは反応性が高く、グリーンは不活性、10 mg Ni) を 5%デンプン生理食塩水溶液に懸濁させ、雄 Wistar ラットに強制経口投与し、投与 24 時間後に剖検し、主要器官中の分布量を測定した試験で、酸化ニッケルは投与量の 0.01% (グリーン)、0.04% (ブラック) が吸収され、主に腎臓、肝臓、肺に分布し、器官中濃度としては、腎臓、肝臓、肺中で $0.02\sim 0.04\ \mu\text{g/g}$ であり、それぞれ大きな差はみられなかった (Ishimatsu et al., 1995)。

(2) 二硫化三ニッケル

二硫化三ニッケルを 10 mg Ni を 5%デンプン生理食塩水溶液に懸濁させ、雄 Wistar ラットに強制経口投与し、投与 24 時間後に剖検し、主要器官中の濃度及び量を測定した試験で、投与量の 0.47%が吸収され、主に腎臓、肝臓、肺に分布し、器官中では約 83%が腎臓中に、約 5%が肝臓中に、約 12%が肺中に存在した (Ishimatsu et al., 1995)。

a-2-3. まとめ

以上、ニッケル化合物の経口投与による吸収分布は、水溶性ニッケル化合物の場合は、飲水投与ではニッケルは速やかに吸収されるが、吸収量は約 10%で、主要各器官に分布し、腎臓への分布が主である。また、胎盤通過性を有することが認められた。しかし、ヒトでの経口経路で、飲水経路では 27%内外吸収されるが、食物経路では吸収量は非常に少なく 1%以下であった。水不溶性ニッケル化合物の場合は、体内にほとんど吸収されなかった。

a-3 皮膚吸収による吸収分布

水溶性ニッケル化合物の皮膚吸収

(1) 硫酸ニッケル

5 cm×5 cm を除毛したウサギ及びモルモットに、放射性標識 (^{57}Ni) した硫酸ニッケル六水和物の 5%水溶液 $10\ \mu\text{L}$ を適用 (各々2 か所) し、24 時間後、器官及び体液の放射能をガイガーミュラーカウンターで測定した結果、放射能は尿中、血液、腎臓、肝臓で認められ、ニッケルは皮膚透過性を有することが認められた (Norgaard, 1957)。

(2) 塩化ニッケル

塩化ニッケルのラウリル硫酸ナトリウム溶液 (0.25、2、10%) と摘出したヒト皮膚を用いて

48時間透過量を調べた試験で、ニッケルの透過量は用量依存的に増加した (Frankild et al., 1995)。

2 価のニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も早く透過する。しかし、汗腺管と毛包の表面積は小さいので、ニッケルの皮膚透過は主として、表皮角質層におけるニッケルの拡散速度によって決まる。ニッケル含有製品から皮膚に透過する実際のニッケル量についてはわかっていないが、摘出したヒト皮膚 1.8 cm² に塩化ニッケルの 184 μg Ni/cm² を適用した皮膚透過性試験で、144 時間後、密閉した状態の皮膚における暴露を模擬的に示すために暴露部分をシールで被覆した場合の透過率は 3.5% で、被覆しない場合の透過率は 0.23% あった。皮膚透過の進行は遅く、タイムラグがおおよそ 50 時間あった。塩化ニッケル溶液適用 240 時間後でも適用したニッケル量の 43% が皮膚基質に存在した。また、塩化ニッケル水溶液からの Ni (II) イオンは硫酸ニッケル水溶液からの Ni (II) イオンよりヒト皮膚での吸収が約 50 倍速く、ニッケル化合物間で著しい差が有ることが判明した (Fullerton et al., 1986)。

⁶³Ni-塩化ニッケルを Hartley モルモット皮膚へ適用した試験で、皮膚を通過し血漿中に検出された放射能は、適用 4、12、24 時間後で、適用量の各々 0.005、0.07、0.5% であり、また、尿中に検出された放射能は、適用量の各々 0.009、0.21、0.51% であった。モルモットの皮膚を摘出し、皮膚中の放射能を測定したところ、各々適用量の 1.94、7.30、5.33% が検出された。皮膚中でのニッケルは、主に角質層に存在していた (Lloyd, 1980)。

塩化ニッケル水溶液 (ニッケル含量 1%) における、ヒト死体足皮膚の角質層を用いた連続貫流拡散装置でニッケルの皮膚透過量を測定した結果、96 時間後、ニッケルの 98.7% は投与側のニッケル水溶液中に存在し、通過側の純水中への移行は 0.7% であった。角質層には 0.2% が存在した (Tanojo et al., 2001)。

a-4 その他の経路によるニッケル化合物の吸収分布

(1) 二硫化三ニッケル

雄 F344 ラットに ⁶³Ni-二硫化三ニッケルを筋肉内投与した試験で、累積 8 週間の尿中への排泄量は 67% であった。この間の糞便中への排泄は 7% であった。22 週及び 33 週後には、投与部位におけるニッケル残存量は各々 13%~17%、13%~14% であった。著者らはニッケル減少の反応速度論を 3 コンパートメントモデルと仮定し、コンパートメントの貯留容量 (pool size) として各々 60、27、11% 及び半減期として 14、60 日間、無期限を用いて計算した (Sunderman et al., 1976)。

F344 ラットへ ⁶³Ni や ³⁵S で標識した二硫化三ニッケルの筋肉内投与試験では、二硫化三ニッケルは投与部位で徐々に減少しながら数か月間残存していた (Kasprzak, 1974)。

a-5 ニッケル化合物の細胞内への取り込み

ニッケルの動物細胞内への取り込みは、1) 金属イオン輸送システムによる取り込み 2) 細胞膜を通過する脂肪親和性ニッケル化合物の拡散 3) ファゴサイトーシス (食作用) の三つの異なるメカニズムによって行われる。水溶性ニッケル化合物と水不溶性ニッケル化合物の細胞への取り込みのメカニズムは異なり、これらの差が両化合物群における毒性発現に極めて重要な役割を果たしている。異なるニッケル化合物の細胞内取り込みに関する考察を Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) は *Toxicological Review of Soluble Nickel Salts* 中で以下のように要約している (TERA, 1999)。

水不溶性ニッケル化合物 (二硫化三ニッケル、硫化ニッケル、酸化ニッケル) は、ファゴサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。二硫化三ニッケルは少量が細胞外へ溶け出し、水溶性ニッケル化合物と同様に細胞膜を通過し再度細胞内に取り込まれる。水溶性ニッケル化合物では、その細胞内取り込みは、細胞膜を通しての受動拡散と金属輸送システムと考えられているが、十分にはわかっていない。水溶性ニッケル化合物は、腸細胞でカドミウムや他の重金属化合物と同様に、細胞膜と相互に作用し、特別の金属輸送系の仮定を必要としない受動拡散で細胞内に取り込まれると考えられている。同様の受動拡散は肺細胞においても存在する可能性が大きい。この受動拡散では、ニッケルは通常の生理学的状況下で、タンパク質アミノ酸と親水性の付加物を作り、その取り込みはカドミウムや他の重金属化合物の存在により阻害される。*in vitro* における研究では、血清中成分も細胞内へのニッケルの取り込みを阻害する。これは、血清中のアミノ酸 (システイン、ヒスチジン等) とニッケルが付加物を作ることが主要因と考えられている。一方、リポゾームに取り込まれたニッケル化合物は、このメカニズム (受動拡散) で細胞内への取り込みが増大する。金属イオン輸送系による取り込み、特にマグネシウム輸送系を経ての細胞への取り込みは、微生物細胞においては、主経路と報告されており、またほ乳動物においても十分可能性のある仮説ではあるが、今のところ直接的な証明はない (TERA, 1999)。

b. 排泄

b-1. 吸入暴露における排泄

b-1-1. 水溶性ニッケル化合物

水溶性ニッケル化合物 (硫酸ニッケル、塩化ニッケル) に暴露された工場作業者の暴露濃度 (10 mg Ni/m^3 以下と 10 mg Ni/m^3 以上に分類) と尿中ニッケル濃度の関係を調べた試験で、尿中ニッケル濃度は前日の環境濃度 (特に 10 mg Ni/m^3 以上の場合) と強い正相関がみられた。吸収された水溶性ニッケル化合物の排泄は速く、尿中ニッケル濃度は水溶性ニッケル化合物の暴露指標として利用できることが示された (Ghezzi et al., 1989)。

雌雄 F344 ラット (各 15 匹/群) に放射能で標識された硫酸ニッケルの生理食塩水溶液を 0、17、190、1,800 n mol Ni/匹 (0、1、11.2、105.7 $\mu\text{g Ni/匹}$) の割合で気管内に投与した試験で、硫酸ニッケルは迅速に肺から血液に移行 (血液中の放射能測定で確認) した。低、中、高投与濃度での投与後 4 日間の尿中累積排泄率は、それぞれ 54、56、82%であり、肺から尿中へクリアランスされる半減期はそれぞれ 23、12、4.6 時間であった。同様に 4 日間の糞便中累積排泄率は低、中、高投与濃度でそれぞれ 31、26、13%であり、肺から糞便中へクリアランスされる半減期はそれぞれ 14、12、17 時間であった。ニッケルの主な排泄経路は尿中であった。低及び中用量では 50%、高用量では 80%が尿中に検出された (Medinsky et al., 1987)。

雄 SD ラットに ^{63}Ni -塩化ニッケルの $1.27 \mu\text{g/匹}$ を単回気管内投与した試験で、血液中のニッケル濃度は投与後 35 分間まで急激に上昇し、その後、3 日目まで緩やかに上昇した。7 日目及び 21 日目には、血液中にニッケルは検出されなかった。肺へのニッケルの沈着量は、投与 35 分後に 29%であったが、21 日目には、0.1%となった。主な排泄経路は尿中で、投与 1 日目で 72%、3 日目で 78.5%、21 日目で 96.5%が排泄され、糞便中に排泄されたものは、1~21 日でわずか 3%であった (Carvalho and Ziemer, 1982)。

b-1-2. 水不溶性ニッケル化合物

雄 Wistar ラットに酸化ニッケルを 0.62、8.0、70 mg/m³ の濃度で 7 時間/日、5 日/週、1 か月間 (計 140 時間)、粒径等を変化させ暴露し、暴露終了後直ちに剖検する群、12 か月後に剖検する群及び 20 か月後に剖検する群に分け、ラット肺に沈着したニッケル濃度、主要器官への分布を調べた試験で、ラット肺からの排出量は、肺に沈着した酸化ニッケル量に比例すると仮定した減衰理論式を用いた場合、生物学的半減期は粒径 0.6 μm で 8 か月、1.2 μm で 11.5 か月、4.0 μm で 21 か月と計算された。粒径が小さくなるほど肺からの移送が容易となり、また、粒子重量あたりの表面積が広がるため、酸化ニッケルの溶解性が高まり、その結果排出が速くなると推論した。この粒径と排出に関する推論は、粒径 0.6 μm の酸化ニッケルにつき暴露期間を 3、6、12 か月と延長した試験で再確認された。また、排出比は暴露濃度に関係ないことも示した (Tanaka et al., 1985, 1986, 1988a,b)。

酸化ニッケル (エアロゾル、平均空気動力学的粒径範囲 2.1~2.3 μm) を雄 F344/N ラットでは、0.62 mg/m³ または 2.5 mg/m³、雄 B6C3F₁ マウスでは 1.25 mg/m³ または 5.0 mg/m³ を 6 時間/日、5 日/週、6 か月間全身吸入暴露した試験で、ラット及びマウスの肺にニッケルが沈着され、ラットにより多く沈着がみられた。暴露終了時に蓄積されていたラット及びマウスのニッケル負荷は、暴露終了 4 か月後、低濃度暴露群では若干のクリアランスがみられたが、高濃度暴露群ではほとんどクリアランスはみられなかった (Benson et al., 1995)。

雄 A/J マウスに二硫化三ニッケルを 11.7 μg/匹気管内投与した試験で、4 時間後の肺残存量は投与量の約 85%であった。投与後 35 日で投与量の約 10%が肺に残留した (Valentine and Fisher, 1984)。

以上、ニッケル化合物の吸入暴露における排泄は、水溶性ニッケル化合物の場合は、速やかに吸収されて血中に移行して各器官に分布した後、速やかに尿中に排泄される。糞便中への排泄は非常に少ない。しかし、水不溶性ニッケル化合物の酸化ニッケルの場合は、排泄は水溶性ニッケル化合物と異なり、主に肺からの呼気経由で排泄され、その速度は非常に遅い。排泄速度は暴露量よりも粒径に依存する。

b-2. 経口投与における排泄

健康なボランティア 9 人に硫酸ニッケルの 12 μg Ni/kg、18 μg Ni/kg、50 μg Ni/kg を飲料水または食物中に添加し摂取させ、摂取の 2 日前から 4 日後までの尿中及び糞便中のニッケル量を分析し、胃腸管からの吸収及び排泄を調べた試験で、投与後 4 日目までに飲料水に添加した場合は摂取量の 76±19%が糞便中に排泄され、食物に添加した場合は摂取量の 102±20%が糞便中に排泄された。尿中及び糞便中の 4 日間のニッケル回収量の合計も飲料水添加で 102±8%、食物添加で 104±21%と有意差はなかった。また、吸収されたニッケルの平均の排泄半減期の平均は 28±9 時間であった (Sunderman et al., 1989)。

健康なボランティア 8 人に硫酸ニッケル六水和物を 25 mg (Ni として 5.6 mg) 経口投与し血清、全血液、尿中のニッケル濃度を調べた試験で、全血液中のニッケル濃度は 2.5 時間で 25~40 μg/L に達したが、2 日以内に投与以前のレベル (1~5 μg/L) に戻った。ニッケルの尿中への排泄

は、経口摂取 8 時間後に最大を示した。各個人間の全血液及び尿中のニッケル濃度には大きなばらつきはみられなかった (Christensen and Lagesson, 1981)。

ヒトにおいて、経口摂取されたニッケルの大部分は糞便中に排泄される。しかしながら、これは未吸収のものであり、胃腸管から吸収されたものは尿中に排泄される (Patriarca et al., 1997, Sunderman et al., 1989)。

イヌ (ビーグル) への硫酸ニッケルの食餌による経口投与では、摂取ニッケルの 1~3%が尿中に排泄された (Ambrose et al., 1976)。

雌 F 344 ラットに塩化ニッケルを 1 回強制経口投与した試験で、24 時間後に総ニッケル量の 94~97%は糞便中に、3~6%は尿中に排泄された (Ho and Furst, 1973)。

以上、ニッケル化合物の経口投与による排泄は、水溶性ニッケル化合物の場合は、吸入暴露に比べて吸収量は少ないが、吸収されたニッケルは尿中に排泄され、吸収されなかったニッケルは糞便中に排泄される。水不溶性ニッケル化合物の経口投与による排泄のデータはないが、ほとんど吸収されないことから、大部分は糞便中への排泄と考えられる。

生体内運命のまとめ

以上のデータから、水溶性ニッケル化合物 (硫酸ニッケル、塩化ニッケル) の吸入暴露では、肺から速やかに吸収され、速やかに血中に移行する。吸収されたニッケルは主要器官の大部分に分布し、排泄も速やかで、主に尿中に排泄される。水不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入暴露では、肺内に沈着し、肺から血液への移行は遅く長時間にわたり肺に残留する。しかし、水不溶性である二硫化三ニッケルは、体液には酸化ニッケルより溶解性を示すため、酸化ニッケルとは異なり水溶性ニッケル化合物にある程度類似した挙動を示すと考えられる。

ニッケル化合物の細胞内取り込みは、水溶性化合物と水不溶性化合物とでは取り込みのメカニズムが異なり、これらの差が両化合物群の毒性発現に重要な役割を果たしていると考えられる。水不溶性化合物はファゴサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。一方、水溶性化合物の取り込みは細胞膜を通しての拡散と金属輸送システムによると考えられているが十分にはわかっていない。

水溶性ニッケル化合物の経口投与では、ニッケルは速やかに吸収されるが、吸収量は約 10%で、主要各器官に分布するが腎臓への分布が主である。なお、同じ経口投与でも、飲水投与では 27%内外吸収されるが、食餌投与では 1%以下と吸収量は非常に少ない。また、経口投与での吸収は胎盤透過性を有する。

水不溶性ニッケル化合物の経口投与では、水溶性ニッケル化合物に比べ吸収量は少なく 1%以下である。吸収されたニッケルは各器官にほぼ同じ割合で分布するが、その量は少ない。吸収されなかった水不溶性ニッケル化合物は、糞便中に排泄される。

皮膚吸収に関しては、2 価のニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も早く透過する。しかし、汗腺管と毛包の表面積は小さいので、ニッケルの皮膚透過は主として、表皮角質層におけるニッケルの拡散速度によって決まる。ニッケル含有製品から皮膚に透過する実際のニッケル量についてはわかっていないが、ヒトの皮膚の試験では、透過率は低く塩化ニッケルの場合、投与量の 0.23% (非閉塞状態) から 3.5% (閉塞状態) である。

排泄については、吸収されたニッケルは暴露の経路にかかわらず、ごく一部は胆汁、汗、毛髪に移行するが、大部分は尿中に排泄される。水溶性ニッケル化合物の吸入暴露では、速やかに吸収されて血中に移行して各器官に分布した後、速やかに尿中に排泄される。糞便中への排泄は非常に少ない。水不溶性の酸化ニッケルの吸入暴露では、肺からの排泄は非常に遅いが、排泄速度は暴露量よりも粒径に依存する。水溶性ニッケル化合物の経口投与では、吸入暴露に比べて吸収量は少ないが、吸収されたニッケルは尿中に排泄され、吸収されなかったニッケルは糞便中に排泄される。

水不溶性ニッケル化合物の経口投与による排泄のデータはないが、ほとんど吸収されないことから、大部分は糞便中への排泄と考えられる。

7.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

2歳半の幼女が硫酸ニッケル 5 g を誤飲した事例では、4 時間後心不全となり 8 時間後死亡した。病理検査では、胃腸管に刺激による大きな変化がみられた (Daldrup et al., 1983)。

32 人のニッケルメッキ作業者が塩化ニッケルと硫酸ニッケルの混合水溶液をニッケル濃度としては 1.63 g/L であり、ニッケル総量としては 0.5~2.5 g で誤飲した事例では、吐き気、腹部不快感、下痢、眩暈、倦怠感、頭痛、咳、息切れ等の症状が急速に現れた。症状は数時間から大部分は 2 日間継続した (Sunderman et al., 1988)。

b. 刺激性

5~10 人/群の白人ボランティアに各種濃度の硫酸ニッケル水溶液 0.1 mL を不織綿布に浸し、無傷及び有傷の前腕部に 3 日間接触適用し、毎日 1 回不織綿布をはずし、状態を観察した試験で、有傷の皮膚では濃度依存性の刺激反応がみられ、その最低反応濃度は 0.13% であり、1% 水溶液では非常に激しい刺激反応がみられた。一方、無傷の皮膚では刺激反応が現れる最低濃度は 20% であった (Frosch and Klingman, 1976)。

湿疹の経験を持たない健康なボランティア 25 人に硫酸ニッケルの 5、10、20% 水溶液のパッチテストを実施したが、20% 水溶液まで皮膚の刺激性反応はみられなかった (Seidenari et al., 1996)。

c. 感作性

c-1. 皮膚感作性

25 人のボランティアに、10% 硫酸ニッケル水溶液を手または足 (前腕部またはふくらはぎ) の同一箇所にて 48 時間閉塞適用を 5 回繰り返し、2.5% 硫酸ニッケル水溶液の閉塞適用で惹起した実験で、25 人中 12 人にアレルギー反応がみられ、著者は硫酸ニッケルをヒトに対し中等度の感作性物質と分類している (Kligman, 1966)。

フィンランドの電気メッキ工場 (38 工場) の職場調査によれば、ニッケルメッキ職場 (浴槽作業、吊り掛け作業、溶液調製) の作業員 (男性 94 人、女性 69 人) にニッケルによる手の皮膚炎、防護対策、アトピー性皮膚炎等に関する調査インタビューを行った。また硫酸ニッケルを用いたパッチテスト (TRUETM 法による) を実施した。その結果、すべての作業員からの回答が

得られ、男性の平均年齢は 43.1 歳、女性は 41.1 歳、作業歴はそれぞれ 14 年、10 年であった。大部分の作業者は保護手袋を着用し、作業を行っていた。女性の 35%、男性の 30%に現在または過去に手に皮膚炎の症状がみられ、その 19%の人がアトピー性皮膚炎の症状があった。女性の 12% (8 人)、男性の 2% (2 人) が硫酸ニッケルのパッチテストでアレルギー反応を示した。その 70%は現在または過去において手に湿疹を生じた経歴がある。電気メッキ作業者のニッケルアレルギー罹患率は特に高いということではなく、フィンランドの公衆を対象としたパッチテストを行ったクリニックのニッケルアレルギー罹患率とほぼ同じであった (Kanerva et al., 1997)。

ニッケルアレルギーを示す人が硫酸ニッケルを単回経口摂取した場合、皮膚炎が急激に発生 (Flare-up) するという幾つかの報告がある (Burrows et al., 1981; Christensen and Moller, 1975; Cronin et al., 1989; Gawkrödger et al., 1986; Kaaber et al., 1978; Veien et al., 1987)。

既にニッケルに感作されている女性 5 人に硫酸ニッケル六水合物の 0.6、1.2 または 2.5 mg (約 0.008、0.02 または 0.08 mg Ni/kg 相当) を含むカプセルを単回経口投与した実験で、皮膚炎の急激な発生 (Flare-up) 割合は、それぞれ 1/5 例、3/5 例、4/5 例と用量依存性がみられた (Cronin et al., 1989)。

ニッケル皮膚アレルギー性患者のごく一部の人は、1.25 mg (0.018 mg Ni/kg) 以下のニッケル量摂取で皮膚アレルギー症状は悪化するが、大部分は 5.5 mg (0.08 mg Ni/kg) 以上の摂取で悪化すると報告がある (Menne and Mainbach, 1987)。

手に湿疹があるニッケルアレルギーの 12 人の女性患者に 4 日間、通常の食事から得られるニッケル摂取量 (約 0.007 mg/kg/日) の 5 倍量を食品 (オートミル、大豆、ココア) で摂取させた。摂取開始後 4 日までに手の湿疹の悪化した人が 6/12 例あった。摂取された大部分のニッケルは 2 日後までに排泄されたが、手の湿疹の悪化は 11 日後で 11/12 例と増加した (Nielsen et al., 1990)。

ニッケルアレルギー性患者 10 人の女性に硫酸ニッケル 0.007 mg/kg/日を 2 週間投与した実験で、1 人にのみ皮膚炎の急激な発生がみられた (Jordan and King, 1979)。

皮膚接触によるニッケルアレルギーで、手に湿疹が発生している 8 人の女性に硫酸ニッケル 0.01~0.03 mg Ni/kg/日を 178 日間経口摂取させた実験で、摂取開始 1 か月後すべての女性に手の湿疹の顕著な改善が見られた。長期間の摂取により、血清中のニッケル量の減少と尿中のニッケル量の排泄は増加した。一部のニッケルアレルギー患者にとっては経口摂取の許容できる量があり、それがアレルギー感受性の低下にも役立っていることが示唆された (Santucci et al., 1994)。

耳ピアスと歯列矯正を行った 2,159 人の調査で、歯列矯正が耳ピアス前に行われた場合ニッケルアレルギー発症を緩和した事例が紹介されている (ピアス装着前に歯列矯正の場合のアレルギー発生率 23.3% :ピアス装着後に歯列矯正の場合のアレルギー発生率 38.1% $p < 0.05$)。著者らはこの差を歯列矯正間の処置時のニッケル含有ワイヤーの使用によるものとし、ニッケルの経口摂取がニッケル含有耳ピアスによるアレルギー発症を防いでいるという仮説を提唱している (van Hoogstraten et al., 1991)。

c-2. 呼吸器感作性

ニッケルの電解またはメッキ工程における硫酸ニッケル暴露に関連する喘息発症例が 5 例 (人) 報告されている (Block et al., 1982; Malo et al., 1982, 1985; McConnell et al., 1973; Novey et

al., 1983)。5例とも診断は臨床像 (Clinical picture) と硫酸ニッケルの気道吸入誘発テストで行った。3人は吸入誘発試験で遅発性の喘息を、1人は即時性の喘息を、もう1人はその双方の反応を示した。皮膚の感作性は3人が陽性であり、2人が陰性であった (Malo et al., 1985; Novey et al., 1983)。即時性喘息を持つ一人と即時性及び遅発性の双方を持つ一人に特異的 IgE 抗体がみられた (Malo et al., 1982; Novey et al., 1983)。残りの1人は抗体の血液検査 (RAST法) で陰性であり、2人は試験されていない (Block et al., 1982; McConell et al., 1973)。一方、Maloら (1985) は、IgE 測定並びに皮膚のプリック試験の両方が陰性にもかかわらず遅発性の喘息である症例があり、硫酸ニッケルが抗原性だけではなく非抗原性の機序を介したメカニズムで喘息を誘発する可能性があることを報告している。

以上、水溶性ニッケル化合物はアレルギー性皮膚炎を誘発し、この皮膚炎は経口によるニッケルの摂取で、症状が悪化する場合と、低濃度の経口摂取で発症の予防となるという2種類の報告がある。ニッケル化合物の呼吸器感作性に関しては、数は少ないが硫酸ニッケル暴露と喘息発症の例が報告されており、呼吸器感作性物質である可能性が示唆されている。

d. 発がん性

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

ニッケル及びニッケル化合物製造のために用いられる鉱石は次の2種類である。

(a) 硫化鉱

主に硫鉄ニッケル鉱 ($(\text{Ni, Fe})_9\text{S}_8$) とニッケルを含む磁硫鉄鉱 ($(\text{Fe, Ni})_{1-x}\text{S}$) の混成物、他の元素としてマグネシウム、銅、コバルト、貴金属、ヒ素等を含む。

(b) ラテライトニッケル鉱

酸化鉱石とも称され、ニッケル-鉄-ケイ酸の混成物で、他の元素も含まれる。

世界のニッケル生産において鉱石使用の割合は、約80%が硫化鉱、20%がラテライトニッケル鉱であった (ECETOC, 1989)。これらの鉱石からニッケルを抽出する工程はこの100~150年の間非常に進歩した。初期における硫化鉱の製錬工程は、焼成及び焼結による高温培焼 (1,800~1,900°C) で硫化ニッケルマットが作成された。熔融製錬は1,250°Cであった。これらの初期における作業環境はダストが舞う状態で、ダストは主に二硫化三ニッケルと酸化ニッケルの混合物であった。1963年以降ニッケルマットを作成する培焼は閉鎖系流動層培焼炉へ改良され、作業環境は劇的に変化した。また、初期のプロセスでは刺激性のガス (二酸化硫黄) や銅、コバルト等の金属の酸化物、硫化物、砒素、多核環芳香族 (燃料の燃焼による) も存在していた。現在の硫化鉱を用いるニッケル製錬工場では、ニッケルマットが二硫化三ニッケルマットであり、ニッケル及びニッケル化合物またこれらの不純物の作業環境濃度は非常に低濃度である (Warner, 1984)。

イギリスの疫学者であるリチャード・ドール卿を座長とする国際的な疫学者から構成された

ニッケル化合物の発がん性に関する検討委員会 (International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man) は 80 ページにわたる報告書を発表した (Doll et al., 1990)。

この報告書の主な概要としては、

1. カナダ・オンタリオ州の INCO 社の 3 工場において、主として酸化ニッケル、硫化ニッケルに暴露した、ニッケル鉱石の焼結部門、溶融部門、精練部門に従事していた作業者の疫学調査で、肺がんによる死亡率の増加がみられた (焼結部門：標準化死亡率 (SMR)^{a)} 239、溶融部門：SMR 307、精練部門：SMR 292)。死亡率は雇用期間と正の関連がみられた。

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。

$$\text{標準化死亡比 (SMR)} = (\text{実際の死亡数} / \text{期待死亡数}) \times 100$$

2. カナダ・オンタリオ州にある INCO 社の Port Colborne プラントでの疫学調査では、主に溶解性ニッケルに暴露されたニッケル電解精練工程作業者に鼻腔がんによる死亡率の増加がみられた (SMR 2,517)。しかし、これらの作業者がニッケル以外の他の物質に暴露されていたかは不明である。

3. ノルウェー Kristiansand ニッケル精練工場における 3,250 人の作業者のコホート調査によれば、肺がん及び鼻腔がんによる死亡率の増加がみられた (肺がん SMR 262、鼻腔がん SMR 453)。肺がん死亡率と作業者雇用期間及び累積暴露量に正の関連がみられた。作業別グループでは、主に水溶性ニッケル化合物及び酸化ニッケルに暴露された電解精練工程、焙焼工程、焼結工程、焼成工程の作業者に肺がんの死亡率の増加がみられた。ニッケル化合物による分類では、肺がん死亡率の増加は水溶性ニッケル化合物の暴露と正の関連があり、一方、酸化ニッケルの暴露は鼻腔がんによる死亡率増加と正の関連があった。金属ニッケルの暴露は、がんによる死亡率と関連がなかったと報告されている。これらの作業者の一部は、調査時期の初期の段階で、暴露濃度は不明であるが、ヒ素にも暴露されていることが記載されている。

4. イギリス ウェールズの Clydach ニッケル精練工場におけるニッケル暴露保護手段を講じていない 1930 年代以前の 1,348 人の作業者に、肺がん及び鼻腔がんによる死亡率の増加がみられた (肺がん SMR 393、鼻腔がん SMR 21,120)。ニッケル化合物を 4 つの種類 (ニッケル硫化物、ニッケル酸化物、水溶性ニッケル化合物、ニッケル金属) に分類して、その累積暴露量を算出すると、肺がん死亡率の増加は硫化ニッケル及び酸化ニッケルの暴露に関連し、水溶性ニッケル化合物の暴露がこれをより強めた。鼻腔がんによる死亡率の増加は、高濃度の酸化ニッケルの暴露と水溶性ニッケル化合物の暴露が共にあった場合に非常に強く関連していると著者らは推測している。1930 年以降、作業環境の改善によるニッケル化合物の暴露の減少及び原料鉱石の硫黄分の減少により、肺がんによる死亡率は非常に減少した。また、これらの鼻腔がん及び肺がんの発症は、作業分野によっては、これらのがん発生により関連性を持つヒ素に暴露されていた可能性がある。

そしてドールらによる検討結果としては、

1. 一部のニッケル精練作業における過剰な呼吸器発がんリスクは、比較的高濃度 (10 mg/m³ 以上) の二硫化三ニッケル及び酸化ニッケルの混合暴露と関連があった。

