

ニッケルおよびニッケル無機化合物
(ニッケルカルボニルは除く)
Ni : CAS No. 7440-02-0

ニッケル化合物 (製錬粉塵)
評価値; $10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$
(10^{-3} 過剰発がん生涯リスクレベル)
 $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$
(10^{-4} 過剰発がん生涯リスクレベル)

製錬粉塵以外

水溶性ニッケル化合物 $0.01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$
水溶性以外のニッケル化合物 $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$

[発がん物質分類]

ニッケル化合物 (製錬粉塵); 第1群

上記以外のニッケル化合物および金属ニッケル; 第2群B
[感作性物質分類]

皮膚; 第1群, 気道; 第2群

1. 物理化学的性質および分類

表 1. ニッケルの物理化学的性質

原子番号	28
原子量	58.71
融点	1,455 °C
沸点	2,730 °C
比重	8.90 (20 °C)
硬度	4.0

出典 ICSC

ニッケルは光沢のある白色で展延性に富み, 結晶は面心立方構造を持ち常温で安定, 強磁性体(鉄よりは弱い)である. ニッケルは生体にとって必須元素である一方, 化学種と化学形態により異なる毒性や健康影響が報告されている. 化学形態・物性により, 以下に示すように大きく5つのグループに分類される.

- 1) 金属ニッケル: ニッケル (Ni); 水に不溶, 硫酸・塩酸および薄い硝酸には溶ける
フェロニッケル (Fe-Ni), ニッケル含有鋼 (オーステナイト系などのステンレススチール); アンモニア・アルカリ水酸化物に難溶
- 2) ニッケル酸化物・水酸化物: 一酸化ニッケル (NiO); 反応性の高い black Nickel oxide と不活性の green Nickel oxide がある. 水に難溶, 酸や水酸化アンモニウムに可溶
水酸化ニッケル (Ni(OH)₂); 水に殆ど不溶, 酸や水酸化アンモニウムに可溶
- 3) ニッケル硫化物: 二硫化ニッケル (NiS₂); 水に不溶

一硫化ニッケル (NiS); 水に不溶, 硝酸に可溶, 無結晶

二硫化三ニッケル (ニッケルサブサルファイド, Ni₃S₂); 水に殆ど不溶, 硝酸に可溶

- 4) ニッケル塩: 酢酸ニッケル (Ni(OCOCH₃)₂); 水に可溶, エタノールに難溶
炭酸ニッケル (NiCO₃); 淡緑色の結晶, 水に難溶, 酸に可溶
塩化ニッケル (NiCl₂); 水・エタノール・水酸化アンモニウムに可溶, 硝酸に難溶
硫酸ニッケル (NiSO₄); 無水体は緑黄色結晶, 水に可溶, エタノール・エーテルに難溶. 水和物は青〜緑色結晶, 水・エタノールに可溶
硝酸ニッケル (Ni(NO₃)₂); 水・エタノール・水酸化アンモニウムに可溶
- 5) ニッケルカルボニル (Ni(CO)₄); 常温で揮発性の液体

ここではニッケルカルボニルを除く 1) 金属ニッケルと 2) ~ 4) のニッケル無機化合物を評価の対象とする.

2. 主な用途

ニッケルの世界年間生産量は約 142 万トン (2006 年) であり, うち約 19 万トンがわが国で消費されている. 全ニッケルの約 9 割がステンレス鋼・合金鋼・ニッケル合金・鋳物などの製造に使用され, その他めっき製品, 溶接, 化成品・触媒・電池・硬貨・顔料など多くの用途がある.

ニッケルは耐食性が高いため, ステンレス鋼や硬貨などの原料やコーティング, 装飾, 家具, エンジニアリング用のめっきや, ニッケル・水素蓄電池やニッケル・カドミウム蓄電池等の二次電池の正極に使われるほか, 不飽和炭素結合に対する水素付加の不均一系触媒として工業でも使用されている. ニッケル・鉄の合金 (インバー) は熱膨張率が非常に小さく, またニッケル・鉄・コバルトの合金 (エリンバー) は温度による弾性率の変化が非常に小さいため, 機械式時計などの精密機械に用いられている. また, ニッケル・鉄・モリブデン・クロムの合金 (パーマロイ) は, 優れた軟磁性材料であることから, 変圧器の鉄心や磁気ヘッドに使われている.

3. 吸収・蓄積・排泄

硫酸ニッケルや塩化ニッケルなどの水溶性ニッケル塩類は肺から血流へ吸収され, 数時間から数日の半減期で尿中に排泄される. 高濃度の水溶性ニッケルに曝露されたニッケルめっき作業員では, 尿中ニッケルの半減期は 17-39 時間, 血清中では 20-34 時間と報告されている¹⁾. 米国 NTP (National Toxicology Program) の実験動物を用いた研究では, 肺に吸入された硫酸ニッケルの半減

期は1-3日、二硫化三ニッケルでは4-5日と報告している²⁻⁴⁾。酸化ニッケルなどの不溶性ニッケル化合物は、経気道吸収が遅く、長期にわたり肺に蓄積され、鼻粘膜に貯留したニッケルの生物学的半減期は数ヶ月から数年と推定されている⁵⁾。ニッケル製錬作業者のクレアチニン補正した尿中ニッケル濃度は、環境中の総ニッケル濃度とは関連せず、水溶性ニッケル濃度とのみ相関があるといわれている⁶⁾。

