

# 등록화학물질 위해성평가(안)

숄팜산니켈 (Nickel bis(sulfamidate))

CAS No. 13770-89-3

2022



**국립환경과학원**  
National Institute of Environmental Research

## 서 문

우리나라는 화학 산업 비중이 높고 화학물질 취급량이 많아 유해화학물질에 노출될 가능성이 높은 환경에 놓여 있다. 따라서 국내에 유통 중인 유해화학물질로 인한 위해를 사전에 예방하기 위해서는 제도에 근거한 체계적인 위해성평가와 효과적인 노출저감 대책 수립이 필요하다.

이를 위해, 우리나라에서는 2015년부터 유럽연합(European Union, EU)의 신화학물질관리제도(Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals, REACH)를 모델로 하여 한국형 제도인 「화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률」(이하, 화평법)을 제정하여 시행하고 있다. 특히 화평법 제24조에서는 연간 10톤 이상 제조·수입되는 등록화학물질 중 유해성심사결과를 기초로 환경부장관이 위해성평가를 수행하도록 하고 있다.

본 보고서(안)는 화평법 제24조에 따라 등록·심사가 완료된 화학물질 가운데 유해성, 배출량, 노출가능성을 종합적으로 고려하여 우선적으로 선정된 물질을 대상으로 위해성평가를 수행한 결과이다.

위해성평가 방법은 기본적으로 국립환경과학원 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정」을 준용하여 수행하였다. 이외에 독성자료에 대한 신뢰도 평가, 노출량-반응평가에 활용되는 불확실성계수 사용 등 세부적인 사항들은 국립환경과학원에서 발행된 ‘위해성에 관한 자료작성지침’을 활용하였다. 보고서 작성을 위해 화학물질등록 시 기업체에서 제출한 위해성자료(Chemical Safety Report, CSR)와 국내·외 논문 및 국외 보고서의 연구결과를 참고하였다.

국립환경과학원에서는 본 보고서(안)과 관련하여 앞으로 새로운 사용용도가 추가 되거나 평가에 영향을 미치는 신뢰성이 높은 신규 자료가 있을 경우 평가내용을 정기적으로 수정해 나갈 계획으로 있다.

보고서(안)은 현재 관련 전문가 및 이해당사자들을 대상으로 심층 검토 중에 있으므로 불가피하게 관련 내용을 인용하고자 하는 경우에는 미리 국립환경과학원 위해성평가연구과에 연락하여 협의해 주시기를 당부 드리는 바이다.

# 〈목 차〉

<b>1장. 일반물질정보</b> .....	<b>1</b>
1절. 화학물질의 식별정보 .....	1
2절. 순도, 불순물 등 .....	2
3절. 물리화학적 특성 .....	3
4절. 분류 .....	4
1. 물리적 위험성 .....	4
2. 환경 유해성 .....	4
3. 인체건강 유해성 .....	4
<b>2장. 노출평가를 위한 일반 정보</b> .....	<b>6</b>
1절. 제조(생산) .....	6
2절. 사용(용도) .....	7
3절. 배출 및 폐기 .....	11
4절. 관리법규 .....	13
1. 국내 규제현황 .....	13
2. 국외 규제현황 .....	16
<b>3장. 인체위해성평가</b> .....	<b>18</b>
1절. 유해성 확인 .....	18
1. 독성동태, 대사 및 분포 .....	18
2. 급성독성 .....	26

3. 자극성/부식성 .....	30
4. 과민성 .....	33
5. 반복투여독성 .....	43
6. 생식 및 발달독성 .....	47
7. 신경독성 .....	56
8. 유전독성(변이원성) .....	57
9. 면역독성 .....	65
10. 발암성 .....	68
11. 역학연구 .....	76
2절. 노출량-반응 평가 .....	79
1. 독성참고치 .....	79
2. 발암잠재력 .....	82
3절. 인체노출평가 .....	85
1. 작업자 노출 .....	85
2. 소비자 노출 .....	91
3. 일반인(환경을 통한 간접노출) .....	91
4절. 인체위해도 결정 .....	95
1. 작업자 .....	95
2. 소비자 .....	96
3. 일반인(환경을 통한 간접노출) .....	96

<b>4장. 생태위해성평가</b> .....	<b>98</b>
1절. 생태영향평가 .....	98
1. 수서생태계 .....	98
2. 육상생태계 .....	113
3. 생물축적성 .....	123
2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정 .....	125
1. 담수 .....	125
2. 저질 .....	132
3. 토양 .....	134
3절. 환경노출평가 .....	141
1. 환경거동 .....	141
2. 환경매체농도 .....	144
4절. 생태위해도 결정 .....	147
1. 담수 .....	147
2. 저질 .....	147
3. 토양 .....	148
4. 이차독성 .....	149
<b>5장. 종합결론</b> .....	<b>154</b>
1절. 인체위해성평가 결과 .....	154
1. 작업자 .....	154
2. 소비자 .....	154

3. 일반인 .....	154
2절. 생태위해성평가 결과 .....	155
1. 담수 .....	155
2. 저질 .....	155
3. 토양 .....	156
3절. 위해저감방안 .....	158
6장. 참고문헌 .....	159

## 〈표 목차〉

표 1-1. 슐팜산니켈의 물질식별정보 .....	1
표 1-2. 슐팜산니켈의 불순물 .....	2
표 1-3. 슐팜산니켈의 물리화학적 특성 .....	3
표 1-4. 슐팜산니켈의 환경 유해성 .....	4
표 1-5. 슐팜산니켈의 인체건강 유해성 .....	4
표 2-1. 슐팜산니켈의 제조·수입 현황 .....	6
표 2-2. 슐팜산니켈의 용도별 현황 .....	9
표 2-3. 슐팜산니켈의 업종별 현황 .....	10
표 2-4. 니켈 및 그 화합물의 배출량·이동량 .....	11
표 2-5. 니켈 및 그 화합물의 국내 규제현황 .....	13
표 2-6. 니켈 및 그 화합물의 국외 규제현황 .....	16
표 3-1. 슐팜산니켈의 급성경구독성 자료 요약 .....	27
표 3-2. 니켈 화합물의 급성경구독성(ECHA, 2017a) .....	28
표 3-3. 가용성 니켈 화합물(황산니켈)의 급성흡입독성 자료 요약 .....	29
표 3-4. 가용성 니켈 화합물의 부식성/자극성 자료 요약 .....	32
표 3-5. 니켈 화합물의 피부 과민성에 대한 인체 연구 요약(ECHA, 2018) .....	36
표 3-6. 가용성 니켈 화합물의 피부과민성에 대한 동물 연구 요약 .....	39
표 3-7. 가용성 니켈 화합물(황산니켈)의 반복경구투여 시험 요약 .....	44
표 3-8. 가용성 니켈 화합물의 생식·발달 독성자료 요약 .....	52

표 3-9. 니켈 노출 작업자에 대한 유전독성 연구 요약(EFSA, 2015) .....	57
표 3-10. 가용성 니켈 화합물의 <i>in vitro</i> 유전독성/변이원성 시험자료 요약 ...	60
표 3-11. 가용성 니켈 화합물의 <i>in vivo</i> 유전독성/변이원성 시험자료 요약 ....	63
표 3-12. 가용성 니켈 화합물의 동물 대상 발암성 평가 자료 요약 .....	74
표 3-13. 가용성 니켈 화합물의 경로별 독성참고치 .....	81
표 3-14. 니켈 화합물의 경구 독성참고치의 산출 .....	81
표 3-15. 술폰산니켈의 노출시나리오 및 노출량 예측 결과 .....	86
표 3-16. 환경매체의 노출 경로별 노출 알고리즘 .....	92
표 3-17. 술폰산니켈 작업자에 대한 위해도 .....	95
표 3-18. 음용수 섭취로 인한 위해도 .....	96
표 3-19. 식품 섭취로 인한 위해도 .....	97
표 3-20. 공기 호흡으로 인한 위해도 .....	97
표 4-1. 니켈 화합물에 대한 담수조류 성장저해 값 .....	99
표 4-2. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료(조류) .....	100
표 4-3. 니켈 화합물에 대한 무척추동물(물벼룩) 급성독성 값 .....	101
표 4-4. 니켈 화합물에 대한 무척추동물(물벼룩) 만성독성 값 .....	103
표 4-5. 니켈 화합물에 대한 저서 무척추동물 급성/만성독성 값 .....	105
표 4-6. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료(무척추동물) .....	106
표 4-7. 니켈 화합물에 대한 어류 급성독성 값 .....	108
표 4-8. 니켈 화합물에 대한 어류 만성독성 값 .....	110
표 4-9. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료(어류) .....	111



표 4-10. 니켈 화합물에 대한 활성슬러지 호흡저해 값 .....	112
표 4-11. 니켈 화합물에 대한 육상식물 급성/만성 독성 값 .....	113
표 4-12. 생물이용도 모델에 이용되는 육상식물 독성자료 .....	114
표 4-13. 니켈 화합물에 대한 육상무척추동물 급성독성 값 .....	118
표 4-14. 니켈 화합물에 대한 육상무척추동물 만성독성 값 .....	120
표 4-15. 생물이용도 모델에 이용되는 육상무척추동물 독성자료 .....	121
표 4-16. 생물이용도 모델에 이용되는 평형상수 .....	128
표 4-17. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료 .....	130
표 4-18. 유럽의 지표수 표준 조건 .....	130
표 4-19. 하천·호소 퇴적물 항목별 오염평가 기준 .....	132
표 4-20. 외국의 퇴적물 기준 .....	133
표 4-21. 토양에서 니켈 독성과 양이온교환용량의 회귀 모델 개요 .....	135
표 4-22. 생물이용도 모델에 이용되는 토양 미생물 독성자료 .....	137
표 4-23. 니켈 화합물의 분배계수 .....	142
표 4-24. 국내 니켈 수질 모니터링 자료 .....	144
표 4-25. 국내 수계 지천에서의 모니터링 결과(2015~2016) .....	145
표 4-26. 조류의 먹이 섭취에 의한 니켈 독성 .....	150
표 4-27. 이차독성에 대한 위해도 결정 .....	153
표 5-1. 위해성평가 결과 종합 .....	157

## 〈그림 목차〉

그림 2-1. 슐팜산니켈의 용도 현황 .....	7
그림 2-2. 슐팜산니켈의 연도별 국내 취급량 현황 .....	8
그림 2-3. 니켈 및 그 화합물의 연도별 국내 대기배출량 현황 .....	12
그림 2-4. 니켈 및 그 화합물의 연도별 국내 수계배출량 현황 .....	12
그림 3-1. MEASE 모델에 의한 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용) .....	89
그림 3-2. MEASE 모델에 의한 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용) .....	90
그림 3-3. 식품에 대한 경구경로 노출량(mg/kg/day) .....	93
그림 4-1. 생물이용도 모델의 개념 모식도 .....	125
그림 4-2. 갑각류의 니켈에 대한 생태독성과 경쟁이온 및 DOC 간의 상관관계 .....	126
그림 4-3. 어류의 니켈에 대한 생태독성과 수소이온 및 pH 간의 상관관계 .....	127
그림 4-4. 생물 분류군별 니켈 생물이용도 모델의 구조 .....	128
그림 4-5. 생물독성예측모델의 중간 외삽 모식도 .....	129
그림 4-6. 니켈에 대한 수생환경 중 민감도 분포 .....	132
그림 4-7. 토양에서 니켈의 노후화 관련 고정계수와 pH 간의 상관관계 .....	134
그림 4-8. 토양에서 만성독성과 양이온교환용량 간의 단일 선형 회귀 .....	135
그림 4-9. 니켈에 대한 육상환경 중 민감도 분포 .....	140
그림 4-10. 담수에서의 니켈 만성 예측무영향농도와 국내 연평균 값 비교 .....	147
그림 4-11. 저질에서의 니켈 만성 예측무영향농도와 국내 연평균 값 비교 .....	148
그림 4-12. 토양에서의 니켈 만성 예측무영향농도와 국내 연평균 값 비교 .....	148

그림 4-13. 어류의 생물 농축 계수와 노출 농도의 관계 .....153

## 위해성평가 종합결론

- 화학물질명 : 숄팜산니켈(Nickel bis(sulfamidate))
- CAS 번호 : 13770-89-3
- KE 번호 : KE-25825
- IUPAC 명 : Nickel(2+) disulfamate

### ● 인체위해성평가 결과

평가 대상	결 론	결과 요약
작업자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 작업자에 대한 흡입 경로에 대한 유해지수는 1 미만으로 위해우려 가능성이 낮은 것으로 나타남.</li> <li>• 숄팜산니켈의 낮은 피부 흡수율을 고려하였을 때, 작업자 경피 노출로 인한 위해우려 가능성은 낮은 것으로 사료됨.</li> </ul>
소비자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 현재 화장품법과 전기용품 및 생활용품 안전관리법에 따라 니켈의 함량과 용출량을 규제하고 있음.</li> <li>• 소비자 제품을 통해 직접적으로 숄팜산니켈에 노출될 가능성은 매우 낮으며, 위해우려 가능성 또한 낮음.</li> </ul>
일반인 (환경매체를 통한 간접노출)	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 환경 중 총 니켈 농도를 바탕으로 보수적으로 평가한 결과, 음용수 섭취, 공기호흡, 식품섭취 등 환경에 대한 유해지수는 1 미만으로 확인됨.</li> <li>• 따라서 환경매체를 통한 위해우려 가능성이 낮은 것으로 나타남.</li> </ul>

● 생태위해성평가 결과

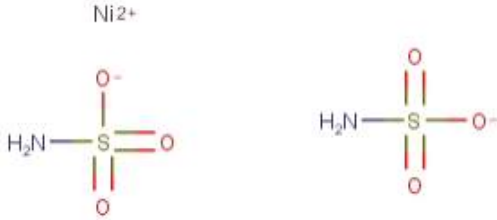
평가 대상		결 론	결과 요약
수 생 태 계	담수 생물	추가정보 필요	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 환경 중 니켈 모니터링 자료를 이용하여 위해성을 평가한 결과 대부분의 경우 위해우려 가능성이 낮았음.</li> <li>• 하지만, 일부 지점(6.99%)에서 유해지수가 1 이상으로, 추가적인 모니터링자료를 바탕으로 재평가가 필요함.</li> </ul>
	저서 생물	추가정보 필요	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 환경 중 니켈 모니터링 자료를 이용하여 위해성을 평가한 결과 대부분의 경우 위해우려 가능성이 낮음.</li> <li>• 하지만, 일부 지점(6.59%)에서 유해지수가 1 이상으로, 추가적인 모니터링자료 검토를 바탕으로 한 재평가가 필요함.</li> </ul>
육 상 생 태 계	토양 생물	추가정보 필요	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 환경 중 니켈 모니터링 자료를 이용하여 위해성을 평가한 결과 대부분의 경우 위해우려 가능성이 낮음.</li> <li>• 하지만, 일부 지점(3.52%)에서 유해지수가 1 이상으로, 추가적인 모니터링자료 검토를 바탕으로 한 재평가가 필요함.</li> </ul>

# 1장. 일반물질정보

## 1절. 화학물질의 식별정보

숄팜산니켈과 관련된 일반물질 정보는 표 1-1과 같다.

