

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV
ADMINISTRATIV NORM FOR NIKKEL OG
NIKKELFORBINDELSER (UNNTATT
NIKKELKARBONYL)**

Direktoratet for arbeidstilsynet

2000

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| 1. STOFFETS IDENTITET: NIKKEL | 3 |
| 2. GRENSEVERDIER | 4 |
| 3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA | 5 |
| 4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER | 5 |
| 4.1 <i>NÅVÆRENDE KLASSIFISERING</i> | 5 |
| 4.2 <i>OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE</i> | 5 |
| 4.2.1 Opptak fra lunger..... | 5 |
| 4.2.2 Opptak fra mage-tarm..... | 6 |
| 4.2.3 Opptak fra hud..... | 6 |
| 4.3 <i>MEKANISMER FOR TOKSISITET</i> | 7 |
| 4.4 <i>NIKKELS HELSESKADELIGE EFFEKTER</i> | 7 |
| 4.5 <i>IRRITATIV OG SENSIBILISERENDE EFFEKT</i> | 8 |
| 4.6 <i>EFFEKT PÅ REPRODUKSJONSSYSTEMET</i> | 8 |
| 4.7 <i>IKKE-ONDARTET EFFEKT PÅ RESPIRASJONSSYSTEMET</i> | 9 |
| 4.8 <i>GENTOKSISK EFFEKT</i> | 10 |
| 4.9 <i>KARSINOGEN EFFEKT</i> | 11 |
| 4.9.1 Mond/INCO nikkelforbindelsen - Clydach, Wales | 12 |
| 4.9.2 Falconbridge nikkelforbindelsen - Kristiansand, Norge..... | 12 |
| 4.9.3 INCO gruve-, utsmeltings- og raffineringsskift - Port Colborne, Ontario, Canada | 15 |
| 4.9.4 Huntington Alloys, Inc - West Virginia, USA..... | 16 |
| 4.9.5 Outokumpu Oy nikkelforbindelsen - Harjavalta, Finland | 17 |
| 4.9.6 Falconbridge mining and smelting operations, Sudbury, Ontario, Canada | 18 |
| 4.9.7 Hanna mining and smelting operations - Oregon, USA | 19 |
| 4.9.8 Societe le Nickel mining and smelting operations - New Caledonia..... | 19 |
| 4.9.9 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant - Tennessee, USA..... | 20 |
| 4.9.10 Henry Wiggin Alloy Company - Hereford,..... | 21 |
| 4.9.11 Oppsummering | 24 |
| 4.9.12 Dyreforsøk..... | 24 |
| 4.9.13 De forskjellige nikkelforbindelsenes iboende karsinogene effekt | 25 |
| 4.9.14 Konklusjon | 26 |
| 5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI | 27 |
| 5.1 <i>OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET</i> | 27 |
| 5.2 <i>OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET</i> | 27 |
| 5.3 <i>OPPLYSNINGER FRA ARBEIDSTILSYNET OM ANTALL ARBEIDSTAKERE I BRANSJEN</i> | 29 |
| 6. MÅLEDOKUMENTASJON | 30 |
| 6.1 <i>MÅLE- OG ANALYSEMETODER</i> | 30 |
| 6.2 <i>NIVÅ AV EKSPONERING</i> | 30 |
| 7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER | 32 |
| 8. NY ADMINISTRATIV NORM | 32 |
| 9. REFERANSER | 33 |

Grunnlagsdokumentet er basert på Kriteriedokumentet for nikkel og nikkelforbindelser fra SFT og AT 1993, Nordisk ekspertgruppes kriteriedokument 1995:26 (Arbete och Hälsa, 1995), IARC's monografi om krom, nikkel og sveising, 49, 1990 og ICNCMs (International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man) rapport fra 1990. I tillegg er senere publiserte studier hentet inn.

1. Stoffets identitet: Nikkel

Cas-nr: 7440-02-0
 EINECS-nr: 231-111-4
 Index-nr: 028-022-00-7
 Elincs-nr: -

Vannløselige nikkelforbindelser:

Nikkelacetat, nikkelklorid, nikkelnitrat, nikkelsulfat

Ikke vannløselige nikkelforbindelser:

Nikkelhydroksider, nikkeloksider, nikkelkarbonater, nikkelsulfider, nikkeldisulfider og nikkelsubsulfider

Nikkelkarbonyl har en spesiell toksikologi og blir derfor ikke behandlet her.

Tabell 1.1 Oversikt over nikkel og noen av dens forbindelser.

| Forbindelse | Kjemisk formel | Molekylvekt | Cas-nummer | EINECS-nummer |
|-----------------|---------------------------------------|-------------|---|----------------------|
| Nikkkelacetat | Ni (OOCCH ₃) ₂ | 176,78 | 373-02-4 | 206-761-7 |
| Nikkelklorid | NiCl ₂ | 129,60 | 7718-54-9 | 231-743-0 |
| Nikkelnitrat | Ni(NO ₃) ₂ | 182,70 | 13138-45-9 | 236-068-5 |
| Nikkelsulfat | NiSO ₄ | 154,75 | 7786-81-4 | 232-104-9 |
| Nikkelhydroksid | Ni(OH) ₂ | 92,70 | 12054-48-7 | 235-008-5 |
| Nikkelmonooksid | NiO | 74,69 | 1313-99-1, 11099-02-8 | 215-215-7, 234-323-5 |
| Nikkelkarbonat | NiCO ₃ | 118,70 | 3333-67-3 | |
| Nikkelsulfid | NiS | 90,75 | 11113-75-0, 16812-54-7, 1314-04-1 | 234-349-7 240-841-2 |
| Nikkeldisulfid | NiS ₂ | 122,81 | 12035-51-7, 12035-50-6 | - |
| Nikkelsubsulfid | Ni ₃ S ₂ | 240,19 | 12035-72-2, 12035-71-1 | 234-829-6 |

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 0,1 mg/m³; Anmerkning: K1

Tabell 2.1 Grenseverdier for nikkell og nikkelforbindelser fra andre land og organisasjoner.

| Land/ Organisasjon | Kilde | Grenseverdi (mg/m ³), inkl anmerkning | Kommentar |
|-----------------------|--|---|--|
| Sverige | AFS 2000:3 | Metallisk nikkell: 0,5 Nikkelforbindelser, oksid, karbonat og løselige forbindelser (som Ni): 0,1 KS Nikkelsubsulfid (som Ni): 0,01 KS | K(kreftfremkallende) S (sensibiliserende) Målt som totalstøv |
| Danmark | At-vejledning C.0.1 Oktober 2000 | Løselige: 0,01 K Uløselige: 0,05 K Nikkell, pulver og støv: 0,05 K | |
| Finland | HTP-arvot 1998 | Løselige: 0,1 Uløselige: 1,0 Nikkeli, metalli: 1 Nikkeli, yhdisteet: 0,1 | |
| Island | 1989 | Løselige: 0,1 0,01 subsulfid Uløselige:0,5 | |
| Storbritannia | EH40/2000 | Vannløselige: 0,1 Nikkell og nikkelforbindelser som er uløselige i vann:0,5 | Approved maximum exposure levels |
| Nederland | Nationale MAC-lijst 1997- 1998 | Løselige: 0,1 Uløselige:1,0 | |
| MAK | 1999 | Metallisk nikkell, årer som inneholder nikkell subsulfid og sulfid, nikkelloksid og nikkellkarbonat: 0,5 ¹⁾ Nikkelforbindelser i form av inhalerbare dråper: 0,05 ¹⁾ <i>målt som inhalerbar fraksjon av aerosol</i> | |
| ACGIH | 1999-lista | Nikkellmetall: 1,5 Løselig: 0,1 Uløselig: 0,2 Nikkelsubsulfid: 0,1 | |
| NIOSH | 1994-lista | Løselige: 0,015 Uløselige: 0,015 | |
| OSHA | 1994-lista | Løselige: 1,0 Uløselige: 1,0 | |

3. Fysikalske og kjemiske data

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Formel: | Ni |
| Molekylvekt: | 58,69 |
| Smeltepunkt: | 1455 °C |
| Kokepunkt: | 2730 °C |
| Fordampingsvarme: | 379 kJ/mol |
| Massetetthet: | 8,9 g/cm ³ |

Nikkel er et hvitt glinsende hardt metall eller et grått pulver. Metallet er uløselig i vann, men løselig i fortynnet salpetersyre og noe løselig i saltsyre og svovelsyre. Metallisk nikkel er resistent mot luft og vann, men som fint pulver oksideres det i luft og kan også antennes spontant. Nikkel hører til under gruppe VII i det periodiske system.

I dette grunnlagsdokumentet refererer uløselige og løselige nikkelforbindelser til løseligheten i vann, og ikke til løseligheten i forskjellige kroppsvæsker. Dette er viktig fordi nikkelforbindelser som er uløselige i vann ikke nødvendigvis er uløselige i kroppsvæsker. Uløselige nikkelforbindelser omfatter ikke metallisk nikkel.

Nikkel er et essensielt sporelement i mange dyrearter, men eksakt rolle er ikke kjent (se Nielsen, 1991). Nielsen hevder imidlertid at nikkel spiller en rolle i produksjon av en forbindelse som krever vitamin B₁₂ for videre metabolisme. I fravær av tilstrekkelig vitamin B₁₂ akkumuleres denne forbindelsen, noe som resulterer i hemmet vekst. Ved lave nikkelnivå produseres det mindre av dette stoffet og lave nivå av vitamin B₁₂ blir dermed mindre skadelig.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

T, R49-43 (Kan forårsake kreft ved innånding. Kan gi allergi ved hudkontakt). Denne klassifiseringen gjelder nikkel, nikkelforbindelser, nikkelforbindelser, nikkelforbindelser og nikkelforbindelser. Andre nikkelforbindelser har tilleggsklassifiseringer i Stofflisten, se listen.

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

4.2.1 Opptak fra lunger

Opptaket av nikkel fra lungene er hurtig og omfattende. Løselige nikkelsalter tas raskere opp enn mindre løselige og uløselige nikkelforbindelser. At også mindre løselige forbindelser absorberes er vist ved økt nikkelkonsentrasjon i plasma og urin hos eksponerte arbeidere. At disse forbindelsene finnes i lavere nivå i plasma, forklares ved at clearance fra lungene er redusert, heller enn at deponeringen er lavere for disse (Torjussen & Andersen, 1979). Obduksjon av eksponerte arbeidere viser at enkelte nikkelforbindelser er meget persistente i lungene. Høye konsentrasjoner er funnet mange år etter at eksponeringen har opphørt.

4.2.2 Opptak fra mage-tarm

Data fra både mennesker og dyr viser at løselig nikkel i liten grad absorberes (1-27 %) fra mage-tarm kanalen. Resten skilles ut med avføringen (Diamond *et al.* 1998). Absorpsjon av nikkelforbindelser som administreres oralt har en klar sammenheng med løseligheten av forbindelsene. Opptaket av nikkel var mye høyere for de løselige forbindelsene NiSO₄, NiCl₂ og Ni(NO₃)₂ (henholdsvis 11 %, 9,8 % og 34 %), sammenlignet med 0,47 % for det mindre løselige Ni₃S₃ og 0,01 % for uløselig grønn nikkeloksid (Ishimatsu *et al.* 1995). Inntak av nikkel sammen med mat reduserer opptaket. Det er estimert at opptaket av nikkel er på 12-27 % om nikkel tas etter faste, mens 1-6 % tas opp om nikkel tas sammen med mat, i vann eller i en kapsel under måltidet (Christensen & Lagesson, 1981; Menne *et al.* 1978). Flere studier på mennesker har vist at opptaket av løselig nikkel i mage-tarm kanalen er hurtig (Nielsen *et al.* 1999; Christensen & Lagesson, 1981). Dette ble også vist i dyreforsøk (Ho & Furst, 1973).

4.2.3 Opptak fra hud

Nikkel og nikkelforbindelser tas også opp gjennom huden. Dette er blant annet vist i to studier der hudeksponering for nikkel førte til nyreskade (Mather *et al.* 1993) og økt enzymaktivitet i nyre og lever (Mather & Gupta, 1994). Lacy og medarbeidere (1996) viste at nikkel som er i kontakt med huden transporteres til urinen, men at mengden er mye lavere enn for nikkel som injiseres intramuskulært (Lacy *et al.* 1985). Mengden som når systemisk sirkulasjon anses for å være liten. Nikkelsalter absorberes langsomt gjennom huden, men kloridet absorberes mer effektivt enn sulfatet.

Idet nikkel når blodstrømmen, bindes det til spesifikke serumkomponenter og fordeles raskt ut i kroppen (Nomoto *et al.* 1971). Den dominerende intracellulære nikkelformen varierer fra vev til vev (Oskarsson & Tvalve, 1979). Etter obduksjon av mennesker har det vært rapportert om høyest nikkelskonsentrasjon i lungene, etterfulgt av skjelett, skjoldbruskkjertel, binyre, nyre, hjerte, lever, hjerne, milt og bukspyttkjertel. Det har vært rapportert om en halveringstid for nikkel i serum på 11 timer etter at frivillige har spist nikkelsulfat. Etter inhalasjon av løselige nikkelsalter var halveringstiden i plasma 20-34 timer (se Kriteriedokumentet, 1995). Det virker ikke som om fordeling av nikkel til vev i forsøksdyr avhenger betydelig av administrasjonsvei. Akkumulering av nikkel i vev er lav, men rask. Nyren har høyest nivå av nikkel. Lungen, også etter oral administrasjon, og lever har også høyt nikkelnivå (se TERA, 1999; Ambrose *et al.* 1976; Ishimatsu *et al.* 1995; Jasmin & Tvalve, 1986). Konsentrasjonen av nikkel er den samme hos mor og foster, noe som indikerer at nikkel beveger seg fritt over placenta. Hos fosteret ble den høyeste konsentrasjonen av nikkel funnet i nyrene, et fordelingsmønster som var lik det som sees hos voksne (Jasmin & Tvalve, 1986).

Absorbert nikkel elimineres hovedsakelig via urin, uavhengig av eksponeringsvei, med noe tap av metallioner i svette, galle og hår. Nikkel som ikke absorberes, skilles ut gjennom avføringen (se TERA, 1999). Det har vært rapportert at utskillelse av vannløselige nikkelforbindelser via urin hos mennesker har en halveringstid på 17-30 timer. Fordi mindre vannløselige nikkelforbindelser ikke tas opp så lett, er halveringstiden lenger (30-50 timer) for disse. Arbeidere eksponert for løselige nikkelforbindelser har imidlertid forhøyet nikkelskonsentrasjon i urin etter 1-5 uker uten eksponering. Dette indikerer at forbindelsene skilles langsommere ut etter hvert som konsentrasjonen reduseres (se Arbete och Hälsa, 1995).

4.3 Mekanismer for toksisitet

Nikkel kan tas opp i cellen ved tre mekanismer: opptak via transportsystemet for metallioner (eks. Mg^{2+}), diffusjon av lipofile Ni^{2+} -forbindelser gjennom membranen og ved endocytose. Forskjellen i mekanismene for opptak av løselige og uløselige former av nikkel tenkes å spille en vesentlig rolle i de observerte forskjeller i kreftfremkallende egenskaper/mekanismer blant nikkelforbindelsene.

Løselig nikkel tas direkte opp i cellen, via magnesiumets transportsystem eller ved diffusjon over membranen. I cytosolet binder nikkel seg til cellulære proteiner. Dette reduserer løselig nikkels evne til å gå inn til cellekjernen og påvirke DNA direkte (Costa *et al.* 1981). Nikkelioner i cytoplasma øker cytotoxisitetspotensialet.

Uløselige nikkelforbindelser, og da spesielt nikkelsulfid, tas opp i cellen via endocytose (Costa & Mollenhauer, 1980; Costa *et al.* 1981; Abbraccio *et al.* 1982; Heck & Costa, 1983), holdes i vakuoler og beveger seg til området rundt cellekjernen (Evans *et al.* 1982). Det at uløselige nikkelpartikler holdes tilbake i vakuolene, reduserer nikkelets anledning til å virke sammen med cytotoxiske makromolekyler. Det fører til at potensialet for cytotoxisitet og interaksjoner som gjør nikkel utilgjengelig for påvirkning av DNA avtar. Når kjernen interagerer de nikkelholdige vakuolene med lysosomer. Vakuolens pH avtar, og frigjøringsfrekvensen til nikkelionet øker (Evans *et al.* 1982). Nikkelioner frigjøres nær kjernemembranen hvor de kan påvirke DNA. Dette fører til en effektiv påvirkning og dermed forandringer i DNA som på ulik måte involverer vekstkontrollgenene. En kan også tenke seg at Ni^{2+} her kan påvirke andre gener og indusere andre stressmekanismer.