2. 1930年以前のカナダの焼成工程、ウエールズ Clydash 工場の肺及び鼻腔/副鼻腔がんの過剰発生は、二硫化三ニッケルの暴露に関連する。
3. Clydash (ウエールズ) 及び Kristansand (ノルウェー) の肺がん及び鼻腔/副鼻腔がんの過剰発生は、酸化ニッケル (銅-ニッケル酸化物を含む) の高濃度暴露と関連する。
4. 二硫化三ニッケル暴露のない状況でのニッケル金属、銅を含まない酸化ニッケルの暴露は呼吸器がんのリスクを上昇させない。
5. ラテライト (ケイ酸ニッケル及び実質上銅を含まない酸化ニッケルの混合物) 加工工程での暴露は過剰のがん発生リスクを示さない。水溶性ニッケル化合物の吸入からの呼吸器がん発生リスクは矛盾した結果をもたらした。Port Colborne (カナダ オンタリオ) での水溶性ニッケル化合物に暴露された電解ニッケル作業員では呼吸器がんのリスクの増加はなかったが、Kristansand (ノルウェー) の電解ニッケル作業員では呼吸器がんのリスクの増大があった。

以上、ドールらの委員会は、3種類のカテゴリーのニッケル化合物 (水溶性、酸化、硫化) の高濃度の吸入暴露は、肺及び鼻腔がんによる死亡率の増加を引き起こすが、金属ニッケルの暴露では、死亡率増加とは関連性がないと結論している。また、ニッケル及びその化合物の暴露が肺または鼻腔がん以外のがん発生を示唆する一貫性のある、また説得力のある証拠はないと結論している。その上で、呼吸器がんによる死亡率増加のリスクは、 1 mg Ni/m^3 濃度以上の水溶性ニッケル化合物または 10 mg Ni/m^3 濃度以上の溶解性の低いニッケル暴露に関連しており、このように発がんリスクが高濃度暴露に限定されること、金属ニッケル暴露は発がんに影響を及ぼさないことを考慮すると、一般住民が極めて少量のニッケル暴露 ($1 \mu\text{g Ni/m}^3$ 以下) で呼吸器がんを発症し、その死亡率が増加する可能性は少ないと結論している。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

ニッケル化合物の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す。

経口投与によるニッケル化合物の LD_{50} はラットで硫酸ニッケル六水和物 275 mg/kg (61 mg Ni/kg) (雌)～ 325 mg/kg (72 mg Ni/kg) (雄)、塩化ニッケル六水和物 175 mg/kg (43 mg Ni/kg) (雄)～ 210 mg/kg (52 mg Ni/kg) (雌)、酸化ニッケル $5,000 \text{ mg/kg}$ ($3,930 \text{ mg Ni/kg}$) 以上、二硫化三ニッケル $5,000 \text{ mg/kg}$ ($3,665 \text{ mg Ni/kg}$) 以上であった。その他の経路における LC_{50} または LD_{50} は得られていない (UK HSE, 1987)。

Wistar ラットに硫酸ニッケル 36.5 mg Ni/m^3 を 2 時間吸入暴露し、2 日間観察した試験で、4/28 匹が死亡した。死亡したラットの肺には、激しい出血がみられた (Hirano et al., 1994)。

雌雄 B6C3F₁ マウス (各 5 匹/群) 及び雌雄 F344 ラット (各 5 匹/群) に硫酸ニッケル六水和物 (純度約 99%) の 0、3.5、7、15、30、 60 mg/m^3 (0、0.8、1.6、3.3、6.7、 13.4 mg Ni/m^3) 濃度で 6 時間/日、12 日間吸入暴露した試験で、マウスは 7 mg/m^3 以上の濃度で試験終了前にすべて死亡した。 30 mg/m^3 で雌 1/5 匹、 60 mg/m^3 で雄 2/5 匹、雌すべて死亡した。暴露開始 5 日以内のすべてのラットに努力呼吸、るい(羸)瘦、脱水症状、無気力状態が現われた (Benson et al., 1988)。

Lacca マウスへ硫酸ニッケルの 28 mg Ni/kg または塩化ニッケルの 43 mg Ni/kg を経口で単回投与し、5 週間後の精子の形態異常を調べた試験で、両ニッケル化合物の投与は異常精子の割合を有意に上昇させた (Sobti and Gill, 1989)。

雄 ICR マウスに塩化ニッケル 5 mg Ni/kg を腹腔内投与した試験で、精巣重量の減少と雌受胎率の低下がみられた (Xie et al., 1995)。

表 7-1 ニッケル化合物の急性毒性試験結果

化合物	投与経路	マウス	ラット
硫酸ニッケル	経口 LD ₅₀	ND	雌 275 mg NiSO ₄ · 6H ₂ O/kg (61 mg Ni/kg) 雄 325 mg NiSO ₄ · 6H ₂ O/kg (72 mg Ni/kg)
	吸入 LC ₅₀	ND	ND
	経皮 LD ₅₀	ND	ND
塩化ニッケル	経口 LD ₅₀	ND	雌 210 mg NiCl ₂ · 6H ₂ O/kg (52 mg Ni/kg) 雄 175 mg NiCl ₂ · 6H ₂ O/kg (43 mg Ni/kg)
	吸入 LC ₅₀	ND	ND
	経皮 LD ₅₀	ND	ND
酸化ニッケル	経口 LD ₅₀	ND	5,000 mg NiO/kg 以上 (3,930 mg Ni/kg 以上)
	吸入 LC ₅₀	ND	ND
	経皮 LD ₅₀	ND	ND
二硫化三ニッケル	経口 LD ₅₀	ND	5,000 mg Ni ₃ S ₂ /kg 以上 (3,665 mg Ni/kg 以上)
	吸入 LC ₅₀	ND	ND
	経皮 LD ₅₀	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

(1) 皮膚及び眼刺激性

ニッケル化合物の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-2 に示す。

雄ラット (系統不明) に硫酸ニッケル 0、40、60、100 mg Ni/kg (溶媒: 生理食塩水) を 15 日間または 30 日間皮膚適用した試験で、主に 30 日後の 40~100 mg Ni/kg の濃度において皮膚の萎縮、肥厚、過角化が見られた。さらに本報告では、肝臓、腎臓、精巣における病理組織学的検査も実施しており、その結果、60 mg Ni/kg 以上の濃度での肝臓と精巣で、各々、15 日以降と 30 日後で傷害 (各々、肥大化/羽毛状変性 (feathery degeneration)、精細管の変性/浮腫) が起こっていることが確認された (Mathur et al., 1977)。一方、硫酸ニッケルのウサギ (NZW) への皮膚、及び眼への単回適用における刺激性はみられなかった (SLI, 1999a,b)。

(2) 呼吸器刺激性

硫酸ニッケルの単回暴露による呼吸器刺激に関する報告はなかった。比較的短期間の反復吸入暴露試験で硫酸ニッケルは F344/N ラットに肺の炎症と嗅上皮の変性をもたらした (aerosol 12 日投与)Benson et al., 1988、(13 週投与) (Dunnick et al., 1989)。

マウス、ラットへの硫酸ニッケルの 16 日間の反復吸入暴露では嗅上皮の萎縮と肺の炎症をもたらした、その最低濃度は 0.7 mg Ni/m^3 であった (U.S.NTP, 1996a)。

マウス、ラットへ、水不溶性のニッケル化合物である酸化ニッケルまたは二硫化三ニッケルを 16 日間反復吸入暴露した試験で、いずれも肺の炎症と嗅覚上皮の萎縮がみられた。二硫化三ニッケルは酸化ニッケルより作用が強く、肺の炎症を起こす濃度は、酸化ニッケルが 3.9 mg Ni/m^3 に対し、二硫化三ニッケルは 0.44 mg Ni/m^3 であった (U.S.NTP, 1996b,c)。

(3) まとめ

ニッケル化合物の皮膚及び眼への単回投与刺激性は硫酸ニッケルについてのみ試験されており、ウサギへの皮膚、及び眼への刺激性はみられなかった。しかし、ラットへの皮膚反復適用では皮膚の萎縮、肥厚、過角化がみられた。塩化ニッケル、酸化ニッケル、及び二硫化三ニッケルの動物皮膚/眼刺激性試験報告は得られていない。

ニッケル化合物の単回投与による呼吸器刺激性に関する試験結果は得られなかった。比較的短期間の反復吸入暴露試験 (16 日間) で硫酸ニッケル、酸化ニッケル、二硫化三ニッケルは、ラットに肺の炎症と嗅上皮の変性をもたらした。

表 7-2 ニッケル化合物の刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ (NZW)	皮膚 1 次刺激性	単回半被覆後、3 分、1 時間、4 時間、72 時間観察	硫酸ニッケル 5 g (脱イオン 水で加湿)	皮膚刺激性なし 刺激性の平均スコア 紅班 (0.42) 浮腫 (0.0)	SLI, 1999a
ラット (系統不明)	皮膚刺激性	30 日間繰り返し	硫酸ニッケル 40-100 mgNi/kg/日	皮膚の萎縮、肥厚、 過角化 肝臓、腎臓、精巣 における病理組織 学的検査実施：60 mg Ni/kg 以上の濃 度での肝臓と精巣 で、各々、15 日以 降と 30 日後で傷 害 (各々、肥大化/ 羽状変性、精細管 の変性/浮腫) が観 察	Mathur et al., 1977

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ (NZW)	眼1次刺激性	単回投与後、1時間、48時間、7日間観察	硫酸ニッケル 0.1000 g	眼刺激性なし 刺激性の平均スコア 角膜混濁 (0.00) 虹彩障害 (0.33) 結膜赤変 (0.67) 結膜浮腫 (0.47)	SLI, 1999b
ラット(F344/N)	吸入暴露	12日間	硫酸ニッケル 3.5 mg/m ³ 以上	肺の炎症と嗅上皮変性	Benson et al., 1988
ラット(F344/N)	吸入暴露	13週間	硫酸ニッケル・6H ₂ O 0.02-0.4 mg Ni/m ³	肺の炎症、嗅上皮変性	Dunnick et al., 1989
マウス、ラット	吸入暴露	16日間 6時間/日 5日/週	硫酸ニッケル 0.7 mg Ni/m ³ 以上	肺の炎症、嗅上皮の萎縮	U.S.NTP,1996a
マウス、ラット	吸入暴露	16日 6時間/日 5日/週	酸化ニッケル 3.9 mg Ni/m ³ 以上	肺の炎症、嗅上皮の萎縮	U.S.NTP,1996b
マウス、ラット	吸入暴露	16日 6時間/日 5日/週	二硫化三ニッケル 0.44 mg Ni/m ³ 以上	肺の炎症、嗅上皮の萎縮	U.S.NTP,1996c

7.3.3 感作性

硫酸ニッケルの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-3、塩化ニッケルの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

(1) 硫酸ニッケル

雌 Hartley モルモットに硫酸ニッケル六水和物の水溶液 (6 濃度 0.01~3%) を皮内注射またはワセリン溶媒 (6 濃度 0.25~10%) で皮膚適用により感作し、1%ワセリン溶媒の皮膚適用で惹起したマキシマイゼーション法による感作性試験で、48 時間後、皮内注射の場合は直線的な用量依存の陽性結果がみられたが、ワセリン溶媒の適用では濃度依存性はなかった。最大の感作性反応の出現頻度は、3%硫酸ニッケル水溶液皮内注射感作による 40%であったが、1 週間後の再惹起では反応は現れなかった。追加感作のため、35 日間の 10%ワセリン溶媒の皮膚適用後、2%ワセリン溶媒の皮膚適用で惹起し、72 時間の観察した試験で、皮内注射及び皮膚適用とも非直線的な濃度依存反応がみられた。最大の陽性反応出現割合は、最初に 3%硫酸ニッケル水溶液の皮内注射感作後、2%ワセリン溶媒の皮膚適用で惹起した場合の 40%であった (Rohold et al., 1991)。

雌 Hartley モルモットの上背部にあらかじめ 1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を塗布した後、直ちに 0~3%硫酸ニッケルのラノリンクリーム溶媒、またはヒドロキシプロピルセルロース溶媒を塗布して感作誘導し、アジュバントとして硫酸アルミニウムカリウムを毎週注射し、週 2 回、2%硫酸ニッケル水溶液、または 1%硫酸ニッケルワセリン溶媒皮膚適用で惹起した Open epicutaneous 皮膚感作性試験で、ラノリンクリーム溶媒の場合の陽性率は、1%硫酸ニッケル感作誘導で 57~93% (8/14~13/14 匹)、3%硫酸ニッケル感作誘導で 60~100% (9/15~15/15 匹)、ヒ

ドロキシプロピルセルロース溶媒の場合の陽性率は、1%硫酸ニッケル誘導で67~75% (8/12~9/12 匹) であった。10 週間後の再惹起テストで、皮膚接触アレルギー反応が継続していることを確認した (Nielsen et al., 1992)。

Hartley モルモットに硫酸ニッケルの 1.0%蒸留水溶液 (0.1 mL) 及び硫酸ニッケルの 1.0%フロイント完全アジュバント溶液を皮内注射し、7 日後、硫酸ニッケルの 5%水溶液を 48 時間局所適用して感作し、2 週間後、1.0%硫酸ニッケル水溶液 (前もって、皮膚刺激を起こさない最大用量と確認) 0.2 mL を皮膚に 24 時間閉塞適用し惹起した試験で、硫酸ニッケルはモルモット皮膚に「わずか」~「明確」な紅斑をもたらした。著者らは、硫酸ニッケルがモルモットを用いたマキシマイゼーション試験において皮膚感作性を示すと結論している (American Cyanamid, 1986)。

雄 ddY マウスの剃毛した背部に硫酸ニッケルの 10、15、20% (w/w) を含有したワセリン 0.2 g を 1 日おきに 4 回塗布感作 (感作対照群:ワセリンのみ塗布) し、最終感作日の翌日 (7 日目) 硫酸ニッケルの 0.4%生理食塩水溶液の 20 μ L を右後肢臑部に皮下注射 (惹起対照群:生理食塩水の左後肢臑部皮下注射) し、後肢臑部の腫脹率を指標とした感作性試験で、20%濃度塗布群では試験マウス 3/8 匹が 3 日後に、2/8 匹が 6 日後に死亡した。10% 塗布群には有意なアレルギー反応は観察されなかった。一方、15%塗布群では、感作群、対照群の両群とも惹起直後から 9 時間目にかけて同程度の後肢臑部の腫脹が認められたが、その後、無感作群の腫脹は徐々に減少した。感作群は惹起後 18 時間目から 96 時間目にかけて有意な持続的腫脹が観察され、硫酸ニッケルはマウスにアレルギー性を示すと判定された。また、有意なニッケルアレルギーを惹起し得る硫酸ニッケル濃度を決定する試験で、惹起用硫酸ニッケル生理食塩水濃度を 0、5、10、20、50、200、893 ppm と変化させた場合、10 ppm 以上の硫酸ニッケルで有意なアレルギーの惹起が可能であった (丸山ら、2003)。

(2) 塩化ニッケル

塩化ニッケルはモルモットを用いた 6 種類の皮膚感作性試験 (マキシマイゼーション法、単回注射アジュバント法、修正ドレイズ法、スプリットアジュバント法、ポラック法、グロス法) のうち、マキシマイゼーション法とポラック法で陽性を示した (Goodwin et al., 1981; Hicks et al., 1979)。

以上、硫酸ニッケルはモルモット及びマウスに対し皮膚感作性を示し、塩化ニッケルはモルモットに対し試験法により皮膚感作性を示す場合と示さない場合がある。

調査した範囲内では、酸化ニッケル及び二硫化三ニッケルの皮膚感作性に関する試験報告は得られておらず、またニッケル化合物の呼吸器感作に関する動物試験報告も得られていない。

表 7-3 硫酸ニッケルの感作性試験結果

動物種等	試験法	投与方法 投与量	結果	文献
モルモット Hartley 雌 各群 6 匹	Maximization 法	感作 0.01-3% (6 濃度) 水溶液の皮内注射 または、0.25-10% (6 濃度) ワセリン 溶媒皮膚適用 惹起 1%ワセリン溶媒 皮膚適用 追加感作 10%ワセリン溶媒 皮膚適用 (35 日) 追加惹起 2%ワセリン溶媒 皮膚適用	皮内注射 (0.1-3%水溶液) 48 時間後直線的な用量依存 性の陽性反応 最大反応：3%注射の 40% 1 週間後の再惹起では反応な し 皮膚適用 (0.25-10%ワセリン溶 媒) 48 時間後陽性濃度依存性な し 1 週間後の再惹起では反応な し 追加感作、追加惹起 72 時間後の観察で、皮内注射 及び皮膚適用とも非直線的陽 性反応	Rohold et al., 1991
モルモット Hartley 雌 各群 12-15 匹	Open epicutaneous 法	感作 1%ラウリル硫酸 ナトリウム水溶液 塗布 0-3%硫酸ニッケ ル (溶媒：ラノリ ンクリームまたは ヒドロキシプロピ ルセルロース) 塗 布 アジュバント 硫酸アルミニウム カリウム毎週注射 惹起 2%硫酸ニッケル 水溶液、または1% 硫酸ニッケル(ワ セリン溶媒) 皮膚 塗布(週 2 回)	ラノリンクリーム溶媒の場合 1%硫酸ニッケル感作誘導 陽性率：57-93% 3%硫酸ニッケル感作誘導 陽性率：60-100% ヒドロキシプロピルセルロース 溶媒の場合 1%硫酸ニッケル感作誘導 陽性率：67-75% 10 週間後の再惹起テストで、皮 膚接触アレルギー反応の残存を 確認	Nielsen et al., 1992
モルモット Hartley 10 匹	Maximization 法	感作 1.0%水溶液 (0.1 mL) 及び 1.0%フ ロインド完全アジ ュバント溶液皮内 注射、7 日後、5% 水溶液の 48 時間 局所適用 惹起 1.0%水溶液 0.2 mL の 24 時間閉塞 皮膚適用	モルモット皮膚に広範な紅班 (わずか～明確) をもたらし陽 性	American Cyanamid, 1986

動物種等	試験法	投与方法 投与量	結果	文献
マウス ddY 雄	後肢蹠部 (Footpad)の膨 張率指標感作 性試験	感作 剃毛背部に 10、 15、20%含有ワセ リン0.2gを隔日に 4回塗布、 惹起 0.4%生理食塩水 溶液 20 μ L を後 肢蹠部に皮下注 射 惹起用生理食塩水 溶液濃度を 0、5、10、 20、50、200、893 ppm に変化させ、20 μ L を後肢蹠部に皮下注 射	15%塗布、0.4%生理食塩水惹起 群に惹起後 18-96 時間に有意な 後肢蹠部の腫脹が認められ、ア レルギー性を示す 惹起用生理食塩水溶液濃度の 10 ppm 以上で惹起可能	丸山ら, 2003

表 7-4 塩化ニッケルの感作性試験結果

動物種等	試験法	投与方法 投与量	結果	文献
モルモット	Maximization 法	感作 0.25%皮内注射、2%パッチ 惹起 0.1%パッチ	感作反応 1/10	Goodwin et al., 1981
モルモット	単回注射アジ ュバント法	感作 0.1%皮内注射 惹起 0.15%パッチ	感作反応 0/10	Goodwin et al., 1981
モルモット	修正ドレイズ 試験 (Modified Draize test)	感作 0.375%皮内注射 惹起 0.15%皮内注射、10%皮膚適用	感作反応 0/10	Goodwin et al., 1981
モルモット	Maximization 法	感作 1%皮内注射 惹起 2.5%パッチ	感作反応 8/12	Hicks et al., 1979
モルモット	Split adjuvant 法	感作 0.5%皮内注射+0.05%皮内注射 惹起 2%皮内注射、0.5%皮膚適用	感作反応 0/10	Hicks et al., 1979
モルモット	Polak 法	感作 0.2%+完全フロイント ^a アジュバント筋肉 内注射 惹起 (1) 皮内注射 (2) 閉塞適用	感作反応 皮内注射 4/8 閉塞適用 2/8	Hicks et al., 1979
モルモット	Gross 法	感作 0.2%+完全フロイント ^a アジュバント筋肉 内注射 惹起 0.05%皮内注射	感作反応 0/8	Hicks et al., 1979

7.3.4 反復投与毒性

ニッケル化合物の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

なお、ここでは多数のデータがあるため、投与経路、ニッケル化合物、種、に分けて記載する。

a. 経口投与

(1) 塩化ニッケル

雄若齢マウス(系統不明)に塩化ニッケル(0.2 mL 水溶液)を 0、5、10、20 mg/kg/日(0、2.2、4.5、9.1 mg Ni/kg/日)5日/週、35日間強制経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上で投与期間中に体重増加抑制、投与期間終了時に精子の活動性低下、精子数の減少、異常形態精子数の増加に用量依存性がみられた。20 mg/kg/日では、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の絶対・相対重量が減少した。この試験における精子への影響に対する NOAEL は、5 mg/kg/日(2.2 mg Ni/kg/日)と報告されている(Pandey and Srivastava, 2000)。

雄 SD ラットに塩化ニッケルを 0、10、20 mg Ni/kg/日含む飼料を 77 日間投与し、学習能力を検査した試験(ラットは、投与期間中飼料を得るためのレバーを押す訓練を受けている)で、20 mg Ni/kg/日投与群は対照群と比較し、レバーを押す割合が少なかった。一方、10 mg Ni/kg/日投与群では対照群と有意差がなかった。著者らによれば、レバーを押す頻度の低下は、ニッケルによる基本的な知覚の低下、協調運動作用の低下、または動機達成意欲の阻害に基づくとしている。なお、投与期間中の体重に群間の差はなく、また、毒性の明白な徴候はなかった。この試験におけるレバーを押す頻度の減少を指標にした NOAEL は 10 mg Ni/kg/日、LOAEL は 20 mg Ni/kg/日と報告されている(Nation et al., 1985)。

雌雄 SD ラットに塩化ニッケル六水和物(水溶液)0、5、35、100 mg Ni/kg/日を 90 日間強制経口投与した試験で、試験終了時まで、5 mg Ni/kg/日投与群の雌雄各 1 匹(流涎、嗜眠、不規則呼吸)、35 mg Ni/kg/日投与群では雄 6/30 匹、雌 8/30 匹が死亡した(U.S. EPA, 2004b によれば、35 mg Ni/kg/日投与群の死亡原因は雄の 3/6 匹、雌の 5/8 匹が剖検で投与手技の不適切によるものとしている)、また、100 mg Ni/kg/日投与群で 100%の死亡率であった。一般状態および病理所見としては、35 mg/kg/日の投与群で雌(10/25 匹)、雄(7/25 匹)に肺泡マクロファージの肺胞内蓄積に特徴付けられる肺の炎症及びⅡ型肺胞上皮細胞の萎縮がみられた(5 mg Ni/kg/日投与群ではこの病理検査は実施されていない)。また、雌では右腎臓絶対重量減少がみられた。35 mg Ni/kg/日以上で投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の有意な減少、腎臓、肝臓及び脾臓の絶対重量減少がみられた。100 mg Ni/kg/日投与群では雌雄とも、投与期間中、毛先端脱色、流涎、協調運動失調、不規則呼吸、体温低下、嗜眠がみられた。また、病理解剖では 5 mg Ni/kg/日以上の投与群で胃腸管の異常(胃、小腸、盲腸、結腸及び直腸または胃腸管全体に緑色、暗緑色の固体、液体の充満、胃及び小腸の拡張、胃の変色等)がみられた(American Biogenics, 1986)。本評価書ではこの試験の LOAEL は死亡を指標とした 5 mg Ni/kg/日と判断する。

雄 F344 ラットに塩化ニッケル 0、600 ppm(0、10.2 mg Ni/kg/日相当)含む水を 25 週間投与しニッケル化合物の腎臓発がん性を検証した試験で、飲水量、生存率、最終体重、腎臓の絶対・相対重量に対照群と有意差はなかった。腎臓の病理組織学的検査では、塩化ニッケル投与によると思われる毒性変化はみられなかった(Kurokawa et al., 1985)。

雄 Wistar ラットに塩化ニッケル 0、2.5、5、10 μ g/mL (0、0.01、0.02、0.04 mgNi/kg/日相当) を含む飲料水を 28 日間投与した試験で、3 投与量とも対照群より約 20% 体重増加抑制がみられた。腎臓及び肝臓の絶対重量の 5～10% の減少 (10 μ g/mL のみ有意) がみられたが、これは体重増加抑制が主原因と考察される。相対重量は記載されていない。血液学的検査では血清グルコースの用量依存的な減少 (14～27%) がみられた。病理組織学的検査は実施されていない (Weischer et al., 1980)。

(2) 硫酸ニッケル

雄若齢マウス (系統不明) に硫酸ニッケル (0.2 mL 水溶液) 0、5、10、20 mg/kg/日 (0、1.9、3.8、7.6 mg Ni/kg/日) を 5 日/週、35 日間強制経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上で体重増加抑制、精子の活動度と精子数の減少、及び異常形態精子数の増加に用量依存性がみられた。20 mg/kg/日では、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の絶対・相対重量が減少した。この試験における精子への影響に対する NOAEL は、5 mg/kg/日 (1.9 mg Ni/kg/日) と報告されている (Pandey and Srivastava, 2000)。

雌 B6C3F₁ マウスに硫酸ニッケル 0、1、5、10 g/L (硫酸ニッケル六水和物と仮定した場合：0、25、64、88 mg Ni/kg/日相当) を含む水を 180 日間投与し、免疫機能を調べた試験で、飲水量が 5 g/L 及び 10 g/L 濃度群で減少した。1 g/L 以上の群で胸腺皮質サイズの減少により特徴付けられる中等度の胸腺萎縮及び胸腺重量の減少がみられた。また、顆粒球-マクロファージ増殖性反応も起こったが、著者らは、これは他の関連する免疫のパラメーターに変動がないため、骨髄系の影響 (骨髄細胞密度の減少) による二次影響と推定している。5 g/L 以上の群で中等度の尿細管ネフローゼが認められた。10 g/L でヒツジ赤血球のプラーク形成細胞反応の低下、脾臓細胞密度の減少がみられた (Dieter et al., 1988)。

雄 SD ラットに硫酸ニッケル六水和物を 0、0.02、0.05、0.1% (0、44.7、111.75、223.5 mg Ni/L、本評価書換算 0、6、16、31 mg Ni/kg/日相当) 含む水を 13 週間投与した試験で、試験終了時まで各投与群とも一般症状の変化はみられなかった。試験終了時の平均体重は 0.05% 及び 0.1% 投与群で低く、0.1% 群 (4% 減) では対照群との間に有意差があった。0.02% 以上の投与群では、腎臓の相対重量増加、肺の絶対重量増加、脾臓の相対重量増加、精巣及び心臓の絶対重量減少がみられた。0.05% 以上の投与群では、肝臓の絶対・相対重量減少 (約 15%) がみられた。0.1% 投与群の血液生化学検査では、血漿総タンパク質、血漿アルブミン、血漿グロブリン、グルタミン酸ビルビン酸トランスアミナーゼ活性のすべてが有意に減少した。尿分析では 0.05% 及び 0.1% 投与群で尿量及び尿糖が有意に減少した。著者らによれば、これは糸球体損傷に起因している可能性があるとしている。0.02% 以上の投与群では、気管支肺胞液の減少及びその洗浄液の生化学的検査におけるアルカリフォスファターゼの増加から肺の損傷が示唆された。病理組織学的検査では、各投与群、各組織とも変化はみられなかった。器官へのニッケルの蓄積は腎臓>精巣>肺>脳>脾臓>心臓=肝臓の順であった (Obone et al., 1999)。この試験は、硫酸ニッケルの飲水投与における感受性の高い標的器官を肺及び腎臓と特定しており、病理組織学的検査、血液学的検査を行っていることから、使用動物は少ないものの評価することができ、本評価書では、この試験における LOAEL を腎臓相対重量の増加、肺絶対重量の増加を指標とした 0.02% (6 mg Ni/kg/日相当 本評価書換算) と判断した。

雌雄 Wistar ラット (各 20 匹/群、このうち各 10 匹/群を投与 3 か月目に途中剖検) に硫酸ニッケルを 0、100 ppm (雄 6.9 mg Ni/kg/日、雌 7.6 mg Ni/kg/日相当) 含む水を 6 か月間与え、腎臓の機能を調べた試験で、腎臓重量は雌雄の 3 か月、6 か月時剖検とも対照群に比べわずかに増加したが、統計的有意差がみられたのは 6 か月時剖検の雄のみであった。投与終了時の 100 ppm 投与群の雌に尿中アルブミン量の有意な増加がみられた。しかし、総タンパク質、*N*-アセチル- β -D-グルコサミニターゼ、LDH (乳酸脱水素酵素)、 β -2-マイクログロブリンの排泄に変化はみられなかった。病理組織学的検査は実施されていない (Vyskocil et al., 1994)。

雌雄 Wistar ラットに硫酸ニッケルを 0、100、1,000、2,500 mg Ni/kg 飼料 (本評価書換算値 : 0、5、50、125 mg Ni/kg/日) 含む飼料を 2 年間投与した試験で、投与期間終了時のラットの生存率は非常に低く (68~92%死亡)、特に対照群と 2,500 mg Ni/kg 投与群 で顕著であった (死因に関しての言及はない)。投与期間中に 1,000 mg Ni/kg/以上の投与群で雌雄ともに摂餌量、摂水量の減少、体重の増加抑制があり、2,500 mg Ni/kg 投与群では、雌雄とも対照群に比べ体重増加抑制が有意であった。投与期間終了時の 1,000 mg Ni/kg 投与群以上の雌に肝臓の相対重量の減少 (20%)、心臓の相対重量の増加 (30%) がみられた。病理組織学的検査 (各群の死亡率が高かったため、剖検実施は 2~8 匹/群) では、全投与群で雌雄間の変化はみられなかった。この試験における NOAEL は雌の肝臓及び心臓の重量変化を指標とした 100 mg Ni/kg 飼料 (5 mg Ni/kg 体重/日相当 本評価書換算)、また LOAEL は 1,000 mg Ni/kg 飼料 (50 mg Ni/kg 体重/日相当 本評価書換算) と報告されている (Ambrose et al., 1976)。しかし、この LOAEL (1,000 mg Ni/kg 飼料 (50 mg Ni/kg 体重/日相当 本評価書換算)) の判断基準としている雌の器官重量変化は、摂餌量及び摂水量の変化に基づくものとも考えられ、WHO の Guideline for drinking water quality (WHO, 2000) によれば、「相対器官重量が 20~30%変化しているにもかかわらず、病理組織学検査では器官の変化は認められていないことから、器官の相対重量の変化はニッケルの毒性に基づくものではなく高投与群における摂餌/水量の減少に起因した影響の可能性を否定できない。」としている (WHO, 2000)。また、この試験は、対照群を含めて死亡率が高く、したがって病理組織学的解析が十分でないなど問題がある。

