

ニッケルおよびニッケル化合物
Ni
[CAS No.7440-02-0]
生殖毒性 第3群

ヒトの症例報告や疫学研究による生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験においては吸入曝露による生殖毒性試験の報告はみあたらないが、経口投与による多世代試験の報告が存在する。

Chashschin ら¹⁾ は、ロシア北極圏のニッケル精錬所での湿式冶金の作業員による横断研究を実施し、ニッケルに曝露された女性作業員と対照とした建設作業と比較して、流産率や出生児の奇形発現率が高率であったと報告している。この報告に対して、ATSDR Toxicological profile²⁾ の評価では、交絡要因として、重量物の持上げや熱性ストレス、対照群の選択根拠の欠如、高濃度の塩素曝露、喫煙、飲酒、併発疾患など多数あり、ニッケル曝露による生殖毒性の適切な評価が妨げられていると報告している。その後、Vaktskjold ら³⁻⁶⁾ らは、ロシアでの妊娠早期に水溶性ニッケルに曝露された女性の出産記録による2万人規模の後ろ向きコホート研究を行った。その結果、先天異常のある児を出産した女性のオッズ比は0.81 (95% CL = 0.52-1.26)、停留精巢のオッズ比は0.76 (95% CL = 0.40-1.47)³⁾、胎内発育遅延児(身長・体重)を出産した女性のオッズ比は0.84 (95% CL = 0.75-0.93)⁴⁾、自然流産のオッズ比は1.14 (95% CL = 0.76-1.21)⁵⁾、筋骨格異常と診断された新生児出産のオッズ比は0.96 (95% CL = 0.95-1.37)⁶⁾ と報告されており、いずれも水溶性ニッケルに曝露された女性に生殖毒性の有意な増加は認められなかった。

動物では、Smith ら⁷⁾ は、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)、母動物に体重の減少とプロラクチンの低下がみられ、死亡胎児数の増加が見られたと報告している。この試験では、塩化ニッケル六水和物を0, 10, 50, 250 ppm (0, 1.3, 6.8, 31.6 mg Ni/kg/day)の用量でLong-Evans雌ラットに交配の11週間前から2回の交配、妊娠、出産を経て、児動物の離乳までに継続して飲水投与した。その結果、50 ppm以上の投与群の母動物では妊娠期において体重増加抑制がみられ、最高用量の250 ppmの母動物では血中プロラクチン濃度のわずかな低下がみられた。また、250 ppmでは、生殖能に関する指標や児動物の出生体重に投与の影響はみられなかったが、死亡児を出産した母動物数の増加や児動物の死亡数が増加したと報告している。

以上、吸入曝露によるニッケルの生殖毒性については、ヒトおよび動物ともに明確な証拠となる報告は得ら

れなかった。一方、経口投与による塩化ニッケルの動物実験では生殖毒性が疑われる結果が得られている。ただし、母体毒性も認められる条件であることから、第2群とする程明確なものではないと判断し、本物質を第3群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会：

ニッケル 1 mg/m³ (1967年)

ニッケル化合物, 水溶性 0.01 mg/m³ (2011年)

ニッケル化合物, 水溶性でないもの 0.1 mg/m³ (2011年)

ACGIH：

金属ニッケル 1.5 mg/m³ (2001年)

不溶性ニッケル 0.2 mg/m³

水溶性ニッケル 0.1 mg/m³

二硫化三ニッケル 0.1 mg/m³

文 献

- 1) Chashschin VP, Artunina GP, Norseth T. Congenital defects, abortion and other health in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 1994; 148: 287-91.
- 2) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. August 2005.
- 3) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 41-50.
- 4) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Small-for-gestational-age newborn of female refinery workers exposed to nickel. *Int J Occup Med Environ Health* 2007; 20: 327-38.
- 5) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. *Int J Environ Health Res* 2008; 18: 99-115.
- 6) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med* 2008; 51: 825-33.
- 7) Smith MK, Gorge EL, Stober JA, et al. Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res* 1993; 61: 200-11.