Løselige nikkelforbindelser påvirker altså cellen på en måte som maksimerer cytotoxisiteten og minimaliserer avleveringen av nikkel til cellekjernen. På den annen side vil uløselige nikkelforbindelser påvirke cellen på en måte som reduserer det cytotoxiske potensialet mens det øker avleveringen av nikkel til cellekjernen og dermed DNA-skaden. Oller og medarbeidere (1997) hevdet i en oversiktsartikkel at to faktorer synes å være viktige for visse nikkelforbindelser i utviklingen av kreftsvulster i lunger. Den første faktoren er den genetiske endringen som skyldes nikkelforbindelser. Denne er i igjen delt inn i en direkte effekt av Ni^{2+} på DNA/kromosomet og en indirekte effekt indusert av nikkelforbindelser som en konsekvens av en inflammatorisk respons. Disse indirekte effektene kan tilskrives skade på DNA forårsaket av frie radikaler. Den andre faktoren kan være promoteringen av celleproliferasjon forårsaket av visse nikkelforbindelser.

Grunnlaget for den såkalte nikkelteorien, som ble lagt til grunn for IARC's vurdering av nikkel (se senere), er at alle nikkelforbindelser som frigjør nikkelion i cellen klassifiseres som kreftfremkallende. Variasjonen i nikkelforbindelsenes kreftfremkallende effekt beror på dets biotilgjengelighet og er sannsynligvis knyttet til flere mekanismer.

4.4 Nikkels helseskadelige effekter

Målorganet for nikkels akutte toksisitet er respirasjonssystemet. Akutt eksponering for nikkel gir symptomer som hodepine, kvalme, oppkast, mageverk, diare, svimmelhet, hoste og kortpustethet. Disse symptomene kan følges av symptomer som minner om lungebetennelse (IPCS, 1991; Sunderman *et al.* 1988; Rendall *et al.* 1994; Sandström, 1989).

Det har vært rapportert at gjentatt eksponering for nikkel kan gi økt risiko for utvikling av sykdommer i hud, respirasjonssystemet og hjerte/kar-systemet. Det har også vært uttrykt bekymring for en mulig reproduksjonsskadelig effekt, ved siden av en karsinogen og gentoksisk effekt. Vi vil i dette dokumentet gå nærmere inn på disse effektene, med spesiell vekt på nikkels karsinogene effekt.

4.5 Irritativ og sensibiliserende effekt

Hudkontakt med nikkel er den hyppigste årsaken til allergiske hudreaksjoner, noe som ofte fører til alvorlige eksemmer. Nikkelsensibilitet er mye mer vanlig blant kvinner enn blant menn (Fedler & Stromer, 1993; Menné *et al.* 1982; Peltonen, 1979), noe som kan skyldes at kvinner oftere bruker smykker som inneholder nikkel. Selv om arbeidsrelatert eksponering for nikkel forårsaker sensibilisering, er hovedparten av all nikkelallergi induisert av forbrukerartikler. Pasienter som er sensibilisert for nikkel, er også ofte sensibilisert for kobolt (kryssensibilisering) (Massone *et al.* 1991).

I en case-report studie av Wall og Calnan (1980) ble det avdekket alvorlig dermatitt blant prosessarbeidere som jobbet med nikkelgalvanisering. Eksponeringen ble ikke målt, men i tillegg til dermal eksponering, involverte den sansynligvis eksponering både oralt og ved inhalasjon. 7/16 operatører rapporterte om dermatitt. Det ble tatt lappetest på 17 prosessarbeidere, 5 tilsynsførere, 2 renholdere og 1 eksponert mekaniker. 13 av personene som ble testet var sensibilisert for nikkelklorid og 8 av disse var prosessarbeidere. Denne studien støtter opp om det som er funnet i andre studier om sensibiliseringspotensialet ved dermal nikkeleksponering. Sertoli og medarbeidere (1999) avsluttet nylig en større epidemiologisk studie som omfattet 42 839 eksem-pasienter fra hele Italia. Undersøkelsen pågikk i perioden 1984-1988 og 1989-1993. Alle pasientene ble lappetestet, og kun de som fikk diagnosen kontakteksem ble med videre i undersøkelsen. De fire hyppigste diagnosene (92 %) viste seg å være allergisk kontakteksem, irritativ kontakteksem, arbeidsrelatert allergisk kontakteksem og arbeidsrelatert irritativ kontakteksem. Arbeidsrelatert kontakteksem, både allergisk og irritativ, sto for 29 % av alle tilfellene av kontakteksem. Nikkel, fulgt av koboltklorid og kadmiumsulfat, var de stoffene som hyppigst ga positiv reaksjon.

4.6 Effekt på reproduksjonssystemet

Når det gjelder dyreforsøk, finnes det flere reproduksjonsstudier som går over flere generasjoner (Smith *et al.* 1993; Ambrose *et al.* 1976; Schroeder & Mitchener, 1971). Disse studiene har også mange svakheter, men samlet indikerer resultatene at oralt inntak av nikkel kan forårsake økt fosterdød ved relativt lave doser. Smith og medarbeidere (1993) viste at nikkelklorid i drikkevannet (10, 50 eller 250 ppm) gjennom drektighetsperioden induiserte en signifikant økning i andelen av døde unger hos rotter. Forfatterne konkluderte med at 10 ppm var LOAEL i studien. Det har også vært rapportert at nikkelklorid er teratogent og embryotoksisk i frosk (*Xenopus laevis*), hvor nikkel induiserte misdannelser hovedsakelig av øyne, skjelett og magetarm-kanal (Hauptman *et al.* 1993; Hopfer *et al.* 1991). Det ble funnet misdannelser i > 95 % av embryoene ved konsentrasjoner over 5,6 µmol/L. Det er imidlertid usikkert hvor relevant denne studien er for mennesket, da det er klare forskjeller mellom utviklingen av amfibier og pattedyr.

En tverrsnittsundersøkelse gjort på kvinnelige nikkelarbeidere (Chashschin *et al.* 1994) på et russisk nikkelraffineri rapporterte om økt forekomst av medfødte misdannelser og komplikasjoner under svangerskapet. Forfatterne understreket imidlertid at resultatene var ufullstendig dokumentert og at studien ble publisert fordi den ga grunn til bekymring. Andre studier har også sett på sammenhengen mellom nikkeleksponering og reproduksjonsskader, men alle studiene har flere svakheter.

Det ble nylig igangsatt et internasjonalt samarbeid for å undersøke sammenhengen mellom eksponering for nikkel og mulige reproduksjonsskadelige effekter nærmere. I perioden 1996-1998 gjennomførte forskere fra McMaster Universitetet i Canada, Universitetet i Tromsø, Kola Yrkesmedisinske Institutt og Statens arbeidsmiljøinstitutt en forundersøkelse for å vurdere om det var mulig å gjennomføre en større epidemiologisk studie for å se på sammenhengen mellom eksponering for nikkel og reproduksjonsutfall (Odland *et al.* 1999). Det planlegges nå to epidemiologiske undersøkelser av reproduksjonsutfall etter yrkeseksponering i nikkelindustrien, en kohort-undersøkelse og en case-control studie.

4.7 Ikke-ondartet effekt på respirasjonssystemet

Muir og medarbeidere (1993) har studert skjermbilder av 745 anleggsarbeidere som jobbet med nikkelsintring ved Copper Cliff anlegget i Sudbury, Ontario mellom 1948 og 1963. The International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCM, 1990) estimerte at den totale nikkeleksponeringen var 40-100 mg Ni/m³ i tidsrommet 1948-1954 og 8-40 mg Ni/m³ i tidsrommet 1955-1963. Eksponering for sulfidisk nikkel var henholdsvis 15-35 mg Ni/m³ og 3-15 mg Ni/m³ og for løselig nikkel < 4 mg Ni/m³ og < 2 mg Ni/m³. Nyere arbeid av Werner og medarbeidere (1996) har påpekt at konsentrasjonen av løselig nikkel kan ha blitt underestimert av ICNCM med en faktor på 2. Den kritiske effekten i studien til Muir *et al.* er lett økt forekomst av irregulære fortetninger i lungene. Fortetningene økte med varigheten av eksponeringen. Det ble slått fast at fortetningene, som var forårsaket av en fibrotisk prosess, ikke lot til å gå tilbake etter at eksponeringen var over. Prevalensen av irregulære fortetninger var lav og lik fortetningene som sees i studier på røykere og arbeidere eksponert for støv av lavt fibrotisk potensiale. TERA (1999) mente at denne studien har flere svakheter og ikke gir holdepunkter for at nikkelstøv forårsaker en signifikant fibrotisk effekt hos mennesker. Noen av svakhetene er at eksponeringene i studien er usikker, eksponeringen er en blanding av løselige og uløselige nikkelforbindelser, kontrollgruppe mangler, effekten som er observert er liten og kun frivillige er med i studien. Døde arbeidere ble ikke undersøkt.

En serie av undersøkelser ble satt igang blant arbeidere ved nikkelverket i Kristiansand (Torjussen og Andersen, 1979a; Boysen *et al.* 1982; 1984; 1994) for å vurdere nesehistologien og for å følge opp endringer i individuelle arbeidere over tid, spesielt de som hadde utviklet dysplasi (regnes som et forstadium til kreft). Nikkel ble akkumulert i neselimhinnen, noe som hadde sammenheng med varigheten av eksponeringen. Det akkumulerte nikkelet ble værende i neselimhinnen flere år etter at eksponeringen for nikkel var stoppet og ble sakte frigitt med en estimert halveringstid på ca. 3,5 år. Torjussen og Andersen (1979b) fant også at nikkelarbeidere som hadde vært eksponert for høye konsentrasjoner av nikkel hadde en økt dødelighet (20 observert mot 11,1 forventet) som følge av ikke-maligne sykdommer i respirasjonssystemet. Ifølge Kriteriedokumentet (Arbete och Hälsa, 1995) ble det ikke funnet en økt dødsrisiko grunnet respirasjonssykdommer blant arbeidere ved INCO Ontario raffineri (Roberts *et al.* 1989), Falconbridge Ontario raffineri (Shannon *et al.* 1984; 1991) eller blant arbeidere ved et anlegg

som produserte nikkellegeringer, hvor den estimerte eksponering for nikkelmetall og nikkeloksid var 0,5-0,9 mg/m³ (Cox *et al.* 1981). Tilfeller av pulmonær fibrose og pneumoconiose er beskrevet blant arbeidere eksponert for nikkelstøv og -røyk (IPCS, 1991). Nikkel kan forårsake astma, men dette later til å være sjelden (Estlander *et al.* 1993).

Det har også vært gjort flere dyrestudier m.h.p. nikkels respirasjonsskadelige effekt. National Toxicology Program (NTP) har foretatt et veldokumentert 2 årig inhalasjonsstudie på F344 rotter og B₆C₃F₁ mus (Dunnick *et al.*, 1988; 1989; 1995; NTP, 1994a; NTP, 1994b; NTP, 1996; (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>). Disse studiene tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier. Forsøksdyrene ble eksponert for nikkelsubsulfid, nikkeloksid og nikkelsulfat heksahydrat ved inhalasjon i 16 dager, 13 uker eller 2 år. For doser som forsøksdyrene ble eksponert for i de forskjellige forsøkene vises det til nevnte publikasjoner.

Hos rotter ga nikkeloksid inflammasjon og pigmentering i lungene, lymfoid hyperplasi og pigmentering i bronkialkjertelen og hyperplasi i binyremargen (hunnrotter). Hos mus ga nikkeloksid bronkialisering, proteinose, inflammasjon og pigmentering i lungene og lymfoid hyperplasi og pigmentering i bronkialkjertelen.

Nikkelsulfat heksahydrat ga hos rotte økt forekomst av aktiv kronisk inflammasjon, makrofag hyperplasi, alveolær proteinose og fibrose i lungene, lymfoid hyperplasi i bronkialkjertel og atrofi i lukteepitelet. Hos mus ga nikkelsulfat aktiv kronisk inflammasjon, bronkialisering, makrofag hyperplasi, interstitiell infiltrasjon og alveolær proteinose i lungene, lymfoid og makrofag hyperplasi i bronkialkjertel og atrofi i lukteepitelet.

Nikkelsubsulfid ga hos rotte inflammasjon, hyperplasi og fibrose i lungene, inflammasjon og atrofi av lukteepitelet og hyperplasi i binyremargen (hunnrotter). Hos mus ga inhalasjon av nikkel subsulfid inflammasjon, bronkialisering, hyperplasi og fibrose i lungene og inflammasjon og atrofi i lukteepitelet.

Benson og medarbeidere (1989) så på lungens biokjemiske respons etter inhalering av nikkel. Det ble observert en konsentrasjonsrelatert, statistisk signifikant økning i nucleated celler i både rotter og mus ved henholdsvis 0-0,2 mg Ni/m³ og 0,1 mg Ni/m³. Hos rotter steg antallet neutrofiler, mens antall makrofager var redusert. Kronisk inflammasjon og interstitiell infiltrasjon ble observert hos rotter ved 0,1 mg Ni/m³ og akkumulering av makrofager ble observert ved alle eksponeringsnivå. Hos mus så man akkumulering av makrofager og interstitiell infiltrasjon ved 0,1 mg Ni/m³ og høyere, mens kronisk inflammasjon og fibrose ble observert kun ved 0,4 mg Ni/m³.

4.8 Gentoksisk effekt

Nikkel induserer både kromosomaberrasjoner, søsterkromatidutbytting, enkelttrådbrudd av DNA og kryssbindinger mellom DNA og proteiner i mammalske celler (IARC, 1990; FIKS, 1995). Nikkel er generelt ikke gentoksisk i bakterietester. For de enkelte studier henvises det til Arbete och Hälsa (1995).

Det er vist at nikkellioner forsterker effekten av andre mutagene kjemikalier, som PAH (polysykliske aromatiske hydrokarboner), metylmetansulfonat og UV-lys. Nikkel er også vist å

inhibere DNA-reparasjon etter skade forårsaket av for eksempel UV-lys og å forstyrre metyleringen av DNA. Dette forklarer rapportering om hypermetylering av tumor supressor gener i nikkelkarsinogenese (Lee *et al.* 1998).

4.9 Karsinogen effekt

Nikkel ble mistenkt for å være kreftfremkallende allerede på 1920-tallet og første rapport ble publisert i 1933 (Bridge *et al.*). Arbeiderne i denne studien var eksponert for nikkel karbonyl. Noen tiår senere har det vært publisert en rekke studier som har gitt sterke indikasjoner på at arbeidere eksponert for nikkel har økt risiko for utvikling av kreft. Risikoen for kreft, som tidligere ble tilskrevet eksponering for nikkelkarbonyl, ble nå satt i sammenheng med arsenikkinnholdet i råmaterialet og sulfidisk og oksidisk nikkel, som i studiene fra Canada og Norge (se nedenfor). Senere studier har vist en klar sammenheng også mellom løselige nikkelforbindelser og kreft i lunge og nese.

Det er fortsatt ikke kjent med sikkerhet hvilke nikkelforbindelser som står for den største kreftrisikoen hos mennesker. Grunnen til dette er at få eller ingen er eksponert for kun løselige eller uløselige nikkelforbindelser. I tillegg kommer ofte samtidig eksponering for andre kjemikalier (asbest, krom) og livsstil (røyking og alkohol m.m).

I kriteriedokumentet (Arbete och Hälsa, 1995) konkluderes det med at eksponering for 0,1 mg/m³ løselige nikkelsalter og 1,0 mg/m³ nikkeloksider og nikkelsulfider sannsynligvis kan medføre økt risiko for utvikling av kreft.

Det har vært gjort en rekke epidemiologiske studier på nikkel og nikkelforbindelser, men kvaliteten på studiene har vært varierende. I 1990 fullførte ICNCM ved Sir Richard Doll en evaluering av 10 større epidemiologiske studier. Hensikten med rapporten var å vurdere hvilke former for nikkel som var forbundet med økt risiko for lunge- og nesekreft. Studiene ble vurdert til å være av tilstrekkelig kvalitet, men alle har begrensninger i kvantifisering av eksponeringsnivå og mangler informasjon om andre faktorer som kan spille inn (eks. røykevaner, kosthold etc.).