雌雄 F344 ラットに硫酸ニッケル六水和物 0、50、75、100、125、150 mg/kg/日 (0、11、17、22、28、33 mg Ni/kg/日) を経口 (水溶液の強制経口) で 90 日間投与した試験 (OECD テストガイドライン 408 準拠) で、125 及び 150 mg/kg/日投与群の雄の体重減少が著しかったため 28 日目より雄の投与量を 125 mg/kg/日を 30 mg/kg/日 (7 mg Ni/kg/日) に、150 mg/kg/日を 15 mg/kg/日 (3.5 mg Ni/kg/日) に変更した。150 mg/kg/日投与群の雌 1 匹が 44 日目に死亡しているが原因については記載されていない。一般症状としては、全投与群の投与初期 2 週間及び高投与群の全期間に渡り、流涎、活動低下がみられた。全投与群で肝臓、腎臓等各器官の有意な絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、病理組織学的検査ではこれら器官に影響はみられず著者らは体重増加抑制の二次的影響と判断している。唯一の有意な影響は体重増加抑制で全投与群とも対照群に比べ 8~13%抑制された (SLI, 2002)。

雌雄 F344 ラットに硫酸ニッケル六水和物の 0、10、30、50 mg/kg/日 (0、2.2、6.7、11 mg Ni/kg/日) を経口 (水溶液の強制経口) で 104 週間投与した試験 (OECD テストガイドライン 451 準拠) で、雌の試験終了時の死亡率の用量依存性の増加がみられたが、統計的有意であったのは 30 及び 50 mg/kg/日投与群であった。また雌雄とも体重増加抑制がみられたが、統計的有意で

あったのは雌雄とも 30 及び 50 mg/kg/日投与群であった。病理組織学的検査では硫酸ニッケル投与に関連する影響はみられなかった (CRL, 2005)。本評価書ではこの試験の NOAEL を雌の死亡率の増加及び雌雄の体重増加抑制を指標とした 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) と判断する。

雌雄イヌ (ビーグル) に硫酸ニッケルを 0、100、1,000、2,500 mg Ni/kg (飼料) (本評価書換算 : 0、7.5、75、188 mg Ni/kg/日相当) 含む飼料を 2 年間投与した試験で、投与期間中に 2,500 mg Ni/kg 投与群の雌雄に統計的に有意ではないが、摂餌量の変化なしに体重増加抑制がみられた。また、腎臓の相対重量及び肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。肺の病理組織学的検査では、複合的な胸膜下周辺のコレステロール肉芽腫 (multiple sub-pleural peripheral cholesterol granulomas) がみられた。NOAEL は腎臓、肝臓の重量変化を指標とした 1,000 mg Ni/kg (飼料) (75 mg Ni/kg/日相当)、LOAEL は 2,500 mg Ni/kg (飼料) (188 mg Ni/kg/日相当) と報告されている (Ambrose et al., 1976)。

b. 吸入暴露

(1) 塩化ニッケル

ラット(系統不明)またはモルモットに塩化ニッケル 1.0 mg Ni/m³ を毎日 6 か月間吸入暴露した試験で、暴露群に軽度の刺激性の証拠と考えられる肺重量の増加がみられた (Clary, 1975)。

(2) 硫酸ニッケル

雌雄 B6C3F₁ マウス及び雌雄 F344 ラットに硫酸ニッケル六水和物を 0、3.5、7、15、30、60 mg/m³ の濃度 (0、0.8、1.6、3.3、6.7、13.4 mg Ni/m³) で 6 時間/日、12 日間吸入暴露した試験で、マウスは 7 mg/m³ 以上の濃度群で暴露期間終了前にすべての動物が死亡した。ラットは 15 mg/m³ 以上の濃度群で 10 匹が死亡した。暴露終了時のラットの肺に残留しているニッケル量は、暴露濃度と依存性はなかった。マウスのニッケル肺残存量はおよそラットの 1/2 であった。ラット、マウスとも肺、鼻腔、気管支の炎症及び縦隔リンパ節肥大が 3.5 mg/m³ 以上の群でみられた。その影響はマウスよりラットのほうが大きかった (Benson et al., 1988)。

雌雄 B6C3F₁ マウスに硫酸ニッケル六水和物 (純度 98%以上) の 0、3.5、7、15、30、60 mg/m³ (0、0.7、1.4、3.1、6.1、12.2 mg Ni/m³) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 16 日間吸入暴露した試験で、7 mg/m³ 以上の暴露群では、暴露期間終了前にすべての動物が死亡した。暴露期間中の一般状態では、7 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄で衰弱、嗜眠、呼吸亢進がみられ、暴露開始時よりも体重の減少が観察された。さらに、肺の絶対・相対重量は雌雄とも対照群に比べ高値であった。病理組織学的検査は 3.5 mg/m³ 及び 7 mg/m³ 暴露群にのみ実施され、3.5 mg/m³ の暴露群では、雌雄の肺に炎症及び嗅上皮の萎縮及び肺中ニッケル濃度の高値がみられた。7 mg/m³ の暴露群では、雌雄の肺胞と気管支上皮に炎症と、その一部に壊死がみられた (U.S. NTP, 1996a)。

雌雄 B6C3F₁ マウスに硫酸ニッケル六水和物の 0、0.12、0.25、0.5、1、2 mg/m³ (0、0.03、0.06、0.11、0.22、0.44 mg Ni/m³) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、暴露期間中对照群の雄 4 匹と雌 3 匹、及び 0.12 mg/m³ 暴露群の雄 1 匹が試験終了前に死亡したが、著者は、これらの死亡は対照群に多くみられ、硫酸ニッケルの暴露とは関連はなかったと判断している。一般状態、体重及び体重増加は、各暴露群の雌雄とも対照群との間に有意差はなかった。0.5 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄に肺胞マクロファージ浸潤がみられた。1 mg/m³ 以上の暴

露群では、雄の肺の絶対・相対重量の増加、雌雄の肺の慢性炎症がみられた。また $2\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群の雌の肺の絶対・相対重量の増加、雌雄に気管支リンパ節と嗅上皮の萎縮がみられた。 $2\text{mg}/\text{m}^3$ の雌雄の肺中ニッケル濃度は対照群より有意に高かった (他の濃度群:未測定) (U.S. NTP, 1996a)。肺胞のマクロファージの浸潤はそれ自体が有害影響ではないので、本評価書ではこの試験の NOAEL を肺の慢性炎症を指標とした $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ ($0.12\text{mg Ni}/\text{m}^3$) と判断する。

雌雄 B6C3F₁ マウスに硫酸ニッケル六水和物の $0, 0.25, 0.5, 1\text{mg}/\text{m}^3$ ($0, 0.06, 0.11, 0.22\text{mg Ni}/\text{m}^3$) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間 (104 週) 吸入曝露した試験で、生存率は各曝露群とも対照群との間に有意差はなかった。曝露期間終了時の平均体重は、 $0.25\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の群の雌及び $1\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群の雄に対照群より低値がみられた。全曝露群とも曝露期間中の一般状態及び曝露終了時の血液学的検査は、曝露による影響はみられなかった。 $0.25\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌雄で肺胞マクロファージ浸潤及び肺の慢性炎症、雌に嗅上皮の萎縮、雌雄に肺胞タンパク症、間質への細胞浸潤がみられた。 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌で気管支リンパ節にマクロファージ浸潤及び雄で嗅上皮の萎縮がみられた。 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群では、雄に気管支リンパ節におけるリンパ球浸潤がみられた。7 か月及び 15 か月の中間剖検時での肺ニッケル負荷は対照群及び曝露群とも検出限界以下であった。15 か月中間剖検時に、 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌に肺の絶対重量増がみられた (U.S. NTP, 1996a)。本評価書では、この試験での LOAEL は、肺の慢性炎症を指標とした、 $0.25\text{mg}/\text{m}^3$ ($0.06\text{mg Ni}/\text{m}^3$) と判断する。

雌雄 F344/N ラットに硫酸ニッケル六水和物の $0, 3.5, 7, 15, 30, 60\text{mg}/\text{m}^3$ ($0, 0.7, 1.4, 3.1, 6.1, 12.2\text{mg Ni}/\text{m}^3$) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 16 日間 (曝露日数 12 日) 吸入曝露した試験で、 $30\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群は雌 1 匹が、また $60\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群では、雄 2 匹、雌 4 匹が曝露終了前に死亡した。 $3.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群で雌雄の平均体重は対照群より低値であり、また雄では体重増加抑制がみられた。一般症状では、 $7\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群で雌雄とも呼吸数の増加、活動性の減少がみられた。肺の絶対・相対重量は、雌で $3.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群で高値であり、また雌雄で炎症がみられた。嗅上皮の萎縮が $3.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雄 ($60\text{mg}/\text{m}^3$ を除く) 及び $15\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌にみられた。気管支リンパ節及び縦隔リンパ節の腫大がそれぞれ 30 と $60\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群において各々雄と雌に有意にみられた。肺中のニッケル濃度は $3.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群で雌雄とも対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996a)。

雌雄 F344/N ラットに硫酸ニッケル六水和物の $0, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2\text{mg}/\text{m}^3$ ($0, 0.03, 0.06, 0.11, 0.22, 0.44\text{mg Ni}/\text{m}^3$) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入曝露した試験で、 $2\text{mg}/\text{m}^3$ の雌 1 匹が試験終了前に死亡した。体重と体重増加は、すべての曝露群で対照群と有意差はみられなかった。 $0.12\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群で、雌雄とも肺胞マクロファージ浸潤がみられた。 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌雄に、肺の絶対重量が対照群に比べ有意に高かった。 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌及び $1\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雄に肺の慢性炎症、間質への炎症細胞浸潤が有意にみられた。 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌雄で、気管支及び縦隔リンパ節にリンパ球の浸潤が有意であった。また、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露群の雌雄に、嗅上皮の萎縮が有意にみられた。肺中のニッケル濃度は、 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上で雌雄とも対照群より高値で有意であった ($1\text{mg}/\text{m}^3$ 未測定) (U.S. NTP, 1996a)。本評価書では、肺の慢性炎症及び間質への炎症細胞浸潤を指標とした NOAEL を $0.25\text{mg}/\text{m}^3$ ($0.06\text{mg Ni}/\text{m}^3$) と判断する。

雌雄 F344/N ラット (1 群雌: 63~64 匹、雄: 63~65 匹) に硫酸ニッケル六水和物の $0, 0.12,$

0.25、0.5 mg/m³ (0、0.03、0.06、0.11 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で104週間(2年間)吸入暴露した試験で、15ヶ月の中間剖検で0.12 mg/m³以上の暴露群の雄に肺重量増加傾向がみられた。肺中ニッケル含量は、7か月及び15か月目における中間剖検時に、各暴露群とも対照群に比べて高値であり、用量依存性がみられた。試験終了時には、0.5 mg/m³暴露群の雌の体重が対照群に比べてわずか(6~9%)に低値であったが有意差はなかった。一般状態、生存率、体重、血液学的検査は試験期間を通じ、各投与群とも対照群と有意差はなかった。一方、病理組織学的検査では、試験終了時の剖検で、0.25 mg/m³以上の暴露群の雌雄に、肺泡マクロファージ浸潤、肺の慢性炎症、肺泡タンパク症及び繊維化がみられた。0.5 mg/m³暴露群の雌雄に気管支リンパ節の腫大及び嗅上皮の萎縮がみられた(U.S. NTP, 1996a)。本評価書では、この試験のNOAELを試験終了時に現れている肺の慢性炎症及び線維化を指標とした0.12 mg/m³ (0.03 mg Ni/m³、0.004 mg Ni/kg/日相当、本評価書換算)と判断した。

以上、硫酸ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の最も低いNOAELは、ラットへの104週間吸入暴露試験(U.S. NTP, 1996a)での肺の慢性炎症、繊維化を指標とした0.12 mg/m³ (0.03 mg Ni/m³、0.004 mg Ni/kg/日相当、本評価書換算)である。

(3) 酸化ニッケル

雌雄B6C3F₁マウスに酸化ニッケル0、1.2、2.5、5、10、30 mg/m³ (0、0.9、2.0、3.9、7.9、23.6 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で16日間吸入暴露した試験で、全暴露群の雌雄とも、試験終了時の平均体重及び一般症状に対照群との間に有意差はなかった。1.2 mg/m³以上で肺中のニッケル濃度は各暴露群とも対照群に比べ高値であった。2.5 mg/m³以上の暴露群の雌雄で肺胞の色素粒子沈着が観察された。10 mg/m³以上の暴露群で、肺泡マクロファージ浸潤がみられた。(U.S. NTP, 1996b)。

雌雄B6C3F₁マウスに酸化ニッケル0、0.6、1.2、2.5、5、10 mg/m³ (0、0.4、0.9、2.0、3.9、7.9 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で13週間吸入暴露した試験で、死亡及び平均体重には、対照群との間に有意差はみられなかった。0.6 mg/m³以上の暴露群の雌雄の肺に粒子状の色素沈着のあるマクロファージ浸潤がみられた。2.5 mg/m³以上の暴露群の雌雄に肺の炎症(血管周囲のリンパ球浸潤または肉芽腫性)、気管支リンパ節の腫大及び色素沈着がみられた。5 mg/m³暴露群の雌のヘモグロビン濃度が高値であった。5 mg/m³以上の暴露群の雌にヘマトクリット値及び赤血球数がわずかに高かった。10 mg/m³暴露群の雌雄で肺の絶対・相対重量が高く、また、肝臓の絶対・相対重量が雄で対照群より低かった。0.6、2.5、10 mg/m³ (1.2 mg/m³及び5 mg/m³未実施)雌雄とも肺中のニッケル濃度は対照群より高値であった(U.S. NTP, 1996b)。本試験でのNOAELは肺の炎症を指標とした1.2 mg/m³ (0.9 mg Ni/m³、0.30 mg Ni/kg/日相当、本評価書換算)と判断する。

雌雄B6C3F₁マウスに酸化ニッケル0、1.25、2.5、5 mg/m³ (0、1.0、2.0、3.9 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で2年間(104週)吸入暴露した試験で、生存率は雌雄とも対照群と有意差はなかった。試験終了時の平均体重は、5 mg/m³の雌が対照群に比べ低値であった。一般症状は、2年間の試験中对照群と有意差はなかった。15か月目の中間剖検における血液学的パラメーターは、各暴露群とも対照群と有意差はなかった。7、15か月目の中間剖検では、雌雄とも

用量依存性の肺慢性炎症がみられた。最終剖検では、各暴露群とも肺の慢性炎症、肺上皮過形成、及び肺胞タンパク症が対照群に比べ有意に発生した。慢性炎症は用量依存性があり、肺胞タンパク症は、雌雄とも 5 mg/m^3 が一番重度であった。肺の色素沈着は、2年の最終剖検で用量依存性がみられた。肺中のニッケル濃度は、7、15か月目の中間剖検で各暴露群とも対照群より高値で、暴露濃度と暴露期間に依存性がみられた。気管支リンパ節の色素沈着は、最終剖検ではほとんどすべてのマウスにみられた。15か月目の剖検時に、気管支リンパ節の腫大が 2.5 mg/m^3 以上の雄及び 1.25 mg/m^3 以上の雌にみられた。最終剖検における気管支リンパ節の腫大は、対照群にもみられたが、なお暴露群に多く、用量依存性があった (U.S. NTP, 1996b)。本評価書では、この試験の LOAEL は、肺の慢性炎症を指標とした 1.25 mg/m^3 (1.0 mg Ni/m^3 、 0.30 mg Ni/kg/日 相当、本評価書換算) と判断する。

雌雄 F344/N ラットに酸化ニッケルの 0、1.2、2.5、5、10、30 mg/m^3 (0、0.9、2.0、3.9、7.9、23.6 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 16 日間吸入暴露した試験で、試験終了時の平均体重は対照群と有意差がなかった。また、一般状態も暴露に起因する変化はみられなかった。 1.2 mg/m^3 以上の暴露群の雌雄に、肺胞マクロファージ内、または肺胞中に色素粒子が観察され、肺中のニッケル濃度は対照群より高値であった。 10 mg/m^3 以上の暴露群で雌雄とも肺の絶対・相対重量が対照群より有意に高値であり、また、肺の慢性炎症、肺胞マクロファージ浸潤 (これについては 5 mg/m^3 以上から)、気道リンパ節腫大がみられた。 30 mg/m^3 暴露群では、雌雄とも気管支リンパ節の腫大、嗅上皮萎縮がみられた。(U.S. NTP, 1996b)。

雌雄 F344/N ラットに酸化ニッケルの 0、0.6、1.2、2.5、5、10 mg/m^3 (0、0.4、0.9、2.0、3.9、7.9 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、試験終了時の暴露群の平均体重は対照群と有意差がなく、また、一般状態も暴露に起因する変化はみられなかった。リンパ球数、好中球数、単核白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度は、雌雄とも対照群に比べ高値であった。肺の絶対・相対重量は雌雄各暴露群とも対照群に比べ高値であった。雌雄に肺胞マクロファージ浸潤、肺胞への黒色色素沈着及び炎症が用量依存的にみられ、気管支リンパ節及び縦隔リンパ節の腫大と色素沈着がみられた。また 0.6、2.5、10 mg/m^3 暴露群で雄の肺中のニッケル濃度は対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996b)。本評価書では本試験の LOAEL を血液学的検査結果の変化及び肺重量の高値を指標とした 0.6 mg/m^3 (0.4 mg Ni/m^3) と判断した。

雄 Wistar ラットに酸化ニッケル 0、0.3、1.2 mg/m^3 (0、0.2、0.9 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週で 1 年間吸入暴露した試験で、肺炎と気管上皮の異形成がみられた (Tanaka et al., 1988a)。

雌雄 F344/N ラットに酸化ニッケル 0、0.62、1.25、2.5 mg/m^3 (0、0.5、1.0、2.0 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間 (104 週間) 吸入暴露した試験で、生存率は各暴露群とも対照群と有意差はなかった。平均体重は 1.25 mg/m^3 の雌及び 2.5 mg/m^3 の雌雄で試験終了時に対照群に比べ、わずかに低値であった。一般状態は、暴露に起因する変化はみられなかった。15か月の中間剖検では、各暴露群とも血液学的検査に異常はなかった。肺の絶対・相対重量が 1.25 mg/m^3 以上の 7 か月、15 か月の中間剖検で対照群に比べて有意に高値であった。肺の慢性炎症は、7 か月、15 か月の中間剖検で 1.25 mg/m^3 以上、及び最終剖検で 0.62 mg/m^3 以上の雌雄ラットにみられ、その程度は用量依存性があった。肺胞の色素沈着は雌雄の 0.62、1.25、2.5 mg/m^3 で 7 か月、15 か月、最終剖検で対照群より有意に高かった。気管支リンパ節における色素沈着も 0.62 mg/m^3

の雌雄の7か月における中間剖検を除き、各暴露群とも有意に高かった。気管支リンパ節の腫大が雌雄の1.25、2.5 mg/m³の7か月、15か月の中間剖検でみられ、最終剖検では0.62 mg/m³以上で用量依存性がみられた。肺中のニッケル濃度は7か月、15か月の中間剖検で対照群より高値であり、0.62 mg/m³以上で用量依存性がみられた (U.S. NTP, 1996b)。本評価書では、この試験では、NOAELは得られず、LOAELは肺の慢性炎症を指標とした0.62 mg/m³ (0.5 mg Ni/m³、0.07 mg Ni/kg/日相当) と判断する。

以上、酸化ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の指標は肺の慢性炎症であり、NOAELは得られず、LOAELは、ラットでの2年間試験における肺の慢性炎症を指標とした0.62 mg/m³ (0.5 mg Ni/m³、0.07 mg Ni/kg/日相当) (U.S. NTP, 1996b) であった。

(4) 二硫化三ニッケル

雌雄 B6C3F₁ マウスに二硫化三ニッケル 0、0.6、1.2、2.5、5、10 mg/m³ (0、0.44、0.88、1.83、3.65、7.33 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で16日間吸入暴露した試験で、対照群の雌雄の各1匹、1.2 mg/m³ 暴露群の雄1匹、10 mg/m³ 暴露群の雌雄すべてが試験終了前に死亡した。暴露5日目の観察で、10 mg/m³ 暴露群の雌雄に努力呼吸がみられた。5 mg/m³ 暴露群の雄に、平均体重の有意な低値、有意な体重増加抑制がみられた。1.2 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄で、気管支リンパ節の腫大、嗅上皮の萎縮がみられた。2.5 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄で肺に炎症がみられた。5 mg/m³ 以上の暴露群雄及び5 mg/m³ 暴露群の雌に肺の絶対重量の増加がみられた。5 mg/m³ 暴露群で雌雄に肺に線維化がみられた。また肺の相対重量の増加が雌雄で10 mg/m³ 暴露群でみられた。肺中のニッケル濃度は0.6 mg/m³ 以上の暴露群で雌雄とも対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996c)。

雌雄 B6C3F₁ マウスに二硫化三ニッケルの 0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.5 mg/m³ (0、0.11、0.22、0.44、0.88、1.83 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で13週間吸入暴露した試験で、試験終了時の平均体重は対照群と有意差なく、また暴露に関連する一般状態変化もみられなかった。0.3 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄で、肺泡マクロファージ数の増加がみられた。0.3 mg/m³ 以上の暴露群の雌で、赤血球数、ヘモグロビン濃度が対照群に比べわずかに高値であった。0.6 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄に肺の間質へのリンパ球浸潤がみられた。また、嗅上皮の萎縮もみられ、用量依存性があった。1.2 mg/m³ 以上の暴露群の雌雄に、肺絶対・相対重量の有意な高値、肺の慢性炎症及び線維化がみられた。また肺リンパ球数はわずかに対照群と比べ高値であり、気管支リンパ節の腫大もみられた。雌雄とも肺中のニッケル濃度は各暴露群とも対照群より高値であり、用量依存性があった (U.S. NTP, 1996c)。

雌雄 B6C3F₁ マウスに二硫化三ニッケルの 0、0.6、1.2 mg/m³ (0、0.44、0.88 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で2年間 (104週) 試験終了時の平均体重は雌雄各濃度とも低値であった。暴露に関する一般症状は、雌雄とも暴露期間を通じて全群で努力呼吸がみられた。1.2 mg/m³ の暴露群の雌でヘマトクリット値、分節核球数、単核白血球数、リンパ球数、全白血球数が対照群より高値であった。肺の慢性炎症、上皮過形成、肺泡マクロファージ浸潤、肺泡タンパク症、間質への炎症細胞浸潤、及び線維化は、雌雄各暴露群とも高く有意差がみられた。嗅上皮の萎縮と鼻腔の炎症は、すべての暴露群でみられた。気管支リンパ節の腫大は、雌雄とも0.6 mg/m³ 以

上の暴露群でみられ対照群と有意差があった。肺中のニッケル濃度は、いずれの暴露群も対照群より高かった (U.S. NTP, 1996c)。本評価書では、この試験の LOAEL は、肺の慢性炎症を指標とした 0.6 mg/m^3 (0.44 mgNi/m^3 、 0.13 mg Ni/kg/日 相当) と判断する。

雌雄 F344/N ラットに二硫化三ニッケルの 0 、 0.6 、 1.2 、 2.5 、 5 、 10 mg/m^3 (0 、 0.44 、 0.88 、 1.83 、 3.65 、 7.33 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 16 日間吸入暴露した試験で、 10 mg/m^3 の暴露群で雄 1 匹が試験終了前に死亡した。 2.5 mg/m^3 以上の暴露群の雌及び 5 mg/m^3 以上の暴露群の雄に有意な体重増加抑制がみられた。努力呼吸と脱水症状が 5 mg/m^3 以上の暴露群の雌にみられ、雄の努力呼吸は 10 mg/m^3 暴露群のでみられた。肺の絶対重量の増加は雄で 1.2 mg/m^3 以上の暴露群、雌で 0.6 mg/m^3 以上の暴露群で対照群と有意差がみられた。また肺の相対重量は、雄で 2.5 mg/m^3 以上の暴露群、雌で 0.6 mg/m^3 以上の暴露群で対照群に比べ高く有意差がみられた。雌雄とも肺の炎症、嗅上皮の萎縮が 0.6 mg/m^3 以上の暴露群でみられた。肺中のニッケル濃度は 0.6 mg/m^3 以上の暴露群で雌雄とも対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996c)。

雌雄 F344/N ラットに二硫化三ニッケルの 0 、 0.15 、 0.3 、 0.6 、 1.2 、 2.5 mg/m^3 (0 、 0.11 、 0.22 、 0.44 、 0.88 、 1.83 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、 2.5 mg/m^3 暴露群の雄に対照群に比べ有意な平均体重の低値と体重増加抑制がみられた。一般状態の変化は、 2.5 mg/m^3 暴露群に雌雄とも 2~7 週に努力呼吸がみられた。 0.15 mg/m^3 以上の暴露群の雌雄に、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が対照群に比べ高値であった。各暴露群とも肺の絶対・相対重量が雌雄とも対照群に比べ増加した。 0.3 mg/m^3 以上で、肺胞マクロファージ数増加、肺間質へのマクロファージ浸潤、慢性炎症が雌雄とも用量依存性がみられた。また雌雄に、気管支及び縦隔リンパ節の腫大がみられた。 0.6 mg/m^3 以上の暴露群の雌雄に嗅上皮の萎縮がみられ、用量依存性があった。肺中のニッケル濃度は、雌雄、各暴露群とも対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996c)。

雌雄 F344/N ラットに二硫化三ニッケルの 0 、 0.15 、 1.0 mg/m^3 (0 、 0.11 、 0.73 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間 (104 週) 吸入暴露した試験で、平均体重は、 1.0 mg/m^3 で試験終了時に雌雄各濃度とも対照群より低値であった。一般状態の変化は、雌雄各投与群で急速かつ浅い呼吸がみられた。 1.0 mg/m^3 の雌雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン値の高値が、また 1.0 mg/m^3 の雄で赤血球数の増加がみられた。雌雄すべての濃度で肺の絶対・相対重量の増加がみられ、また非腫瘍性の肺傷害 (線維化、慢性炎症、巣状肺上皮過形成、肺胞マクロファージ浸潤、肺胞タンパク症、間質性炎症) 及び気管支リンパ節の腫大もみられた。 1.0 mg/m^3 暴露で鼻腔の慢性炎症が雌に、嗅上皮の萎縮が雌雄にみられた。肺中のニッケル濃度は雌雄各濃度とも対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996c)。本評価書では、この試験の LOAEL を肺の慢性炎症を指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3 、 0.015 mg Ni/kg/日 相当) と判断する。

以上、二硫化三ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の指標は肺の慢性炎症で、LOAEL はラットでの 2 年間暴露試験における肺への慢性炎症を指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3 、 0.015 mg Ni/kg/日 相当) (U.S. NTP, 1996c) である。

c. 経皮投与

(1) 硫酸ニッケル

雄ラット (系統不明) の剃毛した側腹部皮膚 (4×4 cm) に、0、40、60、100 mg Ni/kg/日相当量の硫酸ニッケル六水和物を 0.25 ml の生理食塩水に溶かし 15 日間または 30 日間塗布した試験で、死亡及び一般状態の変化はみられなかった。皮膚、肝臓、腎臓、及び精巣の病理組織学的検査が実施された。60 mg Ni/kg/日以上塗布では、15 日及び 30 日とも皮膚の角質化、空胞形成、基底層の水腫性変性、表皮のアトピー反応がみられた。40 mg Ni/kg/日の塗布群では、30 日後に萎縮による表皮の過角化がみられた。精巣は 15 日塗布では変化がなかったが、30 日間の 60 mg Ni/kg/日以上塗布群で精細管の水腫と変性がみられた。肝臓においては、15 日間の 60 mg Ni/kg/日以上塗布群に肝細胞腫脹と羽毛様変化 (feathery degeneration) がみられ、30 日間塗布ではより重度 (部分的壊死、類洞の膨張とうっ血) となった。腎臓に変化はなかった この試験における精巣及び肝臓の変化を指標とした NOAEL は 40 mg Ni/kg/日であり、皮膚への局所影響を指標とした LOAEL は 40 mg Ni/kg/日と報告されている (Mathur et al., 1977)。この試験において、ラットの皮膚をなめる動作を防ぐ方法についての記載がなく、経口暴露による影響も考えられるため、十分信頼性のある NOAEL 値とはいえない。

d. ニッケル化合物間の比較試験

水溶性ニッケル化合物及び水不溶性ニッケル化合物間の作用を同じ指標を用いて比較評価した結果が報告されているので以下に示す。

F344 ラットに二硫化三ニッケル、塩化ニッケル、硫酸ニッケル六水和物及び酸化ニッケルの 0、0.01、0.1、1.0 μ mol Ni を咽頭より気管内投与し、1 日及び 7 日後の剖検でニッケルの肺残存量、及び生化学的、細胞学的、病理組織学的変化を調べた試験で、肺からのクリアランスの最も速い物質は塩化ニッケル、硫酸ニッケルであり、次いで二硫化三ニッケル、酸化ニッケルであった。肺炎症の指標として気管支肺胞洗浄液中の酪酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、 β -グルクロニダーゼ (BG)、総タンパク質 (TP)、グルタチオン還元酵素 (GR)、グルタチオンペルオキシダーゼ (GP)、シアル酸 (SA) の分析を行った。1 日後の分析では、各物質とも有意ではないが、すべての項目とも変動がみられた。7 日後の分析では、酸化ニッケルについては変動がみられなかったが、二硫化三ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケルについては LDH、BG、TP、GR、SA の有意な増加がみられた。また、全有核細胞数も有意に増加した (Benson et al., 1986)。

雌雄 F344 ラット及び雌雄 B6C3F₁ マウスに酸化ニッケル、硫酸ニッケル六水和物、二硫化三ニッケルを吸入暴露した。酸化ニッケルは 0.9~23.6 mg Ni/m³、硫酸ニッケル六水和物は 0.8~13.3 mg Ni/m³、二硫化三ニッケルは 0.41~7.3 mg Ni/m³ の濃度で、それぞれ、6 時間/日、5 日/週、2 週間 (12 日間) 吸入暴露した試験で、硫酸ニッケルでは、ラットで 13.3 mg Ni/m³、マウスで 1.6 mg/m³ 以上、二硫化三ニッケルでは、マウスにおいて 7.3 mg/m³ では全て死亡した。酸化ニッケルでは、この暴露濃度での死亡はみられなかった。硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケルについては、肺及び鼻腔の傷害が最高の暴露濃度においてみられた。酸化ニッケルでは、肺の傷害が最高濃度で暴露初期にみられた。暴露終了時の肺中のニッケル濃度は、化合物の水溶解度に正の関連が見られた。著者らは、この 2 週間の試験におけるニッケル化合物の毒性の強さは、死亡と肺及び鼻腔の傷害を指標とした場合、硫酸ニッケル六水和物>二硫化三ニッケル>>酸化