人の皮膚に塩化ニッケルを塗布して行った実験では、144時間後の浸透量は塗布量の0.23%、表皮側の被検体を気密シールで覆った場合では3.5%であり、ニッケルイオンは塩化物溶液では硫酸塩溶液より約50倍の速さで皮膚を浸透した⁷⁾。経口摂取による腸管内吸収率は、摂取食物の種類や胃内残留物の種類と量により異なり、空腹時にニッケルを飲料水から取り込むと吸収率は25%高くなるが、朝食からの吸収率の上昇は1%程度である⁸⁾。

血中のニッケルは主に血清アルブミンと結合して輸送され、ニッケルイオンは体内蛋白と結合して高ニッケル金属蛋白(nickel-rich metalloprotein)を生成することもある⁹⁾。組織剖検の結果によると、ヒト体内のニッケル濃度は肺、甲状腺で高く、腎、心、肝臓、脳、脾、膵臓の順で低くなっていた¹⁰⁾。

4. 実験動物に対する影響

4-1 毒性(発がん性以外)

ニッケルの化学形態別に動物実験で報告された有害影響を以下に示す(発がん性は4-2)。ニッケル酸化物やニッケル塩の投与や吸入曝露で、これまで実験動物に催奇形性は認められていない¹¹⁻¹³⁾。またニッケル化合物を用いたバクテリアや動物細胞での*in vivo*実験で、遺伝子障害性・変異原性に関する明確な証拠は示されていない¹⁴⁻¹⁸⁾。*in vitro*および*in vivo*実験により、一部のニッケル化合物は細胞内で他のDNA損傷物質と共存すると共変異原(comutagen)となる可能性があるといわれている。

1) 金属ニッケル

ラットに0, 100, 1,000, 2,500 ppm (0, 5, 50, 125 mg Ni/kg BW)の金属ニッケルを餌に混ぜ2年間経口投与したところ、1,000 ppm以上で対照群に比べ、有意な体重減少を認めた¹¹⁾。0.13 mg/m³の金属ニッケル粉塵を1日6時間、週5日間、4ヶ月および8ヶ月間にわたりウサギへ曝露させたところ、肺胞洗浄液中のリン脂質の産生増加が見られた¹⁹⁾。

2) ニッケル酸化物

マウスに5 mg Ni/m³までの酸化ニッケルのエアロゾルを1日6時間、週5日間、104週間にわたり吸入曝露させたところ、肺胞の細気管支化、炎症、気管支リンパ

節の過形成と色素沈着が認められた²⁾。また酸化ニッケル53 mg/m³をハムスターに吸入させたところ、曝露早期から肺気腫が認められ、長期間の曝露では塵肺病像が観察された²⁰⁾。0.2 mg Ni/m³濃度の酸化ニッケルを1年間ラットに曝露させたところ、肺炎と気管上皮の異形成が認められた²¹⁾。これらの非腫瘍性病変に対するNOAELは特定されていない。

3) ニッケル硫化物

ラットとマウスに1.8 mg Ni/m³の二硫化三ニッケルを1日6時間、12日間曝露させたところ、どちらの動物にも精巣の変性を認めたが、0.9 mg Ni/m³の曝露では変化は見られなかった²²⁾。1.8 mg Ni/m³以下の二硫化三ニッケルに長期間(13週間)曝露させても、ラットやマウスに有害影響は認められなかった²³⁾。ラットおよびマウスに0.88 mg Ni/m³までの二硫化三ニッケルを104週間吸入曝露させたところ肺胞上皮過形成および肺線維症、気管支リンパ節におけるリンパ過形成と鼻部上皮の炎症が認められた^{3, 4)}。これらの非腫瘍性病変に対するNOAELは特定されていない。

4) ニッケル塩

塩化ニッケル：ラットに毎日12時間、2週間にわたり0.1 mg/m³吸入曝露させたところ、肺胞上皮細胞の過形成を認めた²⁴⁾。ウサギに1日6時間、週5日、1ヶ月間にわたり0.3 mg Ni/m³を曝露させたところ、肺胞上皮細胞の増生やリン脂質の産生増加が見られた²⁵⁾。ラットに91日間8.6 mg Ni/kg/dayを強制給餌したところ、肺炎と心重量の変化が起り、25 mg Ni/kg/dayでは潰瘍性胃腸炎が観察された²⁶⁾。妊娠ラットに250 ppmまでの塩化ニッケルを11週間飲水投与したところ(平均投与量31.6 mg Ni/kg/day)体重の減少とプロラチンの低下がみられ、死亡胎仔数の増加が見られた²⁷⁾。

硫酸ニッケル：ラットに0.11 mg Ni/m³までの硫酸ニッケルのエアロゾルを1日6時間、週5日間、104週間にわたり吸入曝露させたところ、肺の慢性炎症が認められた⁴⁾。1日6時間計12日間0.7および1.6 mg Ni/m³を雄ラットに吸入曝露させると、1.6 mg Ni/m³の濃度のみ精巣上皮細胞の変性が観察された²⁸⁾。0.05 mg/m³の硫酸ニッケルを13週間ラットに曝露させた実験では、有害作用は認められなかった²³⁾。

4-2 発がん性

煙煤粉塵および各ニッケル化合物曝露による実験動物での発がん性の知見を、以下にまとめる。吸入曝露実験では、高濃度の二硫化三ニッケルと一部のニッケル酸化物を除くニッケル化合物単体で、動物の呼吸器系に発がん性が認められたという明確な証拠は示されていない。

1) 製錬粉塵

Port Colborne 製錬所の煙煤粉塵(硫酸ニッケル20%、二硫化三ニッケル57%、酸化ニッケル6.3%、ほか不明)