Nøkkelstudiene i denne evalueringen var bl.a. kohortstudiene fra INCO i Clydach (ICNCM, 1990), Falconbridge raffineri i Kristiansand (Pedersen *et al.* 1973; Magnus *et al.* 1982) og INCO raffineriet i Port Colborne (Roberts *et al.* 1989). I etterkant av denne evalueringen har epidemiologisk informasjon blitt oppdatert innen studiene fra Clydach, Wales (Easton *et al.* 1992) og Falconbridge, Kristiansand (Andersen *et al.* 1996). Studien fra Outokumpu Oy, Finland, ble ikke vurdert i Doll rapporten, da den ikke var stor nok og hadde for kort oppfølgingstid. Denne studien ble nylig oppdatert (Anttila *et al.* 1998). Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA, 1999) kom nylig ut med en rapport hvor løselige nikkelsalter ble vurdert, og de tre oppdateringene fra Clydach, Kristiansand og Outokumpu Oy er her tatt med. Vi vil i denne konsekvensbeskrivelsen gå nærmere inn på undersøkelsene som er presentert i ICNCMs rapport og eventuelle oppfølginger av disse (se også tabell), i tillegg til andre studier gjort på legeringsarbeidere (Arena *et al.* 1998; Cragle *et al.* 1984), sveisere (Polednak, 1981; Simonato *et al.* 1991; Moulin *et al.* 1993), stålarbeidere (Moulin *et al.* 1990; 2000) og galvaniseringsarbeidere (Sorahan *et al.* 1987; Pang *et al.* 1996).

4.9.1 Mond/INCO nikkelforbindelse - Clydach, Wales

En kohort-studie som omfattet 2521 arbeidere fra Clydach nikkelforbindelse i Wales (ICNCM, 1990) viste en økt risiko for lunge- og nesekreft blant nikkelforbindere. Fabrikken har vært i kontinuerlig drift siden 1902. Forventet antall dødsfall ble beregnet ut fra mortalitetsratene for England og Wales. Som ved de fleste andre nikkelforbindelser, ble ingen av arbeiderne eksponert for bare en nikkelforbindelse. Det ble målt både metallisk nikkelforbindelse, nikkelforbindelse, nikkelsulfid og løselig nikkelforbindelse.

Konsentrasjon av nikkelforbindelse i arbeidsatmosfæren og % av de forskjellige forbindelsene ble estimert på grunnlag av prosesskunnskap, subjektive inntrykk av støv i arbeidsatmosfæren og et lite antall målinger av nikkelforbindelse gjort med bomull som filter. Ingen målinger av reell konsentrasjon ble gjort før 1950. De estimerte konsentrasjonene ble delt inn i en lav og en høy eksponeringsgruppe for hver av nikkelforbindelsene. Lavt nivå av løselig nikkelforbindelse ble definert som $< 10 \text{ mg Ni/m}^3 \times \text{år}$ og høy løselig nikkelforbindelse ble definert som $\geq 10 \text{ mg Ni/m}^3 \times \text{år}$. Lav eksponering for oksidisk nikkelforbindelse var $< 50 \text{ mg Ni/m}^3 \times \text{år}$ og lav eksponering for sulfidisk nikkelforbindelse ble definert som $< 15 \text{ mg Ni/m}^3 \times \text{år}$. Vurderingen gjort av ICNCM viser at den standardiserte mortalitetsratioen (SMR) for lungekreft ble kraftig redusert etter 1930. Easton og medarbeidere (1992) viste i en oppdatering av studiet at de som ble ansatt før 1920 hadde en signifikant standardisert mortalitets rate (SMR) på over 600, mens de som først ble ansatt mellom 1940 og 1949 hadde en ikke-signifikant SMR på 118. Dette kan ha mange årsaker, som endring i driften, bruk av åndedrettsvern og/eller bytte til nikkelforbindelse med lavt arsenikkinnhold. Endringer i driften ga over tid betydelig reduksjon av nikkelforbindelsen for arbeidstakeren.

ICNCMs arbeidsgruppe konkluderte med at økt eksponering for løselig nikkelforbindelse økte risikoen for lungekreft kun om eksponeringen skjedde sammen med høy eksponering for oksidisk nikkelforbindelse. Dette ble ikke sett for sulfidisk nikkelforbindelse. Den relative mortalitetsratioen for lungekreft var for de forskjellige forbindelsene: sulfidisk $>$ oksidisk $>$ løselig nikkelforbindelse. En lignende analyse ble gjort for nesekreft. Høy eksponering for løselig nikkelforbindelse ga kun en signifikant økning i SMR ved høy eksponering for sulfidisk nikkelforbindelse. Det ble altså funnet at eksponering for høye konsentrasjoner av løselig nikkelforbindelse og lave konsentrasjoner av oksidisk og sulfidisk nikkelforbindelse, alene ikke var forbundet med økt SMR for kreft i nese og lunge. Eksponering for løselig nikkelforbindelse økte derimot risikoen som ble sett ved eksponering for høye nivå av uløselig nikkelforbindelse. Det ble ikke funnet holdepunkter for at eksponering for metallisk nikkelforbindelse ga økt risiko for verken nese- eller lungekreft.

I oppfølgingsstudien estimerte Easton og medarbeidere at den totale nikkelforbindelsen i nikkelforbindelsesområdet gjennomsnittlig var $< 5 \text{ mg Ni/m}^3$ i alle periodene. 30-40% av eksponeringen var fra løselige nikkelforbindelser. Denne oppdateringsstudien har tatt med noen flere krefttilfeller blant arbeidere som startet etter 1930. Den økte forekomsten av både lunge- og nesekreft finnes i kohorter som ble eksponert før 1930. Reduksjonen i løselige nikkelforbindelser følger en tidsramme som er lik den for reduksjon i støv. Studien ga ikke opplysninger om røyking.

4.9.2 Falconbridge nikkelforbindelse - Kristiansand, Norge

Pedersen og medarbeidere publiserte allerede i 1973 en studie fra Falconbridge Nikkelverk, hvor de så på risikoen for utvikling av kreft i forbindelse med eksponering for nikkelforbindelse. Denne studien

ble oppdatert av Magnus og medarbeidere i 1982. Begge studiene indikerte økt risiko for utvikling av lungekreft blant arbeidere i elektrolyseavdelingen. Arbeidet i denne avdelingen impliserte eksponering for løselige former av nikkel. Disse to studiene samsvarte ikke med studiene fra Port Colborne (Roberts *et al.* 1989; ICNCM, 1990) hvor lignende type arbeid ikke var forbundet med økt risiko for lungekreft (se diskusjon senere under Port Colborne). Studien fra Falconbridge ble vurdert av Doll og medarbeidere i 1990 (ICNCM), og er nå oppdatert (Andersen *et al.* 1996). Hensikten med denne oppdateringen var å få en bedre forståelse for menneskers risiko for utvikling av kreft i respirasjonssystemet forbundet med eksponering for forskjellige nikkelforbindelser i arbeidsatmosfæren og å se på en eventuell sammenheng mellom eksponering for nikkel og røyking.

Studien omfatter en kohort på 379 arbeidere som ble ansatt i perioden 1916-1940 og 4385 arbeidere som begynte å jobbe mellom 1946 og 1983. Alle arbeiderne i undersøkelsen var menn og hadde vært ansatt i ≥ 1 år. Studien begrenset seg videre til arbeidere som var i live ved starten av oppfølgingsperioden (1/1-1953). Dette ga 125 000 personår. Røykevaner ble registrert. Studien var basert på en sammenligning av observert og forventet forekomst av kreft, der den generelle norske befolkningen var referansegruppe. Analyse av eksponering var basert på en jobb og eksponeringsmatrise, som beskrevet i ICNCM-rapporten (tabell 4.9.2.1).

Eksponeringsmatrisen var basert på subjektive vurderinger av pensjonert personell og 127 luftmålinger tatt i 1973 (Høgetveit *et al.* 1978). Eksponering for løselig nikkel i elektrolyseanlegget ble rapportert til å være 0,5-2,0 mg Ni/m³ med noen høyere eksponeringer, mens nivået av uløselig nikkel ble estimert til å være 0,1-0,5 mg/m³. Videre ble det rapportert at eksponeringen for uløselig nikkel i kalsinerings-, røste- og smelteverket var neglisjerbar, mens eksponeringen for metallisk, oksidisk og sulfidisk nikkel henholdsvis lå i området 0,3-1,3, 5,0-10,0 og 0,3 mg/m³. Eksponeringen ved Falconbridge har vært vurdert flere ganger (se tabell 4.9.2.1), nå sist av Grimsrud og medarbeidere (2000). Grimsrud *et al.* fant lavere eksponeringer enn det som har vært rapportert tidligere.

Tabell 4.9.2.1 Estimer (ICNCM, 1990) og måledata (Grimsrud *et al.* 2000) for eksponering for løselig nikkel ved ulike avdelinger ved Falconbridge Nikkelverk.

| Kohort | Referanse | Periode | Målinger | Typisk nivå av totalt nikkel) | Løselig nikkel (spenn/maks.) |
|-----------------|-----------------------------|-----------|--|-------------------------------|------------------------------|
| Kobber tankhus | ICNCM, 1990 | 1946-1984 | Stasjonære og personbårne prøver som grunnlag for ekspert estimering | 0,3-1,6 | 0,3-1,3 mg/m ³ |
| Kobber tankhus | Grimsrud <i>et al.</i> 2000 | 1973-1978 | Stasjonære og personbårne prøver fra 1990-tallet. | 0,13 | 0,1 mg/m ³ |
| Nikkel tankhus, | ICNCM, 1990 | 1946-1984 | Stasjonære og personbårne prøver som grunnlag for ekspert estimering | 0,3-1,9 | 0,3-1,3 mg/m ³ |
| Nikkel tankhus | Grimsrud <i>et al.</i> 2000 | 1973-1978 | Stasjonære og personbårne prøver fra 1990-tallet. | 0,12 | 0,1 mg/m ³ |
| Røste,- og | ICNCM, | 1946-1984 | | 0 | 0 |

| | | | | | |
|----------------------|-------------|-----------|--|--|--|
| smelteverk | 1990 | | | | |
| Elektrolyse-avdeling | ICNCM, 1990 | 1946-1984 | | | 0,3-1,3 mg/m ³ (33-100 % av totalt nikkel) |

I ICNCM-rapporten ble det vist at mengde nikkelsulfat varierte mellom de forskjellige avdelingene. I hydrometallurgiske anlegg, hvor ren nikkel eller kobber ble avsatt i elektrolytiske tanker eller der metallsalter ble dannet gjennom krystallisering, utfelling, filtrering, kalsinering og tørking, var nikkelsulfat en av de dominerende nikkelforbindelsene (30-100 % av totalt nikkel). I pyrometallurgiske anlegg, hvor bl.a. røsting, smelting og sintring ble utført, utgjorde vannløselig nikkel en lavere andel (0-15 % av total nikkel). Pga. at nivået av totalt nikkel var svært høyt var konsentrasjonen av nikkelsulfat ofte betydelig høyere i disse områdene enn i hydrometallurgiske anlegg. Dette var tilfelle for Clydach (Wales), Copper Cliff, Coniston og Port Colborne (Ontario, Canada). Eksponeringen på nikkelraffineriet i Kristiansand skilte seg fra de andre når det gjelder dette, da eksponeringen for vannløselige nikkelforbindelser i røste- og smelteverket var ansett for å være neglisjerbare.

Grimsrud og medarbeidere (2000) har nylig oppdatert eksponeringsmålingene ved Kristiansand. Mer enn 5000 personmålinger fra perioden 1973-1994, tatt ved hjelp av filterpumper gjennom hele arbeidsdagen, ble vurdert m.h.p. totalt nikkel. Resultatene indikerte at eksponeringsnivået generelt var lavere enn tidligere antatt (se tabell 4.9.2.1). Tilleggsanalyser av vannløselig, metallisk, sulfidisk og oksidisk nikkel i støvprøver fra 1990-tallet viste at vannløselige nikkelforbindelser også fantes i betydelige mengder selv i røste- og smelteanlegget. Konsentrasjonen av nikkelsulfat i arbeidsatmosfæren var høyere i disse anleggene enn i mange av de hydrometallurgiske anleggene.

Werner og medarbeidere (1999) benyttet forskjellige prøvetakere til å måle og sammenligne inhalerbar og "total" aerosol for forskjellige metaller, bl.a. nikkel, ved Falconbridge Nikkelverk i 1996. Det ble også sett på fordelingen av partikkelstørrelsen av aerosolen som arbeidstakerne inhalerte. Det ble benyttet en 37 mm prøvetaker (for total støv) og en IOM personbåren prøvetaker for inhalerbar støvfraksjon. For måling av fordeling av partikkelstørrelsen ble det benyttet et PIDS (personal inhalable dust spectrometer), som er basert på en 8-trinns kaskadeimpaktor. Det ble vist at eksponering for inhalerbar fraksjon, både for nikkel, kobber, kobolt, bly og jern, var betydelig større enn for det korresponderende totalstøvet. Forskjellen var størst ved anleggene som var karakterisert ved grov fordeling av partikkelstørrelse (røste- og smelteverk). Videre ble det rapportert at den respirable fraksjonen av nikkel kun utgjorde 11 % av den målte inhalerbare nikkelskonsentrasjonen.

Resultatene fra Andersen *et al.* 1996 viste at arbeiderne hadde en økt risiko for kreft i nese og nesehule (SIR 18,0; 95 % CI 12-25) og lunger (SIR 3,0; 95 % CI 2,6-3,4). Det ble også funnet en signifikant økt forekomst av prostatakreft (SIR 1,4; 95 % CI 1,2-1,7). Risikoen for lungekreft var høyest for arbeidere som begynte eksponeringen mellom 1916 og 1944. Arbeidere ansatt før 1956 hadde en høyere risiko enn arbeidere ansatt i 1968 eller senere, men også arbeidere ansatt etter 1968 viste en signifikant økt risiko. Det sterkeste holdepunktet for økt forekomst av lungekreft kom fra observasjoner av arbeidere i elektrolyseavdelingen som ble eksponert for løselig nikkel ved konsentrasjoner på 0,5-2,0 mg/m³ og for uløselige forbindelser på 0,1-0,5 mg/m³. I produksjonsperioden før 1978 var eksponeringen for løselig nikkel i et lite område i denne avdelingen (kjelleren i tankhuset) estimert til å være så høy som 2,0-8,0 mg/m³.

Sammenhengen mellom dose og eksponering ble derfor undersøkt, og det ble funnet at arbeidere med den høyeste kumulative eksponeringen for løselig nikkel $\geq 15 \text{ mg Ni/m}^3 \times \text{år}$ hadde en tre ganger så stor relativ risiko, etter justering for røyking og andre nikkelforbindelser, sammenlignet med referansegruppen. Ifølge eksponeringsstudien til Grimsrud *et al.* 2000, har imidlertid den reelle eksponeringen vært lavere.

Av 32 nesekrefttilfeller var 12 arbeidere utsatt for høy, kumulativ eksponering for nikkeloksid pga. arbeid med røsting og kalsinering. Bare 2 av de andre 20 arbeiderne med nesekreft hadde ikke vært eksponert for nikkeloksid. Arbeidere med høyest eksponering for nikkel hadde også høyest risiko for nesekreft, med en dose-respons sammenheng både for nikkeloksid og løselig nikkel. Alle de 32 nesekrefttilfellene oppsto blant arbeidere som ble ansatt før 1956. Materiellet som ble behandlet i røsteavdelingen ble endret i 1954, og arsenikk ble da nesten fullstendig fjernet. Etter dette falt eksponeringen for nikkeloksid fra et estimert gjennomsnitt på $10 \text{ mg Ni/m}^3/\text{år}$ til $5 \text{ mg Ni/m}^3/\text{år}$. Som for lungekreft i kohort-studien fra Clydach økte risikoen for nesekreft med økende eksponering overfor løselig nikkel kun ved sameksponering for nikkeloksid. Nikkeloksid ga en høy risiko selv med minimal ($< 1 \text{ mg Ni/m}^3$) eksponering av løselige forbindelser.