ニッケルの順であった (Dunnick et al., 1988)。

雌雄 F344 ラット及び雌雄 B6C3F₁ マウスに酸化ニッケル、硫酸ニッケル六水和物、二硫化三ニッケルを酸化ニッケル 0、0.4、0.9、2.0、3.9、7.9 mg Ni/m³、硫酸ニッケル六水和物 0、0.02、0.05、0.1、0.2、0.4 mg Ni/m³、二硫化三ニッケル 0、0.11、0.2、0.4、0.9、1.8 mg Ni/m³ の濃度で、それぞれ、6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、暴露に起因する死亡はなかった。各化合物共通の変化は、ラット及びマウスの肺重量の用量依存的増加、肺の慢性炎症、繊維化及び肺泡マクロファージ浸潤であった。肺中のニッケル量は、暴露期間中に、硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケルでは平衡に達したが、酸化ニッケルは上昇を続けた。病理組織学的変化は硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケルを暴露したラット、マウスに嗅上皮の萎縮がみられた。酸化ニッケルの暴露では鼻腔への傷害はみられなかった。また、気管支リンパ節のリンパ過形成がすべての化合物で、またマウスの最低濃度群を除くすべての濃度でみられた。これらのニッケル化合物の吸入暴露における最も感度の良いパラメーターは肺の病理組織学的変化—慢性炎症、線維化、肺泡マクロファージ浸潤—であった。総合的にみると、最も作用の激しいものは、硫酸ニッケルで次いで二硫化三ニッケル、酸化ニッケルの順であった (Dunnick et al., 1989)。

e. 反復投与毒性のまとめ

経口投与

ニッケル化合物の経口による反復投与毒性試験は、水溶性ニッケル化合物では塩化ニッケルと硫酸ニッケルの試験結果が得られた。塩化ニッケルについては、信頼性のある NOAEL または LOAEL は得られなかった。ニッケル化合物の経口投与による特徴的な標的器官はなく、硫酸ニッケルの経口投与による反復投与毒性の NOAEL は、ラットへ 104 週間水溶液を強制経口投与し、雌の死亡率の増加及び雌雄の体重増加抑制を指標とした 10 mg /kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) (CRL, 2005) である。

水不溶性ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性試験は調査した範囲では得られなかった。しかしながら、ラットへの水不溶性ニッケル化合物 (酸化ニッケル、二硫化三ニッケル) の経口投与による吸収は水溶性化合物の 9.8% (塩化ニッケル) ～11.1% (硫酸ニッケル) に比べ、0.01% (酸化ニッケル) ～0.47% (二硫化三ニッケル) と非常に低く、また主要分布器官も水溶性ニッケル化合物と同じ腎臓、肝臓、肺 (Ishimatsu et al., 1995) であるため、ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性は水溶性ニッケル化合物で代表できると考えられる。

吸入暴露

ニッケル化合物の吸入による反復投与試験は、水溶性ニッケル化合物として硫酸ニッケル、塩化ニッケル、水不溶性ニッケル化合物として酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの試験報告が得られた。水溶性及び水不溶性ニッケル化合物の吸入暴露による標的器官は肺で、肺の慢性炎症及び線維化がみられている。これらのニッケル化合物間の毒性比較試験としては、塩化ニッケルを除く硫酸ニッケルと酸化ニッケル、二硫化三ニッケル間の 2 週間と 13 週間の吸入暴露による試験があり、肺の炎症及び線維化を指標として毒性が評価された。その結果、毒性の強さは硫酸ニッケル>二硫化三ニッケル>酸化ニッケルの順であった (Dunnick et al., 1988,1989)。

一方、2 年間の試験では以下の結果が得られた。

硫酸ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL は、ラットへの 2 年間吸入暴露試験 (U.S. NTP, 1996a) での肺の慢性炎症、肺重量の増加、線維化を指標とした 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 , 0.004 mg Ni/kg/日 相当)である。塩化ニッケルについては、NOAEL、LOAEL を設定できる試験報告はない。

酸化ニッケルの吸入暴露においても、反復投与毒性の NOAEL は得られず、LOAEL は、ラットでの 2 年間吸入暴露試験における肺への影響を指標とした 0.62 mg/m^3 (0.5 mg Ni/m^3 , 0.07 mg Ni/kg/日 相当) である。

二硫化三ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性も NOAEL は得られず、LOAEL はラットでの 2 年間吸入暴露試験における肺への影響を指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3 , 0.015 mg Ni/kg/日 相当) である。

ニッケル化合物の吸入暴露によるエンドポイントは水溶性ニッケル化合物、水不溶性ニッケル化合物とも肺の慢性炎症、重量増加、線維化である。生体内運命の吸収・排泄から判断すると水溶性ニッケル化合物は肺胞中の体液に溶解しクリアランスは早い、長期間の暴露ではニッケルは肺中に蓄積される。水不溶性ニッケル化合物はクリアランスが遅く肺中にニッケルは水溶性ニッケル化合物より早い段階から蓄積される。特にラットにおいてこの傾向が著しい。水不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケル、二硫化三ニッケルがどの試験でも最低暴露量で肺への影響がみられ、NOAEL が得られないのは一つの証拠とも思われる。ニッケル化合物の吸入暴露における NOAEL、LOAEL の指標は、肺の慢性炎症であり、水溶性ニッケル化合物及び水不溶性ニッケル化合物の実施された試験における最小値の NOAEL は硫酸ニッケルのラットへの 2 年間吸入暴露における 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 , 0.004 mg Ni/kg/日 相当) であり、この値をニッケル化合物の吸入反復投与における NOAEL とする。

経皮暴露

ニッケル化合物の経皮による反復投与試験は、雄ラットの側腹部皮膚に硫酸ニッケルを 30 日間塗布した試験 (Mathur et al., 1977) があるが、使用動物数 (雄ラット 4 匹/群) が少なく、病理組織学的検査も十分でないため、ニッケル化合物の皮膚反復投与による NOAEL を決定するには不十分な試験と考えられる。

表 7-5 ニッケル化合物の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス (系統 不明) 雄 若齢 3 匹/群	強制経口 NiCl_2 (0.2 mL 蒸留水溶 解)	35 日 5 日/週	0、5、10、20 mg/kg/日 (0、2.2、 4.5、9.1 mg Ni/kg/ 日)	10 mg/kg/日 以上 体重増加抑制 精子の活動性低下 精子数減少 異常形態精子数の増加 20 mg/kg/日 精巣、精巣上体、精囊及び前立腺 の絶対・相対重量の減少 NOAEL (指標：精子への影響) 5 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日)	Pandey & Srivastava, 2000

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄 6匹/群	経口 (混餌) NiCl ₂	77日	0、10、20 mg Ni/kg/日	20 mg Ni/kg/日 飼料を得るためのレバーを押す割合の低下 (知覚の低下、協調運動作用の低下、動機達成意欲の低下に基づくもの) NOAEL: 10 mg Ni/kg/日	Nation et al., 1985
ラット SD 雌雄 30匹/群	強制経口 投与 NiCl ₂ ・ 6H ₂ O	90日	0、5、35、100 mg Ni/kg/日	死亡： 5 mg Ni/kg/日 雌雄各1匹死亡 (原因不明) 35 mg Ni/kg/日： 雄 6/30 (死亡の3/6は投与手技の不適切に原因：U.S. EPA, 2004b) 雌 8/30 (死亡の5/8は投与手技の不適切に原因：U.S. EPA, 2004b) 100 mg Ni/kg/日： 雌雄とも全例試験期間内に死亡 一般状態及び病理所見： 5 mg Ni/kg/日 雌雄の死亡例：流涎、嗜眠、不規則呼吸 35 mg Ni/kg/日 雌雄：肺の炎症、II型肺胞上皮細胞の萎縮 雌：右腎臓絶対重量の減少 35 mg Ni/kg/日以上 雄：体重増加抑制、摂餌量の減少 腎臓、肝臓、脾臓の絶対重量の減少 100 mg Ni/kg/日 雌雄：嗜眠、協調運動失調、不規則呼吸、体温低下、唾液分泌、毛先端脱色 病理解剖： 5 mg Ni/kg/日以上の投与群で胃腸管の異常 (緑色、暗緑色の固体、液体等の充満等) LOAEL: 5 mg Ni/kg/日 (指標：死亡、本評価書判断)	American Biogenics, 1986
ラット F344 雄 15匹/群	経口 (飲水) NiCl ₂	25週間	0、600 ppm (含有水) (0、10.2 mg Ni/kg/日相当)	600 ppm 生存率、体重、腎臓の絶対・相対重量に对照群と有意差なし 腎臓の病理組織学的変化なし	Kurokawa et al., 1985
ラット Wistar 雄 10匹/群	経口 (飲水) NiCl ₂	28日間	0、2.5、5、10 μ g/mL (0、0.01、 0.02、0.04 mg Ni/kg/日相当)	2.5 μ g/mL 以上 体重増加抑制 (約20%) 血清グルコースの減少 10 μ g/mL 腎臓及び肝臓の絶対重量減少 病理組織学的検査未実施	Weischer et al., 1980

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス (系統不明) 雄 若齢 3匹/群	強制経口 NiSO ₄ (0.2 mL 蒸留水溶解)	35日 5日/週	0、5、10、20 mg/kg/日 (0、1.9、 3.8、7.6 mg Ni/kg/ 日)	10 mg/kg/日以上 体重増加抑制 精子の活動減少 精子数減少 異常形態精子の増加 20 mg/kg/日 精巣、精巣上体、精囊及び前立腺 の絶対・相対重量の減少 NOAEL (指標：精子への影響) 5 mg/kg/日 (1.9 mg Ni/kg/日)	Pandey & Srivastava, 2000
マウス B6C3F ₁ 雌 10匹/群	経口 (飲水) NiSO ₄	180日	0、1、5、10 g/L (六水和物と仮 定：0、25、64、 88 mg Ni /kg/日 相当)	1 g/L 以上 中等度の胸腺萎縮、胸腺重量減少 5 g/L 以上 飲水量の減少、尿細管ネフローゼ 10 g/L ヒツジ赤血球のプラーク形成細胞 反応低下 脾臓細胞密度の減少	Dieter et al., 1988
ラット SD 雄 8匹/群	経口投与 (飲水) NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	13週間	0、0.02、0.05、 0.1% 溶液 (0、 44.7、111.75、 223.5 mg Ni/L、 0、6、16、31 mg Ni/kg/日相当 本評価書換算)	すべてのラットは試験終了まで生 存、一般症状に毒性影響なし 0.02%以上 腎臓相対重量増加 肺絶対重量増加 脾臓相対重量増加 精巣絶対重量減少 心臓絶対重量減少 気管支肺胞液の減少 気管支肺胞洗浄液のアルカリフォ スファターゼの増加 0.05%以上 肝臓絶対・相対重量減少 尿量、尿糖値の減少 0.1% 平均体重低値 (4%) 血漿総タンパク質、血漿アルブミ ン、血漿グロブリン、血漿グルタ ミン酸ビルビン酸トランスアミナ ーゼ活性の減少 病理組織学的検査 各投与群、各組織とも異常なし 器官へのニッケルの蓄積 腎臓>精巣>肺=脳>脾臓>心臓=肝 臓 LOAEL (本評価書判断) 0.02% (6 mg/kg/日相当：本評価書換 算) (腎臓相対重量増加、肺絶対重量 増加を指標)	Obone et al., 1999

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌雄 20 匹/群	経口 (飲水) NiSO ₄	6 か月 (10 匹・群、 3 か月途中 剖検)	0、100 ppm (雄 6.9 mg Ni/kg/日、雌 7.6mg Ni/kg/日相 当)	100 ppm 3 か月途中剖検 雌雄：腎臓重量わずかに増加 6 か月 雄：腎臓重量の増加有意 雌：腎臓重量わずかに増加 尿中アルブミン量の有意な増 加 総タンパク質、N-アセチル-β-D-グル コサミンターゼ、LDH (乳酸脱水素酵 素)、β-2-マイクログロブリンの排泄 に変化なし	Vyskocil et al., 1994
ラット Wistar 雌雄 25 匹/群	経口投与 (混餌) NiSO ₄	2 年間	0、100、1,000、 2,500 mg Ni/kg (飼料) (0、5、50、 125 mg Ni/kg/日 相当、本評価書換 算)	試験におけるラット生存率低く (68-92%死亡)、特に対照群及び 2,500 mg Ni/kg (飼料)群の生存率低値 1,000 mg Ni/kg (飼料) 以上 体重増加抑制 (雌雄) 摂餌量、摂水量減少 (雌雄) 肝臓の相対重量減少 (20%) (雌) 心臓の相対重量増加 (30%) (雌) 2,500 mg Ni/kg (飼料) 体重増加抑制有意(雌雄) 投与に基づく病理組織学的変化な し NOAEL: 100 mg Ni/kg (飼料) (5 mg Ni/kg/日相当 本評価 書換算) (肝臓、心臓の相対重量減少) LOAEL: 1,000 mg Ni/kg (飼料) (50 mg Ni/kg/日相当 本評 価書換算)	Ambrose et al., 1976
ラット F344 雌雄 10 匹/群	強制経口 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O 水 溶液	90 日間	0、50、75、100、 125、150 mg/kg/ 日 (0、11、17、 22、28、33 mg Ni/kg/日) 28 日目以降 雄：125 mg/kg/日 を 30 mg/kg/日 (7 mg Ni/kg/日) に 150 mg/kg/日 を 15 mg/kg/日 (3.5 mg Ni/kg/日) に変更	雄：15 mg/kg/日以上 雌：50 mg/kg/ 日以上 体重増加抑制、肝臓、腎臓等各 器官の絶対重量減少、相対重量 増加 (体重増加抑制の二次的影 響) 流涎、活動低下(初期 2 週間、高 投与量は全期間)	SLI, 2002

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 60 匹/群	強制経口 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O 水 溶液	2 年間 (104 週間)	0、10、30、50 mg/kg/日 (0、2.2、 6.7、11 mg Ni/kg/ 日)	30 mg/kg/日以上 雌の死亡率 0 (23%)、10 (33%)、30 (43%)、50 (45%)) 雌雄の体重増加抑制 雄：10 (5%減)、30 (11%減)、50 (12% 減) 雌：10 (4%減)、30 (8%減)、50 (10% 減) NOAEL: 10mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/ 日) (本評価書判断)	CRL, 2005
イヌ ビーグ ル 雌雄 3 匹/群	経口 (混餌) NiSO ₄	2 年間	0、100、1,000、 2,500 mg Ni/kg(飼料) (0、7.5、75、188 mg Ni/kg/日相当 本評価書換算)	2,500 mg Ni/kg(飼料) 雌雄 体重増 加抑制 (統計的には有意差な し) 腎臓の相対重量増加有意 肝臓の相対重量増加有意 肺の病理組織学的変化 複合的な胸膜下周辺のコレス テロール肉芽腫 NOAEL: 1,000 mg Ni/kg (飼料) /日 (75 mg Ni/kg/日相当) LOAEL: 2,500 mg Ni/kg (飼料) (188 mg Ni/kg/日相当)	Ambrose et al., 1976
ラット (系統不 明) 雄 30 匹	吸入暴露 NiCl ₂	6 か月	1.0 mg/m ³	1.0 mg/m ³ 肺重量の増加	Clary, 1975
モルモ ット(系 統不明) 雄 6 匹	吸入暴露 NiCl ₂	6 か月	1.0 mg/m ³	1.0 mg/m ³ 肺重量の増加	Clary, 1975
マウス B6C3F ₁ ラット F344 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	12 日間 6 時間/日	0、3.5、7、15、 30、60 mg/m ³ (0、0.8、1.6、3.3、 6.7、13.4 mg Ni/m ³) 平均粒径 1.9 ± 0.2 μ m	マウス 3.5 mg/m ³ 以上 肺、鼻腔、気管支の炎症、縦隔リ ンパ節肥大 7 mg/m ³ 以上 試験期間内にすべて死亡 ラット 3.5 mg/m ³ 以上 肺、鼻腔、気管支の炎症、縦隔 リンパ節肥大、影響はマウスよ りラット大 30 mg/m ³ 1/5 匹 (雌) 死亡 60 mg/m ³ 2/5 匹 (雄) 死亡 全て (雌) 死亡 暴露終了時のラット肺中のニッケ ル残留量は暴露濃度と相関なし	Benson et al., 1988

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	16 日間 6 時間/日 5 日/週	0、3.5、7、15、 30、60 mg/m ³ (0、0.7、1.4、3.1、 6.1、12.2 mg Ni/m ³)	7 mg/m ³ 以上 衰弱、嗜眠、呼吸亢進 (雌雄) 試験期間内にすべて死亡 (雌雄) 体重有意に低値 (雌雄) 体重増加抑制有意 (雌雄) 肺の絶対・相対重量高値 (雌雄) 病理組織学的検査 3.5 mg/m ³ 肺の炎症 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 7 mg/m ³ 肺及び気管支上皮の炎症 (一部壊 死) (雌雄)	U.S.NTP, 1996a
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.12、0.25、 0.5、1、2 mg/m ³ (0、0.03、0.06、 0.11、0.22、0.44 mg Ni/m ³) 粒径中央値： 1.8-3.1 μ m	0.5 mg/m ³ 以上 肺泡マクロファージ浸潤(雌雄) 1 mg/m ³ 以上肺の絶対・相対重量の 増加 (雄) 肺の慢性炎症 (雌雄) 2 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量の増加 (雌) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 肺中ニッケル濃度 (雌) 2 mg/m ³ で対照群より有意に高値 (他の濃度は未測定) NOAEL:0.5 mg/m ³ (0.12 mg Ni/m ³) (肺の慢性炎症指標) (本評価書判断)	U.S.NTP, 1996a
マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	2 年間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.25、0.5、1 mg/m ³ (0、0.06、0.11、 0.22 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 †：2.3-2.5 μ m	0.25 mg/m ³ 以上 試験終了時の平均体重低値 (雌) 肺泡マクロファージ浸潤 (雌雄) 肺の慢性炎症 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌) 肺泡タンパク症・ 間質への細胞浸潤 (雌雄) 0.5 mg/m ³ 以上 気管支リンパ節のマクロファージ 浸潤 (雌) 嗅上皮の萎縮 (雄) 1 mg/m ³ 試験終了時の平均体重低値 (雄) 気管支リンパ節のリンパ球浸潤 (雄) 7 か月及び 15 か月の中間剖検 肺ニッケル負荷：対照群及び暴露 群とも検出限界以下 肺の絶対重量：0.5 mg/m ³ 以上の雌 で有意に増加 (15 か月剖検) LOAEL: 0.25 mg/m ³ (0.06 mg Ni/m ³) (肺の慢性炎症指標) (本評価書判 断)	U.S.NTP, 1996a

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344/N 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	16 日間 6 時間/日 5 日/週	0、3.5、7、15、 30、60 mg/m ³ (0、0.7、1.4、3.1、 6.1、12.2 mg Ni/m ³)	3.5 mg/m ³ 以上 平均体重低値 (雌雄)、体重増加抑 制 (雄)、肺の絶対・相対重量高値 (雌)、肺の炎症 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雄、60 mg/m ³ を除 く) 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 7 mg/m ³ 以上 呼吸数の増加 (雌雄)、活動性の減 少 (雌雄) 15 mg/m ³ 以上 嗅上皮の萎縮 (雌) 30 mg/m ³ 雌 1 匹死亡 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 の腫大 (雄) 60 mg/m ³ 雄 2 匹死亡、雌 4 匹死亡 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 の腫大 (雌)	U.S.NTP, 1996a
ラット F344/N 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.12、0.25、 0.5、1、2 mg/m ³ (0、0.03、0.06、 0.11、0.22、0.44 mg Ni/m ³) 粒径中央値： 1.8-3.1 μ m	0.12 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージ浸潤 (雌雄) 0.5 mg/m ³ 以上 肺の絶対重量の高値 (雌雄) 肺の慢性炎症、間質への炎症細胞 浸潤 (雌) 1 mg/m ³ 以上 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 のリンパ球浸潤 (雌雄) 肺の慢性炎症、間質への炎症細胞 浸潤 (雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 2 mg/m ³ 雄 1 匹死亡 0.5 mg/m ³ 以上 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) NOAEL: 0.25 mg/m ³ (0.06 mg Ni/m ³) (肺の慢性炎症、間質への炎症細胞浸 潤指標) (本評価書判断)	U.S.NTP, 1996a
ラット F344/N 雌雄 雌： 63-64 匹 /群 雄： 63-65 匹 /群	吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週 (7、15 か月 の中間剖 検を含む)	0、0.12、0.25、 0.5、mg/m ³ (0、0.03、0.06、 0.11 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 †：2.2-2.5 μ m	0.12 mg/m ³ 以上 肺中ニッケル濃度の高値 (雌雄) 0.25 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージ浸潤、肺の慢 性炎症、肺胞タンパク症、線維化 (雌雄) 0.5 mg/m ³ 試験終了時の平均体重わずかに低 値 (有意差なし) (雌) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 中間剖検 0.12 mg/m ³ 以上	U.S.NTP, 1996a

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
				肺重量増加傾向 (雄 15 か月中間剖検) 肺慢性炎症 (雄雌 7 か月) NOAEL: 0.12 mg/m ³ (0.03 mg Ni/m ³ 0.004 mg Ni/kg/日相当 本評価書換算) (肺の慢性炎症、線維化指標)	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 NiO	16 日間 6 時間/日 5 日/週	0、1.2、2.5、5、 10、30 mg/m ³ (0、 0.9、2.0、3.9、7.9、 23.6 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 2.6-3.3 μ m	1.2 mg/m ³ 以上 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 以上 肺胞内への色素粒子沈着 (雌雄) 10 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージの浸潤 (雌雄)	U.S.NTP, 1996b
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 NiO	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、0.4、0.9、2.0、 3.9、7.9 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 2.6-3.1 μ m	0.6 mg/m ³ 以上 色素沈着を持った肺胞マクロファ ージ浸潤 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 以上 肺の炎症 (血管周囲のリンパ球浸 潤か、肉芽腫性) (雌雄)、気管支リ ンパ節の腫大及び色素沈着 (雌雄) 5 mg/m ³ ヘモグロビン濃度の高値 (雌) 5 mg/m ³ 以上 ヘマトクリット値、赤血球数の高 値 (雌) 10 mg/m ³ 肺の絶対・相対重量の有意な高値 (雌雄) 肝臓の絶対・相対重量の有意な低 値 (雄) 0.6、2.5、10 mg/m ³ (1.2 mg/m ³ 及び 5mg/m ³ 未実施) 肺中のニッケル濃度高値 (雄) NOAEL 1.2 mg/m ³ (0.9 mg Ni/m ³ 0.30 mg Ni/kg/日相当 本評価書換 算) (指標 肺の炎症)	U.S.NTP, 1996b
マウス B6C3F ₁ 雌雄 74-79 匹/ 群	吸入暴露 NiO	2 年間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、1.25、2.5、5 mg/m ³ (0、1.0、2.0、3.9 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 ↑ 2.4-2.6 μ m	7 か月中間剖検 1.25 mg/m ³ 以上 用量依存性の肺慢性炎症 (雌雄) 肺中のニッケル濃度対照群より高 値 (雌雄) 15 か月中間剖検 1.25 mg/m ³ 以上 血液学的パラメーター各暴露群 とも対照群と有意差なし 用量依存性の肺慢性炎症 (雌雄) ごくわずかな肺上皮過形成及び肺 胞タンパク症 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌) 肺中のニッケル濃度対照群より高 値 (雌雄)	U.S.NTP, 1996b

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>2.5 mg/m³ 以上 気管支リンパ節の腫大 (雄)</p> <p>最終剖検 1.25 mg/m³ 以上 生存率対照群と有意差なし 用量依存性の肺慢性炎症 (雌) 用量依存性の肺の色素沈着 (雌雄) 肺胞上皮過形成、肺胞タンパク症 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 用量依存性の気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 肺中の Ni 濃度高値 (雌雄)</p> <p>5 mg/m³ 試験終了時の平均体重低値 (雌)</p> <p>LOAEL: 1.25 mg/m³ (1.0 mg Ni/m³) (指標: 肺慢性炎症) 0.30 mg Ni/kg/日相当 本評価書換算</p>	
ラット F344/N 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 NiO	16 日間 6 時間/日 5 日/週	0、1.2、2.5、5、 10、30 mg/m ³ (0、 0.9、2.0、3.9、7.9、 23.6 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 2.6-3.3 μ m	<p>1.2 mg/m³ 以上 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 肺胞マクロファージ、または肺胞 への色素粒子沈着 (雌雄)</p> <p>10 mg/m³ 以上 肺の絶対・相対重量の高値 (雌雄) 肺の慢性炎症、肺胞マクロファージ 浸潤 (雌雄) 気道リンパ節の腫大 (雌雄)</p> <p>30 mg/m³ 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄)</p>	U.S.NTP, 1996b
ラット F344/N 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 NiO	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、0.4、0.9、2.0、 3.9、7.9 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 2.6-3.1 μ m	<p>0.6 mg/m³ 以上 血液学的検査値 (リンパ球数、好中 球数、単核白血球数、赤血球数、 ヘマトクリット値、ヘモグロビン 濃度) の高値 (雌雄、特に雌) 肺の絶対・相対重量の高値 (雌雄)</p> <p>2.5 mg/m³ 以上 肺胞マクロファージ浸潤 (雌雄) 肺胞へ黒色粒状色素の沈着及び炎 症 (雌雄) 気管支及び縦隔リンパ節の過形成 (雌雄)</p> <p>0.6、2.5、10 mg/m³ 肺中のニッケル濃度高値 (雄)</p> <p>LOAEL: 0.6 mg/m³ (0.4 mg Ni/m³) (指標: 血液学的検査結果の変化) (本 評価書判断)</p>	U.S.NTP, 1996b

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄 5 匹/群	吸入暴露 NiO	12 か月 7 時間/日 5 日/週	0、0.3、1.2 mg/m ³ (0、0.2、0.9 mg Ni/m ³)	0.3 mg/m ³ 以上 肺炎、気管上皮の異形成	Tanaka et al., 1988a
ラット F344/N 雌雄 雌雄 65 匹群	吸入暴露 NiO	2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.62、1.25、 2.5 mg/m ³ (0、0.5、1.0、2.0 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 † 2.2 μ m	7 か月中間剖検結果 0.62 mg/m ³ 以上 用量依存性の肺の慢性炎症 (雌雄) 用量依存性の肺中の Ni 濃度高値 (雌雄) 1.25 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量増加 (雌雄) 肺胞の色素沈着 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 15 か月中間剖検 0.62 mg/m ³ 以上 血液学的検査異常なし (雌雄) 用量依存性の肺の慢性炎症 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 用量依存性の肺中の Ni 濃度高値 (雌雄) 1.25 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量高値 (雌雄) 肺胞の色素沈着 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 2 年間最終剖検結果 0.62 mg/m ³ 以上 生存率、一般状態対照群と有意差 なし 用量依存性の肺の慢性炎症 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 用量依存性の気管支リンパ節の腫 大 (雌雄) 1.25 mg/m ³ 平均体重わずかに低値 (雌) 肺胞の色素沈着 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 平均体重わずかに低値 (雌雄) 肺胞の色素沈着 (雌雄) LOAEL: 0.62 mg/m ³ (0.5 mg Ni/m ³) (指標: 肺慢性炎症) 本評価書判断	U.S.NTP, 1996b
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 Ni ₃ S ₂	16 日間 6 時間/日 5 日/週	0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、 0.44、0.88、1.83、 3.65、7.33 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.6-2.9 μ m	対照群の雌雄各 1 匹試験終了前死亡 1.2 mg/m ³ : 雄 1 匹試験終了前死亡 10 mg/m ³ : 雌雄すべて試験終了前死亡 0.6 mg/m ³ 以上 肺中の Ni 濃度高値 (雌雄) 1.2 mg/m ³ 以上 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 以上 肺の炎症 (雌雄)	U.S.NTP, 1996c

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>5 mg/m³ 平均体重の有意な低値 (雄) 体重増加抑制 (雄) 肺の絶対重量の増加 (雌) 肺の線維化 (雌雄)</p> <p>5 mg/m³ 以上 肺の絶対重量の増加 (雄)</p> <p>10 mg/m³ 努力呼吸 (雌雄) 肺の相対重量の増加 (雌雄)</p>	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 Ni ₃ S ₂	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.15、0.3、0.6、 1.2、2.5 mg/m ³ (0、0.11、0.22、 0.44、0.88、1.83 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.2-2.7 μ m	<p>0.15 mg/m³ 以上 肺中ニッケル濃度高値 (用量依存) (雌雄)</p> <p>0.3 mg/m³ 以上 肺胞マクロファージ数増加 (雌雄) 赤血球数、ヘモグロビン濃度増加 (雌)</p> <p>0.6 mg/m³ 以上 肺間質へのリンパ球浸潤 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (用量依存性) (雌雄)</p> <p>1.2 mg/m³ 以上 リンパ球数のわずかな高値 (雄) 肺の絶対・相対重量増加 (雌雄) 肺の慢性炎症、線維化 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄)</p>	U.S.NTP, 1996c
マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群	吸入暴露 Ni ₃ S ₂	2 年 間 (105 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.6、1.2 mg/m ³ (0、0.44、0.88 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 † : 2.2 μ m	<p>0.6 mg/m³ 以上 努力呼吸 (雌雄) 肺の慢性炎症、上皮過形成、肺胞 マクロファージ浸潤、肺胞タンパク 症、間質への炎症細胞浸潤及び線維 化 (雌雄) 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮、鼻腔の炎症 (雌雄)</p> <p>1.2 mg/m³ ヘマトクリット値、分節核球数、単 核白血球、リンパ球数、全白血球数 高値 (雌)</p> <p>LOAEL: 0.6 mg/m³ (指標 : 肺慢性炎症) 本評価書判断</p>	U.S.NTP, 1996c
ラット F344/N 雌雄 5 匹/群	吸入暴露 Ni ₃ S ₂	16 日間 6 時間/日 5 日/週	0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、 0.44、0.88、1.83、 3.65、7.33 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.0-2.2 μ m	<p>0.6 mg/m³ 以上 肺の絶対・相対重量増加 (雌) 肺の炎症、嗅上皮の萎縮 (雌雄) 肺中ニッケル濃度高値 (雌雄)</p> <p>1.2 mg/m³ 以上 肺の絶対重量増加 (雄)</p> <p>2.5 mg/m³ 以上 体重増加抑制 (雌) 肺の相対重量増加 (雄)</p> <p>5 mg/m³ 以上 体重増加抑制 (雄) 努力呼吸 (雌)</p>	U.S.NTP, 1996c