표 1-1. 숄팜산니켈의 식별정보

화학물질명	숄팜산니켈(Nickel bis(sulfamidate))
IUPAC명	Nickel(2+) disulfamate
CAS No.	13770-89-3
KE No.	KE-25825
분자식	Ni(SO <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
분자량	250.87 g/mol
구조식	<p style="text-align: center;">Ni<sup>2+</sup></p> 
동의어	Nickel sulfamate Nickel(II) sulfamate Nickel Aminosulfonate Sulfamic acid, nickel(2+) salt (2:1)

## 2절. 순도, 불순물 등

기업체에서 물질 등록 시 제출한 화학물질안전성보고서(Chemical Safety Report, CSR)에 제시된 숄팜산니켈의 불순물 정보는 표 1-2와 같다.

표 1-2. 숄팜산니켈의 불순물

물질명	농도 범위(ppm)	물질명	농도 범위(ppm)
철(Iron)	≤ 0.00013	구리(Copper)	< 1
칼슘(Calcium)	≤ 0.00002	납(Lead)	< 1
암모니아(Ammonia)	≤ 0.001	아연(Zinc)	< 1

### 3절. 물리화학적 특성

숄팜산니켈은 푸른색을 띤 결정이며 분자량은 250.87 g/mol, 밀도는 2.25 g/cm<sup>3</sup>이다. 숄팜산니켈은 폭발성, 산화성과 관련된 작용기를 포함하지 않으므로 폭발성 및 산화성이 없으며 인화성 시험결과 비인화성으로 확인되었다(ATSDR, 2005).

숄팜산니켈의 물리화학적 특성은 표 1-3과 같다.

표 1-3. 숄팜산니켈의 물리화학적 특성

구분	특성	비고
외관	푸른색 결정형 고체	John R, 2017-2018
녹는점/ 어는점	300 °C 까지 녹지 않음 415K에서 분해됨	Harlan laboratories, 2010
옥탄올-물 분배계수	해당없음	무기물
증기압	해당없음	녹는점 300 °C 초과 Harlan laboratories, 2010
물 용해도	>1000 g/L (20±0.5 °C)	Harlan laboratories, 2010
밀도	2.25 g/cm <sup>3</sup> (20.0±0.5 °C)	Harlan laboratories, 2010
끓는점	해당없음	녹는점 300 °C 초과 Harlan laboratories, 2010
입도분석	해당없음	35-65 % 수용액 형태로 제조 · 수입 · 판매 · 사용하고 있음
점도	해당없음	고체
해리상수	해당없음	해리될 수 있는 작용기를 가지고 있지 않음
인화성	인화성 물질 아님	인화성과 관련된 작용기 없음
폭발성	폭발성 물질 아님	폭발성과 관련된 작용기 없음
산화성	산화성 물질 아님	산화성과 관련된 작용기 없음



## 4절. 분류

### 1. 물리적 위험성

숄팜산니켈은 폭발성, 인화성, 산화성물질로 분류되지 않는다.

### 2. 환경 유해성

숄팜산니켈과 관련된 환경유해성은 표 1-4와 같다.

표 1-4. 숄팜산니켈의 환경 유해성

유해성 항목	구분	구분근거	비고
수생환경 (급성)	1	- 조류 : EC <sub>50</sub> (72h)=0.0815 mg Ni/L	Deleebeeck et al., 2004
수생환경 (만성)	1	- 어류: NOEC(32d)=0.057 mg Ni/L (시험물질: NiCl <sub>2</sub> ) - 물벼룩: NOEC(7d)= 0.00328 mg Ni/L	Birge et al., 1984; Parametrix, 2004

### 3. 인체건강 유해성

숄팜산니켈과 관련된 인체건강유해성은 표 1-5와 같다.

표 1-5. 숄팜산니켈의 인체건강유해성

유해성 항목	구분	구분근거	비고
급성독성 (경구)	4	랫드(암), LD <sub>50</sub> =1,098 mg Ni(SO <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O/kg bw	Henderson et al, 2012b
급성독성 (흡입)	4	랫드(암/수), LC <sub>50</sub> (4hr)=1.46 mg NiSO <sub>4</sub> /L (LD <sub>50</sub> (4hr)=2.48 mg NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O/L)	EPSL, 2009 cited in ECHA, 2018
피부자극성/부식성	2	피부자극성을 나타냄 (인체, NiSO <sub>4</sub> )	Frosch and Kligman, 1976
심한 눈 손상/자극성	1	토끼에서 심한 눈 자극성을 유발함 (NiSO <sub>4</sub> )	한국화학융합시험연구원, 2016
호흡기 과민성	1	호흡기 과민물질로 고려됨 (인체 노출 시 천식 유발)	Baur and Bakehe, 2014 ATSDR, 2005
피부 과민성	1	인체, 기니피그(암컷)를 이용한 피부 감각성 시험 결과, 과민성을 일으킴 (NiCl <sub>2</sub> , NiSO <sub>4</sub> )	Santucci et al., 1998; Nielsen et al., 1992
유전독성	2	시험관 내( <i>in vitro</i> ) 시험 - 염색체 이상 시험: 양성 (NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O) - 자매염색체교환 시험: 양성 (NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O)  생체 내( <i>in vivo</i> ) 시험 - 코멧 시험: 양성 (NiCl <sub>2</sub> )	Ohshima, 2003 Larramendy et al., 1981 Guilamet et al., 2008
발암성	1A	코호트 연구결과 폐암 및 비강암 유발 가능성이 제시됨	IARC, 2012 EC, 2008
생식독성	1B	생식독성에 대한 동물모델 연구 결과의 신뢰도는 제한적이거나, 일부 역학연구에서 연관성이 발견됨에 따라 보수적으로 분류적용함	EC, 2008 ECHA, 2017a
특정 표적 장기 독성 (반복노출)	1	랫드에 황산니켈 수화물을 2년간 노출 시 만성 활동성 염증, 대식세포 증식증, 폐포 단백질증 및 섬유증의 발병률이 현저하게 증가함 (표적장기: 폐, 호흡기계). LOAEC = 0.056 mg Ni/m <sup>3</sup>	EC, 2008 NTP, 1996c

## 2장. 노출평가를 위한 일반 정보

### 1절. 제조(생산)

니켈은 자연적으로 널리 분포되어 있으며 지각의 약 0.008 %를 형성한다. 지구의 핵은 8.5 %, 심해 결정체는 1.5 %, 운석은 5 ~ 50 %의 니켈을 함유하는 것으로 밝혀졌다(EFSA, 2015). 니켈은 채굴을 통해 얻어지며, 약 1억 4천만 톤이 이용 가능한 것으로 추정된다.

천연 니켈은 다양한 산화상태로 존재할 수 있지만, 환경 중에서는 일반적으로 Ni(II), +2 원자가 상태로 산소 또는 황과 결합하여 발견된다. 일부 다른 원자가(-1, +1, +3 및 +4)도 발생한다(Cempel and Nickel, 2005). 니켈은 비금속과 함께 간단한 두 화합물을 형성하며, 일부는 탄산염, 황화물(NiS 및 Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) 및 산화물(NiO, Ni<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 등의 물에 거의 녹지 않는 화합물이며 그 외는 염화물, 황산염 및 질산염을 포함하여 용해될 수 있는 화합물이다.

니켈 화합물은 주로 캐나다, 호주 및 일본에서 수입한 니켈산화물 소결물을 정제하여 제조하며, 국내 니켈 자원이나 매장량에 대해서 보고된 바는 없다(APEC, 2012).

2018년 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 국내 숄팜산니켈의 총 제조량은 연간 1,500~1,600톤 이며, 총 수입량은 350~450톤이다(표 2-1).

표 2-1. 숄팜산니켈의 제조·수입 현황

(단위:톤/년)

물질명	제조	수입	합계	비고
숄팜산니켈	1,500~1,600	350~450	1,850~2,050	'18년 업체등록자료

숄팜산니켈은 두 가지 방법으로 제조할 수 있다. 첫 번째로, 반응기에 Ni 파우더, 설파메이트, 증류수를 투입 후 교반하여 가열 반응시킨 뒤, 여과하여 숄팜산니켈을 제조한다. 두 번째로는 Ni 파우더에 고상의 설파민산을 투입한 후, 일정한 온도와 산소 하에서 교반 및 반응시키는 방법이 있다.

## 2절. 사용(용도)

화학물질 통계조사 결과(2016)는 화평법 제10조에 따라 등록된 대상 니켈 화합물의 등록서류에서 확인되는 제조, 수입량과 다소 차이가 있다. 이는 등록 시 실제 사용량이 아닌 예상량을 고려하는 과정에서 통계조사 결과에 비해 큰 값이 등록되었거나, 니켈 화합물을 연간 50 톤 이하로 제조, 수입하는 업체의 경우 위해성에 관한 자료 작성 대상에서 제외되면서 해당 사용량이 누락되었기 때문일 수 있다.

숄팜산니켈은 한 가지 용도(전기도금제)로 등록되었다. 2016년 화학물질 통계조사 결과에서는 등록된 용도 외에 접착제/결합제, 정전기 방지제, 세정 및 세척제, 착화제, 전도제, 부식방지제, 윤활유 및 첨가제, 반도체용 물질 등의 다양한 용도가 확인되었다. 미국 EPA의 독성물질관리법(Toxic Substances Control Act; TSCA) 내의 화학물질 데이터 보고(Cheical data reporting; CDR)에 따르면, 숄팜산니켈은 기계, 가전, 전기/전자제품 내의 도금제 및 표면처리제 용도로 보고되었다.

현재까지 국내에 등록된 숄팜산니켈의 용도를 제조·수입자와 하위사용자 및 소비자

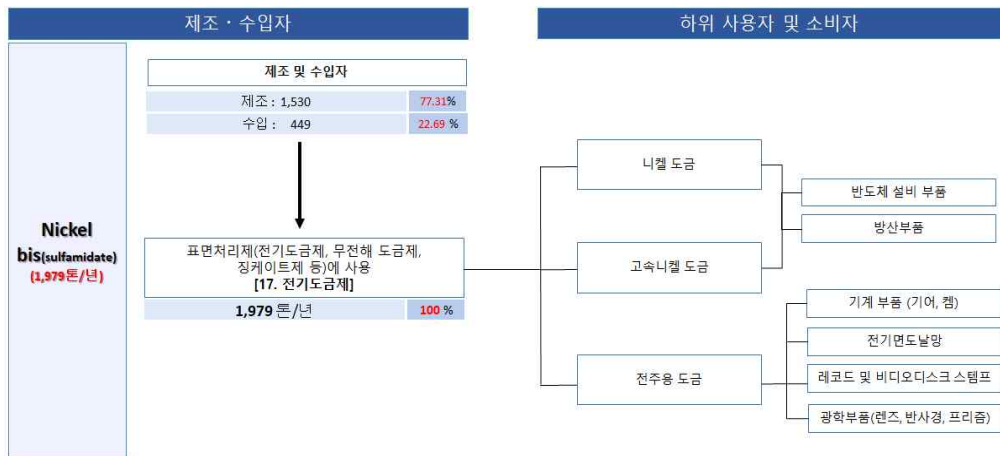


그림 2-1. 숄팜산니켈의 용도 현황

2016년 화학물질통계조사에 의하면 숄팜산니켈이 국내에서 사용되는 용도는 10가지이며 사용량의 대부분은 전기도금제(85.9 %)로 사용되고 있다(표 2-2~3). 숄팜산니켈의 국내 유통업체는 총 123개소이며, 연간 총 취급량은 제조, 수입, 사용, 판매, 수출을 모두 합하여 5,130 톤이다.

숄팜산니켈의 국내 유통량의 연도별 추이를 살펴보면 조사가 처음 시작된 '98년에 313톤이었으나, 점차 증가하여 2006년에는 3,455톤으로 10배 이상 증가하였다. 그러나 2010년에 2,498톤으로 감소하였으며, 이후 다시 증가하여 2014년 이후부터는 연간 유통량이 4천 톤 이상을 꾸준히 유지하고 있다(그림 2-2).