Av 32 nesekrefttilfeller var 12 arbeidere utsatt for høy, kumulativ eksponering for nikkeloksid pga. arbeid med røsting og kalsinering. Bare 2 av de andre 20 arbeiderne med nesekreft hadde ikke vært eksponert for nikkeloksid. Alle de 32 nesekrefttilfellene oppsto blant arbeidere som ble ansatt før 1956. Etter dette falt eksponeringen for nikkeloksid fra et estimert gjennomsnitt på $10 \text{ mg Ni/m}^3/\text{år}$ til $5 \text{ mg Ni/m}^3/\text{år}$. Av 203 lungekrefttilfeller var 189 arbeidere klassifisert som røykere, mens kun 11 ble klassifisert som ikke-røykere. Studien viser at arbeidere som både røyker og eksponeres for nikkel har en meget høy risiko for lungekreft. Den relative risikoen var 2,9 for ikke-røykere og 5,1 for røykere. Forfatterne mente at dette indikerte at røyking har en multiplikativ effekt på nikkels helseskadelige effekt. Det var en høyere forekomst av røyking i kohorten sammenlignet med referansegruppen. Av de epidemiologiske studiene som ble vurdert av ICNCM i 1990, var dette den eneste studien som hadde informasjon om røykevaner.

Andersen og medarbeidere mener at studien bekrefter tidligere rapporter om kreftrisikoen forbundet med eksponering for løselige nikkelforbindelser, og at den indikerer økt risiko også i områder hvor det forekommer eksponering for løselig nikkel og andre nikkelforbindelser. Dette ble også vist for arbeidere ansatt etter 1968, selv om arbeidsforholdene da var forbedret. Det ble understreket at det ikke er mulig med sikkerhet å fastslå hvilke nikkelforbindelser som er kreftfremkallende, men at det altså ble vist en signifikant økt risiko blant arbeidere eksponert for løselig nikkel alene eller i kombinasjon med andre former for nikkel. TERA mente at disse resultatene stemmer overens med teorien om at eksponering for både oksidisk og løselig nikkel resulterer i en høyere risiko for lungekreft, men at resultatene ikke er tilstrekkelige til å bestemme effekten av løselig nikkel alene.

4.9.3 INCO gruve-, utsmeltings- og raffineringdrift - Port Colborne, Ontario, Canada

Kohorten fra INCO i Port Colborne (Roberts *et al.* 1989; ICNCM, 1990) inkluderte 4288 arbeidere og ga mulighet for å sammenligne kreftrisikoen blant arbeidere som jobber i et sintringsanlegg, eller med drift av røsting, kalsinering og sintring, med arbeidere som kun jobber med andre operasjoner, hovedsakelig elektrolyse. Inklusjonskriteriene var at arbeiderne måtte ha vært ansatt ≥ 6 måneder og ha arbeidet/vært pensjonert i perioden fra og med 1950 til og med

1976. Siden den opprinnelige studien gjort ved INCO-anleggene i Sudbury (Copper Cliff og Coniston) og i Port Colborne (Roberts *et al.* 1989) indikerte at deler av raffineringsprosessen (sintring) var forbundet med økt risiko for kreft i respirasjonssystemet, ble alle arbeidere med dokumentert erfaring i sintringsanlegget inkludert i kohorten uavhengig av ansiennitet. Estimert eksponering for nikkel i de forskjellige avdelingene ble gitt i ICNCMs rapport (se tabell 4.9.3.1). I rapporten til ICNCM er eksponeringen på elektrolyseavdelingen ved Falconbridge, Kristiansand sammenlignet med den ved Port Colborne. Det går her frem at estimert konsentrasjon av luftbåret løselig nikkel var av noenlunde samme størrelse. Uløselig nikkel var imidlertid langt høyere ved Falconbridge. Før 1967 behandlet elektrolyseavdelingen i Kristiansand 7,5 ganger så mye uløselig nikkel per enhet løselig nikkel enn elektrolyseavdelingen i Port Colborne. Etter 1967 falt forskjellen til 2,5 ganger den til Port Colborne. Det uløselige nikkelet besto hovedsakelig av nikkel-kobberoksid, med lavere mengder av sulfidisk nikkel, metallisk nikkel og nikkelarsenid (Ni₅As₂).

Tabell 4.9.3.1 Estimert konsentrasjon av total nikkel og av forskjellige nikkelforbindelser ved INCO gruve-, utsmeltings- og raffineringsdrift - Port Colborne, Ontario. Alle verdier er gitt i mg/m³.

| Avdeling | Periode | Totalt nikkel | Metallisk nikkel | Oksidisk nikkel | Sulfidisk nikkel | Løselig nikkel |
|---------------------------------|-----------|---------------|------------------|-----------------|------------------|----------------|
| Luting, kalsinering og sintring | 1926-1935 | 30-80 | 0 | 20-40 | 10-20 | < 3 |
| | 1936-1945 | 5-25 | 0 | 3-15 | 2-10 | < 3 |
| | 1946-1958 | 8-40 | 0 | 5-25 | 3-15 | < 3 |
| Elektrolysehall (generelt) | | < 1 | < 0,5 | < 0,2 | < 0,5 | < 0,3 |
| Elektrolysehall | | < 4 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,8 | 1,3 |
| Nikkel anode, støperi | | < 5 | < 0,2 | < 5 | < 5 | < 0,05 |
| Gårdsplass, transport | | < 1 | < 0,2 | < 1 | < 1 | < 0,2 |

Det ble konkludert med at kun arbeidere ved sintringsanlegget, som var eksponert for høye nivå av løselig og sulfidisk nikkel, hadde en økt risiko for lungekreft. Denne gruppen hadde også økt forekomst av nesekreft. Eksponeringsnivå av løselig nikkel < 0,25 mg Ni/m³ (elektrolysearbeidere) tyder på noe øket risiko for nesekreft. Alle fire nesekrefttilfellene innen elektrolysearbeiderne inkluderte noe sintringsanleggs-eksponering. Videre oppsto det nesekreft hos menn med korttids-eksponering for store mengder uløselige nikkelforbindelser under røsting, kalsinering og sintring, sammen med langtidseksponering av løselig nikkel.

4.9.4 Huntington Alloys, Inc - West Virginia, USA

Huntingtons Alloys, eid av INCO Limited, besto opprinnelig av 2 avdelinger 1) kalsinering og 2) smelteverket og casting, før avdelingen for kalsinering, som hadde vært operativ siden 1922, ble lagt ned i 1947. Dødeligheten til mer enn 3000 arbeidere som hadde vært ansatt et år eller mer ved dette nikkelraffineriet ble undersøkt i perioden 1. januar 1948 til og med 31 desember 1984 (Enterline & Marsh, 1982; ICNCM, 1990). Studien ble delt i to, hvor kohort I besto av 1855 arbeidere som ble ansatt før 1947 og kohort II inkluderte 1353 arbeidere som ble ansatt etter 1946 men før 1960. Analyse av personbårne prøver viste at arbeiderne siden 1975 mest

sannsynlig hadde vært eksponert for gjennomsnittskonsentrasjoner på mellom 0,5 og 0,9 mg Ni/m³. I ICNCM-rapporten er det oppgitt estimert eksponeringsnivå på mellom 0,001-0,5 mg/m³ (median 0,01) for oksidisk nikkel, 0,0-0,4 mg/m³ (median 0,03) for metallisk nikkel og < 0,01 mg/m³ for sulfidisk nikkel (> 3 mg/m³ i en avdeling). Forventet dødelighet for alle krefttypene som ble undersøkt, med unntak av nesekreft, baserte seg på raten i de 6 kommunene som omgir Huntington. For nesekreft ble mortalitetsraten for den generelle befolkningen i USA benyttet.

Det ble i studien konkludert med at det ikke for noen av kohortene ble funnet noe markert overskudd av lungekreft, heller ikke for arbeidere som hadde vært ansatt ved anlegget lengre enn 15 år. For kohort I ga resultatene en indikasjon på økt risiko for nesekreft (SMR 233), men denne økningen var ikke signifikant. En mer inngående analyse av tallene for nesekreft for arbeidere som hadde arbeidet lengre enn 15 år ved anlegget viste en signifikant økt risiko. Det dreide seg her om 2 tilfeller av nesekreft. Den ene av disse to hadde tidligere vært ansatt ved en skofabrikk. Arbeidsoperasjonen "boot and shoe manufacture and repair" er klassifisert som kreftfremkallende (gruppe 1) av IARC (<http://193.51.164/monoeval/crthall.html>). Forfatterne pekte på at eksponeringen for nikkel hadde vært betydelig lavere ved Huntington enn i andre studier. ICNCM gjennomgikk også denne studien i sin rapport og kom frem til at det verken i kohort I (arbeidere ansatt før 1947) eller kohort II ble funnet økt risiko for utvikling av kreft.

4.9.5 Outokumpu Oy nikkelraffineri - Harjavalta, Finland

I en kohortstudie fra et kobber/nikkel smelteverk og nikkelraffineri i Harjavalta, Finland, fant Karjalainen og medarbeidere (1992) en økt risiko for nesekreft og en svak økning i forekomst av lungekreft blant arbeiderne. Studien ble oppdatert av Anttila og medarbeidere i 1998.

Kohorten omfattet 1388 arbeidere ansatt ≥ 3 måneder, hvorav 566 arbeidet i smelteverket, 239 i verkstedet og 418 i raffineriet. 1155 arbeidere var eksponert for nikkel i perioden 1960-1985. Arbeiderne ble fulgt opp i perioden 1945-1985 i den første studien og videre ut 1995 i oppfølgingsstudien. Antall personår i kohorten var 34320 for menn og 1081 for kvinner. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for en person var 25,5 år. Den generelle befolkningen (1 million) rundt fabrikken som ligger i den sørvestre delen av Finland, ble brukt til å beregne forventet antall krefttilfeller.

Arbeiderne ble delt inn i tre grupper, avhengig av arbeidsplass eller type arbeid: 1) smeltearbeidere, 2) raffineriarbeidere og 3) vedlikeholdsarbeidere. Vedlikeholdsarbeiderne arbeidet både i smelteverket og raffineriet. De var ikke kontinuerlig eksponert for nikkelforbindelser, men sannsynligvis utsatt for høye korttids eksponeringer.

Arbeiderne i smelteverket ble eksponert for lave nivå av forskjellige nikkelforbindelser, i tillegg til andre metaller (Cu, Cd, Pb, Co, As), svovelforbindelser og muligens asbest. Konsentrasjonen i arbeidsatmosfæren varierte, ifølge yrkeshygieniske målinger gjort i 1983, mellom 0,02 og 0,2 mg/m³. Raffineriarbeiderne var, ifølge stasjonære målinger tatt i 1973, eksponert for 0,2-0,4 mg/m³ Ni i slipeanlegget og 0,06-0,2 mg/m³ Ni i luteanlegget. Nikkelforbindelsene var hovedsakelig nikkel, nikkelsulfid og nikkelsubsulfid. Topp-eksponeringer kunne nå 2 mg/m³. Etter 1973 var eksponeringen i elektolysehallen utelukkende nikkelsulfat.

Arbeidere som jobbet i raffineriet, som hovedsakelig var eksponert for nikkelsulfat ved nivåer under 5 mg/m³ og lave konsentrasjoner av andre nikkelforbindelser, hadde en signifikant økt

risiko for kreftutvikling både i nese (standardisert insidens ratio (SIR) 41,1, 95 % konfidensintervall (CI) 4,97-148), mage (SIR 4,98, 95 % CI 1,62-11,6) og lunge (SIR 2,61, 95 % CI 0,96-5,67). 19 av 21 krefttilfeller (alle typer) som ble rapportert i denne gruppen ble observert 20 år etter den første nikkeleksponeringen. Ved å legge inn et latensintervall på 20 år og bare ta hensyn til de som hadde vært fulgt opp i > 20 år var risikoen for utvikling av kreft i nese, lunge og mage økt signifikant. Det var 16 krefttilfeller mot 8,6 forventet blant arbeidere som hadde vært ansatt ved raffineriet \geq 5 år. Den standardiserte insidens ratioen (SIR) for alle krefttyper var 1,86 (95 % CI 1,07-3,02), for mage 6,75 (95 % CI 1,84 - 17,3) og for nese 75,2 (95 % CI 9,10 - 271). SIR økte med lengden på ansettelsesforholdet. Et lignende mønster ble ikke sett for lungekreft. Det ble også rapportert om en ikke-signifikant økt forekomst av prostatakreft. Forfatterne påpekte også at man trolig hadde underestimert risikoen for utvikling av kreft i nese. I tillegg til det ene nesetilfellet som ble rapportert i studien av Karjalainen *et al.* 1992 og de to tilfellene av nesekreft blant raffineriarbeiderne som ble observert under oppfølgings-perioden, ble det også rapportert om to tilfeller etter at oppfølgingsperioden var avsluttet. Det forventede antall tilfeller av kreft i nese og svelg var 0,04.

Blant smelteverksarbeiderne var det en svak overvekt av lungekreft blant arbeiderne sammenlignet med den generelle befolkning. Når man kun inkluderte arbeidere som hadde vært fulgt opp i > 20 år (latenstid) ble det observert en dobling av risikoen for lungekreft. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom økt risiko og lengden på ansettelsesforholdet. Forfatterne sier at den økte forekomsten av nese- og lungekreft hos raffineriarbeidere ikke kan forklares ved eksponering for andre nikkelforbindelser, røykevaner eller livsstil. De mente at det ikke var noe som skulle tilsi at røykevaner eller livsstil var forskjellig blant raffineri- og smelteverksarbeidere. Videre ble det understreket at man ikke kunne fastslå at den økte forekomsten av magekreft var relatert til arbeidsmiljø.

Forfatterne konkluderte med at studien ga få holdepunkter for en økt risiko for kreft i respirasjonssystemet blant smelteverksarbeidere, hvor nivået av løselige nikkelforbindelser var lavt. Arbeidere i nikkelforbindelser derimot, som hovedsakelig var eksponert for løselig nikkel (<1 mg Ni / m³) hadde en økt risiko for nese-, lunge- og magekreft. Studien indikerer altså en økt risiko for utvikling av kreft i respirasjonssystemet ved eksponeringsnivå som har vært regnet som akseptable til nå. Risikoen hadde sammenheng med eksponeringsvarigheten for løselig nikkel.

Studien ble vurdert av TERA i 1999. Det ble konkludert med at selv om eksponering for løselig nikkel forekommer under raffineringprosessen, så kan ikke disse lungekrefttilfellene kun tilskrives løselig nikkel. Eksponering for uløselige nikkelforbindelser og røyking må også tas med i vurderingen. Det blir derimot slått fast at studien støtter rollen til løselig nikkel som en *effektmodifiserer* for uløselig nikkel ved lungekreft. TERA mente videre at svakheten i denne kohort-studien er at den er relativt liten og mangler informasjon om røykevaner. Den maksimale oppfølgingsperioden var 27 år. Med tanke på den lange latensperioden for lungekreft kan tilfeller av lungekreft som oppsto mindre enn 15 år etter eksponering tilskrives røyking heller enn nikkel.

4.9.6 Falconbridge mining and smelting operations, Sudbury, Ontario, Canada

Shannon og medarbeidere (1984) undersøkte dødeligheten blant 11 500 arbeidere ved Falconbridge gruve,- og smelteverk i Ontario, Canada i perioden 1950 til og med 1976. Ved dette anlegget produseres nikkel-kobbersulfid matte som sendes til Falconbridge, Kristiansand,

for videre behandling. Oppfølgingsstudien som ble publisert av samme gruppe i 1991, fulgte arbeiderne (n = 11 567) i perioden fra og med 1977 til og med 1984. Kohorten inkluderte alle menn som hadde arbeidet ved anlegget i minst 6 måneder og som ble ansatt mellom 1950 og 1976. Inklusjonskriteriene tillot også at arbeidere som var ansatt tidligere enn dette, så tidlig som 1929, også var med i kohorten. Dødsraten for Ontario ble benyttet til å beregne forventet antall dødsfall. For perioden 1928-1978 ble det rapportert om en estimert eksponering for sulfidisk nikkel som fra 0,02 til 0,22 mg/m³ (median 0,1) og oksidisk nikkel fra 0,01 til 0,05 mg/m³ (median 0,01).

Risikoen for død grunnet lungekreft viste en signifikant økning i eksponert gruppe, med 114 observerte dødsfall mot 84,6 forventet (SMR 135). Økningen var størst blant arbeidere som hadde vært ansatt \geq 15 år. Det ble konkludert med at den økte risikoen skrev seg fra sintringsanlegget. Ved siden av eksponering for forskjellige nikkelforbindelser, ble arbeiderne også eksponert for lave nivå av arsenikk (åren inneholdt 0,028-0,098 % arsenikk). Det ble også rapportert om økt dødelighet grunnet kreft i nese, prostata og benvev, men disse var ikke signifikante.