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
				脱水症状 (雌) 10 mg/m ³ 雄 1 匹死亡 努力呼吸 (雄)	
ラット F344/N 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 Ni ₃ S ₂	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.15、0.3、0.6、 1.2、2.5 mg/m ³ (0、0.11、0.22、 0.44、0.88、1.83 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.2-2.7 μ m	0.15 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量増加 (雌雄) 好中球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度高値 (雌雄) 肺中ニッケル濃度高値 (雌雄) 0.3 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージ数増加、肺間質へのマクロファージ浸潤、慢性炎症 (雌雄、用量依存性) 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節の腫大 (雌雄) 0.6 mg/m ³ 以上 嗅上皮の萎縮 (雌雄、用量依存性) 2.5 mg/m ³ 平均体重の低値及び体重増加抑制 (雄) 努力呼吸 (2-7 週の雌雄)	U.S. NTP, 1996c
ラット F344/N 雌雄 63 匹/群	吸入暴露 Ni ₃ S ₂	2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.15、1.0 mg/m ³ (0、0.11、0.73 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 †: 2.0-2.2 μ m	0.15 mg/m ³ 以上 急速で浅い呼吸 肺の絶対・相対重量の増加(雌雄) 肺のニッケル濃度高値 (雌雄) 肺の線維化、慢性炎症、巣状肺上皮過形成、肺胞マクロファージ浸潤、肺胞タンパク症、間質性炎症及び気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 1.0 mg/m ³ 平均体重低値 (雌雄) 鼻腔の慢性炎症(雌) 嗅上皮萎縮 (雌雄) ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の高値 (雌雄) 赤血球数の増加 (雄) LOAEL: 0.15 mg/m ³ (0.11 mg Ni/m ³) (指標: 肺慢性炎症) 本評価書判断	U.S.NTP, 1996c
ラット 雄 4 匹/群	皮膚塗布 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O	15 日また は 30 日	0、40、60、100 mg Ni /kg/ 日 相 当 (生理食塩水 0.25 mL に溶解させ塗 布)	40 mg Ni/kg/日 (30 日) 過角化による表皮のひずみ 60 mg Ni/kg/日以上 (15 日、30 日) 皮膚の角質化、空胞形成、基底層の水腫変性 表皮のアトピー反応 肝臓の腫脹細胞と羽毛様変化 30 日の塗布ではより重度 (部分的壊死、類洞の膨張とうっ血) 60 mg Ni/kg/日以上 (30 日) 精細管の水腫と変性 NOAEL: 40 mg Ni/kg/日 (精巣及び肝臓の変化を指標) LOAEL: 40 mg Ni/kg/日 (皮膚への局所影響を指標)	Mathur et al., 1977

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344	気管内投与 NiSO ₄ ・6H ₂ O NiCl ₂ NiO Ni ₃ S ₂	単回 (比較試験)	各 0、0.01、0.1、1.0 μmol Ni	肺からのクリアランスの速さ 塩化ニッケル、硫酸ニッケル六水和物、二硫化三ニッケル、酸化ニッケルの順 気管支肺胞洗浄液の酪酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、β-グルクロニダーゼ (BG)、総タンパク質(TP)、グルタチオン還元酵素 (GR)、グルタチオンペルオキシダーゼ (GP)、シアル酸 (SA) の分析 1日後の分析:各物質とも有意ではないがすべての項目とも変動 7日後の分析:酸化ニッケルについては変動がみられなかったが、二硫化三ニッケル、硫酸ニッケル六水和物、塩化ニッケルについてはLDH、BG、TP、GR、SAの有意な増加、全有核細胞数の有意な増加	Benson et al., 1986
ラット F344 雌雄 5匹/群 マウス B6C3F ₁ 雌雄 5匹/群	吸入暴露 NiSO ₄ ・6H ₂ O NiO Ni ₃ S ₂	12日間 6時間/日 5日/週	NiSO ₄ ・6H ₂ O (平均空気動力学 粒径 1.9±2.1、 0.8-13.3 mg Ni/m ³) NiO (平均空気動力学 粒径 3.0±1.9、 0.9-23.6 mg Ni/m ³) Ni ₃ S ₂ 平均空気動力学 粒径 2.8±0.2、 0.41-7.3 mg Ni/m ³)	硫酸ニッケル六水和物: ラットで 13.3 mg Ni/m ³ において雄は3/5匹、雌はすべて死亡 マウスで 1.6 mg/m ³ 以上ですべて死亡 肺及び鼻腔の傷害が最高の暴露濃度においてみられた 酸化ニッケル: この暴露濃度での死亡なし 肺の傷害が最高濃度で暴露初期にみられた 二硫化三ニッケル: マウスで 7.3 mg/m ³ ですべて死亡 肺及び鼻腔の傷害が最高の暴露濃度においてみられた 暴露終了時の肺中のニッケル濃度は、化合物の水溶解度に正の相関 ニッケルの毒性の強さは、死亡と肺及び鼻腔の傷害を指標とした場合、NiSO ₄ ・6H ₂ O>Ni ₃ S ₂ >>NiOの順	Dunnick et al., 1988
ラット F344 10匹/群 マウス B6C3F ₁ 10匹/群	吸入暴露 NiO NiSO ₄ ・6H ₂ O Ni ₃ S ₂	13週間 6時間/日 5日/週	酸化ニッケル (平均空気動力学 粒径: 2.8±1.8 μ m 0、0.4、0.9、2.0、 3.9、7.9 mg Ni/m ³) 硫酸ニッケル・6H ₂ O (平均空気 動力学粒径: 2.3 ±2.4 μ m 0、0.02、0.05、 0.1、0.2、0.4 mg Ni/m ³)、	各化合物共通の変化 (ラット、マウス) 肺の慢性炎症、線維化、肺胞マクロファージ浸潤 肺重量の用量依存的増加 肺中のニッケル濃度 (ラット、マウス) 硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケル: 平衡になる 酸化ニッケル: 継続的上昇病理組織学的検査 (ラット、マウス) 硫酸ニッケル、二硫化三ニッケル及び酸化ニッケル: マウスの最低投与群を除き気管支リンパ節のリン	Dunnick et al., 1989

動物種等	投与方法 投与化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
			二硫化三ニッケル (平均空気動力学粒径: 2.4 ± 2.2 μm 0、0.11、0.2、0.4、0.9、1.8 mg Ni/m ³)	パ過形成 硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケル: 嗅上皮の萎縮 酸化ニッケル: 鼻腔の傷害なし 毒性作用の順序 硫酸ニッケル>二硫化三ニッケル>酸化ニッケル	

†: これらの2年間の試験においては、月毎の中央値としてのデータがある。ここでは各月の中央値における2年間の平均値を示した。

7.3.5 生殖・発生毒性

ニッケル化合物の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6 に示す。

水溶性ニッケル化合物

(1) 硫酸ニッケル

Wistar ラット (雌雄各 20 匹/群) に硫酸ニッケル六水和物 0、250、500、1,000 Ni ppm (WHO Water Guideline 換算: 0、12.5、25、50 mg Ni/kg/日相当) を含む飼料を 11 週間投与し、同じ投与量群の雌雄で連続 7 日間、3 クール (計 21 日) の交配を行った 3 世代生殖・発生毒性試験で、F₀ は最高投与量の 1,000 Ni ppm で体重増加抑制がみられた。死産児数の増加が F_{1a} 世代の全投与群及び F_{1b} の 500 Ni ppm、1,000 Ni ppm 投与群でみられたが、それ以降の世代の死亡率には影響なかった (F_{1a} と F_{1b} はそれぞれ F₀ 世代の交配 1 回目と 2 回目による児を示す)。F₀ 及び F₁ 世代の 1,000 Ni ppm 投与群に離乳時の児体重の増加抑制 (平均 27%) があつた。妊娠率は F_{1a} 世代の 250 Ni ppm と 1,000 Ni ppm、及び F_{2b} 世代の 1,000 Ni ppm (約 60%、対照群 70~79%) でわずかに減少したが、統計的には有意でなかった。他の暴露群 F_{1b}、F_{2a}、F_{3a}、F_{3b} における妊娠率は最高投与量で影響はみられなかった。いずれの投与量でも催奇形性はみられなかった。F_{3b} (雌雄各 10 匹/群) については、病理組織学的検査が実施されているが、異常はみられなかった。この試験結果から、著者らは生殖影響に関する NOAEL は 1,000 Ni ppm (50 mg Ni/kg/日) と報告している (Ambrose et al., 1976)。

雌雄 SD ラット (F₀ 世代: 1 群雄 8 匹、雌 8 匹) に硫酸ニッケル六水和物の 0、10、20、30、50、75 mg/kg/日 (0、2.2、4.5、6.7、11.2、16.8 mg Ni/kg 日) を強制経口投与で、F₀ 世代の交配開始の 2 週間前から、F₁ 世代は出生後 21 日から与えた。この 2 世代生殖・発生毒性試験の予備試験としての 1 世代生殖・発生毒性試験では、F₀ の生存率、成長、肉眼での剖検所見、受胎率に対照群との有意差はみられなかった (SLI, 2000a)。

SD ラットに硫酸ニッケル六水和物の 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.22、0.55、1.1、2.2 mg Ni/kg/日) を強制経口投与した 2 世代生殖・発生毒性試験 (OECD テストガイドライン 416 準拠) で、F₀ の生存率、体重、体重増加、摂餌量、また一般状態並びに肝臓、生殖器官及び他の器官の病理組織学的検査も投与による影響はみられなかった。また、受胎率、発情周期、成熟度に関しても投与の影響はみられなかった。F₁ の生後 0 日までの着床後/周産期死亡率 (着床数-生存生誕数) は 10 mg/kg/日で高値であつたが、統計的には有意でなかった。F₂ におけるこの指数

は対照群とほぼ同じであった。また、F₁の生存率、摂餌量、一般状態、病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。体重増加は、2.5及び10 mg/kg/日投与群の授乳期14～21日間に有意に低かったが、この授乳最終期における体重増加抑制は、一般的によくある現象であり、かつ、用量依存性がないため、著者らは毒性的に意義はないとし、この試験の一般毒性及び生殖毒性のNOAELは、硫酸ニッケル六水和物 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) と報告している (SLI, 2000b)。

(2) 塩化ニッケル

雌雄SDラットに塩化ニッケル六水和物の0、50、250、500 mg Ni/L (0、7、31、52 mg Ni/kg/日相当) を含む飲料水をF₀の交配開始の90日前からF₂世代の離乳まで投与した2世代生殖・発生毒性試験で、500 mg Ni/L投与群のF₀の雌雄に体重の有意な低値、雌に肝臓の絶対・相対重量の有意な低値がみられた。また、250 mg Ni/L投与群にF₁の生存児数の有意な低値がみられた。これらの現象は、250 mg Ni/L未満の投与群でみられず、また、F₀の一般毒性に対するNOAELは、500 mg Ni/Lである。生殖毒性指標 (交尾率、受胎率)、生殖器官重量、生殖器官病理組織学的検査に投与に関連する影響はみられなかった。50 mg Ni/Lの投与群のF_{2b}に奇形 (短肋骨) を持つ児の割合が有意に増加したが、より高投与群では対照群と有意差はないので、50 mg Ni/Lにおける増加はニッケルの影響ではないと判断されている (RTI, 1988)。これらの結果から、本評価書では、この試験における一般毒性のNOAELを500 mg Ni/L (52 mg Ni/kg/日相当)、生殖・発生毒性のNOAELを、F₁の生存児数の減少を指標とした250 mg Ni/L (31 mg Ni/kg/日相当) と判断した。

雌Long-Evansラットに塩化ニッケル六水和物の0、10、50、250 Ni ppm (0、1.3、6.8、31.6 mg Ni/kg/日相当) を飲料水で交配開始の11週間前からF₁世代の離乳まで与えた1世代生殖・発生毒性試験で、母動物の平均飲水量は、250 Ni ppmを除いて影響を受けず、250 Ni ppmでは、交配前及び妊娠期間中は約20%減、授乳期間中は60%増であった。第1回目の妊娠期 (G1) における母体重は、250 Ni ppmで有意に低値 (約6%) であったが、同一母動物の第2回目の妊娠期 (G2) では対照群と有意差はみられなかった。また、G1においては50 Ni ppm以上で体重増加抑制がみられたが、G2においては、対照群と有意差はみられなかった。250 Ni ppmで、母動物にわずかではあるが、統計的には有意な血中プロラクチン濃度の減少がみられた。生殖能に関する指標 (交配率、受胎率) 及び催奇形性に投与に関連する影響はみられなかった。また、どの世代においても児の平均体重及び体重増加に対照群と有意差はなかった。しかし、G2において、死亡胎児を持ったラット数、児の早期死亡数 (1日及び21日まで) を総合的に判断すると最低投与量の10 Ni ppmから有意であり用量依存性がみられた。G1においてはこれらの傾向は見られなかった。世代間での相異及び明確な用量依存性の欠如により、NOAEL及びLOAELの決定は困難であるが、著者らはこのG2における死亡胎児を持ったラット数、新生児の早期死亡数 (1日及び21日まで) 等から総合判断し、生殖・発生毒性のLOAELは10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/相当)と報告している (Smith et al., 1993)。

水不溶性ニッケル化合物

(1) 酸化ニッケル

雌 Wistar ラットに酸化ニッケル 0、0.8、1.6、3.2 mg/m³ (0、0.6、1.2、2.5 mg Ni/m³) を妊娠 1～21 日に吸入暴露した試験で、1.6 mg/m³ 以上で胎児の体重低値がみられた。0.8 mg/m³ では母動物の 36%の体重増加抑制がみられたが、胎児の体重に影響はなかった。0.8、1.6 mg/m³ 投与群とも胎児数や胎盤重量に影響はなかった。著者によれば、生殖毒性としての LOAEL は胎児の体重影響を指標とした 1.6 mg/m³ (1.2 mg Ni/m³)、また、NOAEL は 0.8 mg/m³ (0.6 mg Ni/m³) である。一般毒性の LOAEL は母体の体重増加抑制を指標とした 0.8 mg/m³ (0.6 mg Ni/m³) である (Weischer et al., 1980)。この試験における母体の評価されたエンドポイントは体重、器官重量、血清尿素、血液学的検査で、児の評価されたエンドポイントは体重、白血球、血清尿素のみであった。その他の発生毒性指標、例えば生存率、奇形の発生等々を評価しておらず、生殖・発生毒性としての LOAEL、NOAEL としては信頼性にかける。

以上、硫酸ニッケルに関しては 2 つの経口投与による多世代生殖・発生毒性試験及び 1 つの予備試験としての 1 世代生殖・発生毒性試験が存在した (Ambrose et al., 1976; SLI, 2000a, b)。これらの試験では、硫酸ニッケルは生殖能に影響を及ぼさなかった。Ambrose ら (1976) の試験及び 1 世代の予備試験 (SLI, 2000a) の NOAEL は、各々 50 mg Ni/kg/日、16.8 mg Ni/kg/日であった。しかし、Ambrose らの試験は実施時期が古く試験項目に限界があり、また SLI (2000a) は予備試験のため使用動物数 (8 匹/群) が少なく、NOAEL の信頼性に不確定要素を含む。最も信頼性のある硫酸ニッケルの経口投与による生殖・発生影響の NOAEL は、投与量設定に問題はあったが、最新の OECD テストガイドライン 416 に従った 2 世代生殖・発生毒性試験 (SLI, 2000b) で、胎児の死亡を指標とした最高投与量の 2.2 mg Ni/kg/日である。

塩化ニッケルに関しては 2 つの連続した妊娠期間を試験した経口による 1 世代生殖・発生毒性試験と経口による 2 世代生殖・発生毒性試験が存在する (RTI, 1988; Smith et al., 1993)。NOAEL は 2 世代生殖・発生毒性試験における F₁ の生存胎児数の減少を指標とした 250 mg Ni/L (31 mg Ni/kg/日相当) (RTI, 1988) である。また、LOAEL は第 2 回目の妊娠期における死亡胎児を持ったラット数、新生児の早期死亡数 (1 日及び 21 日まで) 等から総合判断し、生殖・発生毒性の LOAEL は 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/相当) とする (Smith et al., 1993)。吸入暴露では、酸化ニッケルの発生毒性試験 (Weischer et al., 1980) が実施されているが、発生毒性の中心的な評価指標に欠けており、吸入暴露におけるニッケル化合物の信頼性のある NOAEL は求められなかった。

表 7-6 ニッケル化合物の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌雄 30 匹/群	経口 (混餌) NiSO ₄ ・6H ₂ O	交配前 11 週間 交配期間： 7 日×3 クール (計 21 日)	0、250、5,00、1,000 Ni ppm (飼料中) (0、12.5、25、50 mg Ni/kg/日相当)	F ₀ 1,000 Ni ppm 雌雄：体重増加抑制 F _{1a} 250 Ni ppm 以上 死産児数わずかに増加 1,000 Ni ppm 離乳時の児体重増加抑制 F _{1b}	Ambrose et al., 1976

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				500 Ni ppm 以上 死産児数わずかに増加 1,000 Ni ppm 離乳時の児体重増加抑制 F ₂ 世代以降投与による影響なし 生殖・発生毒性 NOAEL: 1,000 Ni ppm (飼料中) (50 mg Ni/kg/日相当)	
ラット SD 雌雄 8 匹/群	経口 (強制) NiSO ₄ ・6H ₂ O	F ₀ 交配 2 週 間前から F ₁ 出生後 21 日目から	0、10、20、30、 50、75 mg/kg/日 (0、2.2、4.5、6.7、 11.2、16.8 mg Ni/kg/ 日)	2 世代生殖・発生毒性試験の予備試験 F ₀ 生存率、生長、剖検所見、受胎率に对照群と有意差なし	SLI, 2000a
ラット SD	経口 (強制) NiSO ₄ ・6H ₂ O		0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.22、 0.55、1.1、2.2 mg Ni/kg/日)	F ₀ の受胎率、発情周期、成熟度に 对照群と有意差なし 一般状態並びに肝臓、生殖器官、 その他の器官の病理組織学的検 査に投与による影響なし 10 mg/kg/日 F ₁ の生後 0 日までの着床後/周産 期死亡率高値 (統計的には有意 でない) 母体毒性 NOAEL: 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) 生殖毒性 NOAEL: 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日)	SLI, 2000b
ラット SD 雌雄 30 匹/群	経口 (飲水) NiCl ₂ ・6H ₂ O	交配開始 90 日前から F ₂ の離乳まで	0、50、250、500 mg Ni/L (0、7、31、52 mg Ni/kg/日相当)	F ₀ 500 mg Ni/L 雌雄：体重の有意な低値 雌：肝臓の絶対・相対重量の 有意な低値 F ₁ 500 mg Ni/L 生存胎児数の有意な低値 F _{2b} 50 mg Ni/L 短肋骨持つ胎児割合増加 (これ以上の濃度での発生なく、 用量依存性なし) 生殖毒性 NOAEL: 250 Ni ppm (31 mg Ni/kg/日相当) (F ₁ の生存胎児数の減 少を指標とした)	RTI, 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																				
ラット Long-Evans 雌 34 匹/群	経口 (飲水) NiCl ₂ ·6H ₂ O	交配開始 11 週間前から F ₁ の離乳ま で	0、10、50、250 Ni ppm (0、1.3、6.8、 31.6 mg Ni/kg/日相 当)	F ₀ 50 Ni ppm 以上 第 1 回の妊娠期 (G1) の体重増 加抑制 250 Ni ppm 交配前及び妊娠期の飲水量減少 授乳期の飲水量の増加 第 1 回の妊娠期 (G1) の体重低値 プロラクチンの減少 生殖能に関する指標 (交配率、受胎 率) に投与関連影響なし G2 における児死亡 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投 与 量 (ppm)</th> <th>死 亡 胎 児 を 持 っ た 動 物 数</th> <th>生 後 1 日 ま で の 全 死 亡 児 数</th> <th>生 後 21 日 ま で の 全 死 亡 児 数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>2 /23</td> <td>2</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>7 /22+</td> <td>11**</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>6 /24</td> <td>16*</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>250</td> <td>10 /25**</td> <td>22***</td> <td>69</td> </tr> </tbody> </table> <p>+: 0.05<p<0.10 *: 0.03<p<0.05 **: 0.01<p<0.03 ***: 0.001<p<0.01</p> <p>生殖・発生毒性 LOAEL: 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/日相 当)</p>	投 与 量 (ppm)	死 亡 胎 児 を 持 っ た 動 物 数	生 後 1 日 ま で の 全 死 亡 児 数	生 後 21 日 ま で の 全 死 亡 児 数	0	2 /23	2	22	10	7 /22+	11**	33	50	6 /24	16*	61	250	10 /25**	22***	69	Smith et al., 1993
投 与 量 (ppm)	死 亡 胎 児 を 持 っ た 動 物 数	生 後 1 日 ま で の 全 死 亡 児 数	生 後 21 日 ま で の 全 死 亡 児 数																						
0	2 /23	2	22																						
10	7 /22+	11**	33																						
50	6 /24	16*	61																						
250	10 /25**	22***	69																						
ラット Wistar 雌 10-13 匹/群	吸入暴露 NiO	妊娠 1-21 日 間	0、0.8、1.6、3.2 mg /m ³ (0.6、1.2、2.5 mg Ni/m ³)	F ₀ 0.8 mg /m ³ 以上 体重増加抑制 F ₁ 1.6 mg /m ³ 以上 体重低値 一般毒性 LOAEL 0.8 mg /m ³ (F ₀ の体重増加抑制) (0.6 mg Ni/kg/日相当) 生殖毒性 NOAEL: 0.8 mg /m ³ (F ₁ の体重低値) (0.6 mg Ni/kg/日相当) 生殖毒性 LOAEL: 1.6 mg/m ³ (F ₁ の体重低値) (1.2 mg Ni/kg/日相当)	Weischer et al., 1980																				

7.3.6 遺伝毒性

ニッケル化合物 (主に水溶性ニッケル化合物) の遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

in vitro

a. 突然変異

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) 及び大腸菌 (*E coli* WP2 *uvrA*/pKM 101) を用いた復帰突然変異試験で陰性であった報告がある

(Arlauskas et al., 1985)が、塩化ニッケルには、ネズミチフス菌 (TA1535)を用いた試験や V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陽性であったという報告もある (LaVelle and Witmer, 1981)。硫酸ニッケルは、酵母 (*S.cerevisiae* D7) を用いた復帰突然変異試験で、陰性と報告されている (Singh, 1984) が、塩化ニッケルは酵母 (*S. cerevisiae* DIS13) を用いた倍体孢子生成試験 (Sora et al., 1986) 及び酵母 (*S. cerevisiae* 19 haploid strain) を用いた成長阻害試験で陽性であった (Egilsson et al., 1979)。

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは酵母 (*S.cerevisiae* D7) の遺伝子変換試験では、陽性であった (Fukunaga et al., 1982; Singh, 1984)。

b. 染色体異常

硫酸ニッケルは、各種の細胞 (シリアンハムスター胎芽細胞、ラット肺上皮細胞、ヒト末梢血リンパ球) を用いた染色体異常試験で陽性 (Brooks and Benson, 1988; Larramendy et al., 1981) であり、塩化ニッケルは、マウス乳がん細胞 FM3A、チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性と報告されている (Djachenko, 1989; Lin et al., 1991; Morita et al., 1985; Nishimura and Umeda, 1979; Sen and Costa, 1985; Sen et al., 1987)。

硫酸ニッケルは、マウス乳がん細胞 FM3A、マウスマクロファージ細胞 P338D₁、CHO 細胞、チャイニーズハムスター Don 細胞、シリアンハムスター胎芽細胞、ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性 (Andersen, 1983; Deng and Qu, 1981; Katsifis et al., 1996; Larramendy et al., 1981; Nishimura and Umeda, 1979; Ohno et al., 1982; Wulf, 1980) であり、塩化ニッケルは、マウス乳がん細胞 FM3A、CHO 細胞、チャイニーズハムスター Don 細胞、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞)、ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で、陽性であった (Hartwig and Beyersmann, 1989; Newman et al., 1982; Nishimura and Umeda, 1979; Ohno et al., 1982; Sen and Costa, 1985)。

酸化ニッケルは、ニッケル精錬工場作業者のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性と報告されている (Waksvik and Boysen, 1982)。

二硫化三ニッケルは、ニッケル精錬工場作業者のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性と報告されている (Waksvik and Boysen, 1982)。

c. DNA 損傷

硫酸ニッケルは、ヒト気管支上皮細胞の DNA 合成阻害試験で陽性であった (Lechner et al., 1984)。しかしながら、ヒト 2 倍体線維芽 XP 細胞を用いた DNA 鎖切断試験 (Fornace, 1982)、ヒトの胃粘膜細胞のコメット試験 (DNA 損傷試験) (Pool-Zobel et al., 1994) では、陰性であった。

塩化ニッケルは、ヒトリンパ球のコメット試験 (DNA 損傷試験) で、陽性であった (Wozniak and Blasich, 2002)。大腸菌を用いた DNA 修復試験 (Chin et al., 1994) 及びヒト肺がん細胞を用いた DNA 修復試験 (Schwerdtle et al., 2002) で陽性であったが、枯草菌 (H17) を用いた Rec-assay では陰性であった (Kanematsu et al., 1980)。ラット肝臓上皮細胞 (T51B) を用いた DNA 合成阻害試験 (Swierenga and McLean, 1985) 及びラット肝臓細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試

験 (Swierenga et al., 1987)、CHO 細胞を用いた DNA 鎖切断試験 (Hamilton-Koch et al., 1986; Robinson and Costa, 1982) で陽性であったが、ヒト 2 倍体線維芽細胞を用いた DNA 鎖切断試験 (Hamilton-Koch et al., 1986) で陰性であった。

酸化ニッケルは、枯草菌 (H17) を用いた Rec-assay で、陰性であった (Kanematsu et al., 1980)。

d. その他

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陰性であった (Miura et al., 1989) が、シリアンハムスター胎児細胞を用いた形質転換試験では陽性と報告されている (Di Paolo and Casto, 1979; Kerckaert et al., 1996; Pienta et al., 1977; Zhang and Barrett, 1988)。また、ラウシャー白血病ウイルス感染ラットまたは Makoney マウス肉腫ウイルス感染ラットの胎児細胞を用いた形質転換試験では硫酸ニッケルにおいていずれも陽性であった (Traul et al., 1981; Wilson and Khoobyarian, 1982)。

酸化ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陰性であった (Miura et al., 1989) が、ハムスター細胞またはヒト包皮細胞を用いた形質転換試験では陽性であった (Conway and Costa, 1989)。

二硫化三ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用い、形質転換試験で陽性であった (Miura et al., 1989)。

in vivo

a. 突然変異

硫酸ニッケルは、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で、陽性であった (Rodrigues-Armaiz and Ramos, 1986)。

塩化ニッケルは、ショウジョウバエの翅毛スポット変異を終点とした試験では、弱陽性であったが、眼色スポット変異による体細胞の遺伝子突然変異試験では、陰性であった (Ogawa et al., 1994; Rasmuson, 1985)。

b. 染色体異常

硫酸ニッケルは、マウスへの腹腔内、経口投与による骨髄の小核試験で、それぞれ陰性 (Morita et al., 1997) と陽性 (Sobti and Gill, 1989) (ATSDR, 2003 での、この試験結果の解釈は擬陽性) の報告がある。また、ラットへの経口投与による骨髄の小核試験及びラットへの腹腔内投与による染色体異常試験では、陰性であった (Covance, 2003; Mathur et al., 1978)。塩化ニッケルは、マウスまたはハムスターへの腹腔内投与による骨髄の染色体異常試験で、陽性であった (Chorvatovicova, 1983; Dhir et al., 1991)。また、マウスへの腹腔内投与による骨髄の小核試験で、陰性 (Deknudt and Leonard, 1982; Morita et al., 1997) と陽性 (Dhir et al., 1991) の両方の結果が報告されている。

c. DNA 損傷

硫酸ニッケルは、マウスへの腹腔内投与による DNA 合成阻害試験で、肝臓上皮細胞においては陽性であったが、腎臓上皮細胞においては陰性であった (Amalcher and Rudolf, 1981)。マウ

ス及びラットの吸入暴露によるコメット試験 (DNA 損傷試験) で DNA 切断が有意に発生し、陽性であった (Benson et al., 2002)。

塩化ニッケルにおいては、マウス白血球のコメット試験(DNA 損傷試験)で陽性であった (Danadevi et al., 2004)。部分肝臓切除ラットへの筋肉内注射投与による DNA 合成抑制試験で陽性 (Hui and Sunderman, 1980)、ラットへの皮下注射による DNA 鎖切断試験でも陽性であった (Stinson et al., 1992)。

以上、ニッケル化合物の遺伝毒性については、主に水溶性ニッケル化合物の硫酸ニッケル及び塩化ニッケルについての多くの試験データが報告されている。細菌を用いた復帰突然変異試験では多くの場合陰性である。水溶性ニッケル化合物は *in vitro* において各種の細胞 (マウス乳がん細胞 FM3A、CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球等を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性と報告されている。*in vivo* における小核試験では陰性と陽性の結果が報告されている。コメット試験では硫酸ニッケルがラットの吸入暴露試験で、塩化ニッケルはマウスの経口投与試験で陽性の結果が報告されている。さらに、DNA 損傷及び DNA 合成阻害試験では、*in vitro*、*in vivo* 試験ともに多くの陽性結果が得られている。

水不溶性ニッケル化合物の遺伝毒性は、酸化ニッケルでは、枯草菌 (H17) を用いた Rec-assay で、陰性であった。マウス胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陰性であったが、ハムスター細胞またはヒト包皮細胞を用いた形質転換試験では陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性であった。

二硫化三ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用い、形質転換巣形成を終点とした形質転換試験で陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性の報告がある。これらの結果を総合すると、ニッケル化合物は遺伝毒性を有するものと考えられる。

表 7-7 ニッケル化合物の遺伝毒性試験結果

試験系	化合物名	使用細胞・動物種	結果	文献
<i>in vitro</i>	硫酸ニッケル	ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) 大腸菌(<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM 101)	—	Arlauskas et al., 1985
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D7)	—	Singh, 1984
	塩化ニッケル	ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) 大腸菌(<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM 101)	—	Arlauskas et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA1535	+	LaVelle & Witmer, 1981
遺伝子突然変異試験	塩化ニッケル	V79細胞	+	Hartwing & Beyersmann, 1989
倍体胞子生成試験	塩化ニッケル	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> DIS13)	+	Sora et al., 1986