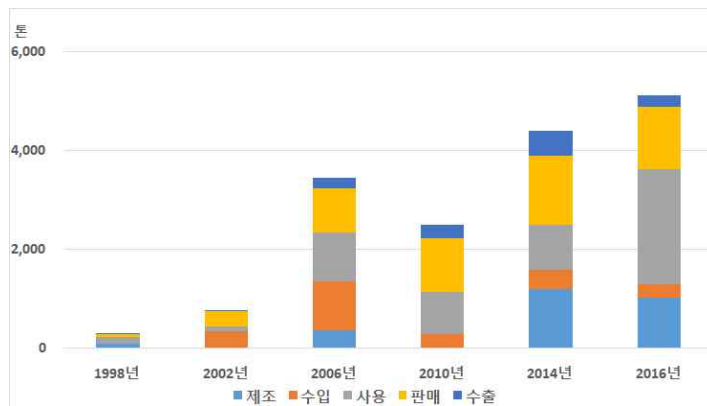


그림 2-2. 숄팜산니켈의 연도별 국내 취급량 현황

표 2-2. 숄팍산니켈의 용도별 현황

(단위:톤/년)

용도별	제조	수입	구매	사용	판매	수출
[2] 접착제/결합제 (Adhesive, Binding agents)	-	-	0.59	0.59	-	1.00
[7] 정전기 방지제 (Anti-static agents)	-	-	0.08	0.08	-	1.00
[9] 세정 및 세척제 (Cleaning/ Washing agents)	-	-	3.24	3.24	-	1.00
[11] 착화(錯化)제 (Complexing agents)	-	-	9.32	10.03	-	1.00
[14] 부식방지제 (Corrosion inhibitors)	-	-	14.33	12.87	-	1.00
[17] 전기도금제 (Electroplating agents)	1,021.60	245.11	1,986.58	2,010.32	1,230.00	88.00
[34] 실험실용 물질 (Laboratory chemicals)	-	-	0.20	-	0.20	1.00
[35] 윤활유 및 첨가제 (Lubricants and additives)	-	-	18.56	19.40	0.99	1.00
[46] 반도체용 물질 (Semiconductors)	-	<0.01*	26.21	26.09	<0.01*	5.00
[55] 기타(Others)	-	27.17	247.77	255.96	23.30	23.00
<b>총 합계</b>	<b>1,022</b>	<b>272</b>	<b>2,307</b>	<b>2,339</b>	<b>1,255</b>	<b>123</b>

\*: 0.01톤/년 미만은 부등호로 표시  
 합계는 소수점 첫째 자리에서 반올림

표 2-3. 숄팜산니켈의 업종별 현황

(단위:톤/년)

업종별	제조	수입	구매	사용	판매	수출
1차 금속 제조업	-	-	801.27	794.34	10.29	6.00
고무제품 및 플라스틱제품 제조업	-	-	3.24	3.24	-	1.00
금속 광업	-	0.85	-	-	0.85	1.00
금속가공제품 제조업;기계 및 가구 제외	-	1.53	320.18	306.35	18.30	37.00
기타 기계 및 장비 제조업	-	-	53.41	52.98	-	4.00
기타 운송장비 제조업	-	-	0.98	0.98	-	1.00
기타 제품 제조업	-	-	3.25	3.20	-	1.00
도매 및 상품중개업	-	244.27	29.12	-	252.91	9.00
의료, 정밀, 광학기기 및 시계 제조업	-	-	1.89	1.82	-	1.00
전기장비 제조업	-	-	35.46	10.42	24.90	5.00
전자부품, 컴퓨터, 영상, 음향 및 통신장비 제조업	-	15.95	940.54	1,111.91	-	41.00
창고 및 운송관련 서비스업	-	<0.01*	29.72	-	29.72	2.00
화학물질 및 화학제품 제조업;의약품 제외	1,021.60	9.70	87.82	53.35	917.53	14.00
<b>총 합계</b>	<b>1,022</b>	<b>272</b>	<b>2,307</b>	<b>2,339</b>	<b>1,255</b>	<b>123</b>

\*: 0.01톤/년 미만은 부등호로 표시  
합계는 소수점 첫째 자리에서 반올림

일반소비자가 사용하는 제품 중 비의도적인 니켈 화합물 함유 가능성이 있는 제품군은 화장품, 접촉성 금속 장신구이다. 그러나 국내 화장품법에 따라 니켈은 이미 화장품에 사용할 수 없는 원료이며, 전기용품 및 생활용품 안전관리법에 따라 생활용품과 어린이 제품으로부터의 니켈 용출량을 제한하고 있으므로 소비자 제품을 통한 니켈 화합물의 노출 가능성은 거의 없을 것으로 사료된다.

### 3절. 배출 및 폐기

국내 화학물질 배출·이동량(Pollutant Release and Transfer Register, PRTR)통계에서 평가 대상인 술팜산니켈의 자료는 없으며, 니켈 및 그 화합물로서 확인할 수 있다. 니켈 및 그 화합물이 2001~2017년 기간 동안 환경으로 배출되는 연간 총량은 1,220~130,416 kg으로, 특히 연도별 대기배출량의 경우 점차 증가하는 것으로 나타났다(표 2-4, 그림 2-3~4). 2017년의 경우 국내 배출업체는 412개이며, 연간 총배출량이 52,718 kg으로 주로 대기로 배출되었다.

니켈 화합물의 주요 용도는 도금제품 생산, 촉매 및 기타 니켈 함유제품을 생산하는 것이다. 이러한 공정에서 니켈 화합물은 다른 니켈 함유 화합물로 전환되며, 촉매 및 니켈을 함유한 스크랩은 대부분 회수되어 재사용된다.

표 2-4. 니켈 및 그 화합물의 배출량·이동량

년도	배출 업체수	배출량(kg/년)			자가 매립량 (kg/년)	이동량(kg/년)		
		대기	수계	소계		폐수	폐기물	소계
2001	11	253	0	130,416	0	219	621,625	621,844
2002	24	1,768	180	1949	209,790	8,990	1,516,071	1,525,061
2003	31	1,050	170	1,220	71,682	20,926	1,140,344	1,161,270
2004	169	11,110	4,063	15,174	183,957	62,550	23,026,832	23,089,382
2005	189	12,690	8,804	21,499	57,690	114,281	1,661,548	1,775,828
2006	227	5,231	8,267	13,501	33,942	184,981	1,195,288	1,380,269
2007	250	6,924	12,601	19,525	35,848	358,132	1,967,653	2,325,785
2008	251	8,671	2,682	11,353	34,331	188,206	2,079,528	2,267,734
2009	253	8,234	410	8,644	270,346	109,129	2,814,980	2,924,109
2010	279	18,627	1,168	19,795	343,388	166,639	3,099,113	3,265,751
2011	324	12,566	1,809	14,375	161,707	158,087	4,536,990	4,695,077
2012	331	15,561	1,756	17,317	153,043	229,796	4,440,973	4,670,769
2013	370	31,682	4,447	36,129	18,959	297,954	4,126,321	4,424,275
2014	375	35,604	6,764	42,368	20,534	170,021	4,065,187	4,325,208
2015	384	32,870	3,887	36,757	70,753	167,547	4,272,947	4,440,494
2016	398	47,320	3,232	50,552	451,200	197,517	3,653,161	3,850,678
2017	412	49,893	2,825	52,718	391,926	223,402	4,912,372	5,135,774



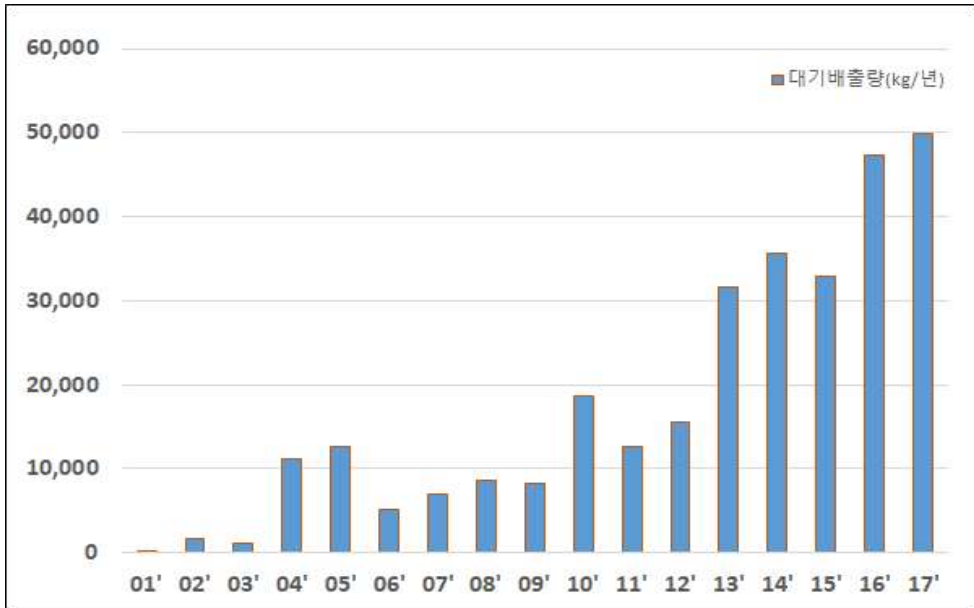


그림 2-3. 니켈 및 그 화합물의 연도별 국내 대기배출량 현황

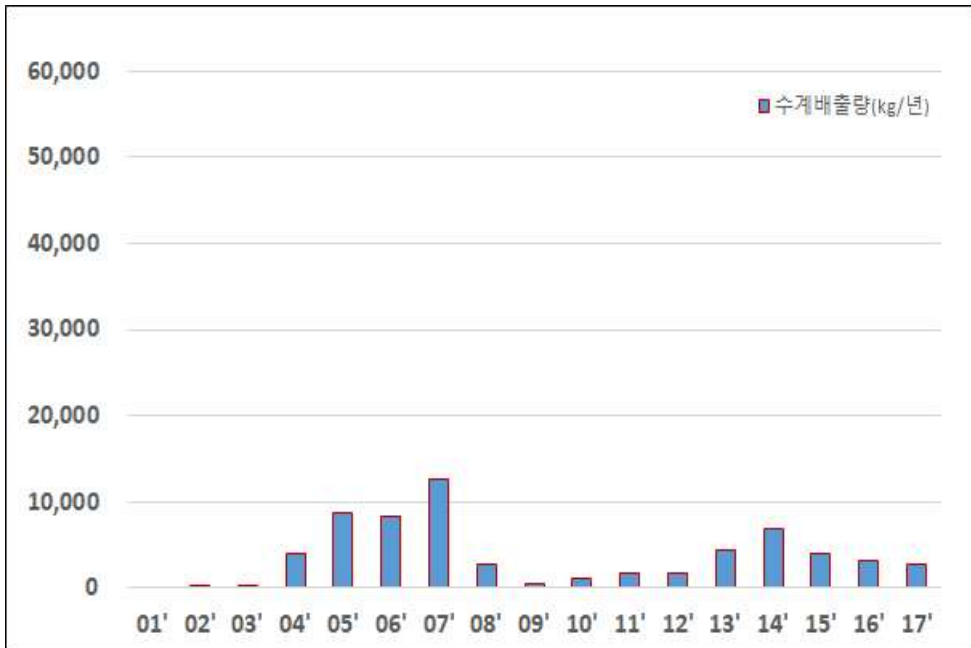


그림 2-4. 니켈 및 그 화합물의 연도별 국내 수계배출량 현황

## 4절. 관리법규

### 1. 국내 규제현황

니켈 및 그 화합물에 관한 국내 규제현황은 표 2-5와 같다.

표 2-5. 니켈 및 그 화합물의 국내 규제현황

부처	법률	구분	주요내용
환경부	화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률	중점관리물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>중점관리물질의 지정</li> <li>- CMR*, STOT** 물질: 황산니켈(7786-81-4), 산화니켈(1313-99-1)</li> <li>- 생산, 수입자는 사전 신고</li> </ul>
		유독물질 [황산니켈: 2010-1-609] [염화니켈: 2019-1-945] [숄팜산니켈: 2019-1-944] [산화니켈: 97-1-130] [수산화니켈: 2019-1-943]	<ul style="list-style-type: none"> <li>유독물질의 지정고시</li> <li>- 황산니켈(7786-81-4), 염화니켈(7718-54-9), 산화니켈(1313-99-1), 수산화니켈(12054-48-7), 숄팜산니켈(13770-89-3) 및 이를 0.1 % 이상 함유한 혼합물</li> </ul>
	화학물질 관리법	유해화학물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>유해화학물질별 구체적인 취급기준에 관한 규정</li> <li>- 유해화학물질 취급기준 준수</li> </ul>
	생활화학제품 및 살생물제의 안전관리에 관한 법률	안전확인대상 생활화학제품	<ul style="list-style-type: none"> <li>안전확인대상 생활화학제품 지정 및 안전·표시기준</li> <li>- 특수목적코팅제(분사형) : 검출허용한도 ≤ 1 mg/kg (니켈)</li> <li>- 녹 방지제, 문신용 염료(전 제형) : 함유금지물질(니켈)</li> </ul>
	환경기술 및 환경산업 지원법	환경표지대상제품	<ul style="list-style-type: none"> <li>환경표지대상제품 및 인증기준</li> <li>- 금속 재질 부분의 니켈 방출량 : ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> </ul>
	폐기물관리법	지정폐기물	<ul style="list-style-type: none"> <li>폐기물관리법 시행령</li> <li>- 지정폐기물 관리기준 준수</li> </ul>
	대기환경보전법	대기오염물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>대기오염물질의 배출허용기준</li> <li>- 일반적 배출허용 기준: 모든 배출시설에 대해 ≤ 2 mg/Sm<sup>3</sup></li> <li>- 특정대기유해물질을 연간 10 톤 이상 배출하는 사업장 기준: 모든 배출시설에 대해 ≤ 1 mg/Sm<sup>3</sup></li> </ul>

부처	법률	구분	주요내용
		특정대기유해물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>배출시설의 적용기준</li> <li>- 설치허가 대상 특정대기유해물질 배출시설의 적용기준: 0.01 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>
	물환경보전법	수질오염물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>수질오염물질 배출허용기준:</li> <li>- 청정지역: ≤ 0.1 mg/L</li> <li>- 가 지역: ≤ 3.0 mg/L</li> <li>- 나 지역: ≤ 3.0 mg/L</li> <li>- 특례지역: ≤ 3.0 mg/L</li> </ul>
	토양환경보전법	토양오염물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>토양오염우려기준</li> <li>- 1지역: ≤ 100 mg/kg</li> <li>- 2지역: ≤ 200 mg/kg</li> <li>- 3지역: ≤ 500 mg/kg</li> <li>토양오염대책기준</li> <li>- 1지역: ≤ 300 mg/kg</li> <li>- 2지역: ≤ 600 mg/kg</li> <li>- 3지역: ≤ 1,500 mg/kg</li> </ul>
고용노동부	산업안전보건법	노출기준설정물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>유해인자별 노출농도의 허용기준</li> <li>- 작업장 내 노출기준 준수</li> <li>- 시간가중평균노출(TWA):</li> <li>니켈(가용성 무기화합물) 0.1mg/m<sup>3</sup></li> <li>니켈(불용성 무기화합물) 0.2mg/m<sup>3</sup></li> <li>니켈(금속) 1 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>
		작업환경측정대상 유해인자	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업안전보건법 시행규칙</li> <li>- 정기적으로 작업환경 측정</li> <li>가용성 무기화합물</li> <li>불용성 무기화합물</li> <li>니켈카르보닐(Nickel carbonyl)</li> </ul>
		특수건강진단 대상 유해인자	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업안전보건법 시행규칙</li> <li>- 정기적으로 근로자 특수건강진단 (니켈 및 그 무기화합물)</li> </ul>
	산업안전보건기준에 관한규칙	관리대상유해물질 및 특별관리물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 산업안전보건기준 준수</li> <li>니켈 및 그 무기 화합물, 니켈 카르보닐 (불용성화합물만 특별관리물질)</li> </ul>
산업통상자원부	전기용품 및 생활용품 안전관리법	안전기준준수대상 생활용품	<ul style="list-style-type: none"> <li>안전기준준수대상 생활용품의 안전기준</li> <li>- 가정용 섬유제품:</li> <li>니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> <li>- 가죽제품:</li> <li>니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> <li>- 선글라스:</li> <li>니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> </ul>