をラットへ筋肉内注射したところ、注射部位に高率に肉腫が生じた²⁹⁾。金属ニッケル、二硫化三ニッケル、ニッケル酸化物が混在するニッケル製錬所の煙煤粉塵 70 mg/m^3 をラットに1日5時間、6ヶ月間吸入させたところ、生存した5匹のうち2匹に肺の扁平上皮がんがみられ、同粉塵の腹腔内注入 (90-150 mg/匹) でも生存ラット 39 匹中6匹に肉腫がみられた³⁰⁾。なお、製錬粉塵中の多環芳香族炭化水素類やヒ素化合物等のほかの発がん性物質組成に関する分析データは存在しない。

2) 金属ニッケル

金属ニッケル粉末をラットに週1回、 0.9 mg/匹 を10週間または 0.3 mg/匹 を20週間気管内注入し、2.5年観察したところ、それぞれ32匹中8匹、39匹中10匹に肺の扁平上皮がんまたは腺がんが生じた³¹⁾。ラットの胸膜および腹腔内注入でも肉腫が生じた例があったが、腎内注射 (発がん性検出のために開発された実験系) では腫瘍はみられなかった³²⁾。

3) ニッケル酸化物

ラットに green Nickel oxide を $0.5\text{--}2.0 \text{ mg Ni/m}^3$ の濃度で1日6時間、週5日、最大2年間吸入曝露したところ、肺胞・細気管支の腺腫やがん、副腎髄質の褐色細胞腫 (良性および悪性) の発生増加が見られた²⁾。同様の実験をマウスに行ったところ、雌にのみがんの発生が観察された。また 0.3 ml の生食にニッケルとして5または 15 mg となる酸化ニッケルを溶かし、ラットに週1回、10週間気管内注入したところ、124週後までに、それぞれ37匹中10匹、38匹中12匹に肺の扁平上皮がん、腺がん等が生じた³¹⁾。NiPERA (ニッケル生産者環境研究協会) から供給された green Nickel oxide と black Nickel oxide³³⁾ をラットに平均 1.1 mg Ni/m^3 と 1.3 mg Ni/m^3 の濃度で6ヶ月間吸入曝露させ、12ヶ月後に剖検したところ、腫瘍等の発生頻度は対照群と差が認められなかった³⁴⁾。

米国 NTP が実施したマウスへの慢性吸入実験では、発がんの徴候は観察されなかった²⁾。ニッケル酸化物は体液への溶解度が小さく、ニッケルイオンが標的部位となる細胞核には容易に運搬されないため、発がんの潜在的能力が少ないと考えられている³⁵⁾。

4) ニッケル硫化物

0.79 mg Ni/m^3 の二硫化三ニッケルをラットへ78週間曝露させ、30週間経過観察したところ、208匹中14匹の肺にがんの発生を認めた³⁶⁾。Pottらは、ラットの肺の扁平上皮がん・腺がんが二硫化三ニッケルを気管内注入した曝露群のみでみられることを報告した³¹⁾。

Haratakeらの二硫化三ニッケルの吸入曝露実験では、ラットの腫瘍発生頻度は対照群との間に有意差が認められなかった³⁴⁾。米国の NTP 研究では、 2.5 mg Ni/m^3 までの二硫化三ニッケルをラットに1日6時間、週5日、

最大2年間吸入曝露したところ、細気管支の腺腫や腺がん、副腎髄質の褐色細胞腫の発生増加を認めたのに対し、マウスに 0.6 または 1.2 mg Ni/m^3 曝露した場合には発がん性は観察されなかった³⁾。NTPは、二硫化三ニッケルはラットに対する発がん性を示す明らかな証拠はあるが、マウスではないと結論している。

5) ニッケル塩

1 mg/匹 の塩化ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケル、水酸化ニッケルをそれぞれ50回ラットの腹腔内に反復注入し、生食投与群と比較したところ、30ヶ月までに塩化・硫酸および酢酸ニッケル投与群で腹腔内肉腫の有意な増加を認めたが、筋肉内注射では腫瘍増加はみられなかった^{37, 38)}。硫酸ニッケルの六水和物 $0.03, 0.06, 0.11 \text{ mg Ni/m}^3$ を1日6時間、週5日、112週ラットに吸入させた実験、あるいは同様に $0.06, 0.11, 0.22 \text{ mg Ni/m}^3$ をマウスに吸入させた実験では発がん性は観察されなかった³⁹⁾。NTPによるラットへの長期 (2年間) 吸入曝露実験によっても、発がん性を示す証拠は認められていない⁴⁾。

5. ヒトに対する影響

5-1 感作性

金属ニッケルやニッケルの水溶性塩類を含む物質から溶出したニッケルが皮膚に接触すると、皮膚感作が起こり、アレルギー性接触皮膚炎を誘発することがある。アレルギー性接触皮膚炎はニッケルに過敏な者で非職業性の曝露の結果見られることが多く、ニッケルめっきされたピアスや腕時計のバンドなどが主な原因となる。しかしヒトへの感作経路や曝露量の推定は困難である⁴⁰⁾。

ニッケル電気分解槽のエアロゾルに曝露する作業者の眼に対する刺激は良く知られているが、ニッケルに起因するというより酸を含んでいるためと考えられる⁴¹⁾。その他、ニッケル精錬やニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の症例報告がある。

ニッケル粉塵やヒュームに曝露する作業者にみられるがん以外の呼吸器影響として、気管支喘息^{42, 43)} や肺線維症^{44, 45)} の症例報告があるが、ニッケル単独曝露の症例数は非常に少なく、因果関係を特定するには不十分である⁴⁶⁾。ニッケル酸化物や金属ニッケルの 0.04 mg/m^3 以上の濃度に長期曝露されている作業員では、呼吸器疾患で死亡する確率が高いといわれている^{47, 48)}。