試験系	化合物名	使用細胞・動物種	結果	文献	
成長阻害試験	塩化ニッケル	酵母 (<i>S.cerevisiae</i> 19 haploid strains)	+	Egilsson et al., 1979	
	遺伝子変換	硫酸ニッケル	酵母 (<i>S.cerevisiae</i> D7)	+	Singh, 1984
		塩化ニッケル	酵母 (<i>S.cerevisiae</i> D7)	+	Fukunaga et al., 1982
	染色体異常試験	硫酸ニッケル	シリアンハムスター胎芽細胞	+	Larramendy et al., 1981
			ラット肺上皮細胞	+	Brooks & Benson, 1988
			ヒト末梢血リンパ球	+	Larramendy et al., 1981
		塩化ニッケル	マウス乳がん細胞 FM3A	+	Nishimura & Umeda, 1979
			マウス乳がん細胞 FM3A	+	Morita et al., 1985
			CHO細胞	+	Sen & Costa., 1985
			CHO細胞	+	Sen et al., 1987
			CHO細胞	+	Lin et al., 1991
			ヒト末梢血リンパ球	+	Djachenko, 1989
		酸化ニッケル	ヒト末梢血リンパ球	+	Waksvik & Boysen, 1982
	二硫化三ニッケル	ヒト末梢血リンパ球	+	Waksvik & Boysen, 1982	
	姉妹染色分体交換試験	硫酸ニッケル	マウス乳がん細胞 FM3A	+	Nishimura & Umeda, 1979
マウスマクロファージ細胞P338D1			+	Andersen, 1983	
CHO細胞			+	Deng & Qu, 1981	
チャイニーズハムスターDon細胞			+	Ohno et al., 1982	
シリアンハムスター胎芽細胞			+	Larramendy et al., 1981	
ヒト末梢血リンパ球			+	Andersen, 1983	
ヒト末梢血リンパ球			+	Katsifis et al., 1996	
ヒト末梢血リンパ球			+	Wulf, 1980	
塩化ニッケル		マウス乳がん細胞 FM3A	+	Nishimura & Umeda, 1979	
		CHO細胞	+	Sen & Costa, 1985	
		チャイニーズハムスターDon細胞	+	Ohno et al., 1982	
		ヒト末梢血リンパ球	+	Newman et al., 1982	
酸化ニッケル		ヒト末梢血リンパ球	-	Waksvik & Boysen, 1982	
二硫化三ニッケル		ヒト末梢血リンパ球	-	Waksvik & Boysen, 1982	
DNA合成阻害試験		硫酸ニッケル	ヒト気管支上皮細胞	+	Lechner et al., 1984
	塩化ニッケル	ラット肝臓上皮細胞 (T51)	+	Swierenga & McLean, 1985	
DNA損傷試験 (コメット試験)	硫酸ニッケル	ヒト胃粘膜細胞	-	Pool-Zobel et al., 1994	
	塩化ニッケル	ヒトリンパ球	+	Wozniak & Blossich, 2002	
DNA修復試験	塩化ニッケル	大腸菌 (DNA replication)	+	Chin et al., 1994	
		ヒト肺がん細胞 (A549)	+	Schwerdtle et al., 2002	

試験系	化合物名	使用細胞・動物種	結果	文献	
		枯草菌 (H17, M45) (Rec-assay)	—	Kanematsu et al., 1980	
		酸化ニッケル	枯草菌 (H17, M45) (Rec-assay)	—	Kanematsu et al., 1980
	不定期DNA合成 (UDS) 試験	塩化ニッケル	ラット肝臓上皮細胞 (T51)	+	Swierenga & McLean, 1985
		DNA鎖切断試験	硫酸ニッケル	ヒト線維芽細胞	—
	塩化ニッケル		CHO 細胞	+	Robinson & Costa, 1982, Hamilton-Koch et al., 1986
			ヒト線維芽細胞	—	Hamilton-Koch et al., 1986
	形質転換試験	硫酸ニッケル	マウス胎児線維芽細胞	—	Miura et al., 1989
			ラウシャー白血病ウイルス感染ラット胎児細胞	+	Traul et al., 1981
			Malonyマウス肉腫ウイルス感染ラット腎臓細胞	+	Wilson & Khoobyarian, 1982
			シリアンハムスター胎児細胞	+	Di Paolo & Casto, 1979; Kerckaert et al., 1996; Pienta et al., 1977; Zhang & Barrett, 1988;
		塩化ニッケル	シリアンハムスター胎児細胞	+	Zhang & Barrett, 1988
			マウス胎児線維芽細胞	—	Miura et al., 1989
		酸化ニッケル	マウス胎児線維芽細胞	—	Miura et al., 1989
			ハムスター細胞 またはヒト包皮細胞	+	Conway & Costa, 1989
二硫化三ニッケル		マウス胎児線維芽細胞	+	Miura et al., 1989	
<i>in vivo</i>		遺伝子突然変異	塩化ニッケル	ショウジョウバエ	ウイングスポット:(+) 眼色スポット:—
	伴性劣性致死試験	硫酸ニッケル	ショウジョウバエ	+	Rodriguez-Arnaiz & Ramos, 1986
	染色体異常試験	硫酸ニッケル	ラット骨髄細胞 腹腔内投与	—	Mathur et al., 1978
		塩化ニッケル	マウス骨髄細胞 腹腔内投与	+	Dhir et al., 1991; Mohanty, 1987
			ハムスター骨髄細胞 腹腔内投与	+	Chorvatovicova, 1983
	小核試験	硫酸ニッケル	マウス骨髄細胞 腹腔内投与	—	Morita et al., 1997
			ラット骨髄細胞 経口投与	—	Covance, 2003

試験系	化合物名	使用細胞・動物種	結果	文献	
		マウス骨髄細胞 腹腔内投与	+	Sobti & Gill, 1989	
		塩化ニッケル	マウス 腹腔内投与	+	Dhir et al., 1991
			マウス 腹腔内投与	-	Deknudt & Leonard, 1982 ; Morita et al., 1997
	DNA合成阻害試験	硫酸ニッケル	マウス 経口投与	肝臓上皮細胞：+ 腎臓上皮細胞：-	Amlacher & Rudolf, 1981
		塩化ニッケル	部分肝臓切除ラット 筋肉内注射	+	Hui & Sunderman, 1980
	DNA損傷試験 (コメット試験)	硫酸ニッケル	マウス及びラット 吸入暴露	+	Benson et al., 2002
		塩化ニッケル	マウス白血球 経口投与	+	Danadevi et al., 2004
	DNA鎖切断試験	塩化ニッケル	ラット肝臓 皮下注射	+	Stinson et al., 1992

＋：陽性、－：陰性、(+)：弱陽性

CHO細胞：チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO細胞)

V79細胞：チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79細胞)

7.3.7 発がん性

ニッケル化合物の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

(1) 硫酸ニッケル

雌雄 Wistar ラットに硫酸ニッケル 0、100、1,000、2,500 ppm (飼料中濃度) を 2 年間経口摂餌投与した試験で、投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった (Ambrose et al., 1976)。

雌雄 F344 ラットに硫酸ニッケル六水和物の 0、10、30、50 mg/kg/日 (0、2.2、6.7、11 mg Ni/kg/日) それぞれを経口 (水溶液の強制経口) で 5 日/週、104 週間投与した試験 (OECD テストガイドライン 451 準拠) で、10 mg/kg/日以上投与群の雌の尾にケラトアカントーマ (角化棘細胞腫) が有意にみられた。しかしながら、用量依存性は無く、中及び高用量では対照群と有意差はなかった。下垂体前葉部腺腫 (この系統のラットに多くみられる腫瘍) が雌にみられたが対照群と統計的有意差はなく用量依存性もなかった。雄の皮膚に扁平上皮乳頭腫の発生が有意にみられたがこれも用量依存性はみられなかった。本試験の結論として、硫酸ニッケルの F344 ラットへの強制経口投与は、腫瘍の用量依存的な増加はもたらさなかったとしている (CRL, 2005)。

雌雄イヌ (ビーグル)に硫酸ニッケルの 0、100、1,000、2,500 ppm (飼料中濃度) を 2 年間経口摂餌投与した試験で、投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった (Ambrose et al., 1976)。

雌雄 B6C3F₁ マウスに硫酸ニッケル 0、0.25、0.5、1.0 mg/m³ (0、0.06、0.11、0.22 mg Ni/m³) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入暴露した試験で、暴露に関連する腫瘍の発生はみられなかった (U.S.NTP, 1996a)。雌雄 F344 ラットに硫酸ニッケルの 0、0.12、0.25、0.5 mg/m³ (0、0.03、

0.06、0.11 mg Ni/m³)を6時間/日、5日/週、2年間吸入暴露した試験で、暴露に関連する腫瘍の発生はみられなかった (U.S. NTP, 1996a)。

雄 Wistar ラットに硫酸ニッケル 0.26 mg を1日おきに15回 (1か月間) 筋肉内に注射し (陽性対照群: 二硫化三ニッケル、陰性対照群: 硫酸ナトリウム)、2年間観察した試験で、硫酸ニッケル及び硫酸ナトリウムいずれについても注射部位を含め、腫瘍の発生はみられなかった。陽性対照群の二硫化三ニッケルは注射部位に肉腫の発生がみられた (16/20匹) (Kasprzak et al., 1983)。

(2) 塩化ニッケル

雄 F344 ラットにイニシエーターとして 500 ppm の *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミンを2週間事前飲水投与した後、塩化ニッケルの 600 ppm 水溶液 (10.2 mg Ni/kg/日相当) を25週間飲水投与したプロモーター試験で、生存率、最終体重、及び腎臓の絶対・相対重量に対照群と有意差はなかった。イニシエーターと塩化ニッケル双方を投与された群の腎臓細胞腫瘍の発生率 (8/15匹) はイニシエーターのみ投与の対照群 (2/15匹) または塩化ニッケルのみ投与の対照群 (0/15匹) に比べ有意に高かった。肝臓においては、腫瘍性結節と肝細胞がんが *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミン投与のすべてのラットに検出された。著者らはこの試験では塩化ニッケルは、腎臓発がんのプロモーターであると結論している (Kurokawa et al., 1985)。

雌 Wistar ラットに塩化ニッケルの 1mg Ni を週2回の頻度で、50回腹腔内投与し、132週間観察した試験で、腹部腫瘍が32匹中4匹 ($p < 0.05$ で有意、1匹は腹膜中皮腫、3匹は肉腫) にみられた (Pott et al., 1989, 1992)。

NIH 黒色ラットに塩化ニッケルの 7 mg (羊脂肪ペレット中) を3回 (投与間隔不明) 筋肉内注射し、18か月間観察した試験で、注射部位に腫瘍は発生しなかった (Payne, 1964)。

(3) 酸化ニッケル

雌雄 B6C3F₁ マウス (雄: 76~79匹/群、雌: 74~76匹/群) に酸化ニッケル (グリーン酸化ニッケル、平均空気動学的粒径 2.4~2.5 μm、純度 99%以上) の 0、1.25、2.5、5 mg/m³ (0、1、2、4 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で2年間吸入暴露した試験で、生存率は対照群と有意差がなかった。2年間吸入暴露後の剖検で、雄では最高投与量まで腫瘍の発生はみられなかった。雌は肺/気管支の腺腫または腺がん (合算頻度) の増加がみられた。U.S. NTPはこの結果を、酸化ニッケルは、雄マウスでは発がん性の証拠はなく、雌マウスでは各投与濃度で肺/気管支の腺腫または腺がんの増加がみられるが、用量依存性はないため発がん性の証拠は、十分とはいえない (equivocal) としている (U.S. NTP, 1996b)。

雌雄 F344/N ラットに酸化ニッケル (グリーン酸化ニッケル、平均空気動学的粒径 2.2 μm、純度 99%以上) の 0、0.6、1.25、2.5 mg/m³ (0、0.5、1.0、2.0 mg Ni/m³) を6時間/日、5日/週の頻度で2年間吸入暴露した試験で、生存率は対照群と有意差はなかった。2年間吸入暴露後の剖検で、雄では、肺/細気管支の腺腫または腺がんまたは扁平上皮がん (合算頻度)、雌では、肺/細気管支の腺腫または腺がんの合算頻度の増加がみられ、用量依存性があった。また副腎髄質に褐色細胞腫 (雄: 良性または悪性、雌: 良性) の発生がみられたが対照群との有意差はみられなかった。U.S. NTPは、肺/細気管支の腺腫または腺がんまたは扁平上皮がん発生の結果から、

酸化ニッケルは F344 ラットに発がん性の証拠ありとしている (U.S. NTP, 1996b)。

Wistar ラットに酸化ニッケル (純度 99.99%) の 0、5、15 mg (Ni として) を 0.3 mL の生理食塩水に懸濁させ、週 1 回、10 週間気管内投与し、124 週間観察した試験で、5 mg 投与群で 10/37 匹、15 mg 投与群で 12/38 匹に肺腫瘍が発生した。これらの腫瘍発生例のうち、16 例の扁平上皮がん、4 例の腺がん、及び 2 例の複数がん (扁平上皮がん、腺がん) であった。対照群 (生理食塩水投与群) に腫瘍の発生はみられなかった (Pott et al., 1987)。

雄シリアンハムスターに酸化ニッケル (ブラック酸化ニッケル、平均粒径 $0.3 \mu\text{m}$) 0、53.2 mg/m^3 (42 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$) を 7 時間/日、5 日/週、一生涯吸入暴露した試験では、この他に酸化ニッケルとタバコ煙の併用暴露群、対照群として、タバコ煙と擬似ダスト併用暴露群及び擬似タバコ煙と擬似ダスト併用暴露群 (各暴露群とも雄 51 匹) を設定した。酸化ニッケル暴露群に肺の硬化を伴ったじん肺は起ったが寿命の短縮はなく、また、肺腫瘍の有意な増加もなかった。また、タバコの煙併用暴露に関しても呼吸気道の腫瘍の有意な増加はなく、酸化ニッケルと煙併用暴露に関しても、共発がん性と解釈できる影響はみられなかった (Wehner et al., 1975,1979)。

雄 Wistar ラット (生後 3 か月、32 匹/群) に酸化ニッケルの 10 mg を 0.4 mL の生理食塩水に懸濁させ胸膜内に単回注入投与した (陽性対照として、クロシドライト (青石綿) の 10 mg を 0.4 mL の生理食塩水中懸濁、陰性対照として 0.4 mL の生理食塩水) 試験で、30 か月後、酸化ニッケル投与群の 31/32 例に投与部位に腫瘍 (大部分は横紋筋肉腫) が発生した。平均生存期間は 224 日であった。陽性対照としたクロシドライト投与群は、9/32 匹に局所腫瘍の発生がみられた。陰性対照の生理食塩水投与群には局所的腫瘍の発生はみられなかった (Skaug et al., 1985)。

雄 F344 ラット (12 か月齢、1 群 15 匹) に 14 mg の酸化ニッケル (ブンゼナイト、直径 $2 \mu\text{m}$ 以下) をグリセロールの 1.1% 水溶液 0.3 mL に懸濁させ、右大腿筋に単回筋肉内投与し、104 週間観察した試験で、14 匹に投与部位の局所肉腫 (大部分は横紋筋肉腫) が発生した。腫瘍の平均潜伏期間は 49 週で、ラットの平均生存期間は 58 週であった。転移は 4/14 にみられた。溶媒投与の対照群には、腫瘍の発生は見られなかった。溶媒対照群は試験の終了 (104 週) で 25/40 生存していた (Sunderman and McCully, 1983)。

(4) 二硫化三ニッケル

雌雄 B6C3F₁ マウスに二硫化三ニッケル (平均空気動学的粒径: $2.0\sim 2.2 \mu\text{m}$ 、純度 97%以上) 0、0.6、1.2 mg/m^3 (0、0.44、0.88 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間吸入暴露した試験で、生存率は対照群と有意差がなかった。2 年間吸入暴露後の剖検で、雌雄とも最高投与量まで腫瘍の発生はみられなかった。U.S. NTP はこの結果、二硫化三ニッケルは、B6C3F₁ マウスには、発がん性の証拠はないとしている (U.S. NTP, 1996c)。

雌雄 F344/N ラットに二硫化三ニッケル (平均空気動学的粒径: $2\sim 2.2 \mu\text{m}$ 、純度 97%以上) 0、0.15、1.0 mg/m^3 (0、0.11、0.73 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間吸入暴露した試験で、生存率は対照群と有意差はなかった。2 年間吸入暴露後の剖検で、雄では、肺/細気管支の腺腫または腺がん、雌では、肺/細気管支の腺腫または腺がんまたは扁平上皮がんがみられ、用量依存性があった。また副腎髄質に褐色細胞腫 (雄: 良性または悪性、雌: 良性) の発生がみられた。このため、U.S. NTP は、二硫化三ニッケルは F344 ラットに発がん性の証拠ありとした (U.S. NTP, 1996 c)。

雌 Wistar ラット (11 週齢、40、47、45、40 匹/群) に二硫化三ニッケル 0、0.063、0.125、0.25 mg/匹を生理食塩水 0.3 mL に懸濁させ 1 回/週、15 週間気管内投与した試験で、120 週における生存率は 50%であった。試験終了時 (132 週) における暴露群の肺腫瘍の発生は、それぞれ、7/47、13/45、12/40 であった。その内訳は、腺がん 12 例、扁平上皮細胞がん 15 例、複合型 5 例であった。対照群には、肺の腫瘍は発生していない (Pott et al., 1987)。

雌雄 DBA/2 マウス (2~3 週齢、雄 4 匹、雌 6 匹) 及び雌雄 C57B/6 マウス (2~3 週齢、雌雄各 5 匹) に二硫化三ニッケル 2.5 mg を 0.1~0.5 mL のペニシリン G プロカイン溶液に懸濁させ片方の大腿筋肉内に単回注射した試験で、DBA/2 マウスでは 6/10 例に、C57B/6 マウスでは 5/10 例に平均 13~14 か月後、局所肉腫がみられた。各系統ともペニシリン G プロカイン溶液注射の対照群には肉腫の発生はみられなかった (Sunderman, 1983)。

雄 F344 ラット (約 2 か月齢、投与群各 30 匹/群、対照群 60 匹) に二硫化三ニッケルの 0、0.6、1.2、2.5、5 mg を単回筋肉内投与した試験で、局所肉腫が発生し、用量依存性を示した (Sunderman and Maenza, 1976)。

雌雄 Fischer ラット (10~14 週齢、雌雄各 63 匹) 及び雌雄 Hooded ラット (10~14 週齢、雌雄各 20 匹) に二硫化三ニッケル 10 mg (ペニシリン G プロカイン溶液) を筋肉内注射した試験で、Fischer ラットの 59 匹、Hooded ラットの 11 匹に投与部位に腫瘍の発生がみられた。腫瘍の発生がみられたラットは腫瘍発見 30 日後に剖検を行った。その結果、Fischer ラットと Hooded ラットそれぞれに 25.4%と 81.8%の転移があった。その転移は、前者において、肺、リンパ節、副腎で観察され、後者においてはこの 3 つの部所以外にさらに心臓、胸膜、肝臓にも観察された。一方、原発性腫瘍の 67% (両動物種を合わせたデータで個々の種別のデータは未掲載) は、横紋筋肉腫であった (Yamashiro et al., 1980)。

雄 F344 ラットに二硫化三ニッケル 0、0.6、1.2、2.5、5、10 mg を単回腎臓内注入投与した試験で、対照群及び 2.5 mg 投与以下の群では腫瘍の発生はみられなかったが、5 mg 投与群では 5/18 匹、10 mg 投与群では 18/24 例の腎臓腫瘍の発生があり、用量依存性がみられた。腎臓腫瘍のすべては悪性腫瘍であった。著者らはこの原発性腫瘍が上皮性のものか間葉性のものかは特定していない (Sunderman et al., 1979)。

雄 LVG/LAK ゴールデンハムスターの頬粘膜子袋に二硫化三ニッケル 0、5、10 mg を 0.1 mL のグリセロールに懸濁し、3 回/週、36 週間 (累積投与量で 540 または 1,080 mg Ni₃S₂) 投与し、19 か月間以上観察した。陰性対照にはグリセロール 0.1 mL、陽性対照にはジメチルベンズ[a]アントラセン 1 mg/0.1 ml グリセロールを使用した。二硫化三ニッケル投与群及び陰性対照群には、頬、口腔、腸管に腫瘍の発生はみられなかった。陽性対照投与群は、すべての動物の頬粘膜子袋に扁平上皮がんがみられた (Sunderman, 1983)。

以上、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの発がん性試験は経口、吸入、筋肉内投与等、種々の投与経路で実施されている。最近実施された吸入試験結果からニッケル化合物の発がん性は動物種及び化合物種で反応に違いがみられる。

硫酸ニッケルは、経口投与でラット、イヌに、吸入暴露でマウス、ラットに、筋肉内投与でラットに、いずれも投与に関連する腫瘍の発生はみられていない。塩化ニッケルは筋肉内注射では腫瘍の発生はみられなかったが、腹腔内投与では、腹部に腫瘍がみられている。また、塩化

ニッケルのプロモーター試験では、塩化ニッケルは腎臓発がんのプロモーターであるという試験結果がある。酸化ニッケルの吸入暴露試験では、雄マウスに対しては、発がん性の証拠はなく、雌マウスに対しても発がん性の証拠十分ありとはいえない結果となっている。一方ラットに対しては発がん性の証拠ありとされている。また筋肉内投与でも、酸化ニッケルは局所腫瘍の発生がみられている。二硫化三ニッケルは、吸入暴露、気管内投与、筋肉内投与でマウス、ラットに腫瘍の発生がみられている。

ニッケル化合物の国際機関での発がん性評価を表 7-10 に示す。IARC は、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物質）に分類している。

表 7-9 ニッケル化合物の発がん性試験結果

動物種等	投与方法	化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌雄 25 匹/群	混餌	硫酸ニッケル	2 年間	0、100、1,000、 2,500 ppm (飼 料中)	投与に関連する腫瘍の発生 なし	Ambrose et al., 1976
ラット F344 雌雄 60 匹/群	強制経 口投与	硫酸ニッケル・ 6H ₂ O	5 日/週 104 週(2 年 間)	0、10、30、 50 mg/kg/ 日 (0、2.2、6.7、 11 mg Ni/kg/ 日)	雌尾のケラトアkantoma (角化棘細胞腫) 0: 0/60、10: 9/59、30: 4/60、 50: 3/60 用量依存性は無く、中及び 高用量では対照群と有意 差はなし 雌下垂体前葉部腺腫 0: 16/60、10: 26/60、 30: 22/59、50: 10/58 対照群と統計的有意差な し、用量依存性なし 雄皮膚の扁平上皮乳頭腫 0: 0/60、10: 5/60、30: 2/60、 50: 4/58 用量依存性なし 腫瘍の用量依存的な増加な し	CRL, 2005
イヌ ビーグル 雌雄 3 匹/群	混餌	硫酸ニッケル	2 年間	0、100、1,000、 2,500 ppm (飼 料中)	投与に関連する腫瘍の発生 なし	Ambrose et al., 1976
マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群	吸入	硫酸ニッケル	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、0.25、0.5、 1.0 mg/ m ³ (0、0.06、0.11、 0.22 mg Ni/m ³)	暴露に関連する腫瘍の発生 なし	U.S. NTP, 1996a
ラット F344 雌雄 雌: 63-65 匹/群 雄: 63-64 匹/群	吸入	硫酸ニッケル	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、0.12、0.25、 0.5 mg/ m ³ (0、0.03、0.06、 0.11 mg Ni/m ³)	暴露に関連する腫瘍の発生 なし	U.S. NTP, 1996a

動物種等	投与方法	化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄 20 匹	筋肉内 注射	硫酸ニッ ケル	1 日おき 15 回投与 2 年観察	0.26 mg	注射部位を含め、腫瘍の発生 なし	Kasprzak et al., 1983
ラット Wistar 雄 20 匹	筋肉内 注射	二硫化ニ ッケル (陽性対 照)	1 日おき 15 回投与 2 年観察	0.26 mg	注射部位に肉腫の発生 (16/20)	Kasprzak et al., 1983
ラット F344 雄 15 匹/群	飲水投 与	塩化ニッ ケル	25 週間	イニシエー ターとして N-エチル-N- ヒドロキシ エチルニト ロソアミン の 500 ppm 溶 液を 2 週間事 前投与 600 ppm 水溶 液 (10.2 mg Ni/kg/ 日 相 当)	生存率、最終体重、腎臓の絶 対・相対重量に对照群と有意 差なし 腎臓細胞腫瘍の発生率：イニ シエーターと塩化ニッケル を投与された群：8/15 イニシエーターのみ投与の対 照群：2/15 塩化ニッケルのみ投与の対 照群：0/15 肝臓においては、腫瘍性結節 と肝細胞がんが N-エチル-N- ヒドロキシエチルニトロソ アミン投与のすべてのラッ トに検出 イニシエーターと塩化ニッ ケルの投与群は各単独投与 の对照群に比べ腎臓細胞腫 瘍の発生が有意に高く、塩化 ニッケルは腎臓発がんのプロ モーターと報告	Kurokawa et al., 1985
ラット Wistar 雌 32 匹	腹腔内 投与	塩化ニッ ケル	2 回/週の 頻度 50 回 投与 132 週観察	1 mg Ni/回	腹部腫瘍が 32 匹中 4 匹に発 生(腹膜中皮腫：1、肉腫：3)	Pott et al., 1989, 1992
ラット NIH 黒色 35 匹	筋肉内 注射	塩化ニッ ケル	3 回注射 18 か月観 察	7 mg (羊脂肪 ペレット中)/ 回	注射部位に腫瘍の発生なし	Payne, 1964
マウス B6C3F ₁ 雌雄 74-79 匹/ 群	吸入暴 露	酸化ニッ ケル (平 均空気動 力学的粒 径 <u>2.4</u> ~ <u>2.5</u> μ m)	2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、1.25、2.5、 5 mg/m ³ (0、 1、2、4 mg Ni/m ³)	生存率对照群と有意差なし 雄：最高投与量まで腫瘍の発 生なし 雌：各投与濃度で肺/気管支の 腺腫またはがん腫の増加 (6/64、15/66、12/63、8/64) 用量依存性なし U.S. NTP 判断： 酸化ニッケルの発がん性 は B6C3F ₁ マウスの雄では なし、雌では equivocal	U.S. NTP, 1996b

動物種等	投与方法	化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344/N 雌雄 65 匹/群	吸入暴 露	酸化ニッ ケル (平 均空気動 力学的粒 径 <u>2.2</u> μ m)	2 年間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.62、1.25、 2.5 mg/m ³ (0、 0.5、1.0、2.0 mg Ni/m ³)	雄: 肺/細気管支の腺腫または がんまたは扁平上皮がん (総合) (1/54、1/53、6/53、 4/52)、用量依存性あり 雌: 肺/細気管支の腺腫または がん (1/53、0/53、6/53、 5/54)、用量依存性あり 副腎髄質に良性または悪性 の褐色細胞腫の発生 雄: 良性または悪性 (総合) 27/54、24/52、27/53、35/52 雌: 良性 4/51、7/52、6/53、 18/53 U.S. NTP 判断: 酸化ニッケルは F344 ラッ トに発がん性の証拠あり	U.S. NTP, 1996b
ラット Wistar	気管内 投与	酸化ニッ ケル	10 週間 1 回/週 124 週間観 察	0、5、15 mg Ni を生理食塩 水 0.3 mL に 懸濁	5 mg Ni 10/37 に肺腫瘍発生 15 mg Ni 12/38 に肺腫瘍発生 腫瘍内訳 扁平上皮がん: 16 腺がん: 4 扁平上皮がん+腺がん: 2	Pott et al., 1987
シリアン ハムスタ ー 雄 51 匹/群	吸入暴 露	酸化ニッ ケル (平 均空気動 力学的粒 径 0.3 μ m)	一生涯 7 時間/日 5 日/週	0、53.2 mg/m ³ (0、42 mg Ni/m ³)	肺の硬化を伴ったじん肺の 発生 寿命の短縮及び肺腫瘍の有 意な増加なし	Wehner et al., 1975,1979
ラット 雄 Wistar 生後 3 か 月 32 匹/群	胸膜内 注入	酸化ニッ ケル	単回	10 mg を 0.4 mL 生理食塩 水に懸濁	30 か月後の剖検 31/32 に投与部位に腫瘍発 生 (大部分は横紋筋肉腫)	Skaug et al., 1985
ラット F344 雄 12 か月齢 投与群: 15 匹 対照群: 40 匹	太 腿 筋 肉 内 注 射	酸化ニッ ケル 粒径 2 μ m 以下	単回 104 週観察	14 mg をグリ セロール 1.1%溶液 0.3 mL に懸濁	14/15 に投与部位に局所肉腫 (大部分は横紋筋肉腫)、転移 4/14 腫瘍の平均潜伏期は 49 週 ラット平均生存期間は 58 週 溶媒対照群生存数: 25/40	Sunderman & McCully, 1983
マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群	吸入暴 露	二硫化三 ニッケル 平均空気 動力学的 粒径 <u>2.2</u> μ m)	2 年 間 (105 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.6、1.2 mg/m ³ (0、 0.44、0.88 mg Ni/m ³)	生存率: 各濃度とも対象と有 意差なし 雌雄とも最高投与量まで腫 瘍の発生はみられなかった U.S.NTP 判断 二硫化三ニッケルは B6C3F ₁ マウスに発がん性 の証拠なし	U.S. NTP, 1996c