부처	법률	구분	주요내용
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 안경테: 니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> <li>- 접촉성 금속 장신구: 니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> </ul>
		안전확인대상 어린이제품	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안전확인대상 어린이제품의 안전기준</li> <li>- 유아용 섬유제품: 니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> <li>- 합성수지제 어린이용품: 니켈 용출량 ≤ 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week</li> <li>- 완구(완구재질로부터 용출 허용기준): Category 1: 75 mg/kg Category 2: 18.8 mg/kg Category 3: 930 mg/kg</li> </ul>
식품의약품안전처	화장품법	사용금지 원료	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 화장품 안전기준 등에 관한 규정</li> <li>- 사용할 수 없는 원료</li> </ul>
	식품위생법	식품첨가물	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 식품첨가물의 기준 및 규격</li> <li>- 다음 식품첨가물에 대한 니켈 함량 기준 존재: 락티톨, 만니톨, D-말티톨, 말티톨시럽, D-소비톨, D-소비톨액, 이소말트, 자일리톨, 진주빛색소, 폴리글리시톨시럽, 폴리덱스트로스</li> </ul>
		식품용 기구 및 용기·포장	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 기구 및 용기·포장의 기준 및 규격</li> <li>- 금속제: 니켈 용출규격 ≤ 0.1 mg/L</li> </ul>

\* Carcinogenic, Mutagenic, Reproductive : 발암성, 생식세포 변이원성, 생식독성

\*\* Specific Target Organ Toxicity : 특정표적장기독성

## 2. 국외 규제현황

니켈 및 그 화합물에 관한 국외 규제현황은 표 2-6과 같다.

표 2-6. 니켈 및 그 화합물의 국외 규제현황

국가	주요 내용			
유럽	- 제한물질 • 구멍을 뚫은 귀 또는 인체의 다른 부분에 뚫은 구멍에 삽입되는 모든 포스트 조립품으로부터 배출되는 니켈의 비율이 0.2 µg/cm <sup>3</sup> /주를 초과하는 경우 • 피부와 직접 및 장기간 접촉하는 완제품의 부품으로부터 배출되는 니켈의 비율 0.5 µg/cm <sup>3</sup> /주 초과하는 경우 • 니켈이 아닌 물질로 코팅된 제품을 정상적인 방법으로 적어도 2년 이상 사용하는 동안, 피부와 직접 및 장기간 접촉하는 완제품의 부품으로부터 배출되는 니켈의 비율이 0.5 µg/cm <sup>3</sup> /주 이하라는 것을 보장하기에 충분하지 않는 한, 니켈이 아닌 물질로 코팅된 경우			
	- CMR 물질			
	- 작업자 허용기준			
	국가	가용성 니켈 화합물 (mg/m <sup>3</sup> )	불용성 니켈 화합물 (mg/m <sup>3</sup> )	니켈금속 (mg/m <sup>3</sup> )
	오스트리아	0.05 (I)	0.5 (I)	0.5
	벨기에	0.1	0.2	1
	덴마크	0.01	0.05	-
	아일랜드	0.1	0.5	-
	헝가리	0.1	-	-
	핀란드	0.05 (I) 0.01 (R)	0.05 (I) 0.01 (R)	0.01 (R)
	프랑스	-	-	1 (I)
	독일	0.005* (R)	0.006* (R)	0.006 (R)
	네덜란드	0.1	0.1	0.1
	루마니아	0.1	0.1	0.1
	스페인	0.1(I)	0.2 (I)	1
스웨덴	-	-	0.5	
스위스	0.05 (I)	0.05 (I)	0.05 (I)	
영국	0.1	0.5	0.5	
I: inhalable compounds(호흡을 통해 코와 입으로 들어오는 물질, 호흡기에서 침적가능) R: respirable compounds(폐의 가스교환이 이루어지는 부분까지 침투 가능한 물질) *: Limit value is acceptable risk value(4:10,000)				

국가	주요 내용
	- European Commition (quality of water intended for human consumption) : 0.02 mg/L(니켈)
미국	- 어린이용 액세서리 안전 표준 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.5 <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}</math> : 피부와 직접 및 장기간 접촉하는 장신구(어린이)</li> <li>• 0.2 <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}</math> : 구멍을 뚫은 귀 또는 인체의 다른 부분에 뚫은 구멍에 삽입되는 모든 포스트 조립품 내(어린이)</li> </ul> - California Proposition 65 물질 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 발암성 물질</li> <li>• 가용성 니켈 화합물의 경우, 생식독성 물질</li> </ul> - 작업자 허용기준 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 가용성/불용성 니켈 화합물, 니켈금속</li> <li>• NIOSH : 0.015 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math></li> <li>• OSHA : 1 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math></li> </ul>
중국	- Hazardous Chemicals <ul style="list-style-type: none"> <li>• 황산니켈: 규제번호 1318, 염화니켈: 규제번호 1473</li> </ul> - Occupational exposure limits (니켈 및 무기 화합물) <ul style="list-style-type: none"> <li>• OEL(니켈 및 불용성니켈 화합물): 1 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math></li> <li>• OEL(가용성 니켈 화합물): 0.5 <math>\text{mg}/\text{m}^3</math></li> <li>• 인체에 발암성임 또는 인체에 발암 가능성 있음</li> </ul>
일본	- ENCS(Existing and new chemical substances, 기존 및 신규화학물질) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 산화니켈: 규제번호 1-517</li> <li>• 수산화니켈: 규제번호 1-417</li> <li>• 황산니켈: 규제번호 1-813</li> <li>• 염화니켈: 규제번호 1-242</li> <li>• 술폰산니켈: 규제번호 1-393</li> </ul> - ISHL_ACL <ul style="list-style-type: none"> <li>• 산화니켈, 수산화니켈, 황산니켈, 염화니켈, 술폰산니켈: 0.1 <math>\text{mg}/\text{m}^3(\text{powder, as Ni})</math></li> </ul> - 먹는물(drinking water) 수질관리 목표설정 항목 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 니켈 및 그 화합물: 0.02 <math>\text{mg}/\text{L}</math></li> </ul>
기타	- WHO 먹는물(drinking water) 수질기준: 0.07 $\text{mg}/\text{L}(\text{니켈})$

## 3장. 인체위해성평가

### 1절. 유해성 확인

숄팜산니켈의 유해성에 대한 자료는 제한적이다. 따라서 본 보고서에서는 니켈 화합물의 생체 내 독성에 관한 read-across 접근법에 따라, 용해도가 유사한 가용성 니켈 화합물(황산니켈, 염화니켈)에 관한 노출 연구를 기반으로 숄팜산니켈의 유해성 자료를 보완하고자 하였다. 가용성 니켈 화합물은 이온 채널을 통해, 수용성이 낮은 니켈 화합물은 식세포작용을 통해 세포내로 유입된다. 두 니켈 화합물 모두 세포질과 핵에서 니켈이온의 상승을 유발한다. 니켈 금속 파우더를 제외하면 니켈의 호흡기 독성은 용해성이 커질수록 증가한다(Sunderman and Oskarsson, 1991; ATSDR, 2005; IARC 2012; ECHA 2017b). 즉 니켈 화합물의 독성은 각 물질의 생체 내 용해도와 관련성이 높으며, read-across 접근법(OECD, 2008)에 의거하여 화합물의 용해도 특성이 유사할수록 예상되는 전신영향 또한 유사할 가능성이 높다는 가정을 내릴 수 있다(EC, 2008; ECHA, 2017a).

### 1. 독성동태, 대사 및 분포

#### 가. 흡수

##### 인체

니켈 화합물은 에어로졸(분진) 형태나 입자에 부착된 형태로 흡입노출된다. 흡입된 니켈 입자는 상부 및 하부 호흡 기관에 축적되고 이후 다양한 메커니즘에 의해 흡수된다. 100  $\mu\text{m}$  미만의 공기역학적 직경을 가진 입자는 흡입되어 호흡기에 쌓일 수 있다(Danish EPA, 2008; ATSDR, 2005). 상부 기도에는 큰 입자(5~30  $\mu\text{m}$ )가 침착되며 작은 입자(1~5  $\mu\text{m}$ )는 비 인두 영역을 통과하여 기관 및 기관지 영역에서 침전된다(Gordon and Amdur, 1991). 가장 작은 입자는( $< 1 \mu\text{m}$ ) 폐의 폐포 영역으로 들어가 입자의 확산 및 정전기에 의한 침전이 발생한다(ATSDR, 2005).

흡입 노출 후 폐에 축적된 니켈 중 약 20~35 %가 혈류에 흡수되고, 나머지는 식도로 넘어가거나, 가래로 배출되거나, 기도에 잔류한다. 가용성이

높은 니켈 화합물(염화니켈, 황산니켈)의 경우 혈류를 통해 쉽게 흡수되어 소변을 통해 배출된다(ATSDR, 2005). 반면 산화니켈 등 수용성이 낮은 니켈 화합물의 경우 흡수량이 제한되며, 입자 크기 혹은 각각이 갖는 용해도 차이에 따라 적절한 제거 과정(점액성 제거 등)에 의해 제거되거나 기관지 혹은 폐에 잔류하게 된다(EC, 2008). 가용성이 낮은 니켈 화합물(산화니켈, 아황화니켈)보다 가용성이 높은 니켈 화합물(염화니켈, 황산니켈)에 노출된 작업자의 소변에서 고농도의 니켈이 검출되어 가용성 화합물이 호흡기로 보다 쉽게 흡수되는 것으로 나타났다(ATSDR, 2005).

*In vitro* 시스템에서 니켈 화합물의 세포 내 흡수율을 비교한 결과, 가용성 니켈 화합물이 가장 낮고 금속 니켈, 무정형 니켈 황화물, 산화니켈, 니켈-구리 산화물, 결정형 니켈 황화물 순으로 높았으며 가장 흡수율이 높은 니켈 화합물은 결정형 니켈 아황화물로 제시되었다(Goodman et al., 2011; ECHA, 2017a).

음식, 음료 또는 식수에 함유된 다양한 니켈 화합물을 섭취하거나 기도의 점액성 제거 과정에서 니켈 분진을 삼키는 경우, 섭취된 니켈은 위장관을 통해 흡수된다. 위장관 내에서의 니켈 흡수 속도는 니켈 화합물의 화학적 형태 및 용해도에 따라 결정된다. 가용성 니켈 화합물은 위장관 혈액을 통해 빠르게 흡수될 수 있다. 섭취한 니켈의 생체 이용률은 1 %에서 최대 40 %이며 니켈 염의 경구 흡수율은 공복 상태에서 더 높았다(EFSA, 2015).

Diamond et al. (1998)은 니켈 흡수를 산정하기 위해 생체 동역학 모델을 사용했다. 금식 후 니켈을 섭취했을 때는 약 12~27 %의 니켈이 흡수되었으며 식량, 물 또는 캡슐에 니켈을 투여했을 때는 흡수율이 1~6 %로 나타났다.

숄팜산니켈의 체내 흡수율에 대한 인체 연구는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물에 속하는 황산니켈에 대한 연구는 몇 가지 보고되었다. 비 금식 상태에서 황산니켈 6수화물을 단일 경구 용량 5.6 mg Ni만큼 유당 내에 넣어서 섭취 시 1~5 %의 니켈만이 흡수되었다(Christensen and Lagesson, 1981; IARC, 1990). 반면 단식 중에 황산니켈을 섭취 시, 24시간 내에 4~20 %의 용량이 흡수되었다(Cronin et al., 1980; IARC 1990; IPCS 1991).

피부 노출 후 니켈의 흡수가 발생할 수 있으나 대부분이 피부 표면 또는



각질층에 잔존할 것으로 생각된다(EC, 2008). 사람의 피부(다리 피부 각질층)를 이용한 황산니켈의 시험관 내 연구에서 96시간 후 공여(donor)액에서 97 %, 각질층에서 0.6 %, 수용체 유체에서는 약 1 % 회수되었다(Tanojo et al., 2001). IPCS (1991)에서 인용된 Fullerton et al. (1986)과 Samitz and Katz (1976)의 연구는 인체 피부를 사용한 시험관 내 시험에서 얻은 제한된 데이터를 바탕으로, 피부 접촉 후 니켈의 흡수가 상당히 지연된다는 것을 보여주었다. 위해성 평가에서는 황산니켈, 염화니켈 노출 후 니켈의 흡수율을 2 %로 가정하였다(EC, 2008).

## 동물

호흡기관 내 입자 침착은 입자의 특성뿐만 아니라 입자크기(질량평균 공기역학적 직경, MMADs)에 따라 다르며, 호흡기에서 혈류로의 니켈 흡수는 니켈 화합물의 용해도에 따라 다르다. 랫드에서 가용성 니켈 또는 금속성 니켈의 흡입 후 각각 약 98 % 또는 6 %가 생체이용 가능한 것으로 조사되었다(Angerer et al., 1989; IARC, 1990; Raithel, 1987). 불용성 니켈 화합물의 흡수율은 가용성 니켈 화합물에 비해 비교적 낮은 것으로 확인되었다(IPCS, 1991; EC, 2008).

숄팜산니켈 등 가용성 니켈 화합물은 흡입 노출 후 호흡기에서 흡수된다. Medinsky et al. (1987)의 연구에서 황산니켈 투여량의 50~80 %가 호흡기에서 흡수되었다. 황산니켈의 기관 내 점적과 흡입 노출 시의 니켈 흡수가 유사하다고 가정한다면, 흡입 후 니켈이 호흡기에서 최대 80 %까지 흡수될 수 있다.