5-2 変異原性

鼻腔がんが報告された Outokumpu 製錬所で、作業員の口腔粘膜上皮細胞の小核細胞割合を調べたところ、対照群との間に有意差はなかった⁴⁹⁾。Senftらは化学工場にニッケル化合物に曝露 (0.05 mg Ni/m^3 以上) している作業員21人の染色体異常について調べたところ、難溶性のニッケル酸化物曝露群で染色体異常頻度が高く、

硫酸ニッケル曝露群では高くなかった⁵⁰⁾。末梢リンパ球の染色体変異, 姉妹染色分体交換 (SCE), DNA 合成障害について調べた他の作業者を対象とした研究では, 混在するクロムなど別の化学物質への曝露もあり, ニッケル化合物曝露に帰することのできる明確な結果は得られていない。

動物細胞を用いた実験系でニッケル化合物の変異原性は証明されていないが⁵¹⁾, ニッケルの化学形態にかかわらず種々の培養細胞で形質転換が引き起こされることが報告されており, 哺乳類の培養細胞で DNA 合成障害, 染色体異常, SCE 等の変異原性が認められている³²⁾。

5-3 発がん性

英国の疫学者 Richard Doll を座長とする「ヒトにおけるニッケルの発がん作用に関する国際委員会」(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, 1990; 以下 Doll 委員会) では, ヒトへのニッケル曝露影響に関する既存の疫学調査を詳細に検討し, 欧米諸国の 10 事業所からのコホートを選んで作業工程別のニッケル粉塵の化学形態と曝露濃度を推定した⁵²⁾。ニッケル取り扱い職場でこれまで発がんが確認されているのは, ニッケル製錬所においてのみであり, それら発がんの大部分は 20 世紀前半に見られ, 原因物質の環境中濃度測定はほとんど行われておらず, ニッケル化学形態別の曝露に関する情報もない。Doll 委員会は, 現在の作業工程における測定値と過去の工程についての記述から, 個人ごとの化学形態別曝露量を独自に推計したが, 作業者の工程間の移動もあり, 誤分類がかなり混在している可能性がある。加えて喫煙習慣やその他の交絡因子に関する情報の欠如があることを前提とした上で, 無機ニッケルの発がん性について, Doll 委員会の報告書を中心に最近の知見をあわせて化学形態別にまとめる。

1) 金属ニッケル

金属ニッケルのみに曝露された米国 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant 作業者の追跡調査によると, 1 mg Ni/m^3 以下の濃度の曝露で呼吸器がんが増加する証拠はなく, 英国やノルウェーなど他製錬所のコホートでも, 金属ニッケル曝露量と呼吸器がんの間に関連は認められなかった。Doll 報告書以後に行われたカナダでのコホート調査においても, 金属ニッケルのみに曝露した作業者 718 名の曝露濃度とがんによる死亡率との間に有意な関連は見られない⁵³⁾。

2) ニッケル酸化物

ニッケル酸化物が主な曝露物質であるノルウェー Kristiansand の熔錬工程で肺がんのリスクが高まったが, 過剰死亡の程度は小さく, 過剰リスクと曝露期間との相関も弱い。英国の Clydach の調査ではニッケル酸化物への $50 \text{ mg Ni/m}^3 \times$ 年以上の累積曝露, または精銅工程で 10 mg Ni/m^3 以上の濃度に曝露された作業者で

肺がんリスクが明らかに高くなり, 鼻腔がんも 15 年以上炉作業を行った者に見られた。

米国の高ニッケル合金 (high nickel alloys) 製造業における 1998 年の報告では, 金属ニッケルとニッケル酸化物の両方 (濃度範囲 $0.006\text{--}1.5 \text{ mg Ni/m}^3$) に曝露された作業者 31,000 人の肺がんリスクは, 全米集団に比べ 13% 高かったが, 居住地域に関連する非職業性因子の調整のためニッケル作業者の居住・就業地域に限定した地方対照群と比べると, 肺がん死亡率に有意差は認められなかった⁵⁴⁾。また, 英国のニッケル合金製造工場で 5 年間以上働く 1,999 人に対する調査においても, 全英死因と比較して各種がんの標準化死亡比に有意差はないと報告されている⁵⁵⁾。

3) ニッケル硫化物

高濃度ニッケル硫化物 (二硫化三ニッケル) に主に曝露されたカナダ INCO 社・Copper Cliff の焼結工程, 同 Port Colborne の溶出・溶焼・焼結工程, および英国 Clydach の焙焼工程では, 肺がんと鼻腔がんの死亡率が明らかに高かったが, これらの工程では混在するニッケル酸化物や水溶性ニッケルも高濃度であった。ニッケル硫化物濃度が 9 mg Ni/m^3 以上の Clydach では累積曝露量と発がんの間に量反応関係が認められたのに対し, 推定濃度が 4 mg Ni/m^3 以下の Huntington Alloy (米国) や 2 mg Ni/m^3 の Kristiansand では関連が明らかでなかった。その後の Kristiansand における症例対照研究で, 計測値に基づき 4 つの化学形態別のニッケル累積曝露量について検討を行っているが, 金属ニッケル, ニッケル酸化物, ニッケル硫化物のいずれも肺がん発症率との間に量反応関係は認められなかった⁵⁶⁾。