動物種等	投与方法	化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344/N 雌雄 63 匹/群	吸入暴 露	二硫化三 ニッケル (粒 径 2.0-2.2 μ m)	2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	0、0.15、1.0 mg/m ³ (0、 0.11、0.73 mg Ni/m ³)	雌： 肺/細気管支の腺腫または がんまたは扁平上皮がん (総合) (2/53、6/53、9/53) が みられ、用量依存性 副腎髄質に良性の褐色細 胞腫 (2/53、7/53、36/53) の 発生 雄： 肺/細気管支の腺腫または 腺がん、(合算頻度) (0/53、 6/53、11/53) 副腎髄質に良性または悪 性の褐色細胞腫 (良性また は悪性 (総合) 14/53、 30/52、42/53) U.S.NTP 判断 二硫化三ニッケルは F344 ラットに発がん性の証拠 あり	U.S. NTP, 1996c
ラット Wistar 雌 11 週齢 40-47 匹/ 群	気 管 内 投 与	二硫化三 ニッケル	15 週間 1 回/週 投 与 132 週まで 観察	0、0.063、 0.125、0.25 mg/匹を生理 食 塩 水 0.3 mL に懸濁	120 週における暴露群生存率 50% 肺腫瘍の発生 (132 週) 0 (mg/匹) : 0 0.063 : 7/47 0.125 : 13/45 0.25 : 12/40 腫瘍の内訳: 腺がん (12)、扁 平上皮細胞がん (15)、両者複 合型 (5)	Pott et al., 1987
マウス DBA/2 雌雄 2-3 週齢 雄: 4 匹 雌: 6 匹	太 腿 筋 肉 内 注 射	二硫化三 ニッケル	単回注射	2.5 mg を 0.1-0.5 mL の ペニシリン G プロカイン 溶液に懸濁	平均 13-14 か月後に 6/10 に局 所肉腫発生	Sunderman, 1983
マウス C57B/6 雌雄 2-3 週齢 雄: 5 匹 雌: 5 匹	太 腿 筋 肉 内 注 射	二硫化三 ニッケル	単回注射	2.5 mg を 0.1-0.5 mL の ペニシリン G プロカイン 溶液に懸濁	平均 13-14 か月後に 5/10 に局 所肉腫発生	Sunderman, 1983
ラット F344 雄 約 8 週齢 各 30 匹	筋 肉 内 投 与	二硫化三 ニッケル	単回注射	0、0.6、1.2、 2.5、5 mg/匹	局所肉腫が発生 (0/60、7/30、 23/30、28/30、29/30) し、用 量依存性を示した	Sunderman and Maenza, 1976
ラット Fischer 10-14 週 齢 雌雄 各 63 匹	筋 肉 内 注 射	二硫化三 ニッケル	単回注射	10 mg (ペニ シリン G プ ロカイン溶 液)	59 匹に投与部位に腫瘍が発 生、腫瘍を持ったラットの 25.4%は転移、その部位は肺、 リンパ節、副腎 原発性腫瘍の 67%は横紋筋 肉種	Yamashiro et al., 1980

動物種等	投与方法	化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Hooded 雌雄 10-14 週 齢 各 20 匹	筋肉内 注射	二硫化三 ニッケル	単回注射	10 mg (ペニ シリン G プ ロカイン溶 液)	11 匹に投与部位に腫瘍が発 生、腫瘍を持ったラットの 81.8%は転移、その部位は肺、 リンパ節、心臓、胸膜、副腎、 肝臓 原発性腫瘍の 67%は横紋筋 肉種	Yamashiro et al., 1980
ラット F344 雄 11-24 匹/ 群	腎臓内 注入	二硫化三 ニッケル	単回投与	0、0.6、1.2、 2.5、5.0、10.0 mg	悪性腎臓腫瘍発生数 0 (0)、0.6 (0)、1.2 (0)、2.5 (0) 5.0 (5/18)、10 (18/24)	Sunderman et al., 1979
ゴールド デンハムス ター LVG/LA K 雄 4-15 匹/ 群	頬粘 膜 子 袋 に 投 与	二硫化三 ニッケル 陽性対照 ジメチル ベンズ(a) アントラ セン	36 週間 3 回/週投 与 19 か月以 上観察	0、5、10 mg/ 匹を 0.1 mL グリセロー ルに懸濁し 投与	投与群に頬粘膜炎子袋、口腔、 腸管に腫瘍の発生なし 陽性対照群にはすべての動 物の頬粘膜炎子袋に扁平上皮 がん発生	Sunderman, 1983

表 7-10 ニッケル化合物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)	ニッケル化合物 グループ 1	ヒトに対して発がん性がある
ACGIH (2004)	水溶性ニッケル化合物 A4 不溶性ニッケル化合物 A1 二硫化三ニッケル A1	A1: ヒトに対して発がん性が確認された物質 A4: ヒトに対して発がん性が分類できない物質
日本産業衛生学会 (2004)	ニッケル化合物 (金属ニッケ ルを除く) 第 1 群	人間に対して発がん性のある物質
U.S. EPA (2004b)	ニッケル製錬粉塵 グループ A 二硫化三ニッケル グループ A	ヒト発がん性物質
U.S. NTP (2002)	ニッケル化合物 (酢酸ニッケ ル、炭酸ニッケル、ニッケルカ ルボニル、水酸化ニッケルニ ッケロセン、酸化ニッケル、二硫 化三ニッケル) R	ヒトに対して発がん性があることが知られている 物質

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ニッケル化合物は、エアロゾル (ダスト) の形か、または粒子に付着した形で吸入暴露される。吸入後の沈着は、粒子径 (平均空気動力的径) によって支配され、100 μm 以下のものが呼吸気道や肺に沈着すると考えられる。ヒトにおいては、平均空気動力的径が 5~30 μm のもの

は上気道、鼻咽腔部分で衝突捕集され沈着する。10 μm 以上の粒子で肺の下部に沈着する粒子は、ごく一部である。1~5 μm 径のものは鼻咽腔部分を通過し、気管、細気管支へ入り主に沈降により沈着する。1 μm 以下のものは肺胞部分に入り、拡散し、沈着すると考えられている。

吸入暴露による吸収の大部分は肺から起こる。固体の吸収は、吸収が起こる前に気道または気管支内面の流体に溶ける必要があり、呼吸気道及び肺からの吸収は生体液へのニッケル化合物の溶解性に大きく影響を受ける。水溶性のニッケル化合物、すなわち、塩化ニッケル、硫酸ニッケルは肺から迅速に吸収され血液に移行する。水不溶性のニッケル化合物の酸化ニッケルは、肺組織に残留し長い半減期を持って蓄積する。しかし水不溶性ニッケル化合物である二硫化三ニッケルは、肺胞液に溶解性があるため、水溶性ニッケル化合物にある程度近い挙動を示すと考えられる。

強制経口投与では、水溶性ニッケル化合物 (硫酸ニッケル、塩化ニッケル) は速やかに吸収され、吸収量は約 10%内外で、主要各器官に分布し、腎臓への分布が主である。主な排泄経路は尿中である。なお、同じ経口投与でも、硫酸ニッケルは、飲水投与では 27%内外が吸収されるが、食物混餌投与での吸収量は 1%以下と非常に少ない試験結果がある。また、経口投与後体内に吸収され、血液に移行したニッケルは、胎盤透過性を有し、胎児へ影響を及ぼす可能性がある。不溶性ニッケル化合物の経口摂取はほとんど体内へ吸収されず、糞便中へ排泄される。

皮膚吸収に関しては、ニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も早く透過する。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透過は主として、表皮角質層におけるニッケルの拡散速度によって決まる。ヒトの皮膚の試験では、透過率は低く塩化ニッケルの場合、投与量の 0.23% (非閉塞状態) から 3.5% (閉塞状態) である。ニッケル溶液に対して報告されているニッケルの透過速度はニッケル化合物によって著しく差があり、塩化ニッケルは硫酸ニッケルの約 50 倍の速さで皮膚に透過すると報告されている。

ヒトへの影響としては、水溶性ニッケル化合物はアレルギー性皮膚炎を誘発する。このアレルギー性皮膚炎は、経口によるニッケルの摂取で、症状が悪化する場合と、低濃度の経口摂取では脱感作が起り、症状が軽くなるという 2 種類の報告がある。ニッケル化合物の呼吸器感作性に関しては、数は少ないが硫酸ニッケルについて喘息発症の例が報告されており、呼吸器感作性物質である可能性が示されている。また、疫学調査結果の解析から、ドールら (1990) は 3 種類のカテゴリーのニッケル化合物 (水溶性、酸化、硫化) の高濃度の吸入暴露は、肺及び鼻腔がんによる死亡率の増加をもたらすことが明らかにされている。しかし、金属ニッケルの暴露は死亡率増加と関連性がなく、また、ニッケル及びその化合物の暴露が肺または鼻腔がん以外のがん発生を示唆する一貫性のある、また説得力のある証拠はないとし、呼吸器がんによる死亡率増加のリスクは、1 mg Ni/m^3 濃度以上の水溶性ニッケル化合物の暴露、または 10 mg Ni/m^3 濃度以上の溶解性の低いニッケル化合物暴露に関連していると結論付けている。しかしながら、呼吸器がんの発生リスクは、このように高濃度暴露に限定されていること及び金属ニッケル暴露は発がんに影響しないことを考慮すると、一般大衆の極めて少量のニッケル暴露 (1 $\mu\text{g Ni/m}^3$ 以下) による呼吸器がんによる死亡率増加の可能性は少ないと考察している。

経口投与によるニッケル化合物の LD_{50} はラットで硫酸ニッケル 275 mg/kg (61 mg Ni/kg) ~ 325 mg/kg (72 mg Ni/kg)、塩化ニッケル 175 mg/kg (43 mg Ni/kg) ~ 210 mg/kg (52 mg Ni/kg)、酸化ニッケル 5,000 mg/kg (3,930 mg Ni/kg) 以上、二硫化三ニッケル 5,000 mg/kg (3,665 mg Ni/kg)

以上であった。

吸入毒性では、マウス及びラットに硫酸ニッケルを $0\sim 60\text{ mg/m}^3$ 濃度で 6 時間/日、12 日間の吸入暴露試験で、マウスは 7 mg/m^3 以上で試験終了前に全例死亡した。ラットでは 15 mg/m^3 以上で 10/30 が死亡した。マウスへの硫酸ニッケルまたは塩化ニッケルの経口による単回投与は、精子に影響をもたらした。またマウスへの塩化ニッケルの腹腔内投与は精巣重量の減少と雌受胎率の低下をもたらした。

ニッケル化合物の皮膚及び眼の刺激性は硫酸ニッケルについて試験されている。ラット、ウサギへの皮膚、及び眼への単回適用では刺激性はみられなかったが、ラットへの皮膚反復適用では皮膚の萎縮、肥厚、過角化がみられた。呼吸器刺激性に関する比較的短期間の反復吸入暴露試験で硫酸ニッケルはラットに肺の炎症と嗅上皮の変性をもたらした。

ニッケル化合物の感作性は、硫酸ニッケルがモルモット及びマウスに対し皮膚感作性を示し、塩化ニッケルはモルモットに対し試験法により皮膚感作性を示す場合と示さない場合があった。

水溶性ニッケル化合物の経口による反復投与毒性試験では、塩化ニッケル及び硫酸ニッケルの試験報告が得られた。混餌による投与と強制経口及び飲水投与では、体内吸収率が大きく異なり、混餌での吸収率は非常に低い。塩化ニッケルの強制経口投与による反復投与試験では NOAEL (または LOAEL) を求められる信頼性のある試験報告はなかった。塩化ニッケルは、精子に影響 (活動減少、数減少、異常形態の増加) を及ぼす試験報告がある。硫酸ニッケルについては、混餌及び飲水による投与による主な毒性は、死亡及び体重増加抑制であり、これらを指標とした信頼性のある NOAEL は、ラットへの 104 週間の経口 (強制) 投与した試験における 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) である。水不溶性ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性試験はなかった。しかしながら、ラットへの水不溶性ニッケル化合物の経口投与による吸収は水溶性ニッケル化合物に比べ非常に低く、また主要分布器官も水溶性ニッケル化合物と同じ腎臓、肝臓及び肺であるため、ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性は水溶性ニッケル化合物で代表できると考えられる。ニッケル化合物としての経口反復投与の NOAEL は、硫酸ニッケル強制経口投与の死亡率の増加及び体重増加抑制を指標とした 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) である。

ニッケル化合物の吸入による反復投与試験は、水溶性ニッケル化合物として硫酸ニッケル、塩化ニッケル、水不溶性ニッケル化合物として酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの試験報告があった。水溶性ニッケル化合物及び水不溶性ニッケル化合物の標的器官はともに肺で、肺の慢性炎症及び線維化が指標となる。硫酸ニッケル、酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの吸入暴露による肺への毒性の強さを肺の炎症及び線維化を指標として比較試験が施されているが、その強さは硫酸ニッケル、二硫化三ニッケル、酸化ニッケルの順である。

水溶性ニッケル化合物である硫酸ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL は、ラットへの 2 年間吸入暴露試験で肺の慢性炎症、線維化を指標とした 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 0.004 mg Ni/kg/日 相当) である。塩化ニッケルについては、NOAEL 及び LOAEL を設定できる試験報告はない。

水不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL は得られず、LOAEL は、ラットでの 2 年間吸入暴露試験における肺への慢性炎症を指標とした 0.6 mg/m^3 (0.5 mg Ni/m^3 、 0.07 mg Ni/kg/日 相当) である。二硫化三ニッケルの吸入暴露による反復

投与毒性も NOAEL は得られず、LOAEL はラットでの 2 年間吸入試験における肺の慢性炎症を指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3) である。

ニッケル化合物の吸入暴露試験における NOAEL、LOAEL の指標を肺の慢性炎症、肺重量の増加、線維化とすると、水溶性ニッケル化合物及び水不溶性ニッケル化合物の最小の NOAEL は硫酸ニッケルのラットへの 2 年間吸入暴露における 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 、 0.004 mg Ni/kg/日 相当) であり、この値をニッケル化合物の吸入反復投与における NOAEL とする。

生殖・発生毒性では、塩化ニッケルに関して NOAEL は求められず、LOAEL は第 2 回目の妊娠期における死亡胎児を持ったラット数、新生児の早期死亡数 (1 日及び 21 日まで) 等から総合判断し、生殖・発生毒性の LOAEL は 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg 相当)とする。

ニッケル化合物の吸入暴露の発生毒性試験は、酸化ニッケルについてのみ実施されているが、発生毒性の中心的な評価指標に欠け、信頼性のある NOAEL は求められなかった。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験では多くの場合、陰性である。水溶性ニッケル化合物は *in vitro* において各種の細胞 (マウス乳がん細胞 FM3A、CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球等) を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性と報告されている。*in vivo* における小核試験では陰性と陽性の結果が報告されている。硫酸ニッケル及び塩化ニッケルともコメット試験では陽性の結果が得られている。さらに、DNA 損傷及び DNA 合成阻害試験では、*in vitro*、*in vivo* 試験ともに多くの陽性結果が得られている。

水不溶性ニッケル化合物の遺伝毒性は、酸化ニッケルでは、枯草菌 (H17) を用いた Rec-assay で、陰性であった。マウス胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陰性であったが、ハムスター細胞またはヒト包皮細胞を用いた形質転換試験では陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性であった。二硫化三ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用い、形質転換巣形成を終点とした形質転換試験で陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性の報告がある。試験法によって異なった結果がえられている。しかしながら、これらの結果を総合すると、ニッケル化合物は遺伝毒性を有するものと考えられる。硫酸ニッケル、塩化ニッケル、酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの発がん性試験は経口、吸入、筋肉内投与と各種の投与経路で実施されている。硫酸ニッケルは、経口投与でラット、イヌに、吸入暴露でマウス、ラットに、筋肉内投与でラットに、いずれも投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった。塩化ニッケルは筋肉内注射では腫瘍の発生はみられなかったが、腹腔内投与では、腹部に腫瘍がみられた。塩化ニッケルのプロモーター試験では、塩化ニッケルは腎臓発がんのプロモーターであるという試験結果がある。酸化ニッケルの吸入暴露試験では、雄マウスに発がん性の証拠はなく、雌マウスに発がん性の証拠が十分あるとはいえないが、ラットには発がん性の証拠があるとされている。また、筋肉内投与でも酸化ニッケルは、局所腫瘍の発生がみられた。二硫化三ニッケルは、吸入暴露、気管内投与、筋肉内投与でマウス、ラット、ハムスターに腫瘍の発生がみられた。IARC は、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物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2004年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Alkahem, H.F. (1995) Effects of nickel on carbohydrate metabolism of *oreochromis niloticus*. Dirasat (Pure Appl.Sci.), **22B**, 83-88.
- Ambrose, A.M., Larson, P.S., Bonzelleca, J.F. and Henniger, Jr. G.R. (1976) Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. J. Food Sci. Technol., **13**, 181-187.
- American Biogenics Corporation (1986) Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Draft final report (undated) study 410-2520. Submitted to Research Triangle Institute.
- American Cyanamid Co. (1986) Dermal Contact Sensitization Study of Nickel Sulfate, Nickel Oxide., CT-243-85C and CT-243-85F-Guinea Pig Maximization Test. EPA Document No. FYI-OTS-1080-0516; Fishe No. OTS0000516-0.
- Amlacher, E. and Rudolph, C. (1981) The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances (a nuclear DNA synthesis suppressive short term test). Arch Geschwulstforsch., **51**, 605-610. (IPCS, 1991 から引用)
- Anderson, P.D. and Weber, L.J. (1975) Toxic response as a quantitative function of body size. Toxicol.Appl.Pharmacol., **33**, 471-483.
- Anderson, D.R. (1981) The combined effects of nickel, chlorine and temperature on the mortality of rainbow trout, *Salmo gairdneri*. Ph.D.Thesis, University of Washington, Seattle, WA :202.
- Andersen, O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophagelike cell line. Environ. Health Perspect., **47**, 239-253. (IPCS, 1991 から引用)
- Arlauskas, A., Baker, R.S., Bonin, A.M., Tandon, R.K., Crisp, P.T. and Ellis, J. (1985) Mutagenicity of metal ions in bacteria. Environ. Res., **36**, 379-388. (IPCS, 1991 から引用)
- 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)
- Azeez, P.A. and Banerjee, D.K. (1991) Nickel uptake and toxicity in *Cyanobacteria*. Toxicol.Environ.Chem., **30**, 43-50.
- Belabed, W., Kestali, N. Semsari, S. and Gaid, A. (1994) Toxicity study of some heavy metals with *Daphnia* test. Tech.Sci.Methodes., **6**, 331-336 (FRE). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Bengtsson, B.E. (1978) Use of a harpacticoid copepod in toxicity tests. Mar.Pollut.Bull., **9**, 238-241.
- Benson, J.M., Henderson, R.F., McClellan, R.O., Hanson, R.L. and Rebar, A.H. (1986) Comparative acute toxicity of four nickel compounds to F344 rat lung. Fundam. Appl. Toxicol., **7**, 340-347.
- Benson, J.M., Burt, D.G., Carpenter, R.L., Eidson, A.F., Hahn, F.F., Haley, P.J., Hanson, R.L., Hobbs,

¹⁾ データベースの検索を 2004 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。

- C.H., Pickrell, J.A. and Dunnick, J.K. (1988) Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 164-178.
- Benson, J.M., Barr, E.B., Bechtold, W.E. et al. (1994) Fate of inhaled nickel oxide and nickel subsulfide in F344/N rat. *Inhal. Toxicol.*, **6**, 167-183.
- Benson, J.M., Chang I.Y., Cheng, Y.S., Hahn, F.F., Kennedy, C.H., Barr, E.B., Maples, K.R., Snipes, M.B. (1995) Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F₁ mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fundam Appl Toxicol.* **28**, 232-244.
- Benson, J.M., March, T.H., Hahn, F.F., Seagrave, J.C., Divine, K.K. and Belinsky, S.A. (2002) Final report for short-term inhalation study with nickel compounds. Study carried out for NiPERA by Inhalation Toxicology Laboratory, Lovelace Research Institute, Albuquerque, NM, USA. (EFSA, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Bentley, R.E., Heitmuller, T. Sleight III, B.H. and Parrish, P.R. (1975) Acute toxicity of nickel to bluegill (*Lepomis macrochirus*), Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*), and Pink Shrimp (*Penaeus duorarum*). U.S.EPA, Criteria Branch, WA-6-99-1414-B, Washington, D.C. :14. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Biesinger, K.E. and Christensen, G.M. (1972) Effects of various metals on survival, growth, reproduction and metabolism of *Daphnia magna*. *J.Fish Res.Board Can.*, **29**, 1691-1700.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic toxicology of trace elements of coal and fly ash. In: Thorp, J.H. and Gibbons, J.W. (Eds.), *Dep. Energy Symp. Ser., Energy and Environmental Stress in Aquatic Systems*, Augusta, GA 48:219-240.
- Blaylock, B.G. and Frank, M.L. (1979) A comparison of the toxicity of nickel to the developing eggs and larvae of carp (*Cyprinus carpio*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 604-611.
- Block, G.T. and Yeung, M. (1982) Asthma induced by nickel. *JAMA.*, **247**, 1600-2.
- Boutet, C. and Chaisemartin, C. (1973) Specific toxic properties in Salts in *Austropotamobius pallipes pallipes* and *Orconectes limosus*. *C.R.Soc.Biol.(Paris)*, **167**, 1933-1938. (FRE) (ENG TRANSL). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Brkovic-Popovic, I. and Popovic, M. (1977) Effects of heavy metals on survival and respiration rate of Tubificid worms: Part 1-Effects on survival. *Environ.Pollut.*, **13**, 65-72.
- Brooks, A.L. and Benson, J.M. (1988) The induction of chromosome aberrations and cell killing in rat lung epithelial cells by nickel compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11** (Suppl. 11), 17. (Danish EPA, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Burrows, D., Creswell, S. and Merrett, J.D. (1981) Nickel, hands and hip prostheses. *Br. J. Dermatol.* **105**, 437-443.
- Cabejszek, I. and Stasiak, M. (1960) Investigation on the influence of some metals on the biocoenosis of water with the use of *Daphnia magna* as an indicator (Part I). *Roczn.Zabl.Hig. Warsaw* **11**, 303-312 (POL).
- Calabrese, A., Collier, R.S., Nelson, D.A. and Mac Innes, J.R. (1973) The Toxicity of heavy metals to embryos of the american oyster *Crassostrea virginica*. *Mar.Biol.*, **18**, 162-166.

- Call, D.J., Brooke, L.T. Ahmad, N. and Richter, J.E. (1983) Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. EPA 600/3-83-095, U.S.EPA, Duluth, MN :120 p.(U.S.NTIS PB83-263665). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Canterford, G.S. and Canterford, D.R. (1980) Toxicity of heavy metals to the marine diatom *Ditylum brightwellii* (West) Grunow: correlation between toxicity and metal speciation . J.Mar.Biol.Assoc.U.K., **60**, 227-242.
- Carvalho, S.M.M.and Ziemer, P.L. (1982) Distribution and clearance of ⁶³Ni administered as ⁶³NiCl₂ in the rat. Intratracheal study. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **11**, 245-248.
- Chao, M.R. and Chen, C.Y. (2000) No-observed-effect concentrations in batch and continuous algal toxicity tests. Environ.Toxicol.Chem., **19**, 1589-1596.
- Chapman, G.A., Ota, S. and Recht, F. (1980) Effects of water hardness on the toxicity of metals to *Daphnia magna*. U.S.EPA, Corvallis, OR:17 p. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Chin, Y.E., Snow, E.T.and Christie, N.T. (1994) The stimulatory effect of nickel chloride on DNA replication in human HeLa cells and Escherichia coli. Carcinogenesis, **15**, 1013-1016. (ATSDR, 2003 から引用)
- Chorvatovicova, D. (1983) The effects of NiCl₂, on the level of chromosome aberrations in Chinese hamster *Chicetulus griseus*. Biologica (Bratislava), **38**, 1107-1112. (in Slovak wity English summary) (Danish, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Christensen, O.B. and Moller, H. (1975) Nickel allergy and hand eczema. Contact Dermatitis., **1**, 129-135.
- Christensen, O.B. and Lagesson, V. (1981) Nickel concentration of blood and urine after oral administration., Ann. Clin. Lab. Sci., **11**, 119-125.
- Clarke, F.W. (1924) The data of geochemistry. United States Geological Survey Bulletin, 770. (不破, 1986から引用)
- Clary, J.J. (1975) Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. Toxicol Appl Pharmacol., **31**, 55-65.
- Conway, K. and Costa, M. (1989) Nonrandom chromosomal alterations in nickel-transformed Chinese hamster embryo cells. Cancer Res., **49**, 6032-6038.
- Covance, Covance laboratories Inc. (2003) In vivo rat micronucleus assay with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 7454-100. submitted to NiPERA. Vienna, Virginia, USA. (ATSDR, 2003 から引用)
- CRL, Chaarles River Laboratories, Inc. (2005) A two-year oral (gavage) carcinogenicity study in Fischer 344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Final Report ^{注)} 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Cronin, E., Michiel, A.D. and Brown, S.S. (1989) Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. In: Nickel Toxicology. Brown, S.S. and Sunderman, F.W. Jr. (Eds.) Academic Press. London, U.K. pp. 149-152. (TERA, 1999 から引用)
- Daldrup, T., Haarhoff, K. and Szathmary, S.C. (1983) Fatal nickel sulfate poisoning. Beitr. Gerichtl. Med., **41**, 141-144.

- Danadevi, K., Rozati, R., Saleha, Banu B. and Grover, P. (2004) In vivo genotoxic effect of nickel chloride in mice leukocytes using comet assay. *Food Chem. Toxicol.*, **42**, 751-757. (Danish, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。
- Dang, Y.P., Chhabra, R. and Verma, K.S. (1990) Effects of Cd, Ni, Pb and Zn on growth and chemical composition on onion and fenugreek. *Commun. Soil Sci. Plant Anal.*, (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Danish EPA, Danish Environmental Protection Agency (2005) Draft risk assessment, Nickel sulphate. R312_1105_hh_chapter0124567.doc (http://ecb.jrc.cec.eu.int/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R312_0601_hh.pdf から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。
- Dave, G., and Xiu, R. (1991) Toxicity of Mercury, Copper, Nickel, Lead, and Cobalt to Embryos and Larvae of Zebrafish, *Brachydanio rerio*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 21:126-134.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- De Haan, S. (1985) Acceptable level of heavy metals (Cd, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn) in soils. Hren (Gr), The Netherlands (Rapport 9-85). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Deknuddt, G.H. and Leonard, A. (1982) Mutagenicity Tests with Nickel Salts in Male Mouse. *Toxicology*, **25**, 289-292. (IPCS, 1991 から引用)
- Deng, C. and Qu, B. (1981) The cytogenetic effects of nickel sulphate. *Acta. Genet. Sin.*, **8**, 212-215. (IPCS, 1991、ATSDR, 2003 から引用)
- Dhir, H., Agarwal, K., Sharma, A. and Talukder, G. (1991) Modifying role of *Phyllanthus emblica* and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. *Cancer Lett.*, **59**, 9-18. (ATSDR, 2003 から引用)
- DiPaolo, J.A. and Casto B.C. (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 1008-1013. (Danish EPA, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。
- Dieter, M.P., Jameson, C.W., Tucker, A.N., Luster, M.I., French, J.E., Hong, H.L. and Boorman, G.A. (1988) Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **24**, 357-372
- 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)
- Djachenko, O.Z. (1989) Effects of nickel and manganese on the chromosomal aberration and sister chromatid exchanges I human lymphocytes *in vitro*. In Domnin S.G. and Shcherbakov, S.V. eds. Problems of labour hygiene in steel and coloured metals industry. Moscow, Erisman Institute of Hygiene. (IPCS, 1991 から引用)

- Doll, R., Andersen, A., Cooper, W.C., Cosmatos, I., Cragle, D.L., Easton, D. et al. (1990) Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 1-82.
- Dunnick, J.K., Benson, J.M., Hobbs, C.H., Hahn, F.F., Cheng, Y.S., Eidson, A.F. (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.
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Benson, J.M., Hobbs, C.H., Hahn, F.F. and Haly, P.J., Cheng, Y.S. and Eidson, A.F. (1989) Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 584-594.
- ECETOC (1989) Technical Report No. 33, Nickel and Nickel compounds: Review of Toxicology and Epidemiology.
- EFSA, European Food Safety Authority (2005) Opinion of scientific panel on dietetic products, Nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper level of nickel.(Request No. EFSA-Q-2003-018), *The EFSA J.*, **146**, 1-21
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Egilsson, V., Evans, I.H. and Wilkie, D. (1979) Toxic and mutagenic effects of carcinogens on the mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Gen Genet.*, **174**, 39-46. (IPCS, 1991 から引用)
- English, J.C., Parker, R.D., Sharma, R.P. and Oberg, S.G. (1981) Toxicokinetics of nickel in rats after intratracheal administration of a soluble and insoluble form. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **42**, 486-492.
- Enserink, E.L., Maas-Diepeveen, J.L. and van Leeuwen, C.J. (1991) Combined effects of metals; an ecotoxicological evaluation. *Water Res.*, **25**, 679-687.
- 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)
- Fargasova, A. (1997) Sensitivity of *Chironomus plumosus* larvae to V⁵⁺, Mo⁶⁺, Mn²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, and Cu⁺ metal ions and their combinations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **59**, 956-962.
- Fargasova, A., Bumbalova, A. and Havranek, E. (1999) Ecotoxicological effects and uptake of metals (Cu⁺, Cu²⁺, Mn²⁺, Mo⁶⁺, Ni²⁺, V⁵⁺) in freshwater alga *Scenedesmus quadricauda*. *Chemosphere*, **38**, 1165-1173.
- Fornace, A.J.Jr. (1982) Detection of DNA single-strand breaks produced during the repair of damage by DNA-protein cross-linking agents. *Cancer Res.*, **42**, 145-149. (IPCS, 1991 から引用)
- Frankild, S., Andersen, K.E. and Nielsen G.D. (1995) Effect of sodium lauryl sulfate (SLS) on in vitro percutaneous penetration of water, hydrocortisone and nickel. *Contact Dermatitis.*, **32**, 338-345.