흡입연구에서 폐에서 나온 황산니켈 입자(호흡 가능 입자, MMADs 2.0~2.4  $\mu\text{m}$ )의 제거 과정이 침착이나 점액 섬모 작용에 의한 것보다는 흡수 때문이라고 가정한다면, 흡입 후 폐에서의 니켈 황산염 흡수율은 99 %까지 높을 수 있다(랫드에서는 0.11 mg Ni/m<sup>3</sup>까지). 랫드를 이용하여 진행된 다른 흡입 노출 연구(Benson et al., 1988; NTP, 1996c) 결과는 공기 중 니켈 황산염 농도(0.8 mg Ni/m<sup>3</sup> 이상)와 노출시간이 증가함에 따라 니켈에 대한 폐의 부하(burden) 또한 증가함을 나타냈다.

경구노출에 의한 니켈 화합물의 전신 생체이용률은 니켈 화합물에 따라 다르다. 랫드에 경구 투여 시 가용성 니켈 염은 대부분 흡수되는 반면, 산화니켈 및 니켈금속의 흡수율은 낮았다. 식이 또는 위관영양으로 니켈, 황산니켈 또는 염화니켈에 노출 시 니켈의 1~10 %가 위장관에서 빠르게 흡수되었다(Ambrose et al., 1976; Ho and Furst, 1973; Tedeschi and Sunderman, 1957, ECHA, 2018). 니켈 화합물별 흡수율은 질산니켈의 경우 34 %, 황산니켈의 경우 11 %, 염화니켈의 경우 9.8 %, 아황화니켈의 경우 0.47 %, 니켈금속의 경우 0.09 %, 산화니켈의 경우 0.01 %인 것으로 나타났다(Haber et al., 2000).

숄팜산니켈의 체내 흡수율에 관한 동물모델 연구는 아직 보고된 바 없으나, 가용성 니켈 화합물인 황산니켈에 관한 데이터가 존재한다. 수컷 Wistar 랫드에 위관영양방법으로 10 mg 니켈(5 % 전분 식염수 용액 내 황산니켈)을 투여 시, 24 시간 후 11 %가 흡수되었다(Ishimatsu et al., 1995). 1, 5, 10 g/L의 황산니켈 6수화물 용액 투여 시 마우스의 혈중 니켈농도는 용량과 기간에 따라 증가하고 실험 종료 시(노출 180일)에 최대치에 도달했다(Dieter et al., 1988; NiPERA, 1996).

황산니켈을 수컷 알비노 랫드에 40, 60, 또는 100 mg Ni/kg bw로 매일 적용하였다. 15일 및 30일 처리 후 간에서, 30일 처리 후 고환에서 변화가 관찰되었으며 이는 니켈이 피부를 통해 흡수될 수 있음을 나타낸다(Mathur et al., 1977; IPCS, 1991).

기니피그와 토끼(종별 2 마리)의 등에 Ni 5 % 용액(황산니켈 6수화물) 10  $\mu$ L를 적용하고 24시간 후에 기관 및 체액에서 방사선 표지를 측정된 결과 소변, 혈액, 신장 및 간에서의 분포가 확인되었으며, 이를 통해 니켈이 피부를 통해 흡수될 수 있음이 확인되었다(IPCS, 1991).

기니피그를 이용한 염화니켈의 경피 노출 실험에서, 노출 후 4, 12, 24시간이 지난 이후의 세포 내 흡수율은 각각 0.005, 0.07, 0.05 % 로 경피 흡수율이 매우 낮은 것으로 확인되었다 (IPCS, 1991).

## 나. 분포

### 인체

니켈은 위장 흡수율이 낮기 때문에 대부분 배설물을 통해 배출되며 니켈의 인체 내 조직 분포에 관한 정보는 제한적이다.

비직업적인 경로로 니켈에 노출된 사람의 부검 결과 부신, 결장 및 피부에서 높은 농도의 니켈이 고빈도로 발견되었다(Tipton and Cook, 1963). 비직업적인 경로로 니켈에 노출된 건강한 사람의 혈청 및 소변에서도 니켈농도가 보고되었다(Templeton et al., 1994; Sunderman, 1993). 다른 부검 연구에서는 폐와 갑상선 및 부신에서 가장 높은 농도의 니켈이 발견되었다(Reuke et al., 1987). 성인 신체 내 니켈농도는 폐와 갑상선 및 부신에서 가장 높은 농도로, 70 kg 당 평균 약 0.5 mg이다(WHO, 2000).

니켈 화합물에 노출된 작업자의 폐에 니켈이 침전되는 경향이 있다(Andersen and Svenes, 1989; Angerer et al., 1989; IARC, 1990; Norseth, 1986; Raithel, 1987; Sunderman et al., 1986a; Svenes and Andersen, 1998). 가용성이 낮은 니켈 화합물에 노출된 작업자에서 비강 점막의 니켈 수치가 더 높았다(Torjussen and Andersen, 1979). 이는 흡입 노출 후, 가용성이 낮은 니켈 화합물이 비강 점막에 침착된 상태로 남아있음을 나타낸다.

가용성 니켈염의 경우 난용성 산화물 및 황화물보다 폐에 축적량이 적다. 노르웨이의 한 연구에 따르면, 난용성 니켈 화합물에 노출된 사람(비노출군 대비 400~500배 축적)보다 가용성 니켈염(비노출군 대비 50배 축적)에 노출된 폐에서 니켈 농도가 낮았다(Svenes and Andersen, 1998).

가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 염화니켈(1.63 g Ni/L)로 오염된 물을 실수로 마신 근로자의 혈청 니켈 농도는 하루 평균 0.286 mg Ni/L로 대조군 작업자의 0.004 mg Ni/L보다 높았다. 니켈의 평균 혈청 반감기는 60시간이었다. 노출된 근로자의 소변 내 니켈 농도도 평균 5.8 mg Ni/L로 대조군의 0.050 mg Ni/L보다 높았다(Sunderman et al., 1988a; TERA 1999; US ATSDR, 1995). 황산니켈은 혈청 알부민에 결합된 2가 니켈이온으로써 빠르게 흡수된다(Glennon and Sarkar, 1982; NiPERA, 1996). 니켈은 알부민, 히스티딘 및  $\alpha_2$ -macroglobulin에 결합하여 유기체에 널리 분포되어 있다(EC, 2008). 또한

니켈은 인간 태반을 통과하는 것으로 나타났다(EC, 2008).

## 동물

다양한 가용성 니켈 화합물에 단기 및 장기 경구노출된 후 동물의 신장에서 니켈이 검출되었다. 간, 심장, 폐 및 지방뿐만 아니라 말초신경조직과 뇌에서도 상당한 양의 니켈이 발견되었다(EFSA, 2015; ATSDR, 2005).

숄팜산니켈의 체내 분포에 관한 동물모델 기반의 연구는 보고된 바 없으나, 가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 염화니켈에 관한 연구는 몇 가지 보고되었다. Obone et al. (1999)은 13 주 동안 수컷 Sprague-Dawley 랫드에 0, 0.02, 0.05, 0.1 % 황산니켈 6수화물(0, 44.7, 111.8, 223.5 mg Ni/L)을 음용수를 통해 노출하였다. 음용수 내 니켈 농도가 증가함에 따라 기관에서 니켈의 생체축적이 증가했으나 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 0.1 % 황산니켈 (223.5 mg Ni/L)에 노출되었을 때 니켈의 생체 내 축적 순서는 신장> 고환> 폐 = 뇌> 비장> 심장 = 간이었다.

마우스에 1, 5, 10 g/L 황산니켈 6수화물 용액을 노출 시 혈중의 니켈 수준은 노출 용량과 지속 시간이 증가함에 따라 상승했다. 니켈의 농도는 간보다 신장에서 더 높았으며, 폐에서의 농도는 측정되지 않았다(Dieter et al., 1988; NiPERA 1996).

30일 동안 랫드 당 2.5 mg의 황산니켈을 매일 경구 투여한 결과, 니켈의 축적량은 기관 > 비 인두> 두개골> 식도> 내장> 피부> 간 = 비장> 위> 신장> 폐 = 뇌> 심장 순이었다(Jiachen et al., 1986; IARC, 1990). 니켈은 종종 경구 투여 후 폐 또는 간에서 높은 농도로 검출되었으며 다른 조직에서는 거의 발견되지 않았다.

Wister 랫드에 5.9 µg의 니켈을  $^{63}\text{NiCl}_2$ 의 형태로 기관 내 점적시킨 결과, 폐를 통해 빠르게 흡수된 니켈이 신장, 폐, 부신, 간, 췌장, 비장, 심장, 십이지장, 대퇴골, 림프절 등 대부분의 조직 및 기관에서 축적되었으며, 노출 0.5 시간 후 최대치의 농도가 확인되었다. 폐와 종격림프절이 가장 높은 수준의 니켈 축적을 나타내었으며, 그 다음은 신장, 대퇴골, 십이지장 순이었다(English et al., 1981). 수컷 Sprague-Dawley 랫드에 개체 당 니켈 1.27 µg을

$^{63}\text{NiCl}_2$ 의 형태로 기관 내 노출한 연구에서는 폐와 신장에서 가장 높은 수준의 축적량이 확인되었으며(Carvalho and Ziemer, 1982), 1 mg 니켈을  $^{63}\text{NiCl}_2$ 의 형태로 기관 내 노출한 연구에서는 신장, 폐, 부신, 간, 췌장, 비장, 심장, 고환 순으로 많은 축적량(Ni/g)이 확인되었다(Clary, 1975).

## 다. 대사

### 인체

체내로 흡수된 후 니켈이온은 혈류 내 특정 혈청 성분에 결합되어 몸 전체에 빠르게 분포된다. 혈청에서 니켈은 다음과 같은 3 가지 형태로 존재한다. 이는 1) 알부민과 결합된 복합체(전체 혈청 내 니켈의 34%), 2)  $\alpha$ -macroglobulin인 nickeloplasmin과 결합된 복합체(전체 혈청 내 니켈의 26%), 3) 히스티딘 등 초여과성 물질과 결합된 형태이다(전체 혈청 내 니켈의 40%)(Sarkar, 1984; Sunderman et al., 1986a).

혈청 내에서 니켈과 결합하는 주요 단백질은 알부민이다(EC, 2008). 인체, 랫드, 소에서 알부민의 말단에서 세 번째 아미노산인 히스티딘 잔기에 니켈이 주로 결합한다(Hendel and Sunderman, 1972). Sakar (1984)는 알부민, 니켈 및 L-히스티딘으로 구성된 복합체를 형성하여 알부민에서 히스티딘으로 니켈을 제거하는 수송 모델을 제안했다. L-히스티딘과 결합하여 저분자량 복합체를 형성하면 체내의 생체막들을 통과할 수 있다(EFSA, 2015). 혈청의 내인성 니켈의 대부분은  $\alpha$ -macroglobulin인 nickeloplasmin과 결합하여 외인성 2가 니켈이온과 교환을 이루지 않는다(Sunderman, 1986b).

### 동물

랫드와 소에서 니켈의 선호 결합부위는 인체와 유사하게 알부민의 아미노 말단으로부터 세 번째 아미노산 위치로 나타났다(Hendel and Sunderman, 1972). 반면 개의 알부민에서는 니켈이 결합하는 특정 부위가 확인되지 않았으며, 85 % 이상의 니켈이 단백질에 결합되어 있지 않았다. 이에 따라 니켈의 인체 위해성 평가와 개를 이용한 연구의 관련성은 불분명함에 유의하여야 한다(ATSDR, 2005).

## 라. 배출

### 인체

위장관에서 체내로 흡수된 니켈은 주로 소변으로 배설되고 흡수되지 않은 니켈은 대변을 통해 배설된다. 니켈 섭취 시 대부분은 흡수되지 않는다(ATSDR, 2005). 대변으로 배설되는 경우는 음식물을 통해 섭취하였거나 혹은 호흡기를 통해 노출된 니켈이 섬모 상승작용을 통해 배출되고 이것을 삼켰을 경우이다. 기타 모발, 타액, 모유, 땀 및 눈물로도 일부 배설된다(IPCS, 1991; RMOA, 2016).

배설 경로는 부분적으로 니켈 화합물의 화학적 형태 및 노출 경로에 의존한다. 불용성 니켈 화합물에 비해 수용성 니켈 화합물에 노출된 작업자의 소변에서 니켈농도가 더 높게 나타났다. 지원자를 대상으로 한 인체 연구에서 니켈의 제거 반감기는  $28 \pm 9$ 시간으로 추정되었다. (EFSA, 2015; ATSDR, 2005).

### 동물

니켈 화합물은 화학적 형태와 노출 경로에 따라 제거 경로가 다르지만, 일단 체내로 흡수된 니켈은 노출 경로와 상관없이 대부분 소변으로 배출된다(IPCS, 2001).

경구 섭취된 니켈은 위장관 흡수가 낮기 때문에 주로 대변으로 제거된다. 랫드를 이용한 연구에서, 경구 투여된 니켈의 94~97 %가 24시간 내 대변을 통해 배출되고 소변을 통해서는 3~6 %가 24시간 내 배설되는 것으로 보고되었다(Ho and Furst, 1973).

동물모델의 기관 내 투여 연구에서는 가용성 니켈 화합물(염화니켈 또는 황산니켈)은 소변으로 배출되지만, 가용성이 낮은 니켈 화합물(산화니켈, 아황화니켈)은 점액성 제거의 결과로 더 큰 비율이 대변으로 배출되었다(ATSDR, 2005). 불용성 니켈 화합물은 가용성 니켈 화합물보다 폐에 더 오래 체류한다. 설치류에서 니켈의 폐 반감기는 산화니켈이 100일 이상, 아황화니켈이 5일, 황산니켈이 1~3일로 보고되었다(NTP, 1996a-c).

## 2. 급성독성

### 가. 경구

#### 인체

니켈 경구 노출 시 발생하는 비발암성 건강 영향에는 위장, 혈액학, 신경계 및 면역계에 대한 영향 등이 있다. 니켈에 급성 경구 노출된 후 가장 많이 보고된 영향은 위장관 및 신경계 증상이다(EFSA, 2015). 니켈은 경구 노출 시 과민성을 유발하지 않는 것으로 알려졌으나, 니켈에 감작된 사람들의 경우 경구 흡수된 니켈에 의해 습진성 발적 반응이 나타날 수 있다(EFSA, 2020).