4) 水溶性ニッケル

$1\text{--}5 \text{ mg Ni/m}^3$ 以上の水溶性ニッケルに曝露された Kristiansand 製錬所の電解工程では, 作業者に明らかな過剰死亡が認められ, 肺がんリスクは水溶性ニッケルへの曝露期間と相関し, 10 年以上の曝露では非曝露者に比べ 3 倍以上のリスクであった。同レベルの水溶性ニッケルに曝露された Clydach の湿式製錬作業者でも肺がんが多く認められたが, 量反応関係は明らかでなかった。Clydach の銅工程作業では, 1 mg Ni/m^3 以上の水溶性ニッケルと高濃度のニッケル酸化物に混合曝露された作業者に, 肺と鼻腔がんの発生頻度が高まった。水溶性ニッケルは他の化学形態のニッケル化合物と相互作用を起こし, 発がんリスクを高めている可能性があり, Kristiansand でのニッケル酸化物と水溶性ニッケルの混合曝露者, および Clydach のニッケル硫化物と水溶性ニッケルの混合曝露者でも同様の現象が報告された。メカニズムとして, 水溶性ニッケルにより気道上皮の natural barrier が傷害され, 本来吸収されにくい難溶性ニッケル化合物が生体内に侵入されやすくなることが考えられ

ており、また、水溶性ニッケルの細胞毒性により肺内の細胞増殖が促進され、ニッケル酸化物や硫化物の発がん作用を高めるともいわれている³⁵⁾。

Kristiansand, Clydach, カナダ Ontario の INCO 社およびフィンランド Outokumpu 社の作業員で鼻腔がんが認められた者は、主に水溶性ニッケルに曝露しており、難溶性ニッケルへの曝露は少ないといわれていたが、その後の研究で、電解工程の反応層底に溜まった二硫化三ニッケルに混合曝露されていた可能性があることが指摘された⁵⁷⁾。Doll 報告書以降の調査では、フィンランド Harjavalta のニッケル製錬所で水溶性の硫酸ニッケルに曝露された作業員 (0.5 mg/m³ 程度、その他微量ニッケル化合物に混合曝露) で、肺と鼻腔がんが有意に増加したことが報告された⁵⁸⁾。また前出の Kristiansand の製錬作業員 5,389 人を対象に、ニッケルの化学形態別に累積曝露量を見直した患者対照研究では、肺がん発症率と水溶性ニッケル曝露量と間のみ明確な量反応関係が認められた (対数累積曝露量 (mg Ni/m³ × 年) 1 ユニット増加でのオッズ比 = 1.7, 95% 信頼区間: 1.3-2.2)⁵⁶⁾。同じ研究グループが引き続いて行ったコホート調査によると、個人曝露データの存在する 1967 年以降に主に水溶性ニッケルに曝露された労働者に限っても、曝露量に依存して肺がんのリスクが高まっていた⁵⁹⁾。英国 Clydach のコホートに新しいデータを加えて再解析した最近の報告では、1953 年以降に雇用された労働者でも作業歴が 20 年以上になると鼻腔がんや肺がんが明確に増加していることが示された⁶⁰⁾。Andersen らは、喫煙やニッケル硫化物等の交絡因子を調整した上で、水溶性ニッケルへの曝露が発がんの過剰リスクを高める可能性を示した⁶¹⁾。いずれの研究対象グループにおいても、水溶性ニッケルのみに曝露された集団は存在しない。

5) 発がん性のまとめ

ニッケル製錬所での呼吸器がん発症の有無に関して、金属ニッケルの曝露では関連は見られないが、ニッケル酸化物と硫化物では高濃度で曝露されると肺や鼻腔がんが発生する可能性がある。製錬粉塵への曝露とがん発症リスクの増加には有意な関連が認められている。

また水溶性ニッケルには発がんプロモーション作用があり、共存すると難溶性ニッケルのがん発症リスクをも高める可能性がある。但し報告されたいずれの製錬所においても、各種ニッケル化合物のほかに、使用する鉱石によりクロム、砒素、マンガン、コバルト、銅、鉄などが混在しており、ニッケルのみの健康影響評価が困難である。ニッケルの化学形態の決定やニッケル化合物間の相互作用が明確でない上、鼻腔がんでは、精錬工程で使用される硫酸や亜硝酸による影響も否定できない。ニッケル製錬のプロセスにおいてがんの発生率が高まる環境が作り出されたことは確かであるが、既存文献から混合

曝露や喫煙の影響を判定しきれないため、各無機ニッケル化合物種の単独の発がん性に関して、現時点で決定的な結論を下すことはできない。

6. 評価値の提案

ニッケルの毒性として問題になるのは発がん性であり、ヒトのデータでは、2 種類以上のニッケル化合物 (特に水溶性と難溶性のニッケル) が混在した製錬粉塵に曝露されると肺と鼻腔がんが起りやすくなるが、既存データから混合化合物中の単独要素の発がんリスクを決定することは困難である。従って、無機ニッケル化合物では製錬粉塵に限定して発がん性が疑われるとし、過剰発がん生涯リスクレベルを設定することが妥当と考えられる。それ以外のニッケル化合物については、ヒトでの非がん毒性に関する有用なデータがないため、動物実験結果を外挿して許容濃度を定めることとする。