4.9.7 Hanna mining and smelting operations - Oregon, USA

En upublisert studie gjort av Cooper og Wong (1981) på nikkelarbeidere ved Hanna mining and smelting operations ble oppdatert av ICNCM i 1990. I oppdateringen besto kohorten av 1510 arbeidere som ble fulgt i perioden januar 1954 til og med 31 desember 1983. Alle arbeiderne som ble inkludert i kohorten hadde arbeidet i > 6 måneder eller mer i perioden 1953, da driften startet, til desember 1977. Hovedbestanddelene av åren var jernoksider, magnesium og silika, men også krom, kobolt og aluminium forekom i mindre mengder. Der ble ikke tatt yrkeshygieniske målinger av nikkel før 1967. På grunnlag av målinger tatt av US Public Health Service i 1967 og National Institute for Occupational Safety and Health i 1976, sammen med støvmålinger mellom 1954 og 1967, ble det i ICNCMs rapport (1990) estimert en maksimal eksponering på 1 mg Ni/m³. Prosesskunnskap og årens sammensetning førte videre til at det i rapporten ble antatt at eksponeringen hovedsakelig besto av oksidisk nikkel og muligens noe ferronikkel. Der var ikke sulfidisk nikkel og lite, om noe, løselig nikkel.

ICNCM rapporterte at resultatene ga noe holdepunkter for en beskjeden, men signifikant, økning i forekomsten av dødsfall grunnet lungekreft, med 27 dødsfall mot 18,4 forventet. Det ble ikke funnet ondartet kreft i nese eller bihuler, og heller ikke signifikant økt forekomst av de andre krefttypene som ble undersøkt. I gruppen med den høyeste eksponeringen for oksidisk nikkel ga resultatene heller ikke noen indikasjon på at risikoen for utvikling av lungekreft hadde noen sammenheng med eksponeringstiden.

4.9.8 Societe le Nickel mining and smelting operations - New Caledonia

New Caledonia er en av verdens største nikkelprodusenter og 25 % av øyas befolkning er eller har vært involvert i driften av nikkelgruver (siden 1866) og raffinering (siden 1885). Åren er i silikatform og de to produktene som fremstilles er ferronikkel (20-25 % nikkel) og høygradig nikkematte (75 % nikkel). Arbeiderne var hovedsakelig eksponert for oksidisk nikkel (silikatoksider eller komplekse nikkeloksider), men også lave nivå av sulfidisk og løselig nikkel

forekom. Den høyest estimerte eksponeringen var lavere enn 2 mg Ni/m^3 , og da som en lik blanding av silikatoksid åren og oksidisk nikkel. Matten som ble produsert ved dette anlegget var uten kobber, metaller fra platinagruppen og andre edelmetaller.

Goldberg og medarbeidere publiserte i 1994 en studie hvor de så på forekomsten av kreft i respirasjonssystemet blant disse gruve- og raffinierarbeiderne. Hensikten med denne studien var å 1) å sammenligne forekomststraten av kreft i respirasjonssystemet blant nikkelarbeidere og den generelle mannlige befolkning 2) å se etter en mulig forbindelse mellom forekomsten av kreft i respirasjonssystemet og eksponering for visse helseskadelige kjemikalier som er spesifikke for nikkelindustrien 3) å sammenligne forekomsten av forskjellige former for kreft i respirasjonssystemet på New Caledonia med de som finnes i visse industrialiserte land. Studien består av to deler, hvor en studie går på forekomsten av kreft i respirasjonssystemet, mens den andre er en case-kontroll studie av nikkelarbeiderne. Deler av resultatene fra forekomststudien har vært publisert tidligere for perioden mellom 1978 og 1981 (Blank & Goldberg, 1985; Leclerc *et al.* 1987) og mellom 1978-1984 (Goldberg *et al.* 1987). Studien inkluderte en referansegruppe som besto av den generelle mannlige befolkning på New Caledonian som ikke hadde vært involvert i produksjon av nikkel. Mangel på statistikk på dødeligheten i forhold til årsak tillot ikke bruk av historisk kohortmodell, og studien ble derfor designet som en forekomstundersøkelse av kreft i respirasjonssystemet fra 1978 til 1987.

Det ble konkludert med at arbeiderne som arbeidet eller hadde arbeidet ved nikkelgruven/raffineriet ikke hadde større risiko for å utvikle kreft i respirasjonssystemet enn den generelle mannlige befolkning. Videre ble det vist at forekomsten av denne krefttypen på New Caledonia var sammenlignbar med den i industrialiserte land. Et unntak var kreft i pleuralhinnen, som det var større forekomst av på New Caledonia. Den høye forekomsten av kreft i respirasjonssystemet på New Caledonia sammenlignet med andre øyer i dette området, ble tilskrevet forekomsten av mineralfibre i berggrunnen, i tillegg til tobakk og alkoholforbruk lik det i Frankrike.

Case-referent studien ga kun små holdepunkter for å si at tilfellene av lunge,- og øvre respirasjonssystem hadde høyere nikkeleksponering enn referansegruppen. Kun den kumulative eksponeringen for sulfidisk nikkel var signifikant høyere blant tilfellene av lungekreft sammenlignet med referansegruppen. For tilfellene av kreft i øvre respirasjonssystem med 15 år siden første eksponering var også den gjennomsnittlige kumulative eksponeringen (lagged 5 år) signifikant høyere enn i referansegruppen.

4.9.9 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant - Tennessee, USA

I en retrospektiv studie gjort på arbeidere eksponert for metallisk nikkelpulver ble det ikke funnet holdepunkter for en økt dødelighet forårsaket av nese- eller lungekreft (Cragle *et al.* 1984). Dette er en av få epidemiologiske studier hvor eksponeringen for metallisk nikkel ikke er påvirket av andre nikkelforbindelser. Metallisk nikkel ble benyttet i produksjonen av et "barriere" materiale for bruk i diffusjonsprosessen for berikelse av uran. Kohorten besto av 800 hvite mannlige arbeidere som var ansatt ved fabrikk i perioden 1 januar 1948 til 31 desember 1953. Studien

inkluderte også en referansegruppe som besto av alle de hvite mannlige arbeiderne som var ansatt ved fabrikk, men som ikke var involvert i produksjonen av dette barriere-materialet (n=7500). Kartleggingen av vitalstatusen til samtlige personer som var med i studien var fullstendig opp til 31. desember 1977, noe som ga en oppfølgingstid på minst 24 år. Dødsattester var tilgjengelig for 97 % av begge grupper. Dødsratene for arbeiderne som var/hadde vært eksponert for nikkel og referansegruppen, ble sammenlignet med dødsraten til USAs mannlige befolkning og med hverandre. På grunnlag av 3000 målinger tatt mellom 1948-1963, ble det antatt at eksponeringen for metallisk nikkel var $< 1 \text{ mg/m}^3$, med en median på $0,13 \text{ mg/m}^3$. Det ble rapportert om økt dødelighet grunnet kreft i mage, fordøyelsessystem og strupe, men denne var marginal og ikke signifikant.

4.9.10 Henry Wiggin Alloy Company - Hereford,

Dødeligheten blant 1925 mannlige arbeidere ved Henry Wiggin Alloy Company, som produserte nikkellegeringer av metallisk nikkel og andre metaller, ble undersøkt av Cox og medarbeidere i 1981. Anlegget hadde vært i drift siden 1953 og kun arbeidere som hadde arbeidet ved operative områder i totalt 5 år eller mer, ekskludert pausene, ble inkludert i kohorten. På bakgrunn av yrkeshygieniske målinger som ble utført systematisk siden 1975 (personbårne prøver; Casella prøvetaker), ble det rapportert at arbeiderne siden 1975 sannsynligvis hadde vært eksponert for gjennomsnitts-konsentrasjoner på mellom $0,04$ og $0,84 \text{ mg/m}^3$ nikkel og nikkeloksid i form av fine partikler, hvorav 50 vekt% var respirabelt støv. Målingene lå fra $10,2$ til $35,1 \text{ mg}$ totalstøv, som blant annet også inneholdt jern, kobolt, kobber og krom, og fra $1,8$ til $17,0 \text{ mg Ni/m}^3$. Studien inkluderte en referansegruppe som besto av hvite menn ansatt ved samme bedrift i samme periode, men som ikke hadde vært involvert i produksjonen.

Etter sammenligning med lokale og nasjonale dødsrater ble det ikke funnet holdepunkter for økt risiko for kreft, respirasjonssykdommer, iskemisk hjertesykdom eller annet blant nikkelarbeiderne. Dødsraten for arbeidere som hadde vært utsatt for den høyeste eksponeringen og som hadde vært observert i minst 10 år etter at de ble ansatt ved fabrikk, hadde en marginalt høyere dødsrate knyttet til lungekreft. Dødsraten var imidlertid marginalt lavere for samme gruppe av arbeidere som ikke tidligere hadde vært ansatt ved andre nikkerverk. Forskjellen var ikke signifikant i noen av de to tilfellene. Forfatterne påpekte flere svakheter ved studien som at de ikke hadde fått et godt bilde av kohortens røykevaner. Fabrikk hadde også bare vært i drift siden 1953 og kun et fåtall av arbeiderne hadde fått en oppfølgingstid på over 20 år (kort oppfølgingstid). En healthy-worker effekt kunne også forklare den lave dødeligheten, da menn med mottagelighet for kroniske lungesykdommer hadde vært ekskludert tidlig pga. medisinske undersøkelser før ansettelse og ved selvseleksjon innen 5 år pga. arbeidets påkjenning.

Arena og medarbeidere (1998) undersøkte i en kohortstudie dødeligheten til 31 165 arbeidere fra 13 nikkellegerings-anlegg rundt omkring i USA. Kun grove yrkeshygieniske data var tilgjengelige, men det ble rapportert om at eksponeringen for nikkel hadde vært høy. Dødeligheten blant disse nikkelarbeiderne ble sammenlignet med dødeligheten blant USAs befolkning og lokale populasjoner geografisk nær anlegget. Kun personer som hadde arbeidet i minimum et år ble inkludert i studien. Bestemmelse av arbeidernes vitalstatus ble gjort til og med 1988, mens arbeidshistorien ble fremskaffet for hver av arbeiderne til og med 1977 for 12 av anleggene og til og med 1983 for det 13 anlegget. Standardisert mortalitetsratio ble justert for

alder, rase, kjønn og kalendertid. Det ble funnet at arbeiderne hadde en 13 % signifikant større risiko for å få lungekreft om arbeiderne ble sammenlignet med USAs totale befolkning. Det ble derimot ikke funnet en signifikant overhyppighet når arbeidernes dødelighet ble sammenlignet med lokalbefolkning. Videre ble det rapportert om en signifikant overhyppighet av tykktarmskreft blant ikke-hvite menn (50 – 150 %) og nyrekreft blant hvite menn (ca. 100%) som arbeidet i smelteverkene, uavhengig av sammenligningspopulasjon.

Det har også vært utført flere studier på galvaniseringsarbeidere som har vært eksponert for nikkell. Problemet med disse studiene er at krom har vært en viktig konfounder (Sorahan et al. 1987). I en studie av Pang og medarbeidere (1996) ble dødeligheten blant 284 nikkellplatearbeidere undersøkt. Denne studien hadde langt mindre sannsynlighet for annen forstyrrende eksponering. Kohorten inkluderte alle menn som ble ansatt for første gang i perioden fra 1945 til 1975 med minst 3 måneders ansiennitet. Eventuelle dødsfall ble fulgt opp til og med 1993. SMR for lungekreft var 108 basert på 11 tilfeller av lungekreft og det ble ikke funnet noen signifikant økt risiko for denne type kreft i gruppen som hadde vært eksponert i > 1 år. Det ble rapportert om økt risiko for utvikling av magekreft (8 tilfeller vs. 2,49 forventet; SMR 322; 95 % CI 139-634). Studien hadde imidlertid flere svakheter, som at kohorten var liten (< 7000 personår), mange arbeidere hadde mindre enn 1 års ansiennitet og mangel på eksponeringsdata.

Dødeligheten og dødsårsaker blant sveisere eksponert for nikkell har vært undersøkt av blant andre Polednak i 1981. I denne kohortestudien ble 1059 hvite mannlige sveisere ansatt mellom 1943 og 1973 ved 3 anlegg i Oak Ridge, Tennessee, undersøkt. Kohorten ble delt inn i to undergrupper. Gruppe I (n=536) arbeidet ved et anlegg (K-25) hvor det ble sveiset på nikkellegerings-rør (stål med nikkellbelegg). Grupp II (n=423) var ansatt ved Y-12 anlegget og ved Oak Ridge National Laboratory (X-10). Ved X-10 involverte 90 % av all sveising wolfram inert gass (TIG), mens den resterende sveisingen var av typen shielded metal arc (SMA) sveising på råstål og aluminium. Ved Y-12 involverte sveisingen SMA (50-60 %), TIG og MIG (metal inert gas). Materialet som ble sveiset her var råstål, rustfritt stål og aluminium, med noe lodding av sølv på kobber. Mer enn halvparten av de 1059 sveiserne ble ansatt før 1950 og har derfor minst 23 års oppfølgingstid. 93 % ble ansatt før 1960 og har minst 13 års oppfølgingstid. Dødsårsakene ble funnet ved hjelp av dødsattester, mens forventet antall dødsfall ble funnet ved å benytte USAs mannlige hvite befolkning. Yrkeshygieniske målinger var kun tilgjengelige på K-25 og kun for de siste årene. Disse ble benyttet til estimering av eksponeringen for de tidligere årene. Ifølge målingene som ble tatt i perioden 1975 til 1977 varierte den gjennomsnittlige eksponeringen for de forskjellige sveisetypene fra 0,04 mg/m³ Ni for TIG-sveising på nikkell-belagt stål til 0,57 mg/m³ Ni for MIG-sveising på samme. Det ble vist til upubliserte data fra Helms, hvor bestemmelse av partikkelstørrelse fra partikler samlet opp ved hjelp av en 6-trinns Anderson kaskadeimpaktor under MIG-sveising. Det ble vist at de fleste av nikkelpartiklene var respirable (> 80 % av den totale massen var ≤ 1 µm i diameter), som også har vært vist i andre studier på sveiserøyk (Akselsson *et al.* 1976). Kjennskap til sveisernes røykevaner var begrenset, men andel av storrøykere (> 20 sigaretter per dag), var større ved anleggene X-10 og Y-12 sammenlignet med K-25.

Det ble konkludert med at på grunnlag av dødsrater for hvite menn i USA var dødeligheten for alle dødsårsaker noe lavere enn forventet. SMR verdier større enn 100 ble funnet for lungekreft, sykdommer i respirasjonssystemet og selvmord. Ifølge dødsattestene var det ingen dødsfall som var forårsaket av kreft i nese og/eller bihuler. SMR for kreft i respirasjonssystemet var imidlertid høyere blant sveisere som hadde vært ansatt ≥ 50 uker ved K-25 anlegget enn blant de som

hadde vært ansatt < 50 uker (175 observert vs. 62 forventet). Det ble derfor påpekt at det med størrelsen på kohorten og lengden på oppfølgingstiden ikke kunne utelukkes en høy risiko for denne krefttypen. På grunnlag av 3 tilfeller av hjernekreft, hvorav 2 astrocytomer, og to dødsfall forårsaket av en lite definert nevrologisk sykdom, ble det også uttrykt bekymring for en mulig økning i hjernekreft og nevrologiske sykdommer blant blant sveisere.

En større studie ble publisert av Simonato og medarbeidere i 1991. Dette var en multicentre kohortstudie, satt i gang av IARC, som omfattet 11 092 mannlige sveisere fra 135 selskaper lokalisert i 9 europeiske land. Hensikten var å samle både eksisterende og nye data for deretter å se på sammenhengen mellom potensiell kreftrisiko, spesielt lungekreft, og arbeidsrelatert eksponering. Dødeligheten og forekomst-rater for kreft ble analysert ved hjelp av arbeidskategori (sveisere ved skipsverft, sveisere på råstål, sveisere som en eller flere ganger har arbeidet med rustfritt stål og sveisere som hovedsaklig arbeider med rustfritt stål), tid siden første eksponering, lengde på ansettelsen og estimert eksponering for total sveiserøyk, krom, 6-verdig krom og nikkel. Antall observerte dødsfall ble sammenlignet med forventet antall kalkulert fra nasjonale referanserater. Oppfølgingen av sveiserne var vellykket for 96,9 % av kohorten. Forfatterne påpeker at studien har mange svakheter. Observasjonsperioden og inklusjonskriteriene varierte fra land til land. Kohorten er også karakterisert av en heterogen eksponering pga. at metallene som det har vært sveiset på er forskjellige, teknikken og produksjonen varierer.