경구노출 후 니켈의 급성 치사율은 니켈의 화학적 형태에 의존한다. 15 g의 황산니켈을 섭취한 2세 여아에 대해 치명적인 니켈 중독 사례가 보고되었으며 사망원인은 심정지였다(ATSDR, 2005; Daldrup et al., 1983). 열 아크 공정에서 니켈을 분무하는 작업자의 성인 호흡곤란 증후군(ARDS)으로 인한 사망이 보고되었다(Rendall et al., 1994). 니켈 농도 382.1 mg/m<sup>3</sup>에 90분 노출된 후 13일에 사망하였으며 총 니켈 섭취량은 거의 1 g으로 추정되었다.

23 명의 환자가 혈액 투석 중 니켈 도금된 물 가열 탱크에서 침출된 니켈에 노출되었다. 메스꺼움, 구토, 허약, 두통 및 두근거림이 관찰되었으며 투석이 중단 시 증상이 사라졌다. 증상은 약 3 mg Ni/L의 혈장 니켈 농도에서 관찰되었다(Webster et al, 1980; EC, 2008).

일부 연구는 니켈에 경구 노출된 여성에게 니켈로 인한 피부염의 악화가 나타났다고 보고하였다(ATSDR, 2005).

염화니켈과 황산니켈(1.63 g/L)로 오염된 물을 마신 전기도금 공장의 근로자들은 구역, 구토, 복통, 설사, 두통, 기침, 호흡 곤란 및 현기증이 나타났다(Sunderman et al., 1988a). 독성의 징후와 증상은 최대 32일 동안 지속되었으며 32명의 근로자 모두에게 영향이 관찰되지는 않았다. 니켈 노출용량은 0.5~2.5 g으로 추정되었고, 혈청 니켈 농도는 13~1,340 µg/L이며, 소변 중 니켈 농도는 0.15~12 mg/g 크레아티닌이었다.

## 동물

Henderson et al. (2012b)은 OECD TG 425에 따라 슬팜산니켈 4수화물 175, 550, 2000 mg/kg bw를 랫드에 단회 경구투여하여 급성독성시험을 수행하였다. 시험물질 175 mg/kg 또는 550 mg/kg에 노출된 동물들은 14일의 관찰기간 동안 체중이 늘었으나 심한 독성, 부작용 또는 비정상적인 행동의 징후를 나타내지 않았다. 2000 mg/kg 노출군은 모두 3시간 내에 사망했다. 경구 LD<sub>50</sub>는 암컷 랫드에서 1,098 mg Ni(NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O/kg으로 추정되었으며 이를 니켈 농도로 환산하면 199.6 mg Ni/kg bw 이다(표 3-1).

표 3-1. 슬팜산니켈의 급성경구독성 자료 요약

방법	노출 농도	독성값	출처
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드 (Sprague-Dawley)</li> <li>• 성별: 암컷</li> <li>• 동물수: 175 mg/kg bw: 1마리 550, 2,000 mg/kg bw: 3마리</li> <li>• 시험방법: OECD TG 425</li> <li>• 시험물질: Ni(NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O</li> </ul>	175, 550, 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 1,098 mg Ni(NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O/kg bw (=199.6 mg Ni/kg bw)	EC, 2008 Henderson et al., 2012b ECHA, 2018

단일 용량 경구 치사율 연구에서 가용성 니켈 화합물은 랫드에 급성독성이 있는 반면, 난용성 화합물 또는 불용성 니켈 화합물은 랫드에 심각한 독성을 나타내지 않는 것으로 보고되었다. 이는 니켈 이온의 생체이용률이 화합물의 용해도에 따라 서로 다르기 때문으로 추정된다(ATSDR, 2005). 니켈 화합물의 급성 경구독성에 대한 LD<sub>50</sub> 값은 화합물에 따라 39 mg Ni/kg bw에서 >11,000 mg Ni/kg bw 까지 매우 다양하게 연구되었다(EFSA, 2015; Danish EPA, 2008; ECHA, 2017a)(표 3-2).



표 3-2. 니켈 화합물의 급성경구독성(ECHA, 2017a)

니켈 화합물	급성경구 LD <sub>50</sub> (mg Ni/kg bw)	비고
Nickel (금속)	> 1,472	
Nickel sulfate	39~190	
Nickel chloride	43~130	
Nickel nitrate	> 303	Haro et al., 1968
Nickel acetate	116~325	Itskova et al., 1969
Nickel carbonate	402~625	Smyth et al., 1969
Nickel hydroxide	> 1,000	Kosova, FDRL, 1983a-h
Nickel oxide, dihydroxide, trioxide, sulphide, subsulfide	> 2,000	ATSDR, 2005 Henderson et al., 2012b
Nickel oxide black 또는 Nickel oxide green	8,796~> 11,000	

## 나. 경피

현재까지 숄팜산니켈의 급성 경피독성에 대한 LD<sub>50</sub>을 추정할 수 있는 데이터는 없다. 니켈은 피부를 통한 흡수가 잘 일어나지 않으므로(피부 노출 시 흡수 2 % 미만) 독성이 낮을 것으로 예상된다(EC, 2008).

## 다. 흡입

### 인체

현재까지 인체에 대한 숄팜산니켈의 급성 흡입독성자료는 확인되지 않았다.

### 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 급성 흡입독성자료는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물에 속하는 황산니켈에 관한 연구가 존재한다.

EPSL (2009)은 황산니켈 6수화물 0.063, 0.53, 2.12, 5.08 mg/L를 비부 흡입노출하여 OECD TG 403에 따라 급성독성시험을 수행하였다. 5.08 mg/L 노출군에서 암컷과 수컷이 한 마리씩 사망하였으며 생존한 개체들에게서 불안정한 호흡, 행동 저하, 생식기 착색, 비정상적인 자세 등이 확인되었고, 모두 3일 내에 사망하였다. 부검 결과 폐, 간, 장의 변색, 위 팽창 및/또는 경직이 나타났다. LC<sub>50</sub>(4 hr)는 암컷과 수컷 모두 2.48 mg NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O/L로 확인되었고 이를 무수화물 농도로 환산하면 1.46 mg NiSO<sub>4</sub>/L이다(표 3-3).

표 3-3. 가용성 니켈 화합물(황산니켈)의 급성흡입독성 자료 요약

방법	노출농도	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드 (Sprague Dawley)</li> <li>• 성별: 수컷, 암컷</li> <li>• 동물수: 5마리/군/성별</li> <li>• 시험법: OECD TG 403</li> <li>• 시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> </ul>	0.063, 0.53, 2.12, 5.08 mg/L	LC <sub>50</sub> (4 hr)= 2.48 mg NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O/L (1.46mgNiSO <sub>4</sub> /L)	EPSL, 2009 cited in ECHA, 2018

### 3. 자극성/부식성

#### 가. 피부 자극성/부식성

##### 인체

현재까지 인체에 대한 숄팜산니켈의 피부 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 염화니켈에 대한 데이터가 존재한다.

황산니켈 용액이 20 % 이상의 농도에서 자극을 유발하며 염화니켈에서도 비슷한 영향이 나타나는 것이 보고되었다(Canada, 1994).

Frosch and Kligman (1976)은 사람을 대상으로 황산니켈의 피부자극성에 대하여 연구한 결과 자극성이 있다고 보고하였다. 디스크를 황산니켈 용액 0.1 mL에 적신 뒤 감작성 평가에 사용되는 챔버에 놓은 후 개방성 테이프를 피부에 밀착시켰다. 3일간 하루 한 번씩 시험물질을 처리한 후 72시간째에 제거한 뒤 30분 후 판독하였다. 반응은 0, 1(홍반), 2(넓은 홍반), 3(일부 융합을 보이는 심한 홍반, 타 병변을 동반하기도 함), 4(심한 융합성 홍반으로 부종, 괴사, 수포 형성 등을 동반하기도 함)으로 판단하였다. 황산니켈은 용량 의존적 반응을 나타냈으며, 반응은 0.13 % 처리 시 1점, 1 % 처리 시 4점으로 확인되었다.

Kalimo and Lammintausta(1984)는 첩포시험(patch test)을 이용하여 염화니켈(2.5 % 혹은 5 % 수용액)과 황산니켈(5 % 수용액)의 피부 자극성을 연구하였다. 시험 결과, 염화니켈 수용액은 48시간 폐색(occlusion) 노출시 피부 자극을 유발하였으며 황산니켈 수용액은 24시간 혹은 48시간 폐색 노출시 인체에서 피부 자극을 유발하는 것이 확인되었다.

Fullerton et al. (1989)은 다양한 농도의 염화니켈 6수화물 하이드로겔이 피부 첩포시험의 표준물질인 5 % 황산니켈을 대체할 수 있는지 확인하기 위한 실험을 진행하였다. 0.5~2 %의 염화니켈 하이드로겔이 5 % 황산니켈과 비슷한 수준의 자극을 유발하였다. Wahlberg (1990)는 염화니켈이 동일한 농도로 적용될 때 황산니켈보다 더 자극적이라고 보고했다.

## 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 피부 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다. 그러나 가용성 니켈 화합물인 황산니켈에 대한 데이터가 존재한다.

SLI (1999a)에서 토끼를 이용하여 OECD TG 404에 따라 피부 자극성/부식성 시험을 수행한 결과, 황산니켈은 약한 피부 자극만 유도하였다.

랫드에 황산니켈을 15, 30일 동안  $\geq 40$  mg Ni/kg/일 농도로 피부에 노출시, 15일 후 표피 및 진피의 왜곡 및 각화 향진(hyperkeratinization), 공포형성, 기저층의 수포형성이 확인되었으며 30일째는 표피 위축이 관찰되었다(Mathur et al., 1977).

기니피그 피부에 황산니켈을 최대 14일 노출시킨 결과 생화학적 변화(효소 변화, 지질 과산화 증가 및 설프하이드릴기 및 아미노 질소 함량 증가)가 관찰되었다(Mathur et al., 1988, 1992). 황산니켈과 SLS(sodium lauryl sulphate)를 함께 처리 시 상가(additive) 효과가 관찰되었다.

## 나. 눈 자극성/부식성

### 인체

현재까지 인체에 대한 숄팜산니켈 및 가용성 니켈 화합물의 눈 자극성/부식성 독성자료는 확인되지 않았다.

### 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 눈 자극성/부식성 연구 결과는 명확하게 보고된 바 없으나, 가용성 니켈 화합물인 황산니켈에 대한 데이터가 존재한다.

SLI (1999b)에서 토끼를 이용하여 OECD TG 405에 따라 눈 손상/자극성 시험을 수행한 결과에서는 황산니켈의 눈 자극성이 확인되지 않았다. 그러나 2016년 국내 GLP 시험기관(한국화학융합시험연구원)에서 OECD TG 405에 따라 황산니켈의 눈 손상/자극성 시험을 수행한 결과, 심한 눈 손상이 유발된 것으로 확인되었다(표 3-32).

표 3-4. 가용성 니켈 화합물의 자극성/부식성 자료 요약

방법	노출 농도	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험물질 : 황산니켈</li> <li>인체</li> <li>노출시간 : 72시간</li> </ul>	0.13, 4 %	0.13 % 황산니켈 자극점수 1 1 % 황산니켈 자극점수 4	Frosch and Klingman, 1976
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험법: 첩포시험(인체)</li> <li>시험물질: NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O 하이드로겔</li> </ul>	0.5~ 2 %	5% 표준 황산니켈 패치와 0.5~2% 염화니켈 하이드로겔은 약한 자극 유발	Fullerton et al., 1989 EC, 2008
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험법: 첩포시험(인체)</li> <li>노출시간: 24, 48시간</li> <li>시험물질: NiCl<sub>2</sub>, NiSO<sub>4</sub></li> </ul>	5 % NiCl <sub>2</sub> , NiSO <sub>4</sub>	5% 염화니켈 용액 폐색 노출 후 자극 발생 황산니켈 (5% 수용액): 폐색 노출 후 자극 발생	Kalimo and Lammintausta, 1984; EC, 2008
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 토끼 (New Zealand albino)</li> <li>시험법: OECD TG 404 (급성 피부 부식성/ 자극성 시험)</li> <li>시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> </ul>	0.5 g	비자극성 홍반 지수: 0.42(평균, 완전 가역적) 부종지수: 0(평균, 완전 가역적)	SLI, 1999a ECHA, 2018, NiPERA 2008, EC, 2008
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 토끼 (New Zealand albino)</li> <li>시험법: OECD TG 405 (급성 눈 자극성/부식성 시험)</li> <li>시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> </ul>	0.10 g	168 시간 처리 후 7일까지 관찰 결과 눈 자극성 없음으로 결론  안자극 점수 각막 혼탁: 0 홍채 병변: 0.33 결막 충혈: 0.67 결막 부종: 0.44	SLI, 1999b ECHA, 2018 NiPERA 2008, EC, 2008
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 토끼 (New Zealand albino)</li> <li>시험법: OECD TG 405 (급성 눈 자극성/부식성 시험)</li> <li>시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> </ul>	-	<결과> 심한 눈 자극성 <관찰결과> 안점막반응 평균점수 - 1101 결막발작 2.00 결막부종 3.67 결막배출물 3.00 1102 결막발작 1.67 결막부종 2.67 결막배출물 1.00 1103 결막발작 2.00 결막부종 4.00 결막배출물 3.00	한국화학 융합시험 연구원, 2016

## 4. 과민성

### 가. 피부 과민성

#### 인체

숄팜산니켈의 경우, 인체에 대한 피부과민성 자료는 현재까지 보고된 바 없다. 그러나 가용성 니켈 화합물인 염화니켈은 인체 첩포시험 연구(Santucci et al., 1998)에서 피부과민성 반응을 일으키는 것으로 입증되었으며 손 습진 환자를 대상으로 진행된 염화니켈 노출 시험에서 니켈의 노출이 습진 증상을 유의하게 증가시켰다는 연구 결과가 있다(Nielsen et al., 1999)(표 3-5). 니켈 화합물 노출에 따른 인체 영향이 니켈 이온에 의한 것이라는 가정하에, 염화니켈의 피부 과민성 결과를 바탕으로 숄팜산니켈의 영향을 추정할 수 있다.