1) 製錬粉塵中ニッケル化合物の評価値

これまでの疫学研究で報告された高濃度曝露・ハイリスク群のニッケル曝露集団では、英国 Clydach, カナダ Copper Cliff, ノルウェー Kristiansand の 3 ヶ所の製錬所が代表的であり⁶²⁻⁶⁴⁾、これら既存文献の研究デザインやコホートの規模、調査期間等に問題なく、追跡調査も行われているという点で信頼できる^{61, 65)}。この 3 つのコホート・データを採用し、肺がんや鼻腔がんをエンドポイントとして、WHO や EPA で使用されている平均相対リスクモデル $UR = P_0 (RR-1)/X$ (P_0 : 非曝露群の発がん率, RR : 相対危険度, X : 平均曝露濃度, 曝露労働期間 40 年) によりユニットリスク値を導く。 P_0 は日本人の肺がん死亡確率 0.07 (20-59 歳; 2005 年) を用いることとする。これにより Clydach では平均曝露期間 10.5 年、曝露濃度が 10 mg/m³ で、労働期間中平均曝露濃度が 2.6 mg/m³ と算出され、推定された発がんの相対危険度 6.2 より UR は $1.39 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が導かれる。同様に Copper Cliff では期間 6 年、100 mg/m³ の曝露濃度で、平均曝露濃度が 15 mg/m³、相対危険度 8.7 より UR は $3.6 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、また、Kristiansand では期間 17.5 年 (曝露期間不明のため生涯 (70 歳) の 4 分の 1 と推定)、3 mg/m³ の曝露濃度で、平均曝露濃度が 1.3 mg/m³、相対危険度 3.7 より UR は $1.44 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が導かれる。各コホートから推計されたこれら 3 つの UR 、すなわち 1.39×10^{-4} , 3.6×10^{-5} , $1.44 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ の幾何平均値として $8.96 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が算出される。また Andersen らは、Kristiansand のコホートを追跡調査し、肺がん発症要因となる喫煙曝露を考慮した評価を行った⁶¹⁾。この報告によりさらに、曝露期間を 19.8 年 (1968-1987 年)、ニッケル化合物の曝露濃度を 2.5 mg/m³、推定相対危険度を 1.9 とし^{61, 65)}、労働期間中平均曝露濃度が 1.24 mg/m³ となり、 UR は $5.1 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と

算出される。なお WHO では、Andersen らの研究を根拠に、一般大気中全ニッケル化合物のユニットリスク値を $3.8 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (生涯曝露年数 70 年, $P_0 = 0.065$) として 2000 年に公表している⁶⁶⁾。

喫煙影響を考慮した UR は、これまでの 3ヶ所の製錬所データから算出された UR の範囲内に含まれ、3つの UR の幾何平均値に類似しており、幾何平均値の $8.96 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ は妥当な数値と判断される。よって過剰死亡リスク 10^{-4} に相当するニッケル濃度は $1.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出され、この値に基づき 40 年間の製錬粉塵中のニッケル曝露による過剰死亡リスクを 10^{-4} に抑えるための評価値として $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$, 10^{-3} の生涯リスクレベルでは $10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ を提案する。

2) 製錬粉塵職場以外でのニッケルの許容濃度

最も質の高い動物実験データは米国 NTP による一連の吸入曝露研究であり²⁻⁴⁾、これらの試験で得られたラットでの肺の慢性炎症・線維化、気管支リンパ節のリンパ過形成、鼻部嗅上皮の炎症と委縮をエンドポイントとした LOAEL を算定に用いる。不確実性係数 UF に関しては、ニッケル粒子は一旦吸収され代謝を経て肺に影響するのではなく、標的部位である肺へ直接作用しているとみなされるため、鼻腔から肺までの種間の経路差のみ考慮するとして UF を 2.5 (欧州連合 REACH 規則におけるデフォルト値に準拠) とする。

水溶性ニッケル化合物では硫酸ニッケルを代表として、2年間の吸入性粒子曝露試験で得られた NOAEL が $0.027 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ であることより、UF 2.5 で除し、 $0.0108 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ が導かれる。また水溶性以外のニッケル化合物 (不溶性および難溶性化合物) については二硫化三ニッケルを代表として、LOAEL が $0.5 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ であることより、UF 5 (LOAEL から NOAEL の外挿 $2 \times$ ヒトへの外挿 2.5) とし、 $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ が導かれる。よって許容濃度として、水溶性ニッケル化合物では $0.01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性以外のニッケル化合物では $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ を勧告する。

なお、特定のニッケル化合物をサンプリングして化学形態を同定することは現状では困難であり、今後これを可能とする技術が開発されたり、あるいは、ニッケル化合物の有害性に関する新たな知見が集積された場合、それに即した評価値・許容濃度の設定を行う。

ニッケル化合物 (製錬粉塵*) 評価値;

10^{-3} 過剰発がん生涯リスクレベル $10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$

10^{-4} の過剰発がん生涯リスクレベル $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$

製錬粉塵職場以外での許容濃度 (吸入性粒子);