Det ble konkludert med at det alt i alt var en signifikant overskudd av dødsfall forårsaket av lungekreft (SMR = 134; 116 observert vs. 86,81 forventet). Når sveiserne ble studert gruppevis ble mønsteret tydeligere med tid etter første eksponering både for sveisere som arbeidet med mild stål og for sveisere på rustfritt stål. Effekten var tydeligst for gruppen av sveisere som hovedsaklig arbeidet med rustfritt stål, hvor forskjellen var signifikant. Det ble imidlertid ikke sett noen klar sammenheng mellom dødsfall forårsaket av lungekreft og varighet av eksponering for eller estimert kumulativ dose av verken nikkel eller krom. Den lave dødeligheten for alle dødsårsaker som ble undersøkt, med unntak av kreft, er lavere enn for den generelle befolkning. Dette forklares med at det blant sveisere på rustfritt stål er en healthy worker effekt som har sammenheng med at denne yrkesretningen er høyt kvalifisert og bedre lønnet enn de andre typene av sveising som presenteres i studien. I flere land kreves det en omfattende opplæring.

Også Moulin og medarbeidere har sett på sveisere. I 1993 publiserte gruppen en studie som også var en del av IARCs undersøkelse på dødeligheten blant europeiske sveisere. Kohorten inkluderte 2721 sveisere, i tillegg til en referansegruppe på 6683 arbeidere. Dødeligheten i de to gruppene ble undersøkt for perioden fra 1975 til 1988 ved historisk prospektiv metode. Røykevanene var ikke signifikant forskjellig for de to gruppene og SMR for lungekreft var høyere blant sveiserne sammenlignet med referansegruppen (1,24 vs. SMR = 0,94). Videre var SMR for mild steel sveisere som ikke arbeidet ved et skipsverft på 1,59. SMR for lungekreft for mild stål sveisere tenderte til å øke med eksponeringsvarigheten og tid siden første eksponering, noe som førte til en signifikant økt forekomst ved eksponering ≥ 20 år. En slik sammenheng ble ikke funnet for sveisere som arbeidet med rustfritt stål.

Moulin og medarbeidere (1990; 2000) har også sett på dødeligheten blant stålarbeidere innen produksjon av ferrolegeringer og rustfritt stål. I studien fra 1990 var hensikten med studien å se på om eksponering for kromforbindelser, nikkelforbindelser og/eller PAH ga en økt risiko for lungekreft. Kohorten besto av 2269 menn. Det ble funnet at forekomsten av dødsfall forårsaket av lungekreft var økt signifikant blant de eksponerte arbeiderne, noe som sto i kontrast til den lave SMR i den ikke-eksponerte gruppen. Denne forskjellen kunne ikke forklares ved røyking,

da denne var lik i de to gruppene. En nestet case-kontroll studie indikerte at denne økte forekomsten hadde sammenheng med PAH-eksponeringen i ferrokrom-produksjonen heller enn produksjonen av rustfritt stål.

I en studie som nylig ble publisert, så samme gruppe på risikoen for å utvikle lungekreft etter eksponering for en rekke metaller som jernoksider, krom og/eller nikkelforbindelser. Kohorten inkluderte 4288 mannlige og 609 kvinnelige arbeidere som arbeidet innen produksjon av rustfritt stål og legeringsstål i perioden 1968 til 1992. Den samlede mortaliteten var signifikant lavere enn forventet (SMR = 0,91), mens det ikke ble funnet noen signifikant økt forekomst av lungekreft (1,19). Sammenhengen mellom signifikant høy relativ risiko ble imidlertid vist for samtidig eksponering for PAH og silika.

4.9.11 Oppsummering

I kriteriedokumentet (Arbete och Hälsa, 1995) konkluderes det med at eksponering for 0,1 mg/m³ løselige nikkelsalter og 1,0 mg/m³ nikkeloksider og nikkelsulfider sannsynligvis kan medføre økt risiko for utvikling av kreft.

Doll og medarbeidere konkluderte i ICNCM-rapporten med at flere enn én form av nikkel kunne gi kreft i respirasjonssystemet. Sameksponering overfor veldig høy konsentrasjon av oksidisk og sulfidisk nikkel og høy konsentrasjon av oksidisk nikkel alene var forbundet med økt risiko for lunge- og nesekreft. Komiteen fant også holdepunkter for at løselig nikkel ga økt risiko for disse krefttypene, samt at løselige nikkelforbindelser økte risikoen forbundet med eksponering for mindre løselige former av nikkel. Det ble ikke funnet holdepunkter for en sammenheng mellom metallisk nikkel og økt risiko for kreft i lunge og nese. Rapporten fikk ikke klarlagt på hvilke eksponeringsnivå nikkel kunne gi skadelig helseeffekt. Det ble imidlertid konkludert med at en risiko for kreft i respirasjonssystemet primært var relatert til eksponering for løselig og mindre løselig nikkel ved konsentrasjoner henholdsvis over 1,0 mg Ni/m³ og 10 mg Ni/m³.

TERA konkluderte også med at løselig nikkel spiller en rolle i utviklingen av kreft, men at rollen til løselig nikkel alene i kreftutviklingen hos mennesker ikke kunne bestemmes ut fra disse epidemiologiske studiene. Dokumentasjonen fra TERA støtter ICNCMs hypotese om at løselig nikkel øker den kreftfremkallende effekten til uløselige former for nikkel.

Eksponeringen for løselige nikkelforbindelser i røste- og kanskje smelteavdelinger (sulfat) har sannsynligvis vært underestimert i tidligere undersøkelser. Det har i alle fall i større grad enn man trodde tidligere vært en blandingseksponering i røsteavdelingene (Andersen *et al.* 1998; Kiilunen *et al.* 1997). Videre har det vært vist at eksponeringen har vært langt lavere enn tidligere estimert ved flere av raffineriene, som f. eks. på Falconbridge nikkelverk, Kristiansand (Grimsrud *et al.* 2000). Werner og medarbeidere (1999) rapporterte fra samme nikkelverk at eksponering for den inhalerbare fraksjonen av nikkel var betydelig høyere (omtrent dobbelt så høy) enn det korresponderende totalstøvet. Forskjellen var størst ved anleggene som var karakterisert ved grov fordeling av partikkelstørrelse (røste,- og smelteverk). Videre ble det rapportert at den respirable fraksjonen av nikkel kun utgjorde 11 % av den målte inhalerbare nikkelkonsentrasjonen.

4.9.12 Dyreforsøk

I en 2-årig inhalasjonsstudie på F344/N rotter og B₆C₃F₁ mus ((Dunnick *et al*, 1995; NTP, 1994a; NTP, 1994b; NTP, 1996; (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>) ble det sett på nikkels kreftfremkallende effekt. Denne studien tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier. Forsøksdyrene ble eksponert for nikkelsulfid (rotter: 0, 0,15 eller 1,0 mg/m³; mus: 0, 0,6 eller 1,2 mg/m³), nikkeloksid (rotter: 0, 0,62, 1,25 eller 2,5 mg/m³; mus: 0, 1,25, 2,5 eller 5 mg/m³) og nikkelsulfat heksahydrat (rotter: 0, 0,12, 0,25 eller 0,5 mg/m³; mus: 0, 0,25, 0,5 eller 1 mg/m³) ved inhalasjon i 2 år. For doser som forsøksdyrene ble eksponert for i de forskjellige forsøkene vises det til nevnte publikasjoner. Nikkelsulfid (0,15 og 1 mg/m³) og nikkeloksid (1,25 og 2,5 mg/m³) ga hos rotter en dose-relatert økning i insidens av alveolær/bronkiolær neoplasm (nyvekst av vev) og neoplasmer i binyremargen. Nikkeloksid forårsaket videre en bimodal eksponeringsrelatert økning i insidens av alveolære/bronkiolære neoplasmer hos hunnmus. Det ble ikke rapportert om effekt etter eksponering for nikkelsulfat.

Dette studiet ga klare holdepunkter for kreftfremkallende aktivitet i rotter, men ikke hos mus, for forbindelsen nikkelsulfid. Nikkeloksid ga noe holdepunkt for kreftfremkallende aktivitet hos rotte, men ingen eller motstridende bevis i mus, mens nikkelsulfat heksahydrat verken var kreftfremkallende hos rotte eller mus. Partiklene som ble benyttet i NTP-forsøket var meget små (mass median aerodynamisk diameter på 2 µm) og fordelingen var uniform ($\sigma = 2$), noe som gir en stor sannsynlighet for at praktisk talt alt nådde ned til forsøksdyrenes lungeblærer (respirabel fraksjon). Nikkelaerosolen som forekommer i arbeidsmiljøet er generelt grovere, noe som vil resultere i at en relativt lav andel av disse partiklene vil være respirabel. Ved Falconbridge nikkelforberedning i Kristiansand er det rapportert at kun 11 % av den inhalerbare fraksjonen var respirabel (Werner *et al.* 1999).

4.9.13 De forskjellige nikkelforbindelsenes iboende karsinogene effekt.

De epidemiologiske data som foreligger er omfattende og viser tydelig at samtidig inhalasjon av løselige og uløselige nikkelsalter forårsaker utvikling av kreft i lunge og nese. Rollen til de enkelte nikkelforbindelsene er omdiskutert og vanskelig å fastslå. Tolkingen av data kompliseres av sameksponeringen for disse forbindelsene og av begrensninger i eksponeringsmålinger. Andre konfunderende inkluderer røyking, som antas å være høy blant disse arbeiderne (Kristiansand), og annen forurensing som arsenikk (Kristiansand) og svovelsyreaerosoler (Harjavalta). Alle disse faktorene har vist kreftfremkallende effekt i respirasjonssystemet.

FIKS har vurdert nikkel og nikkelforbindelser som kreftframkallende. IARC's totalvurdering fra 1990 av nikkel og nikkelforbindelser var at nikkelforbindelser generelt er å anse som kreftframkallende for mennesker (gruppe 1) og metallisk nikkel som mulig kreftframkallende for mennesker (gruppe 2B).

I NTPs 8 utgave av Report on Carcinogens (RoC) er Nikkel og visse nikkelforbindelser vurdert som "*reasonably anticipated to be human carcinogens*". Vurderingen inkluderte ikke metallisk nikkel og nikkellegeringer da disse skulle behandles separat. En vurdering av nikkel skrevet i forbindelse med denne listen (Waalkes & Jameson, 2000) konkluderer med at epidemiologiske studier viser at arbeidere eksponert for nikkelforbindelser har en økt risiko for å dø av lunge- og nesekreft. Selv om den spesifikke nikkelforbindelsen ansvarlig for dette ikke alltid er klar, indikerer disse studiene at nikkelforbindelser som forekommer i raffineringsindustrien, inkludert sulfater (løselige) og kombinasjoner av sulfider og oksider (uløselige), er humane karsinogener.

Videre konkluderes det med at både løselige og uløselige nikkelforbindelser er multi-species, multi-route karsinogener i dyr som forårsaker kreft både ved applikasjonsstedet og steder fjernere fra dette. Arbeidsgruppen for RoC anbefaler at nikkelforbindelser settes som ”*known to be human carcinogens*” på bakgrunn av en totalvurdering av epidemiologiske studier, kreftstudier på gnagere og mekanistiske data som støtter konseptet om at nikkelforbindelser virker ved Ni-ioner på kritiske seter i målcellen og som tillater at disse forbindelsene kan evalueres som en enkelt gruppe.

4.9.14 Konklusjon

Den viktigste arbeidsrelaterte eksponeringsveien for nikkel og nikkelforbindelser er inhalasjon, men hudkontakt med produkter som inneholder nikkel er også av betydning, først og fremst for utvikling av allergi. Den kritiske effekten etter eksponering for nikkel og uorganiske nikkelforbindelser er økt risiko for utvikling av kreft, og da særlig i respirasjonssystemet (nese og lunge). Nikkel, spesielt nikkelsulfat, kan i tillegg virke irriterende i respirasjonsveiene, gi perforasjon av neselimhinne og tap av luktesans.

De epidemiologiske data som foreligger er omfattende og viser tydelig at samtidig inhalasjon av løselige og uløselige nikkelsalter kan forårsake utvikling av kreft i lunge og nese. Rollen til de enkelte nikkelforbindelsene er diskutert og vanskelig å fastslå. Tolkningen av data kompliseres av sameksponeringen for disse forbindelsene og av begrensninger i eksponeringsmålinger. Andre konfoundere inkluderer røyking, som antas å være høy blant disse arbeiderne (Kristiansand), og annen forurensing som arsenikk (Kristiansand) og svovelsyre aerosoler (Harjavalta). Alle disse faktorene er potensielt kreftfremkallende i respirasjonssystemet.

Flere rapporter har vist at de forskjellige nikkelforbindelser har forskjellige kreftfremkallende egenskaper (NiPERA, 1996; NTP, 1994; Oller *et al.* 1997), men at det er en betydelig usikkerhet rundt mekanismer. Variasjonen i kreftfremkallende egenskap er avhengig av biologisk tilgjengelighet. Videre er ikke alle nikkelforbindelser undersøkt m.h.p. risiko for utvikling av kreft. Usikkerheten rundt eksponering, som er diskutert tidligere i grunnlags-dokumentet, kompliserer bildet ytterligere. Arbeidsgruppen for RoC (Waalkes & Jameson, 2000) støtter opp om at nikkelforbindelser kan vurderes som en enkelt gruppe. Da vi ikke har tilstrekkelig dokumentasjon til å anbefale forskjellig administrativ norm for de forskjellige nikkelforbindelsene, vurderes nikkel og uorganiske nikkelforbindelser under ett.

Det ble funnet en signifikant kreftrisiko for arbeidere som var eksponert for løselig nikkel alene og i kombinasjon med andre former av nikkel. Verken IARC eller FIKS har skilt mellom forskjellige nikkelforbindelser i sin vurdering. FIKS har vurdert nikkel og nikkelforbindelser som kreftframkallende. IARC sin totalvurdering er at nikkelforbindelser generelt er å anse som kreftframkallende for mennesker (gruppe 1) og metallisk nikkel som mulig kreftframkallende for mennesker (gruppe 2B). Fra kriteriedokumentet (Arbete och Hälsa, 1995) konkluderes det med at eksponering for 0,1 mg/m³ løselige nikkelsalter og 1,0 mg/m³ nikkeloksider og nikkelsulfider sannsynligvis kan medføre økt risiko for utvikling av kreft.

I mangel på dokumentasjon som kan gi grunnlag for å estimere en dose-basert risiko for nikkel og nikkelforbindelser, velger vi å ikke beregne en grenseverdi for disse. Etter en totalvurdering

av toksikologiske dokumentasjon og eksponeringsdata mener vi imidlertid at 0,1 mg Ni/m³ kan gi økt risiko for kreft i respirasjonssystemet

Nikkelallergi er den mest hyppige allergiformen blant mennesker og epidemiologiske undersøkelser og dyreforsøk har vist at nikkel kan fremkalle allergi ved hudkontakt (Sertoli *et al.* 1999; Wall & Calnan, 1980).

Resultater fra dyreforsøk (Smith *et al.* 1993; Ambrose *et al.* 1976; Schroeder & Mitchener, 1971) og en epidemiologisk studie (Chashschin *et al.* 1994) indikerer at nikkel kan være reproduksjonsskadelig.

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Nikkel danner ca. 0,008% av jordskorpen og er en komponent i flere mineraler (breithauptit, nikkolit, zaratit, bunsentit, morenosit, millerit, vaesit, polydomit, haezlewoodit, pentlandit, pyrrotit og garnierit). De kommersielt viktige nikkelinneholdende årene er enten oksider (laterit) eller sulfider (pentlandit).

Nikkel er en komponent i flere kommersielt viktige legeringer slik som rustfritt stål (nikkel/krom/jern sammen med andre metaller), monell (nikkel/kobber), nikrom (nikkel/krom), hastelloy (nikkel/molybden), inkonell og inkoloy (jern/nikkel/krom), nikkelbaserte superlegeringer (nikkel med niobium, titan, molybden og andre) og alnikolegeringer (nikkel/aluminium/jern noen ganger med kobolt og kobber).