니켈 화합물은 알레르기성 접촉 피부염의 원인 중 하나로 잘 알려져 있으며 대표적인 피부 과민성 물질이다(LaDou et al, 2007). 알레르기성 접촉 피부염은 IV 형 과민증의 일종으로, 니켈에 노출된 사람에게서 가장 흔하게 나타나는 피부 영향이다. 니켈 화합물을 취급하는 작업자뿐만 아니라, 니켈 화합물에 노출된 일반인에게서도 알레르기성 접촉 피부염 반응이 보고되었다(Hostynek, 2006).

니켈의 직업적 노출에 따른 피부 질환은 감소한 것으로 보고되지만(WHO, 2000), 일반 생활환경에서 니켈은 알레르기성 피부염을 유발하는 가장 중요한 물질 중 하나이다. 미국에서 조사된 니켈에 의한 접촉성 알레르기 피부염의 발병률은 14.3%이며, 10년 전 조사 결과인 10%에 비해 유의하게 증가한 것으로 보고되었다(EFSA, 2015). Mortz et al. (2013)에 의해 진행된 학생 대상의 코호트 연구로부터 연구그룹의 11.8%에서 니켈로 인한 과민성이 관찰되었다. 니켈 과민성의 증가는 환경, 특히 의상 보석 및 벨트 버클에서 니켈에 대한 노출 증가를 나타내는 것으로 추정되었다(Silverberg et al., 2002). 이러한 영향을 확인할 수 있는 작업환경 측정과 관련된 최근 보고서가 다수 있으며, 이를 표 3-5에 요약하였다(ECHA, 2018). 또한 유럽 지역의 여러 연구에서도 니켈로 인한 알레르기의 유병률 감소 경향이 보고되었다(Thyssen et al., 2012; Carøe et al., 2011; Schnuch, et al., 2011; Schnuch

and Schwitulla, 2013; Vongyer and Green, 2015; Smith et al., 2016; Fall et al., 2015).

접촉 알레르기는 니켈에 민감한 개인에서 가장 빈번히 발생하는 임상패턴이며 감염에 대한 내성을 줄 수 있다. 또한 니켈에 의한 알레르기성 접촉 피부염이 있는 환자 중 일부는 식품 중 니켈이 다량 포함된 음식 섭취 이후 피부 증상(두드러기, 혈관부종, 발적, 간지러움) 및 소화기계 증상(복부불편감, 복통, 설사) 등을 동반한 전신 니켈 피부 알레르기 증후군(Systemic Nickel Allergy Syndrome)이 나타나는 것으로 알려져 있다(Di Gioacchino et al., 2014). Jensen et al. (2003)의 연구에서는 니켈에 대한 접촉성 피부염 첩포시험(patch test) 결과, 민감한 피험자 40명과 대조군 20명 피험자에게 공복 상태에서 니켈(황산니켈 6수화물)이 함유된 유당 캡슐 또는 위약을 경구 섭취하도록 하였다. 유당 캡슐을 통한 니켈의 경구 섭취량은 0, 0.3, 1, 4 mg이었으며, 피부 발적을 포함한 임상적 피부 반응의 발생률은 1/10, 4/10, 4/10, 7/10로 나타났다(EFSA, 2020). 다만 급성 접촉 피부염(Acute Contact Dermatitis)과 니켈 접촉과의 관계가 광범위하게 확인되는 것에 비해, 현재까지의 이용 가능한 자료로는 니켈의 경구노출과 전신 피부 알레르기 증후군(SNAS) 간의 연관성을 도출하기 어려우며, 결론을 내리기 위해서는 더 엄격하고 광범위하게 수행된 연구가 필요하다(ECHA, 2017a).

## 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 피부과민성 자료는 확인된 바 없으나, 가용성 니켈 화합물의 피부 과민성에 대해서는 몇 가지 연구 사례가 존재한다.

기니피그 최대화 시험 결과 황산니켈의 피부 페인팅 혹은 피내 주사에 의해 과민성이 유도되었으며(Turk and Parker, 1977; Wahlberg, 1976; Zissu et al., 1987; Rohold et al., 1991), 마우스에서도 피부 과민성이 관찰되었다(Siller and Seymour, 1994).

기니피그의 등 상부 피부에 1 % SLS 수용액으로 전처리 후 0.3~3 %의 황산니켈이 함유된 1 % 라놀린 크림(바셀린, pH 5 SAD 크림) 또는 hydroxypropyl cellulose 중 하나를 4주 동안 매일 처리하였다. 보조제로서는

칼륨 알루미늄 황산염을 매주 피내주사하였다. 이후 황산니켈이 2% 함유된 물과 1% 함유된 바셀린(petrolatum)에 각각 1주일 간격으로 2회 노출하였다. 두 농도에서의 관독 값을 고려하여 계산하였을 때, 1% 라놀린 크림 처리군에서 57-93%, 3% 라놀린 크림 처리군에서 60-100%, 1% hydroxypropyl cellulose 처리군에서 67~75%의 개체가 과민반응을 나타내었다. 처음 과민반응을 보인 개체는 10주 후 지속적인 접촉성 알레르기 반응을 나타내었다(Nielsen et al., 1992). Basketter and Scholes (1992)는 0.5, 1 및 2.5%의 농도의 황산니켈에 노출시킨 마우스 모델에서 국소 림프절 분석(Local lymph node assay, LLNA)을 실시한 결과 음성 반응을 확인하였다.

염화니켈의 경우, 피부노출 실험을 위해 암컷 마우스를 대상으로 귀에 10% 염화니켈을 100 mg까지 투여하여 실험한 결과, 감각된 마우스는 시험물질을 처리하지 않은 마우스에 비해 더 큰 붓기 정도를 나타냈다(Vennegaard et al., 2014)(표 3-6).



표 3-5. 니켈 화합물의 피부 과민성에 대한 인체 연구 요약(ECHA, 2018)

자료 유형	시험물질 (노출물질)	시험 정보	관찰 결과	비고
실험연구 (Patch 시험)	염화니켈	-Group I, II : 염화니켈 (0.1 M, pH 5.3) -Group III, IV : 염화니켈 (0.025 M, pH 5.3)	1) 과민성을 나타냄 2) 증상/시험 인구와 비교하여 반응을 보인 사람과 보이지 않은 사람의 수 Group 1(지원자 71명) 47 µg NiCl <sub>2</sub> 32/71 양성 반응 Group 2(지원자 30 명) 47 µg NiCl <sub>2</sub> 30/30 양성 반응 Group 3(지원자 25 명) 12 µg NiCl <sub>2</sub> 5/25 양성반응 Group 4(지원자 25명) 12 µg NiCl <sub>2</sub> 18/25 양성반응	Santucci et al., 1998
실험연구 (노출 시험)	염화니켈	- 인체(손 습진 환자) - 10, 100 ppm Ni(염화니켈) - 10 ppm에 1주 이후 100ppm에 1주 매일 10분 간 손가락을 담금	니켈 노출군에서 습진이 악화됨, 염증성 반응이 증가함	Nielsen et al., 1999
단면연구	니켈금속	- 인체(덴마크 8학년 학생의 코호트, 15년 추적관찰) - n=442 (첵포시험) 66, 33 및 11 µg/cm <sup>2</sup> - 패치는 48시간후에 제거했고, 시험판독은 D3/4에서 수행	니켈 알레르기에 대한 시점 유병률은 11.8 % (임상적 유의성 80.8 %). 15 년 발생률은 6.7 %. 여성의 경우 성인이 되어 발생한 니켈 알레르기가 유년기의 아토피성 피부염과 연관이 있었음. 덴마크 니켈 규제 이전에 생산된 귀 피어싱에 한해 성인의 니켈 알레르기와 관련성 확인됨.	Mortz et al., 2013
단면연구	니켈금속	- 인체(폴란드 거주 청소년) - n=528 5.0 % 바셀린 내 황산니켈 - 시험물질 적용 2-4일 후 판독	여성의 12.3 %, 남성의 1.4 %에서 첵포시험 양성. 니켈 함량시험항목: 귀걸이(10.0 %), 똑닥이 단추(11.4 %), 벨트버클(56.2 %).	Krecisz et al., 2012

자료 유형	시험물질 (노출물질)	시험 정보	관찰 결과	비고
단면연구	니켈- 특정안됨	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인체(다양한 직업)</li> <li>- n=21</li> <li>- 0.05-45 <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math></li> <li>- 48 시간</li> <li>- Finger-immersion technique - 국제 접촉피부염 연구그룹 분류 사용</li> </ul>	<p>니켈 도금업자, 계산원, 영업 보조원, 출장 요리사 및 사무실 직원의 손가락에서 니켈 농도가 0.035 <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math> 이상으로 나타남.</p> <p>5 <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>에 단회 노출된 후 2일째에 니켈 알레르기 환자 21명중 6명에서 피부염 반응이 유발됨</p>	Gawkrodger et al., 2011
단면연구	니켈- 특정안됨	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인체(코펜하겐 18-69세의 성인)</li> <li>- n=3203</li> <li>- 2일 후 확인</li> </ul>	<p>적어도 하나의 알레르겐에 대한 접촉 감작(니켈과 티메로살 (소독약)은 아님)이 아토피성 피부염과 유의한 관련 있음 (교차비 2.53(1.59-4.04)).</p> <p>피어싱하지 않은 여성에 대한 하위 분석에서 니켈 과민성과의 양의 상관관계 확인됨.</p>	Thyssen et al., 2012
단면연구	니켈- 특정안됨	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인체(이탈리아 거주 환자)</li> <li>- n=12492 (n=4334; 양성 패치 시험, 34.7 %)</li> <li>- 황산니켈 5.0 % 함유된 바셀린</li> <li>- 48시간 노출 후 패치 제거, 24시간 후 판독</li> </ul>	<p>여성에게서 니켈 과민성이 유의하게 높게 나타남(교차비 = 6.1 (5.2-7.1)).</p> <p>코발트, 크롬 또는 두 금속 모두에 과민성을 갖는 금속 및 기계 작업자와 청소부에게서도 니켈 과민성이 나타남.</p>	Rui et al., 2012b
단면연구	니켈- 특정안됨	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인체(알레르기성 피부염으로 의심되는 환자, 이탈리아 거주)</li> <li>- n=19,088 (여자 67.2 %, 남자 32.8 %).</li> <li>- 황산니켈 5.0 % 함유된 바셀린</li> </ul>	<p>26세 이하의 여성의 니켈 과민성 유병률은 38.3 %(1996-1998)에서 29.0%(2008-2010)로 크게 감소한 반면, 36-45세 및 46-58세 그룹에서는 증가 연구에 따르면 젊은 여성에서만 니켈 감작 영향이 감소하는 것으로 나타남</p>	Rui et al., 2012a

자료 유형	시험물질 (노출물질)	시험 정보	관찰 결과	비고
		- 48시간 노출 후 패치 제거, 3일째에 판독		
단면연구	니켈- 특정안됨	- 인체 - n=529 중국 12개 공장 근로자 - 첩포시험에서 0.2 mg/cm <sup>2</sup> I	OCD 근로자의 패치 시험에서 황산니켈에 대한 알레르기 반응이 가장 빈번하게 확인됨. 의류업계 종사자에 대한 1년 유병률을 비교한 결과, 근로자는 10.8 %, 매니저는 3.2 %였음.	Chen et al., 2017
리뷰+ 사례보고서	v	- 인체 - n=3	직업관련 노출 (화학실험실 조교, 승무원 또는 출납원)을 통해 알레르기성 피부염이 유발됨. 이 반응은 일반적인 예방조치를 통해 감소됨.	Tanko et al., 2008
사례보고서	니켈- 특정안됨	- 인체(리투아니아 거주 성인환자) - n=297 - 5 %농도 3, 4일 및 7일 후 패치 시험	30.6 % 니켈 알레르기를 나타냄. 2006~2008년 감작률 16.4 % 증가 2014-2015년 30.6 % 증가(p<0.0001)	Linauskien et al., 2016

표 3-6. 가용성 니켈 화합물의 피부 과민성에 대한 동물 연구 요약

방법	노출 농도	실험 결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 기니피그 (Hartley-derived)</li> <li>• 성별: 암컷</li> <li>• 시험법: OECD TG 406 (기니피그 극대화시험)</li> <li>• 시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>• 매개물질 : 프로필렌글리콜</li> </ul>	<p>증류수+황산니켈 1.0 % 용액 2mL, 0.5 g</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 과민성을 나타냄</li> <li>2) 자극지수 : 해당없음</li> <li>3) 양성반응 개체수               <ul style="list-style-type: none"> <li>1차 판독 : 10마리 중 10마리 : 유발 후 24시간; 용량 : 증류수 + 황산니켈 1.0 % 용액 0.2mL</li> <li>2차 판독 : 10마리 중 10마리 : 유발 후 48시간; 용량 : 증류수 + 황산니켈 1.0 % 용액 0.2mL)</li> </ul> </li> </ol>	<p>FDRL, 1986 ECHA 2018 NiPERA, 2008</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 기니피그</li> <li>• 시험법: 기니피그 극대화시험 및 개방형 경피시험</li> <li>• 시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>• 매개물질: 바셀린 또는 식염수</li> </ul>	<p>5 % NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 과민성을 나타냄</li> <li>2) 자극지수 : 해당없음</li> <li>3) 양성반응 개체수               <ul style="list-style-type: none"> <li>피부반응(GPM test): 16/31(시험군); 유발 후 48시간, 용량: 5 % NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>피부반응(OE+FCA test): 10/13(시험군); 유발 후 48시간, 용량: 5 % NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>피부반응(OE test): 14/22(시험군); 유발 후 48시간, 용량: 5 % NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> </ul> </li> </ol>	<p>Lammintausta et al., 1985 FDRL, 1986 ECHA 2018 NiPERA, 2008</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 기니피그 (Dunkin-Hartley)</li> <li>• 동물수: 용량 당 12-15마리</li> <li>• 시험법: 기니피그 극대화시험</li> <li>• 시험물질: NiSO<sub>4</sub></li> </ul>	<p>라놀린 크림 내 1 %, 3 % 황산니켈 HPC 내 0.3 %, 1 %, 3 % 황산니켈</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 과민성 있음</li> <li>2) 양성반응을 보이는 개체 수               <ul style="list-style-type: none"> <li>2차 판독 : 9/14 (72시간, 1 % NiSO<sub>4</sub> in lanolin cream)</li> <li>2차 판독 : 12/14 (72시간, 3 % NiSO<sub>4</sub> in lanolin cream)</li> <li>2차 판독 : 5/14 (72시간, 0.3 % NiSO<sub>4</sub> in HPC)</li> </ul> </li> </ol>	<p>Nielsen et al., 1992 FDRL, 1986 ECHA 2018 NiPERA, 2008 SCOEL, 2011</p>