水溶性ニッケル化合物 $0.01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$

水溶性以外のニッケル化合物 $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$

[感作性物質分類] 皮膚; 第 1 群⁶⁷⁻⁷¹⁾, 気道; 第 2 群

[発がん物質分類] ニッケル化合物 (製錬粉塵*); 第 1 群
上記以外のニッケル化合物および金属ニッケル;
第 2 群 B

*: 実際のヒトの発がんは製錬職場以外では見られていないため限定する

7. 諸外国での規制または勧告値

世界的にニッケルの基準の取り扱いには一貫性が見られず、化合物種別を括って値を設定する例、あるいはユニットリスクを提示する例、許容濃度を設定していない例もある。

- 1) 米国: ACGIH では金属ニッケルを発がん性があるとはいえない物質 (A5) とし、ニッケル化合物は 3 つに分類し、不溶性ニッケルと二硫化三ニッケルを発がん性が確認されたもの (A1) とし、水溶性ニッケルを発がん性物質とは分類できない物質 (A4) としている。また吸引性粒子に対する TLV-TWA として、金属ニッケルで $1.5 \text{ mg}/\text{m}^3$, 不溶性ニッケル $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$, 二硫化三ニッケル $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルは $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ (A4) と定めている。OSHA は、水溶性、不溶性ニッケルともに $1.0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ を設定しているのに対し、NIOSH および米国保健省 DHSS では、一括して浮遊性の時は発がん性有りとするべきとし、水溶性、不溶性ともに $0.015 \text{ mg}/\text{m}^3$ としている。EPA は、製錬粉塵と二硫化三ニッケルを発がん性あり (グループ A) とし、それぞれにユニットリスク 2.4×10^{-4} , $4.8 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ を設定したが、水溶性ニッケル (塩) については評価値が公表されておらず、現在、評価変更のための EPA 内部レビューが進められている。
- 2) ドイツ: MAK 委員会は既存の研究より発がん性に対する NOAEL を導き得ないとし、現在はニッケルに対する許容濃度を設定していない。発がん性はカテゴリー 1 (発がんリスクがあると推測できる物質) としている。
- 3) 英国: 健康安全局 HSE では最大曝露限界値 (MFL) を金属ニッケルと不溶性ニッケルに対し $0.5 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルに対し $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ としている。
- 4) カナダ: カナダ労働省は、時間加重平均曝露濃度 (TWA EV) の限界値を金属ニッケル・酸化物・硫化物に対し $1.0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルに対し $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ と定めている。
- 5) オーストラリア: 全豪労働安全衛生委員会 (NOHSC) では TLV 勧告値を難溶性ニッケル化合物に対し $1.0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルに対し $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ としている。
- 6) 国際機関: IARC では、全てのニッケル化合物は標

的臓器の細胞において発がん性のあるニッケルイオンを生じ得るとし、ニッケル化合物を一括してヒトにおける発がん物質（グループ1）としており、金属ニッケルのみを2B（発がん性の疑い有り）としている。WHOは大気中ニッケル $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に対し、生涯リスクを 3.8×10^{-4} と設定している。

文 献

- 1) Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. Application of mathematical modeling for assessing the biological half-times of chromium and Nickel in field studies. *Br J Ind Med* 1980; 37: 285-91.
- 2) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 451. NIH Pub. No.94-3363. NTP, Research Triangle Park, NC, 1994.
- 3) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 453. NIH Pub. No.94-3369. NTP, Research Triangle Park, NC, 1994.
- 4) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 454. NIH Pub. No. 94-3370. NTP, Research Triangle Park, NC, 1995.
- 5) Torujussen W, Andersen I. Nickel concentration in nasal mucosa, plasma, and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci* 1979; 9: 289-98.
- 6) Werner MA, Thomassen Y, Hetland S, Norseth T, Berge SR, Vincent JH. Correlation of urinary nickel excretion with observed 'total' and inhalable aerosol exposures of nickel refinery workers. *J Environ Monit* 1999; 1: 557-62.
- 7) Fullerton A, Andersen JR, Hoelgaard A, Menne T. Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 173-7.
- 8) Sunderman FW, Hopfer SM, Swenney KR, Marcus AH, Most BN, Creason J. Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 191: 5-11.
- 9) Sunderman FW Jr, Aitio LO, Norseth T. Biological monitoring of nickel. *Tox Ind Health* 1986; 2: 17-78.
- 10) Rezuze WN, Knight JA, Sunderman FW Jr. Reference values for nickel concentrations in human tissue and bile. *Ann J Ind Med* 1987; 11: 419-26.
- 11) Ambrose AW, Larson DS, Borzelleca JR, HenNigar Jr GR. Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J Food Sci Technol* 1976; 13: 181-7.
- 12) Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on the reproduction mice and rats. *Arch Environ Health* 1971; 23: 102-6.
- 13) Weischer CH, Korodell W, Hochrainer D. Effects of nickel chloride and nickel oxide on Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure, respectively. *Zentral Bakteriell Microbiol Hyg* 1980; 171(B): 336-51.
- 14) Deknuddt GH, Leonard A. Mutagenicity tests with nickel salts in the male mouse. *Toxicology* 1982; 25: 289-92.
- 15) Mathur AK, Datta KK, Tandon SK, Dikshith TSS. Effects of nickel sulphate on male rats. *Bill Environ Contam Toxicol* 1977; 17: 241-8.
- 16) Waksvik H, Boysen V. Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat Res* 1982; 103: 185-90.
- 17) Rasmuson A. Mutagenic effects of some water-soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1985; 157: 157-62.
- 18) Rodriguez-Amaiz R, Ramos P. Mutagenicity of nickel sulphate in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1986; 170: 115-7.
- 19) Curstedt T, Hagman M, Robertson B, Camner P. Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. I. Effects on phospholipids concentration and surfactant activity. *Environ Res* 1983; 30: 89-94.
- 20) Wehner AP, Stuart BO, Sanders CL. Inhalation studies with Syrian golden hamsters. *Prog Exp Tumor Res* 1979; 24: 177-98.
- 21) Tanaka I, Horie A, Haratake J, Kodama Y, Tsuchiya K. Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol Trace Elem Res* 1988; 16: 19-26.
- 22) Benson JM, Carpenter RL, Hahn FF, et al. Comparative toxicity of nickel subsulfide to F344N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 251-65.
- 23) DunNick JK, Elwell JM, Benson CH, et al. Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344N rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1989; 12: 584-94.
- 24) Bingham EW, Barkley W, Zerwas M, Stemmer K, Taylor P. Responses of alveolar macrophages to metals. I. Inhalation of lead and nickel. *Arch Environ Health* 1972; 25: 406-14.
- 25) Johansson A, Camner P, Jarstrand C, Wiernik A. Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. II. Effects on morphology and function. *Environ Res* 1983; 30: 142-51.
- 26) ABC (American Biogenic Corporation). Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Draft final report submitted to Research Triangle Institute and US EPA, Office of Solid Waste, 1988; Study 410-2520.
- 27) Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GL. Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res* 1993; 61: 200-11.
- 28) Benson JM, Burt DG, Carpenter RL, et al. Comparative toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam Appl Toxicol*