Omtrent halvparten av alt nikkel som produseres blir brukt til å lage rustfritt stål og 10% stållegeringer. 20% blir brukt i legeringer med mye nikkel, kobbernikkel legeringer og myntproduksjon. 10% benyttes ved produksjon av støpegods og ved galvanisering. Mindre bruk av nikkel inkluderer batterier, kjemikalier, pigmenter, sveiseprodukter og katalysatorer. Yrkeseksponering for nikkel og nikkelforbindelser er størst i følgende yrker: gruvearbeide, nikkelforbindelser, produksjon av rustfritt stål, støpegods, nikkelsalter, nikkelbatterier og katalysatorer, galvanisering, glassindustri, flamme- og plasm spraying og -kutting, sliping, maling. Dessuten blir arbeiderne eksponert for nikkel i tungmetallindustri, ved sveising og produksjon av elektrisk motstand.

5.2 Opplysninger i Produktregisteret

Basert på opplysningene i Produktregisteret (1998) brukes nikkel og nikkelforbindelser innen flere bransjer med generelt få produkter innen hver bransje. Det er registrert i alt 41 produkter som inneholder nikkel (60589 tonn), 19 inneholdende nikkeloxyd (21,7 tonn) og henholdsvis 8 (9,1 tonn), 4 (0,6 tonn), 4 (1,1 tonn) og 9 (0,5 tonn) inneholdende nikkelsulfat, nikkeldinitratheksahydrat, nikkelklorid eller nikkelnitrat. En overvekt av produktene inneholder nikkel eller nikkelforbindelser i 0-1 vekt%. Siden nikkel og nikkelforbindelser er klassifisert som K1, er merkegrensen 0,01 vekt%, og dette betyr at det laveste intervallet er relevant. Mest nikkel benyttes innen bransjen "produksjon av metaller". Ifølge årsrapporten til Falconbridge Nikkelverk ble det ved denne virksomheten produserte 74 100 tonn i 1999.

Andre bransjer hvor det brukes relativt store mengder nikkel er "produksjon av næringsmidler og drikkevarer", "produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter", og "produksjon av maskiner og utstyr". Mindre mengder benyttes innenfor for eksempel "produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr". Det er for øvrig noen bransjer som bruker nikkel i svært små mengder.

Fordi det er få produkter per bransjekode og produkttypekode, er mengdene i enkelte tilfeller gitt i intervall.

Tabell 5.2.1 Bransjer

Nikkel metall:

| Bransjekode | Bransjebetegnelse | Mengde i tonn |
|-------------|---|---------------|
| Totalt | | 60589 |
| 15 | Produksjon av næringsmidler og drikkevarer | 30 - 60 |
| 24 | Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter | 7,6 |
| 27 | Produksjon av metaller | 60166 |
| 28 | Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr | 0,8 |
| 29 | Produksjon av maskiner og utstyr | 300 - 600 |

Nikkeloksid (NiO):

| Bransjekode | Bransjebetegnelse | Mengde i tonn |
|-------------|---|---------------|
| Totalt | | 21,7 |
| 11.2 | Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning | 1 - 5 |
| 23.2 | Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter | 3,2 |
| 24 | Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter | 13,5 |
| 73 | Forskning og utviklingsarbeid | 0,5 - 1 |

Nikkelsulfat:

| Bransjekode | Bransjebetegnelse | Mengde i tonn |
|-------------|---|---------------|
| Totalt | | 9,1 |
| 24 | Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter | 5 - 10 |
| 28 | Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr | 1,4 |
| 31 | Produksjon av andre elektriske maskiner og apparater | 0,357 |

Nikkeldinitratheksahydrat:

| Bransjekode | Antall produkter | Mengde i tonn |
|-------------|------------------|---------------|
| Totalt | 4 | 0,6 |

Alt brukes innen produkttypekode M15 (metalloverflatebehandlingsmidler (ikke maling og lignende)).

Nikkelklorid (NiCl₂):

| Bransjekode | Antall produkter | Mengde i tonn |
|-------------|------------------|---------------|
| Totalt | < 4 | 1,1 |

Nikkelnitrat:

| Bransjekode | Antall produkter | Mengde i tonn |
|-------------|------------------|---------------|
| Totalt | 9 | 0,5 |

Samme type produkter som nikkeldinitratheksahydrat.

Tabell 5.2.2 Produkttyper

Nikkel metall

| Produkttypekode | Produkttypebetegnelse | Mengde i tonn |
|-----------------|--|---------------|
| Totalt | | 60589 |
| K05 | Katalysatorer | 30 - 60 |
| M15 | Metalloverflatebehandlingsmidler (ikke maling og lignende) | 0,8 |
| S50 | Sprengstoffer og lignende | 0,3 |
| S80 | Synteseråvarer | 57568 |

Nikkeloksid (NiO):

| Produkttypekode | Produkttypebetegnelse | Mengde i tonn |
|-----------------|-----------------------|---------------|
| Totalt | | 21,7 |
| K05 | Katalysatorer | 21,6 |

Nikkelsulfat:

| Produkttypekode | Produkttypebetegnelse | Mengde i tonn |
|-----------------|--|---------------|
| A35 | Annen og ukjent funksjon | 5 - 10 |
| G05 | Galvanotekniske produkter (til metallbehandling) | 1,4 |
| S80 | Synteseråvarer | 0,1 - 0,5 |

Nikkelmetall benyttes i følge Produktregisteret i størst grad i synteseråvarer og katalysatorer, mens nikkeloksid i størst grad benyttes som bestanddel i katalysatorer. Nikkelsulfat benyttes blant annet til galvanotekniske produkter. De øvrige nikkelforbindelsene benyttes i liten grad.

5.3 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen

Dataene nedenfor angir totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjene. Ikke alle arbeidstakerne blir eksponert for nikkel og nikkelforbindelser, men vi har ikke grunnlag for å anslå hvor stor andel som blir eksponert i de forskjellige bransjene.

Opplysningene nedenfor omfatter for øvrig ikke alle bransjene hvor det er registrert bruk av nikkel og nikkelforbindelser.

| Kode | Navn | Antall ansatte | Antall virksomheter | Antall ansatte per virksomhet |
|------|---|----------------|---------------------|-------------------------------|
| 11.2 | Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning | 4588 | 124 | 37,0 |
| 15 | Produksjon av næringsmidler og drikkevarer | 61539 | 2227 | 27,6 |
| 23.2 | Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter | 1520 | 39 | 39,0 |
| 24 | Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter | 19091 | 250 | 76,4 |
| 27 | Produksjon av metaller | 16353 | 198 | 82,6 |
| 28 | Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr | 21561 | 1490 | 14,5 |
| 29 | Produksjon av maskiner og utstyr | 26612 | 1478 | 18,0 |
| 73 | Forskning og utviklingsarbeid | 12277 | 246 | 49,9 |

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking på membranfilter, analyse med atomabsorpsjon, emisjonsspektroskopi, røntgenfluorescens og ICP-MS, metoder N Vol 3, 5 og 35

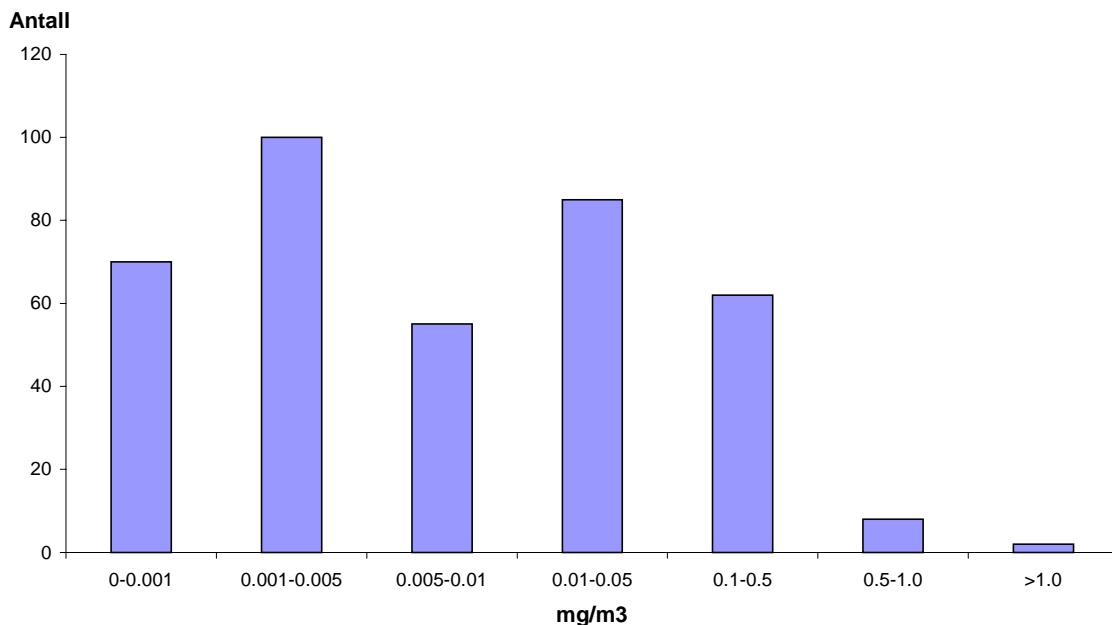
6.2 Nivå av eksponering

For nikkel og nikkelforbindelse har vi måledata fra STAMI (hentet fra EXPO for perioden 1990 - 1997), fra Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Kristiansand (perioden 1991 - 1997), sveiserøykmålinger fra Arbeidstilsynet 2. distrikt, målinger fra Arbeidstilsynet 8. distrikt og målinger fra metallproduksjon fra en virksomhet.

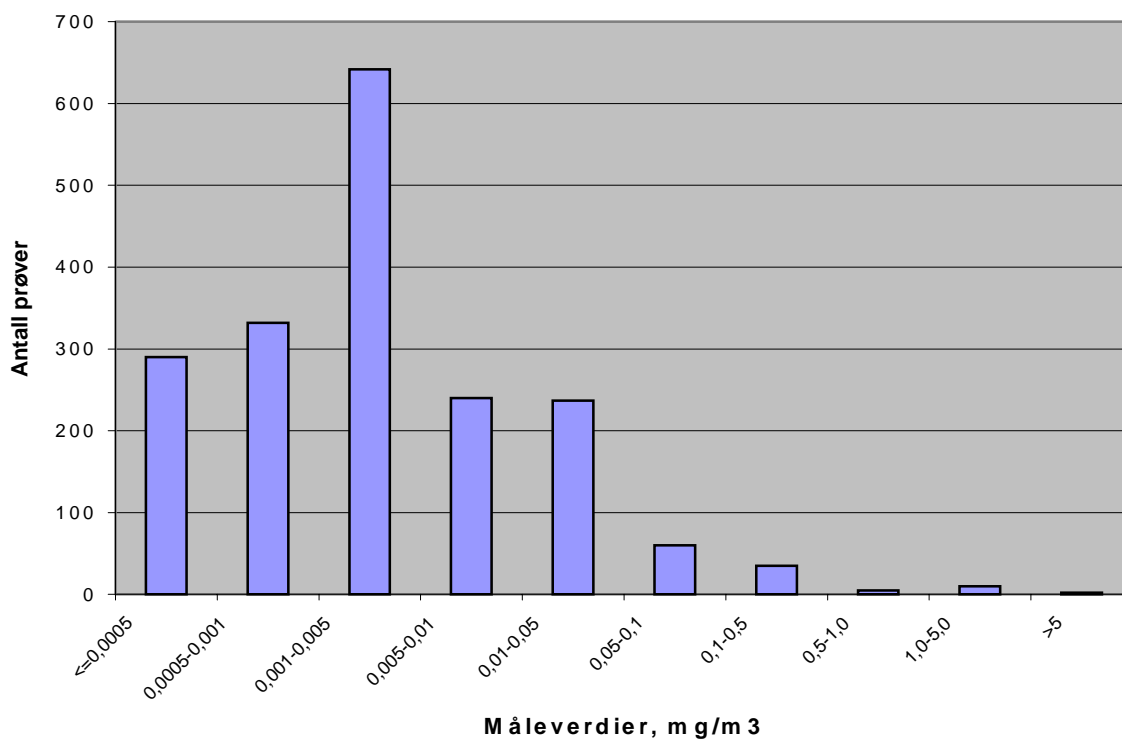
2517 målinger inngår i dataene fra EXPO. 1995 av disse målingene er personlige målinger med prøvetakingstid på mer enn 1 time. Stolpediagram (figur 1) viser fordelingen av de 1995 målingene fra perioden 1990 - 1997 som var over deteksjonsgrensen. Figuren viser at det store flertallet av målingene inneholdt 0,01 mg nikkel per m³ eller mindre.

Nikkeldataene fra laboratoriet i Kristiansand baserer seg på 435 prøver. Dette er vist i stolpediagram nedenfor (figur 2). Disse dataene er det forholdsmessig flere prøver som inneholder relativt høyt nivå nikkel. 223 av prøvene inneholdt 0,01 mg nikkel per m³ eller mindre.

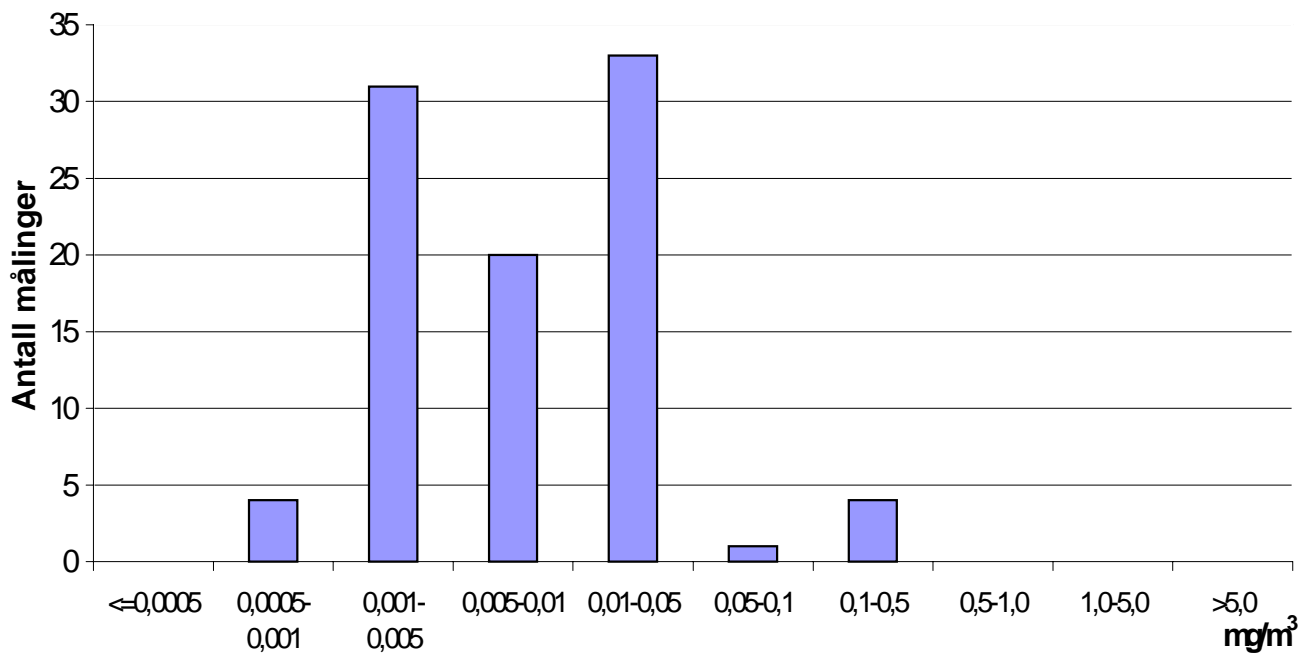
Fra Arbeidstilsynet 2. distrikt har vi mottatt sveiserøykmålinger fra 5 virksomheter. Totalt er det utført 93 personbårne målinger i disse virksomhetene. Av disse inneholdt 55 prøver 0,01 mg/m³ nikkel eller mindre, se figur 3.



Figur 6.2.1 Målinger over deteksjonsgrensen av nikkel, utført av STAMI.



Figur 6.2.2 Målinger av nikkel fra laboratoriet i Kristiansand. Prøvene er analysert i perioden 1991-1997 og baserer seg på 435 prøver.



Figur 6.2.3 Målinger fra Arbeidstilsynet 2. distrikt, som viser eksponering for nikkell fra sveiserøyk. Målingene er personbårne og baserer seg på sveiserøykmålinger fra 5 virksomheter. Totalt er det utført 93 personbårne målinger i disse virksomhetene.