- Frosch, P.J. and Kligman, A. M. (1976) The chamber scarification test for irritancy. *Contact Dermatit.*, **2**, 314-324.
- Fukunaga, M., Kurachi, Y. and Mizuguchi, Y. (1982) Action of some metal ions on yeast chromosomes. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **30**, 3017-3019. (IPCS, 1991 から引用)
- Fullerton, A., Andersen, JR., Hoelgaard, A. and Menne, T. (1986) Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis*, **15**, 173-177.
- Gawkrodger, D.J., Cook, S.W., Fell, G.S. and Hunter J.A. (1986) Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br. J. Dermatol.*, **115**, 33-38.
- Gentile, S. and Cardin J. (1982) Unpublished laboratory data. U.S.EPA, Narragansett, RI :5 p. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Ghezzi, I., Baldasseroni, G., Sesana, et al. (1989) Behaviour of urinary nickel in low-level occupational exposure. *Med. Lav.*, **80**, 244-250.
- Goodwin, B.F., Crevel, R.W. and Johnson, A.W. (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. **7**, 248-258.
- Gordon, C.J. and Amdur, M.O. (1991) Responses of the respiratory system to toxic agents. ; In Amdur, M. O. et al. eds. *Casarett and Doull's toxicology*. 4th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 383-406. (ATSDR, 2003 から引用)
- Graham, J.A., Miller, F.J., Daniels, M.J., Payne, E.A. and Gardner, D.E. (1978) Influence of cadmium, nickel, and chromium on primary immunity in mice. *Environ. Res.*, **16**, 77-87.
- Grande, M. and Andersen, S. (1983) Lethal effects of hexavalent chromium, lead and nickel on young stages of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in soft water. *Vatten*, **39**, 405-416. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Hamilton-Koch, W., Snyder, R.D. and Lavelle, J.M. (1986) Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Chem. Biol. Interact.*, **59**, 17-28. (ATSDR, 2003 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)
- Hartwig, A. and Beyersmann, D. (1989) Enhancement of UV-induced mutagenesis and sister-chromatid exchanges by nickel ions in V79 cells: evidence for inhibition of DNA repair. *Mutat. Res.*, **217**, 65-73. (IPCS, 1991 から引用)
- Herkovits, J., Perez-Coll, C.S. and Herkovits, F.D. (2000) Evaluation of nickel-zinc interactions by means of bioassays with amphibian embryos. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **45**, 266-273. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Hicks, R., Hewitt, P.J. and Lam, H.F. (1979) An investigation of the experimental induction of hypersensitivity in the guinea pig by material containing chromium, nickel and cobalt from arc welding fumes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **59**, 265-272.
- Hirano, S., Shimada, T., Osugi, J., Kodama, N. and Suzuki K.T. (1994) Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats.

Arch. Toxicol., **68**, 548-554

Ho, W. and Furst, A. (1973) Nickel excretion by rats following single treatment. Proc. West Pharmacol. Soc., **16**, 245-248.

Horie, A., Tanaka, I., Haratake, J. et al. (1985) Electron microscopy of pulmonary lesions including carcinoma, induced by inhalation exposure of rats to nickel oxide aerosol. In: Brown, S.S., Sunderman, F.W. Jr., eds. Progress in nickel toxicology. Proceedings of the 3rd International Congress on Nickel Metabolism and Toxicology. Oxford, U.K. Blackwell, 41-44.

HSDB, U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2004) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).

Hui, G. and Sunderman, F.W. Jr. (1980) Effects of nickel compounds on incorporation of [3H] thymidine into DNA in rat liver and kidney. Carcinogenesis, **1**, 297-304

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 Monographs, Vol. **49**, pp 304-308.

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)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) Environmental Health Criteria, 108, Nickel, WHO, Geneva.

IRSST, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (2006) Nanoparticles, Actual knowledge about occupational health and safety risks and prevention measures, Studies and research projects report, IRSST Report R-455

注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。

Ishimatu, S., Kawamoto, T., Matsuno, K., et al. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. Biol. Trace Elem. Res., **49**, 43-52.

Jindal, R. and Verma, A. (1990) Heavy metal toxicity to *Daphnia pulex*. Indian J. Environ. Health, **32**, 289-292.

Jordan, W.P. Jr. and King, S.E. (1979) Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. J. Am. Acad. Dermatol., **1**, 506-508.

Kaaber, K., Veien, N.K. and Tjell, J.C. (1978) Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. Br. J. Dermatol., **98**, 197-201.

Kanematsu, N., Hara, M., Kada, T. (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat. Res., **77**, 109-16. (IPCS, 1991 から引用)

Kanerva, L. and Kiilunen, M., Jolanki, R., Estlander, T. and Aitio, A. (1997) Hand dermatitis and allergic patch test reactions caused by nickel in electroplaters. Contact Dermatitis., **36**, 137-140.

Kasprzak, K.S. (1974) An autoradiographic study of nickel carcinogenesis in rats following injection of ⁶³Ni³S₂ and ³⁵Ni³S₂. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **8**, 141-150.

- Kasprzak, K.S., Gabryel, P. and Jarczewska, K. (1983) Carcinogenicity of nickel(II)hydroxides and nickel(II)sulfate in Wistar rats and its relation to the in vitro dissolution rates. *Carcinogenesis*, **4**, 275-279.
- Katsifis, S.P., Kinney, P.L., Hosselet, S., Burns, F.J. and Christie, N.T. (1996) Interaction of nickel with mutagens in the induction of sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **359**, 7-15. (Danish EPA, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。
- Keller, A.E. and Zam, S.G. (1991) The acute toxicity of selected metals to the freshwater mussel, *Anodonta imbecilis*. *Environ.Toxicol.Chem.*, **10**, 539-546.
- Kerckaert, G.A., LeBoeuf, R.A. and Isfort, R.J. (1996) Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the carcinogenic potential of heavy metal compounds. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **34**, 67-72. (Danish EPA, 2005 から引用) ^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。
- Khargarot, B.S. (1981) Lethal effects of zinc and nickel on freshwater teleosts. *Acta Hydrochim.Hydrobiol.* **9**, 297-302.
- Khargarot, B.S., Mathur, S. and Durve, V.S. (1982) Comparative toxicity of heavy metals and interaction of metals on a freshwater pulmonate snail *Lymnaea acuminata* (Lamarck). *Acta Hydrochim.Hydrobiol.* **10**, 367-375.
- Khargarot, B.S. and Ray, P.K. (1989) Investigation of correlation between physicochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicol.Environ.Saf.*, **18**, 109-120.
- Khargarot, B.S. (1991) Toxicity of metals to a freshwater tubificid worm, *Tubifex tubifex* (Muller) *Bull.Environ.Contam.Toxicol.*, **46**, 906-912.
- Kissa, E., Moraitou-Apostolopoulou, M. and Kiortsis, V. (1984) Effects of four heavy metals on survival and hatching rate of *Artemia salina* (L.). *Arch.Hydrobiol.*, **102**, 255-264.
- Kligman (1966) The identification of contact allergens by human assay: III. The maximisation test: A procedure for screening and rating contact sensitizers *J. Invest. Dermatol.*, **47**, 393-409.
- Kodama, Y., Ishimatsu, S., Matsuno, K. et al. (1985) Pulmonary deposition and clearance of a nickel oxide aerosol by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **7**, 1-8.
- Korthals, G.W., van de Ende, A., van Megen, H., Lexmond, T.M., Kammenga, J.E. and Bongers, T. (1996) Short-term effects of cadmium, copper, nickel and zinc on soil nematodes from different feeding and life-history strategy group. *Appl.Soil Ecol.*, **4**, 107-117. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Kurokawa, Y., Matsushima, M., Imazawa, T., Takamura, N., Takahashi, M. and Hayashi, Y. (1985) Promoting effect of metal compounds on rat renal tumorigenesis. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **4**, 321-330.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.*, **24**, 31-38.

- 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)
- Larramendy, M.L., Popescu, N.C. and Di Paolo, J.A. (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strain. *Environ. Mutagen.*, **3**, 597-606. (IPCS, 1991 から引用)
- LaVelle, J.M and Witmer, C.M., (1981) Mutagenicity of NiCl₂ and the analysis of mutagenicity of metal ions in a bacterial fluctuation test. *Environ Mutagen.*, **3**, 320-321. (IPCS, 1991 から引用)
- Lechner, J.F., Tokiwa, T., McClendon, I.A. and Haugen. A. (1984) Effects of nickel sulfate on growth and differentiation of normal human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis*, **5**, 1697-1703. (IPCS, 1991 から引用)
- Lide, D.R (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lin, X.H., Sugiyama, M. and Costa, M. (1991) Differences in the effect of vitamin E on nickel sulfide or nickel chloride-induced chromosomal aberrations in mammalian cells. *Mutat. Res.*, **260**, 159-164. (TERA, 1999 から引用)
- Lloyd, G.K. (1980) Dermal absorption and conjugation of nickel in relation to the induction of allergic contact dermatitis: Preliminary results. In: Brown, S.S., Sunderman, F.W. Jr. eds. *Nickel toxicology*. London, U.K.: Academic Press, 145-148.
- Malo, J.L., Cartier, A., Doepner, M., Nieboer, E., Evans, S. and Dolovich, J. (1982) Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 55-59.
- Malo, J.L., Cartier, A., Gagnon, G., Evans, S. and Dolovich, J. (1985) Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin. Allergy.*, **15**, 95-99.
- Martin, M., K.E. Osborn, P. Billig, and N. Glickstein (1981) Toxicities of Ten Metals to *Crassostrea gigas* and *Mytilus edulis* Embryos and Cancer magister Larvae. *Mar.Pollut.Bull.* **12**(9):305-308 (Author Communication Used).
- Martin, T.R. and Holdich, D.M. (1986) The acute lethal toxicity of heavy metals to peracarid crustaceans (with particular reference to fresh-water asellids and gammarids). *Water Res.* **20**, 1137-1147.
- Mathur, A.K., Datta, K.K., Tandon, S.K. and Dikshith, T.S. (1977) Effect of nickel sulphate on male rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 241-248.
- Mathur, A.K., Dikshith, T.S., Lal, M.M. and Tandon, S.K. (1978) Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. *Toxicology.*, **10**, 105-113. (ATSDR, 2003 から引用)
- McConnell, L.H., Fink, J.N., Schlueter, D.P. and Schmidt, M.G. Jr. (1973) Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med.*, **78**, 888-890.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattnach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 85-154.
- 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)

- Medinsky, M.A., Benson, J.M. and Hobbs, C.H. (1987) Lung clearance and disposition of ^{63}Ni in F344/N rats after intratracheal instillation of nickel sulfate solutions. *Environ Res.*, **43**, 168-178.
- Menne, T. and Maibach, H.I. (1987) Systemic contact allergic reactions. *Semin. Dermatol.*, **6**, 108-118.
- 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.
- Miura, T., Patierno, S.R., Sakuramoto, T. and Landolph, JR. (1989) Morphological and neoplastic transformation of C3H/10T1/2 Cl 8 mouse embryo cells by insoluble carcinogenic nickel compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14**, 65-78. (ATSDR, 2003 から引用)
- Mohanty, P.K. (1987) Cytotoxic effects of nickel chloride on the somatic chromosomes of swiss albino mice muscle. *Current Science*, **56**, 1154-1157. (Danish, 2005 から引用)
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Morita, H., Noda, K. and Umeda, M. (1985) Mutagenicity of nickel and cobalt compounds in a mammalian cell line. *Mutat. Res.*, **147**, 265-266. (IPCS,1991 から引用)
- Morita, H., Umeda, M., Ogawa, H.I. (1991) Mutagenicity of various chemicals including nickel and cobalt compounds in cultured mouse FM3A cells. *Mutat. Res.*, **261**, 131-137. (IPCS,1991 から引用)
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. and Hayashi, M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat. Res.*, **389**, 3-122. (ATSDR, 2003 から引用)
- Nalecz-Jawecki, G. and Sawicki, J. (1998) Toxicity of inorganic compounds in the spirotox test: a miniaturized version of the *Spirostomum ambiguum* test. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 1-5. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- NAS, National Academy of Sciences (1975) Nickel. Washington, D.C.: National Academy of Sciences. (IPCS,1991から引用)
- Nation, J.R., Hare, M.F., Baker, D.M., Clark, D.E. and Bourgeois, A.E. (1985) Dietary administration of nickel: effects on behavior and metallothionein levels. *Physiol Behav.*, **34**, 349-353.
- Nebeker, A.V., Savonen, C. and Stevens, D.G. (1985) Sensitivity of rainbow trout early life stages to nickel chloride. *Environ. Toxicol. Chem.*, **4**, 233-239.
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C. and Malecki, M.R. (1986) Contact and artificial soil testes using earthworms to evaluate the impact of wastes in soil., *Hazardous and Industrial solid Waste Testing: 4th Symposium. ASTM STP*, **886**, 192-203.
- Newman, S.M., Summitt, R.L. and Nunez, L.J. (1982) Incidence of nickel-induced sister-chromatid exchange. *Mutat. Res.*, **101**, 67-75. (IPCS, 1991 から引用)
- Nielsen, G.D., Jepsen, L.V., Jorgensen, P.J., Grandjean, P. and Brandrup, F. (1990) Nickel-sensitive

- patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br. J. Dermatol.*, **122**, 299-308.
- Nielsen, G.D., Rohold, A.E. and Andersen K.E. (1992) Nickel contact sensitivity in the guinea pig. An efficient open application test method. *Acta. Derm. Venereol.*, **72**, 45-48.
- Nielsen, G.D., Andersen, O. and Jensen, M. (1993) Toxicokinetics of nickel mice studied with the γ -emitting isotope ^{57}Ni . *Fundam. Appl. Toxicol.*, **21**, 236-243.
- Nishimura, M. and Umeda, M. (1979) Inducation of chromosomal aberrations in cultured mammalian cells by nickel compounds. *Mutat Res.*, **68**, 337-349. (IPCS,1991 から引用)
- Norgaard, O. (1957) Investigations with radioactive nickel, cobalt and sodium on the resorption through the skin in rabbits, guinea-pigs and man. *Acta Derm Venereol.*, **37**, 440-445.
- Novoy, H.S., Habib, M. and Wells, I.D. (1983) Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **72**, 407-412.
- Obone, E., Chakrabarti, S.K., Bai, C., Malick, M.A., Lamontagne, L. and Subramanian, K.S. (1999) Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. *J. Toxicol. Environ. Health*, **57**, 379-401.
- Ogawa, H.I., Shibahara, T., Iwata, H., Okada, T., Tsuruta, S., Kakimoto, K., Sakata, K., Kato, Y., Ryo, H., Itoh, T., et al. (1994) Genotoxic activities in vivo of cobaltous chloride and other metal chlorides as assayed in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res.*, **320**, 133-140. (ATSDR, 2003 から引用)
- Ohno, H., Hanaoka, F. and Yamada, M. (1982) Inducibility of sister-chromatid exchanges by heavy-metal ions. *Mutat. Res.*, **104**, 141-145. (IPCS,1991 から引用)
- Palawski, D., Hunn, J.B. and Dwyer, F.J. (1985) Sensitivity of young striped bass to organic and inorganic contaminants in fresh and saline water. *Trans.Am.Fish.Soc.*, **11**, 748-753.
- Pandey, R. and Srivastava, S.P. (2000) Spermatotoxic effects of nickel in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **64**, 161-167.
- Patriarca, M., Lyon, T.D. and Fell, G.S. (1997) Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am. J. Clin. Nutr.*, **66**, 616-621
- Payne, W.W. (1964) Carcinogenicity of nickel compounds in experimental animals (Abstract No. 197). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **5**, 50.
- Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1964) The acute toxicity of some heavy metals to different Species of warm water fishes. *Proc.19th Ind.Waste Conf.*, Purdue University, West Lafayette, IN:578-591; *Int.J.Air Water Pollut.*, **10**, 453-463 (1966). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Pickering, Q.H. (1974) Chronic toxicity of nickel to the fathead minnow. *J.Water Pollut.Control Fed.*, **46**, 760-765. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Pienta, R.J., Pooley, J.A. and Lebherz, W.B. 3rd. (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable in vitro bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int J Cancer.* , **19**, 642-655. (IPCS,1991 から引用)
- Pokethitiyook, P., Upatham, E.S. and Leelhaphunt, O. (1987) Acute toxicity of various metals to *Moina*

- macrocopa*. Nat.Hist.Bull.Siam Soc., **35**, 47-56.
- Pool-Zobel, B.L., Lotzmann, N., Knoll, M., Kuchenmeister, F., Lambertz, R., Leucht, U., Schroder, H.G. and Schmezer, P. (1994) Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. Environ. Mol. Mutagen., **24**, 23-45. (ATSDR, 2003 から引用)
- Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H., Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. Exp. Pathol., **32**, 129-152.
- Pott, F., Rippe, R., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1989) Tumours in the abdominal cavity of rats after interperitoneal injection of nickel compounds. In: Proceedings of the International Conference on heavy Metals in the Environment. Geneva, 12-15 September, 1989. Vol. 2.Ed. Vernet JP. WHO, Geneva. P. 127-129.
- Pott, F., Rippe, R., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1992) Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. In Nickel in Human Health: Current Perspectives. Advances in Environmental Sciences and Technology. Niebore, E. and Nriagu J.O. (Eds.). John Wiley & Sons, New York. 1992. pp. 491-502.
- Powlesland, C. and George, J. (1986) Acute and chronic toxicity of nickel to larvae of *Chironomus riparis* (Meigen). Environ.Pollut.Ser.A Ecol.Biol., **42**, 47-64.
- Rao, T.S., Rao, M.S. and Prasad, S.B.S. (1975) Median tolerance limits of some chemicals to the fresh water fish "*Cyprinus carpio*". Indian J.Environ.Health, **17**, 140-146.
- Rasmuson, A. (1985) Mutagenic effects of some water soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res., **157**, 157-162. (IPCS,1991、ATSDR, 2003 から引用)
- Rehwoldt, R., Bida, G. and Nerrie, B. (1971) Acute toxicity of copper, nickel, and zinc Ions to some Hudson River fish species. Bull.Environ.Contam.Toxicol., **6**, 445-448.
- Robison, S.H. and Costa, M. (1982) The induction of DNA strand breakage of nickel compounds in cultured Chinese hamster ovary cells. Cancer Lett., **15**, 35-40. (IPCS, 1991 から引用)
- Rohold, A.E., Nielsen, G.D. and Andersen, K.E. (1991) Nickel-sulphate-induced contact dermatitis in the guinea pig maximization test: a dose-response study. Contact Dermatitis., **24**, 35-39.
- Rodriguez-Arnaiz, R, and Ramos, P. (1986) Mutagenicity of nickel sulphate in *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res., **170**, 115-117. (IPCS,1991、ATSDR, 2003 から引用)
- RTI, Research Triangle Institute (1988) Two generation reproduction study of nickel chloride administered to CD rats in drinking water: Fertility and reproductive performance of the P0 generation . U.S.EPA, Washington, DC.
- Santucci, B., Manna, F., Cannistraci, C., Cristaudo, A., Capparella, R., Bolasco, A. and Picardo M. (1994) Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration. Contact Dermatitis., **30**, 97-101.
- 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)
- Schubauer-Berigan, M.K., Dierkes, J.R. Monson, P.D. and Ankley, G.T. (1993) pH-dependent toxicity

- of Cd, Cu, Ni, Pb and Zn to *Ceriodaphnia dubia*, *Pimephales promelas*, *Hyalella azteca* and *Lumbriculus variegates*. Environ.Toxicol.Chem., **12**, 1261-1266.
- 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)
- Schwerdtle, T., Seidel, A. and Hartwig, A. (2002) Effect of soluble and particulate nickel compounds on the formation and repair of stable benzo[a]pyrene DNA adducts in human lung cells. Carcinogenesis, **23**, 47-53.
- Seidenari, S., Belletti, B. and Mantovani, L. Pepe P. (1996) Nickel sulfate 5-20%aq. Dose not evoke irritation on the skin of non-nickel-sensitive subjects. Contact Dermatitis, **35**, 260-261.
- Sen, P. and Costa, M. (1985) Induction of chromosomal damage in Chinese hamster ovary cells by soluble and particulate nickel compounds: preferential fragmentation of the heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles. Cancer Res., **45**, 2320-2325. (IPCS,1991 から引用)
- Sen, P., Conway, C. and Costa, M. (1987) Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. Cancer Research, **47**, 2142-2147. (TERA, 1999、ATSDR, 2003 から引用)
- 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)
- Singh I. (1984) Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat Res., **137**, 47-49. (Danish EPA, 2005 から引用)
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Sjovall, P., Christensen, O.B. and Moller, H. (1987) Oral hyposensitization in nickel allergy. J. Am. Acad. Dermatol., **17**, 774-778.
- Skaug, V., Gylseth, B., Reiss, A.-L.P. and Norseth, T. (1985) Tumor induction in rats after intrapleural injection of nickel subsulfide and nickel oxide. In: Brown, S.S. and Sunderman, F.W. Jr., Progress in Nickel Toxicology, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 37-41.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (1999a) A dermal irritation /corrosive study in rabbits with nickel sulphate hexahydrate. Final report 3472.1. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (1999b) A primary eye irritation study in rabbits with nickel sulphate hexahydrate. Amended Final report 3472.2. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (2000a) An oral (gavage) 1-generation reproduction study of nickel sulfate hexahydrate in rats. Study No. 3472.1 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (2000b) An oral (gavage) two-generation reproduction study in Sprague-Dawley rats with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 3472.2 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (2002) A Range-finding 90-day oral (gavage) toxicity study in F344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 3472.6 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A.

- Smith, M.K., George, E.L., Stober, J.A., Feng, H.A. and Kimmel G.L. (1993) Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ. Res.*, **61**, 200-211.
- Sobti, R.C. and Gill, R.K. (1989) Incidence of micronuclei and abnormalities in the head of spermatozoa caused by the salts of a heavy metal nickel. *Cytologia*, **54**, 249-254. (ATSDR, 2003 から引用)
- Solomons, N.W., Viteri, F., Shuler, T.R. and Nielsen, F.H. (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.
- Sora, S., Carbone, M.L.A., Pacciarini, M. and Magni, G.E. (1986) Disomic and diploid meiotic products induced in *Saccharomyces cerevisiae* by the salts of 27 elements. *Mutagenesis*, **1**, 21-28.
- Spiegelberg, T., Kordel, W. and Hochrainer, D. (1984) Effects of NiO inhalation on alveolar macrophages and the humoral immune systems of rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **8**, 516-525.
- Stinson, T.J., Jaw, S., Jeffery, E.H. and Plewa, M.J. (1992) The relationship between nickel chloride-induced peroxidation and DNA strand breakage in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **117**, 98-103.
- Stuijzand, S.C., Kraak, M.H.S. Wink, Y.A. and Davids, C. (1995) Short-term effects of nickel on the filtration rate of the zebra mussel *Dreissena polymorpha*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **54**, 376-381.
- 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.
- Sunderman, F.W. Jr. (1983) Organ and species specificity in nickel subsulfide carcinogenesis. *Basic Life Sci.*, **24**, 107-127.
- Sunderman, F.W. Jr and McCully, K.S. (1983) Carcinogenesis tests of nickel arsenides, nickel antimonide, and nickel telluride in rats. *Cancer Invest.*, **1**, 469-474.
- Sunderman, F.W. Jr, Maenza, R.M., Hopfer, S.M., Mitchell, J.M., Allpass, P.R. and Damjanov, I. (1979) Induction of renal cancers in rats by intrarenal injection of nickel subsulfide. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 1511-1527.
- Sunderman, F.W. Jr., Dingle, B., Hopfer, S.M. and Swift, T. (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.
- Sunderman, F.W. Jr., Hopfer, S.M., Sweeney, K.R., Marcus, A.H., Most, B.M. and Creason, J. (1989) Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc. Soc. Exp. Biol Med.*, **191**, 5-11.
- Swierenga, S.H. and McLean, J.R. (1985) Further insights into mechanisms of nickel induced DNA damage : studies with cultured rat liver cells. In progress in Nickel Toxicology. Brown, S.S. and Sunderland, F.W. Jr. eds. Blackwell Scientific Publications, Oxford., 101-104. (IPCS, 1991 から引用)
- Swierenga, S.H., Gilman, J.P. and McLean, JR. (1987) Cancer risk from inorganics. *Cancer Metastasis Rev.*, **6**, 113-154.

- Szakmary, E., Morvai, V., Naray, M. and Ungvary G. (1995) Haemodynamic effect of nickel chloride in pregnant rats. *Acta. Physiol. Hung.*, **83**, 3-12.
- Tanaka, I., Ishimatsu, S., Matsuno, K., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1985) Biological half-time of deposited nickel oxide aerosol in rat lung by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **8**, 203-210.
- Tanaka, I., Ishimatsu, S., Matsuno, K., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1986) Retention of nickel oxide (green) aerosol in rats lungs by long-term inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **9**, 187-195.
- Tanaka, I., Horie, A., Haratake, J., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1988a) Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **16**, 19-26.
- Tanaka, I., Ishimatsu, S., Haratake, J., Horie, A. and Kodama, Y. (1988b) Biological half-time in rats exposed to nickel monosulfide (amorphous) aerosol by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **17**, 237-246.
- Tanojo, H., Hostynek, J.J., Mountford, H.S. and Maibach, H.I. (2001) In vitro Permeation of Nickel Salts Through Human Stratum Corneum. *Acta Derm Venereol* S212; 19-23.
- Tarzwel, C.M. and Henderson, C. (1960) Toxicity of less common metals to fishes. *Ind.Wastes* **5**, 12.
- Taylor, D., Maddock, B.G. and Mance, G. (1985) The acute toxicity of nine "grey list" metals (arsenic, boron, chromium, copper, lead, nickel, tin, vanadium and zinc) to two marine fish species. *Aquat.Toxicol.*, **7**, 135-144.
- Tatara, C.P., Newman, M.C., McCloskey, J.T. and Williams, P.L. (1997) Predicting relative metal toxicity with ion characteristics: *Caenorhabditis elegans* LC50. *Aquat.Toxicol.*, **39**, 279-290.
- TERA , Toxicology Excellence for Risk Assessment (1999) Toxicological Review of Soluble Nickel Salts. Prepared for Metal Finishing Association of Southern California, Inc., U.S. Environmental Protection Agency and Health Canada. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment. Under subcontract in part with Science Applications International Corporation (SAIC). EPA Contract#68-C7-0011.
- 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)
- TN and Associates (2000) Plant toxicity testing to support development of ecological soil screening levels. Subcontract Agreement No.SC-IDIQ-1999142-29, National Center for Environ. Assess., Washington, D.C. :53p. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Traul, K.A., Hink, R.J., Wolff, J.S. and Wlodymr, K. (1981) Chemical carcinogenesis in vitro: an improved method for chemical transformation in Rauscher leukemia virus-infected rat embryo cells. *J. Appl. Toxicol.*, **1**, 32-370. (IPCS,1991 から引用)
- UK HSE (Health & Safety Executive) (1987) Toxicity Review 19. Toxicity of nickel and its organic compounds. Fairthurst & Illing, London.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).

- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1996a) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate (CAS No. 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 454. NIH Publication No. 96-3370. National Institutes of Health, Springfield (VA). Washington DC.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1996b) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 451. NIH Publication No. 96-3367. National Institutes of Health, Springfield (VA). Washington DC.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1996c) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 453. NIH Publication No. 96-3369. National Institutes of Health, Springfield (VA). Washington DC.
- 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.
- Valentine, R. and Fisher G.L. (1984) Pulmonary clearance of intratracheally administered ⁶³Ni³S₂ in strain A/J mice. *Environ. Res.*, **34**, 328-334
- van Hoogstraten, I.M., von Blomberg, B.M., Boden, D., Kraal, G. and Scheper, R.J. (1991) Effects of oral exposure to nickel or chromium on cutaneous sensitization. *Curr Probl Dermatol.*, **20**, 237-241.
- Veien, N.K., Hattel, T., Justesen, O. and Norholm, A. (1987) Dietary restrictions in the treatment of adult patients with eczema. *Contact Dermatitis.*, **17**, 223-228.
- Vyskocil, A., Viau, C. and Cizkova, M. (1994) Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Hum Exp Toxicol.*, **13**, 689-693.
- Waksvik, H. and Boysen, M. (1982) Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.*, **103**, 185-190. (ATSDR, 2003、Danish EPA, 2005 から引用)
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Wang, W. (1987) Toxicity of nickel to common duckweed (*Lemna minor*). *Environ. Toxicol. Chem.* **6**, 961-967.
- Warner, J.S. (1984) Occupation exposure to airborne nickel in producing and using primary nickel product. In: Sunderman, F.F. Jr. et al. eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication No. **53**. 419-437.
- Wehner, A.P., Busch, R.H., Olson, R.J. and Craig, D.K. (1975) Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **36**, 801-810
- Wehner, A.P., Stuart, B.O. and Sanders, C.L. (1979) Inhalation studies with Syrian golden hamsters. *Prog. Exp. Tumor Res.*, **24**, 177-198.
- Weischer, C.H., Kordel, W. and Hochrainer, D. (1980) Effects of NiCl₂ and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure respectively. *Zbl. Bakt. Hyg. 1. Abt. Orig.*, **B 171**, 336-351.

- WHO, World Health Organization (2000) Guidelines for drinking water quality. Nickel.
(<http://www.who.int/en/>.から引用)
- Wilson, W.W. and Khoobyarian, N. (1982) Potential identification of chemical carcinogens in a viral transformation system. *Chem. Biol. Interact.*, **38**, 253-259. (IPCS, 1991 から引用)
- Wong, P.K. and Wong, C.K. (1990) Toxicity of nickel and nickel electroplating water to *Chlorella pyrenoidosa*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **45**, 752-759.
- 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)
- Wozniak, K. and Blosick, J. (2002) Free radicals-mediated induction of oxidized DNA bases and DNA-protein cross-links by nickel chloride. *Mutat. Res.*, **514**, 233-243.
- Wulf, H.C. (1980) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to nickel and lead. *Dan. Med. Bull.*, **27**, 40-42. (IPCS, 1991 から引用)
- Xie, J., Funakoshi, T., Shimada, H. and Kojima, S. (1995) Effects of chelating agents on testicular toxicity in mice caused by acute exposure to nickel. *Toxicology.*, **10**, 147-155.
- Yamashiro, S., Gilman, J.P., Hulland, T.J. and Abandowitz, H.M. (1980) Nickel sulphide-induced rhabdomyosarcomata in rats. *Acta. Pathol. Jpn.*, **30**, 9-22.
- Zhang, Q. and Barrett, J.C. (1988) Dose-response studies of nickel- induced morphological transformation of Syrian hamster fibroblasts, *Toxicol. in vitro.*, **2**, 303-307. (IARC, 1990、 Danish EPA, 2005 から引用) ^{註)} 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した
- 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.
化学工業日報 (2004) 14504 の化学商品
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
金属時評 (2002) 新金属データブック 2002
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 年化学工業統計年報.
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/14todokedegaisans_hutudata.htm に記載あり).
工業レアメタル (2003) 119 Annual Review 2003 素材編
合田健編 (1976) 水質工学応用編, 丸善, 東京.
水道産業新聞社 (2002) 下水道年鑑 2003 年版.

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).

^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。

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)

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)

^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。

鳥取県衛生研究所 (1988) 鳥取県衛生研究所報 第 28 号

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.

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.

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.

日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

久野勝治、柳沼祐貴、渡辺泉 (2002) 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.

丸山登久子、片岡裕美、扇間昌規、伊藤誉志男 (2003) マウスにおけるニッケルアレルギーの評
価. 薬学雑誌, **123**, 707-715. 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の関する研究, 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	金井勝彦

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)

小林 邦男 九州大学名誉教授

ヒト健康への影響 (7 章)

中江 大 財団法人佐々木研究所 病理部長

改訂記録

2005 年 3 月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)}に基づき原案作成

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。