- 1988; 10: 164-78.
- 29) Gilman JPW, Ruckerbauer GM. Metal carcinogenesis. 1. Observations on the carcinogenicity of a refinery dust, cobalt oxide, and colloidal thorium dioxide. *Cancer Res* 1962; 22: 152-7.
- 30) Saknyn AV, Blohkin VA. Development of malignant tumors in rats under the influence of nickel-containing aerosols. *Vopr Onkol* 1978; 24: 44-8 (in Russian).
- 31) Pott F, Ziem U, Reiffer FJ, Huth F, Mohr U. Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987; 32: 129-52.
- 32) IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.49 Chromium, Nickel and Welding. Lyon: World Health Organization, 1989.
- 33) Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Knight JA, et al. Physicochemical characteristics and biological effects of nickel oxides. *Carcinogenesis* 1987; 8: 305-13.
- 34) Haratake J, Horie A, Kodama Y, Tanaka I. Histopathologic examinations of rats treated by inhalations of various types of nickel compounds. *Inhal Toxicol* 1992; 4: 67-79.
- 35) Oller AR, Costa M, Oberdrster G. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 1143: 152-66.
- 36) Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN. Inhalation studies of nickel sulfide in Pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 1974; 54: 1165-72.
- 37) Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F. Tumours in the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of nickel compounds. In: Vernet JP, ed. *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment*, Geneva, 12-15 September, Vol 2. Geneva: World Health Organization, 1989; 127-9.
- 38) Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F. Carcinogenicity studies on nickel compounds and nickel alloys after intraperitoneal injection in rats. In: Nieboer E and Aitio A, eds., *Advances in Environmental Sciences and Toxicology, Nickel and Human Health: Current Perspectives*. New York: John Wiley & Sons, 1990.
- 39) Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 5251-6.
- 40) Haber LT, Diamond GL, Zhao Q, Erdreich L, Dourson ML. Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 231-41.
- 41) US National Academy of Sciences, Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants. *Nickel*, p.97. Washington, DC: NAS, 1975.
- 42) Tolot F, Brodeur P, Neulat G. Asthmatic pulmonary disorder caused by inhalation exposure to chrome, nickel and aniline. *Arch Mal Tróf Med Trav Secur Soc* 1956; 18: 291-3 (in French).
- 43) McConnell LH, Fink JN, Shcluetter DP, Schmidt MG Jr. Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med* 1973; 78: 888-90.
- 44) Zislin DM, Ganiushkina SM, Dubilina ES, Tiushniakova NV. The residual volume of the lungs in complex assessment of the functional status of the respiratory system in initial and suspected pneumoconiosis. *Gig Tr Prof Zabol* 1969; 13: 26-9 (in Russian).
- 45) Jones JG, Warner CG. Chronic exposure to iron oxide, chromium oxide, and nickel oxide fumes of metal dressers in a steel works. *Br J Ind Med* 1972; 29: 169-77.
- 46) Morgan LG, Usher V. Health problems associated with nickel refining and use. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 189-98.
- 47) Cornell RG, Landis JR. Mortality patterns among nickel-chromium alloy foundry workers. In: *Nickel in the Human Environment*. Lyon: IARC Sci Publ, 1984, 87-93.
- 48) US DHHS, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for nickel*. US DHHS TP-9214, 1993.
- 49) Kiilunen M, Utela J, Rantanen T, et al. Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann Occup Hyg* 1997; 41: 167-88.
- 50) Senft V, Losan F, Tucek M. Cytogenetic analysis of chromosomal aberrations of peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to nickel. *Mutat Res* 1992; 279: 171-9.
- 51) International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Nickel (Environmental Health Criteria 108)*. Geneva: World Health Organisation, 1991.
- 52) International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (Chairman Doll R). *Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man*. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 1-82.
- 53) Egedahl R, Carpenter M, Lundell D. Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95). *Occup Environ Med* 2001; 58: 711-5.
- 54) Arena VC, Sussman NB, Redmond CK, Costantino JP, Trauth JM. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 907-16.
- 55) Sorahan T. Mortality of Workers at a Plant Manufacturing Nickel Alloys, 1958-2000. *Occup Med* 2004; 54: 28-34.
- 56) Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1123-32.
- 57) Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E. Cancer risk among workers at a copper nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63: 547-51.
- 58) Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 245-50.
- 59) Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, Andersen A.

- Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953–2000. *J Environ Monit* 2003; 5: 190–7.
- 60) Grimsrud TK, Peto J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med* 2006; 63: 365–6.
 - 61) Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 708–13.
 - 62) Doll R, Mathews JD, Morgan LG. Cancer of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med* 1977; 32: 102–5.
 - 63) Chovil A, Sutherland RB, Halliday M. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 1981; 38: 327–33.
 - 64) Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982; 30: 681–5.
 - 65) Andersen A. Recent follow-up of nickel refinery workers in Norway and respiratory cancer. In: Nieboer E, Nriagu JO, (eds.), *Nickel and human health*. New York: Wiley, 1992: 621–8.
 - 66) World Health Organization. *Air Quality Guidelines for Europe— 2nd ed. Chapter 6.10 Nickel*. Geneva: WHO Regional Publications, European Series No.91, 2000.
 - 67) Christensen OB, Moller H. Nickel allergy and hand eczema. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 129–35.
 - 68) Boss A, Menne T. Nickel sensitization from ear piercing. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 211–3.
 - 69) Rystedt I, Fischer T. Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 195–200.
 - 70) Zissu D, Cavelier C, De Ceaurriz J. Experimental sensitization of guinea pigs to nickel and patch testing with metal samples. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 83–5.
 - 71) Gilboa R, Al Tawail NG, Marcusson JA. Metal allergy in cashiers. An in vitro and in vivo study for the presence of metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 317–24.