Arbeidstilsynet 8. distrikt har sendt oss analyseresultat av en prøveserie som er tatt i en virksomhet innen verkstedindustrien og analysert av Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Bergen. Prøvene er tatt i en virksomhet innen verkstedindustrien, og der arbeidsoperasjonene var sliping, sveising, kapping og annen bearbeiding av metall (hovedsakelig svartstål). Prøvetakingstiden var 6,5 - 8 timer. På prøvetakingsskjemaene står det at arbeidsforholdene er bedre enn vanlig fordi portene sto åpne i perioder. Det er i alt analysert 35 filtre. Av disse inneholdt 21 av prøvene mindre enn $0,01 \text{ mg/m}^3$ nikkell, 8 inneholdt $0,01 \text{ mg/m}^3$ nikkell og de resterende 6 prøvene $0,02 - 0,21 \text{ mg/m}^3$ nikkell.

Målinger som har vært foretatt ved produksjon av metall viser at det er noe høyere eksponering her enn ved sveising.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Erstatningsstoffer er ikke kjent. Ved enkelte typer eksponering er det heller ikke aktuelt, for eksempel ved eksponering som skyldes at nikkell forekommer sammen med andre metaller, eller ved produksjon av nikkell.

8. Ny administrativ norm

Vi foreslår følgende administrativ norm for nikkell og nikkelforbindelser:

| ppm | mg/m^3 | Anmerkninger |
|-----|-----------------|--------------|
| - | 0,05 | K1 A Rep2 |

9. Referanser

- Abbracchio, M.P., Simmons.Hansen, J. & Costa, M. (1982). Cytoplasmic dissolution of phagocytized crystalline nickel sulfide particles: A prerequisite for nuclear uptake of nickel. *J Toxicol Environ Health*. 9, 663-676
- Ambrose, A.M., Larsen, P.S., Borzelleca, J.F. & Hennigar, G.F. Jr. (1976). Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J Food Sci Technol*. 13; 181-187
- Andersen, Aa., Berge, S. R., Engeland, A., Norseth, T. (1996). Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 53, 708-13
- Andersen, I., Berge, S. R. & Resmann, F. (1998). Speciation of airborne dust from a nickel refinery roasting operation. *Analyst*. 123 (4): 687-9
- Anttila, A., Pukkala, E., Aitio, A., Rantanen, T. & Karjalainen, S. (1998). Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health*. 71, 245-250
- Arbete och Hälsa. (1995). Nickel and Nickel Compounds. Nordisk ekspertgruppes kriteriedokument: Antero Aitio, 1995:26 (Kriteriedokumentet)
- Arena et al. (1998). Using alternative comparison populations to assess occupational-related mortality risk. *J Occup Environ Med*. 40: 907-916
- Benson, J.M., Burt, D.G., Cheng, Y.S. et al. (1989). Biochemical responses of rat and mouse lung to inhaled nickel compounds. *Toxicology*. 57: 255-266
- Boysen, M., Downs, A. M., Rigaut, J. P., Torjussen, W., Högetveit, A. C., Andersen, I., Berge, S. R., Solberg, L. A., Abeler, V. M., Reith, A., et al (1994). Rates of regression and progression of dysplastic lesions in the nasal mucosa in nickel workers: a Markov model approach. *Science Total Env*. 148: 311-318
- Boysen, M., Solberg, L. A., Andersen, I., et al. (1982). Nasal histology and nickel concentration in plasma and urine after improvements in the work environment at a nickel refinery in Norway. *Scand J Work Environ Health*. 8: 283-289
- Boysen, M., Solberg, L. A., Torjussen, W. et al. (1982). Histological changes, rhinoscopical findings and nickel concentration in plasma and urine in retired nickel workers. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 97: 105-115
- Chashschin, V. P., Artunina, G. P. & Norseth, T. (1994). Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Science Total Env*. 148: 287-291
- Christensen, O. B. & Lagesson, V. (1981). Nickel concentrations of blood and urine after oral administration. *Ann Clin Lab Sci*. 11: 119-125

- Cooper, W. C. & Wong, O. (1981) A study of mortality in a population of nickel miners and smelter workers in Oregon. Upublisert rapport.
- Costa, M. & Mollenhauer, H.H. (1980). Phagocytosis of nickel subsulfide particles during the early stages of neoplastic transformation in tissue culture. *Cancer Res.* 40, 2688-2694
- Costa, M., Abbracchio, M.P. & Simmons-Hansen, J. (1981). Factors influencing the phagocytosis, neoplastic transformation, and cytotoxicity of particulate nickel compounds in tissue culture systems. *Toxicol. Appl Pharmacol.* 60: 313-323
- Cox, et al. (1981). Mortality of nickel workers: Experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med.* 38:235-239
- Cragle et al. (1984). A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Plant. I: Sunderman, F. E. (red). *Nickel in the human environment: Proceedings of a joint symposium; March 1983. IARC.* 53: 57-63
- Diamond, G. L., Goodrum, P. E., Felter, S. P. & Ruoff, W. L. (1998). Gastrointestinal absorption of metals. *Drug and Chemical Toxicology.* 21(2): 223-251
- 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 sulphate hexahydrate, and nickel subsulfide after twelve days of inhalation exposure to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicology.* 50: 145-156
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Benson, J.M., et al. (1989). Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulphide, or nickel sulphate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 12: 584-594
- Dunnick, J. K., Elwell, M. R., Radovsky, A. E. Benson, J. M., Hahn, F. F., Nikula, K. J., Barr E. B. & Hobbs, C. H. (1995). Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res.* 55 (22): 5251-5256
- Easton, D.F., Peto, J., Morgan, L.G et al. (1992). Respiratory cancer mortality in Welsh nickel refiners: Which nickel compounds are responsible? In: Nieborer, E. & Nriagu, J.O. eds. *Nickel and Human Health: Current Perspectives.* John Wiley & Sons, Inc., New York. Pp.603-619
- Egedahl et al. (1993). An update of an epidemiology study at a hydrometallurgical nickel refinery in Fort Saskatchewan, Alberta, *Health Reports, Statistics Canada* 5: 293-302
- Enterline, P. E. & Marsh, G. M. (1982). Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 68: 925-933
- Estlander, T., Kanerva, L., Tupasela, O., Keskinen, H. & Jolanki, R. (1993). Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 23: 306-310

Evans, R.M., Davies, P.J. & Costa, M. (1982). Video time-lapse microscopy of phagocytosis and intracellular fate of crystalline nickel sulfide particles in cultured mammalian cells. *Cancer Res.* 42: 2729-2735

Fedler, R. & Stromer, K. (1993). Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis.* 29: 65-69

FIKS. Kriteriedokument 038 for nikkel og nikkelforbindelser. SFTs og ATs faggruppe for identifisering av kreftframkallende kjemikalier (1993)

Goldberg et al. (1987). Epidemiology of respiratory cancers related to nickel mining and refining in New Caledonia (1978-1984). *Int J Cancer.* 40: 300-304

Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J.F., Marne, M.J. & Dubourdiou, D. (1994). A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control.* 5 (1):15-25

Grimsrud, T. K., Berge, S.R., Resmann, F., Norseth, T. & Andersen, Aa. (200). Assessment of historical exposures in a nickel refinery in Norway. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*

Haley, P.J., Shopp, G.M., Benson, J.M. et al. (1990). The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam Appl Toxicol.* 15: 476-487

Hartwig, A. & 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

Hauptman, O., Albert, D. M., Plowman, M. C., Hopfer, S. M. & Sunderman, F. W. Jr. (1993). Ocular malformations of *Xenopus laevis* exposed to nickel during embryogenesis. *Ann Clin Lab Sci.* 23: 397-406

Heck, J.D. & Costa, M. (1983). Influence of surface charge and dissolution on the selective phagocytosis of potentially carcinogenic particulate metal compounds. *Cancer* 45: 5652-5656

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

Hopfer, S. M., Plowman, M. C., Sweeney, K. R., Bantle, J. A. & Sunderman, F. W. Jr. (1991). Teratogenicity of Ni²⁺ in *Xenopus laevis*, assayed by the FETAX procedure. *Biol Trace Elem Res.* 29: 203-216

Högetveit, A. C., Barton, R. T. & Kostøl, C. O. (1978). Plasma nickel as a primary index of exposure in nickel refining. *Ann Occup Hyg.* 21: 113-120

International Agency for Research on Cancer (IARC). (1990a). Welding. In: *IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Chromium, Nickel and Welding.* 49. Lyon, France: IARC: 257-525

International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. (<http://193.51.164/monoeval/crthall.html>)

ICNCM. International Committee on Nickel Carcinogenesis in man. Sir Richard Doll. (1990). Report of the Inter-national Committee on Nickel Carcinogenesis in man. Scand J Work Environ Health. 16: 1-82

IPCS (International Programme on Chemical Safety). (1991). Environmental health criteria 108: Nickel. Geneva, Switzerland: World Health Organization

Ishimatsu, S., Kawamoto, K., Matsuno, K. & Kodama, Y. (1995). Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. Biol Trace Elem Res. 49 (1): 43-51

Jasmin, S. & Tvalve, H. (1986). Effects of sodium pyridimethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium and zinc in pregnant and non-pregnant mice. Toxicology. 38: 327-350

Karjaleinen, S., Kerttula, R., Pukkala, E. (1992). Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. Int Arch Occup Environ Health. 63, 547-551

Lacy, S. A., Merritt, K., Brown, S. A. & Puryear, A. (1996). Distribution of nickel and cobalt following dermal and systemic administration with *in vitro* and *in vivo* studies. J Biomed Mater Res. 32: 279-283

Lee, Y. W., Broday, L. & Costa, M. (1998). Effects of nickel on DNA methyltransferase activity and genomic DNA methylation levels. Mutat Res. 415 (3): 213-218

Løken, Aa, Ch. (1959). Lungecarcinom hos nikkelarbeidere. Tidsskr Nor Lægeforen. 70: 376-378

Magnus, K., Andersen, Aa. & Høgetveit, A. C. (1982). Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. Int J Cancer. 30: 681-685

Massone, L., Anonide, A., Borghi, S. & Isola, V. (1991). Positive patch test reactions to nickel, cobalt, and potassium dichromate in a series of 576 patients. Cutis. 47: 119-122

Mastromatteo, E. (1967). Nickel: a review of its occupational health aspects. J Occup Med. 9 (3): 127-36

Mather, A. K. & Gupta, B. N. (1994). Dermal toxicity of nickel and chromium in guinea pigs. Vet Hum Toxicol. 36 (2): 131-132

Mather, A. K., Gupta, B. N., Singh, A., Singh, S. & Shanker, R. (1993). Renal toxicity of nickel, sodium lauryl sulphate and their combination after dermal application in guinea pigs. Biomed Environ Sci. 6 (3): 231-236

Menné, T., Borgan, Ø. & Green, A. (1982). Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of Danish female population: an epidemiological study including a statistic appendix. Acta Derm Venereol. 62: 35-41

- Menné, T., Mikkelsen, H. L. & Solgaard, P. (1978). Nickel excretion in urine after oral administration. *Contact Dermatitis*.4 : 106-108
- Moulin, J.J., Clavel, T., Roy, D., Dananché, B., Marquis, N., Févotte, J. & Fontana, J.M. (2000). Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int Arch Occup Environ Health*. 73(3):171-80
- Moulin, J.J., Portefaix, P., Wild, P., Mur, J.M., Smagghe, G. & Mantout, B. (1990). Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *Br J Ind Med*. 47(8): 537-43
- Moulin, J.J., Wild, P., Mur, J.M., Fournier-Betz, M. & Mercier Gallay, M. (1993). A mortality study of cobalt production workers: an extension of the follow up. *Am J Ind Med*. 23(2): 281-288
- Moulin, J.J., Mantout, B., Portefaix, P., Wild, P., Fournier-Betz, M. Mur, J. M. Smagghe, G. (1992). [Historical prospective mortality study in stainless steel factories]. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc*. 53: 157-166
- Muir, D.C.F., Julian, J., Roberts, R., Roos, J., Chan, J., Maehle, W. & Morgan, W. K. C. (1993). Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Brit J Ind Med*.50: 428-431
- NTP (National Toxicology Program) (1994a). NTP draft technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulphide in F344/N rats and B6C3F1 mice: inhalation studies. Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH Publication no. 94-3369 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/hdocs/LT-studies/tr453.html>)
- NTP (National Toxicology Program). (1994b). NTP draft technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulphate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice: inhalation studies. NTP TR 454 (juli 1998). Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH Publication no. 94-3370 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/hdocs/LT-studies/tr454.html>)
- NTP (National Toxicology Program). (1996). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulphate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice: inhalation studies. NTP TR 454 (juli 1998). Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH Publication no. 96-3370 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/hdocs/LT-studies/tr451.html>)
- Nielsen, F. H. (1991). Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J*. 5: 2661-2667
- Nielsen, G. D., Söderberg, U., Jørgensen, P. J., Templeton, D. M., Rasmussen, S. N., Andersen, K. E. & Grandjean, P. (1999). Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 154: 67-75

NiPERA. Nickel Producers Environmental Research Association. (1996). Occupational Exposure Limits. Criteria Document For Nickel and Nickel Compounds. Skrevet for European Commission Directorate General.

Nomoto, S., McNeeley, M. D. & Sunderman Jr., F. W. (1971). Isolation of a nickel a2-macroglobulin from rabbit serum. *Biochemistry*. 10: 1647-1651
Kriteriedokumentet. Nordisk ekspertgruppes kriteriedokument 119, nikkell, Arbetet och Hälsa 1995:26

Odland, J. O., Tchachtchine, V. P., Bykov, V., Fiskebeck, P. E., Lund, E., Thomassen, Y. & Nieboer, E. (1999). Critical evaluation of medical, statistical, and occupational data sources in the Kola Peninsula of Russia pertinent to reproductive health studies. *Int Arch Occup Environ Health*. 72 (3): 151-60

Oller, A. R., Costa, M. & Oberdörster, G. (1997) Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol Appl Pharmacol*. 143: 152-166

Oskarsson, A. & Tvälve, H. (1979). Binding of ⁶³Ni by cellular constituents in some tissues of mice after the administration of ⁶³NiCl₂ and ⁶³Ni(CO)₄. *Acta Pharmacol et Toxicol*. 45: 306-314

Pang, D., Burges, D. C. & Sorahan, T. (1996). Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-1993. *Occup Environ Med*. 53: 714-717

Pedersen, E., Hogetveit, A. C. & Andersen, A. (1973). Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer*. 12 (1): 32-41

Peltonen, L. (1979). Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis*. 5: 27-32

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

Polednak, A. P. (1981). Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides. *Arch Environ Health*

Roberts, R. S., Julian, J. A., Swezey, D., Muir, D. C. F., Shannon, H. S. & Mastromatteo, E. (1989). A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting and refining of nickel I: Methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol Ind Health*. 5: 957-974

Sandström, A. I. M., Wall, S. G. I. & Taube, A. (1989). Cancer incidence and mortality among Swedish smelter workers. *Br J Ind Med*. 46: 82-89

Schroeder, H. A. & Mitchener, M. (1971). Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch Environ Health*. 23: 102

Shannon et al. (1991). Mortality of 11 500 workers, extended follow up and relationship to environmental conditions. *Toxicology and Industrial Health*. 7: 277-294

Simonato et al. (1991). A historical prospective study of European stainless steel, mild steel and shipyard welders. *Br J Ind Med*. 48: 154-154

Smith, M. K., George, E. L., Stober, J. A. Et al. (1993). Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res.* 61: 200-211

Sunderman, F. W. Jr., Dingle, B., Hopfer, S. M. & Swift, T. (1988). Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulphate and nickel chloride. *Am J Ind Med.* 14: 257-266

TERA. Toxicology Excellence for Risk Assessment (1999). Toxicological Review of Soluble Nickel Salts. Skrevet for EPA (US. Environmental Protection Agency) EPA kontrakt nr. 68-C7-0011 (<http://www.tera.org>)

Torjussen, W & Andersen, I. (1979). Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma, and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci.* 9: 281-287

Walkes, M. P. & Jameson, W. (2000). Evaluation of nickel compounds for listing in the report on carcinogens. *Metal Ions and Medicine.* volume 6: 230-232

Wall, L. M. & Calnan, C. D. (1980). Occupational nickel dermatitis in the electroforming industry. *Contact Derm.* 6: 414-420

Werner, M. A., Vincent, J. H., Thomassen, Y., Hetland, S. & Berge, S. (1999). Inhalable and "total" metal and metal compound aerosol exposures for nickel refinery workers. *Occup Hyg.* 5 (2): 93-109