방법	노출 농도	실험 결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 마우스 (C57BL/6, C3H/HeN, C3H/HeJ)</li> <li>• 성별: 암컷</li> <li>• 시험법: 과민성 시험(귀)</li> <li>• 시험물질 : NiCl<sub>2</sub></li> </ul>	<p>NiCl<sub>2</sub> (10 %, 바세린)                      유도: 100 mg/ear                      연속 노출(1일 2회)                      첫 노출 후 2일째에 부검</p>	<p>감작된 마우스는 시험물질로 처리되지 않은 마우스에 비해 더 큰 붓기를 나타냄                      CD4+ 및 CD8+ T 림프구가 현저히 증가</p>	<p>Vennegaard et al., 2014</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 기니피그</li> <li>• 시험법:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) GPMT</li> <li>2) SIAT (single injection adjuvant test)</li> <li>3) 수정된 Draize 시험</li> </ol> </li> <li>• 시험물질: NiCl<sub>2</sub></li> <li>• 매개물질: 생리식염수</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) GMPT                              유도: 0.25 % (피내주사),                              2 % (패치)                              유발: 0.1 % (패치)</li> <li>2) SIAT                              유도: 0.1 % (피내주사)                              유발: 0.15 % (패치)</li> <li>3) 수정된 Draize 시험                              유도: 0.375 % (주사)                              유발: 0.15 % (주사),                              10 % (적용)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) GMPT: 양성동물/시험된 동물 수 = 1/10</li> <li>2) SIAT: 양성 동물/시험된 동물 수 = 0/10</li> <li>3) 수정된 Draize 시험: 양성 동물/시험된 동물 수 = 0/10</li> </ol> <p>피부 과민성이 약하거나 거의 나타나지 않았으나, 해당 시험 농도가 낮은 농도에서 수행되었음을 고려해야 함. 수행된 시험보다 높은 농도로 시험되었다면, 기니픽에 강한 자극을 나타내었을 것으로 간주</p>	<p>Goodwin et al., 1981</p>

## 나. 호흡기 과민성

### 인체

현재까지 인체에 대한 숄팜산니켈의 호흡기 과민성 자료는 확인되지 않았다. 하지만 가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 니켈 금속, 니켈 염이 호흡기 과민반응을 유발할 수 있다는 가능성을 고려하여, 숄팜산니켈 또한 호흡기 과민성을 유발할 가능성이 있는 물질로 간주 되고 있다.

황산니켈은 금속 도금, 금속 처리 공정에 종사하는 작업자에서 직업성 천식을 유발할 수 있는 것으로 보고되었다(Baur and Bakehe, 2014). 다만 니켈 화합물에 노출된 사람들에서 접촉성 피부염은 매우 흔하게 나타나는 것에 비해, 천식 발병 사례는 상대적으로 드문 것으로 알려져 있다(Fernández-Nieto et al., 2006a).

문헌자료를 통해 황산니켈 노출이 천식을 유발할 수 있다는 몇 가지 사례가 보고되었으며, 일부는 흡입노출을 통한 유발 시험(challenge test)을 통해 니켈-인체 혈청 알부민에 결합하는 특정 IgE의 존재를 보고하였다(Malo et al., 1982; Block and Yeung, 1982; Novey et al., 1983; Dolovich et al., 1984; Nieboer et al., 1984; Malo et al., 1985; Estlander et al., 1993; Fernández-Nieto et al., 2006b). 그러나 이들 중 황산니켈에 실제 노출된 사람의 양성 자극시험을 바탕으로 특이적인 IgE에 대한 증거를 제시하고, 직업성 천식 질환과의 상관성을 언급한 문헌은 일부에 한정되어 있다(Cirla et al., 1982; Bright et al., 1997). 이 외에 황산니켈 특이적인 호흡기 과민성을 연구한 자료는 확인되지 않았으며, 대부분은 여러 니켈 화합물이 혼재된 환경에서의 니켈 노출에 따른 호흡기 과민성 사례에 대한 보고이다(ECHA, 2017a; EFSA, 2020).

니켈도금 작업자 및 스테인레스 스틸 용접자에게서 니켈 및 니켈 화합물 흡입 노출로 인한 직업성 천식질환의 발병이 보고되었다(ATSDR, 2005). Nicklin and Nielsen (1994)은 이러한 반응을 (1) 급성 기관지 경련으로 인한 급성 반응 (항체 매개 제 1형 과민성반응) (2) 노출 후 6-12시간 후 나타나는 지연 반응(항원-항체 복합체 매개 염증 반응), (3) 혼합 또는 복합 반응으로 분류하였다.

크롬과 니켈 화합물을 모두 함유한 스테인레스강 용접 흠이 니켈 화합물과 관련된 직업성 천식을 유발할 수 있음이 보고되었다. Hannu et al. (2007)은 1993에서 2004년까지 특수 용접실에서 스테인리스강 용접 시 발생하는 흠에 대한 흡입유발검사를 통해 진단된 34건의 사례를 보고하였다. 70 %의 니켈, 크롬 및 코발트염을 대상으로 피부 단자시험(prick test)을 수행한 결과 알레르기 반응은 양성반응을 나타내지 않았다. 단, 니켈, 크롬 또는 코발트염에 대한 특정 IgE에 대한 혈청 측정은 수행되지 않았다.

니켈에 의해 천식이 유발된 환자에서 림프구 형질전환이 확인되었으며, 이는 니켈이 천식을 유발하는 데 세포-매개 과민증이 일부 작용할 수 있음을 시사한다(Cruz et al., 2006). 그러나 대부분의 산업 활동에서 전이금속과 니켈염이 복합 노출되는 만큼, 니켈 화합물과 직업적 천식 간의 병인학적 인과관계는 아직 잘 알려지지 않았다(Fernández-Nieto et al., 2006b). 니켈 및 코발트에 대한 세포 매개 면역은 주로 텅스텐 및 코발트로 이루어진 경질 금속분진으로 인해 유도된 천식과 관련되지만, 경우에 따라 경질 금속분진에 니켈이 포함되기도 한다(Shirakawa et al., 1990; Kusaka et al., 1991).

Danish EPA (2008), IARC (1990) 및 WHO (2000)의 공기질 지침에서도 니켈의 면역학적 영향은 전적으로  $Ni^{2+}$  이온에 의한 것으로 고려한다고 보고하고 있으며 니켈 화합물은 천식, 기관지염, 진폐증을 유발한다고 명시되어 있다.

## 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈을 비롯한 가용성 니켈 화합물의 호흡기 과민성 독성자료는 확인되지 않았다.

## 5. 반복투여독성

### 가. 경구

#### 인체

현재까지 인체에 대한 숄팜산니켈을 비롯한 가용성 니켈 화합물의 경구 반복 투여 독성자료는 확인되지 않았다.

#### 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 경구 반복투여 독성자료는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 염화니켈에 관한 자료가 보고되었다. 섭식, 식수, 식이 등 경구 경로에 의한 랫드 또는 마우스에서의 반복투여 독성 연구에 따르면 염화니켈, 황산니켈과 같은 가용성 니켈 화합물은 주로 체중감소, 사료 또는 물의 소비 감소와 같은 독성의 비특이적 징후를 유발하는 것으로 나타났으며(ATSDR, 2005; Danish EPA, 2008), 생존율 감소도 자주 관찰되었다.

황산니켈 6수화물( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )을 랫드에 경구 투여한 발암성 연구(OECD TG 451) 결과가 존재한다. 2.2~11 mg Ni/kg bw/day의 농도로 경구 위관 투여한 결과 수컷 및 암컷에서 4~12 % 범위의 체중 감소가 관찰되었다. 암컷의 가장 높은 두 용량 수준에서 용량 의존적인 생존률 감소 현상이 유의한 수준으로 관찰되었다. 유의한 체중감소와 사망률 증가를 기준으로 LOAEL은 6.7 mg Ni/kg bw/day, NOAEL은 2.2 mg Ni/kg bw/day로 설정되었다(Heim et al., 2007; CRL, 2005)(표 3-7).

염화니켈의 반복투여 경구독성에 관해서는 여러 연구가 보고되었으나 NOAEL 결정에 적합한 연구결과로는 간주되지 않았으며, 1988년 American Biogenics Corporation의 91일 위관영양 연구에서 사망률을 기준으로 5 mg Ni/kg bw/day의 LOAEL이 확인되었다(EC, 2008).



표 3-7. 가용성 니켈 화합물(황산니켈)의 반복경구투여 시험 요약

방법	노출 농도	실험 결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드 (F344/N)</li> <li>• 성별: 수컷, 암컷</li> <li>• 동물수: 60마리/군/성별</li> <li>• 시험법: OECD TG 451 (발암성 연구)</li> <li>• 노출기간: 2년</li> </ul>	0, 10, 30, 50 mg NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O /kg bw/day	50 mg/kg bw/day : 체중증가량 감소(암/수) 30 mg/kg bw/day : 체중증가량 감소(수)  NOAEL = 10 mg/kg bw/day (2.2 mg Ni/kg bw/day) LOAEL = 30 mg/kg bw/day (6.7 mg Ni./kg bw/day)	Heim et al., 2007, CRL, 2005

## 나. 경피

현재까지 숄팜산니켈에 대한 경피 반복투여 독성자료는 확인되지 않았으나, 피부 경로에 의한 흡수가 잘 일어나지 않으므로 독성이 낮을 것으로 예상된다.

## 다. 흡입

### 인체

숄팜산니켈의 반복흡입독성에 대해 인체 기반의 신뢰도 있는 연구는 아직 보고된 바 없으나, 화합물 종류가 구분되지 않은 니켈류의 흡입노출 영향에 관한 몇 가지 역학연구가 존재한다. 일반적으로 니켈 분진 및 에어로졸에 대한 만성 흡입 노출은 천식, 기관지염, 비염, 부비동염 및 진폐증과 같은 호흡기 질환에 기여하며(USAF 1990), 니켈 및 니켈 화합물에 대한 만성 노출은 발암성 반응과 관련이 있다고 알려져 있다(ECHA, 2017a).

최대 100 mg/m<sup>3</sup>의 니켈을 함유한 공기 중 분진에 노출된 745명의 작업자의 흉부 X-ray를 진폐증의 ILO 국제분류법에 따라 5명의 판독자가 판독한 결과, 진폐 1형 이상(1/0 이상)으로 판독한 경우는 2.7%~15.4% 수준으로 나타났다. 다만 해당 연구에서는 대조군이 없었으며 흡연, 석면, 결정질 실리카 노출에 대하여 보정되지 않았다(Muir et al 1993).

Berge and Skyberg (2003)는 진폐증의 ILO 국제분류법에 따라 노르웨이의

니켈 정유 공장 근무자 1,046명의 방사선 사진을 분석하였다. 그 중 47건(4.5%)에서 폐섬유증이 진단되었으며, 연령 및 흡연 요소를 통제한 로지스틱 회귀모델에서는 가용성 니켈 또는 황화니켈에 누적 노출됨에 따라 폐섬유증 위험이 증가하는 것으로 나타났다( $p = 0.04$ ). 다만 위 47건의 발생률은 병원에서 일반적으로 확인되는 발생률(4.2%)과 크게 다르지 않았으며, 채석장 근로자의 발생률(13.6%)보다 낮았다.

영국의 니켈 합금 제조 공장에서 1958년부터 1992년까지 적어도 5년 이상 재직한 1,999명의 작업자로 이루어진 코호트를 분석한 결과, 호흡기계 질환(암 제외)의 표준화사망비는 0.69 (95% 신뢰구간: 0.51-0.90)로 통계적으로 유의하게 낮게 보고되었다(Sorahan, 2004). 두 부서의 금속니켈에 대한 평균 노출농도는 2 및 4 mg Ni/m<sup>3</sup>(또는 호흡성 니켈로서 4~8 mg Ni/m<sup>3</sup>)이다(Sivulka, 2005).

영국에서 가용성 니켈 또는 기타 니켈 화합물에 노출된 니켈 도금 작업자를 대상으로 한 사망률 연구에 따르면 1년 이상의 노출 기간 동안 호흡기 질환의 표준화 사망비가 증가한 것으로 나타났다(Burges, 1980). 508명 대상, 101명 사망으로 비교적 작은 규모의 연구였으며 다른 위해요소는 평가되지 않았다. 최근에 진행된 다른 연구에서는 코호트에 대한 16년 추적 조사를 추가하였으나, 니켈 노출과 비악성 호흡기 영향에 대한 통계적 유의성은 확인되지 않았다(Pang et al., 1996).

Vyskočil et al. (1994)은 화학공장 내 가용성 니켈 화합물에 많이 노출된 14명의 남성 및 12명의 여성 근로자로부터 신장 손상에 대한 생화학적 마커를 조사했다. 주요 노출원은 황산니켈과 염화니켈이었으며 다른 중금속 또는 신장 독성 화합물은 존재하지 않았다. 남성과 여성 근로자의 평균 노출 기간은 각각 25년, 15년이었으며 화학공장에서 작업환경 노출기준(Threshold Limit Value, TLV)의 0.05 mg/m<sup>3</sup>의 4~26 배를 초과하는 고농도의 니켈에 노출되었음이 확인되었다. 남녀 근로자의 소변 내 니켈농도는 평균 5.0 및 10.3 µg/g creatinine으로 조사되었다. 소변 내 라이소자임 (lysozyme) 과 N-acetyl-β-glucosaminidase (NAG)가 남성 근로자에게서 증가하였으며, β-2-마이크로 글로불린(β2-microglobulin), NAG 및 레티놀 결합 단백질

(retinol-binding protein, RBP)이 여성 근로자에게서 증가하였다. 이 결과는 신장관 기능에 대한 가용성 니켈 화합물의 유해영향을 나타낸다.

## 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 경구 반복투여 독성자료는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물에 관한 흡입 반복투여 독성자료가 있다.

미국 국립 독성프로그램(NTP)에서는 산화니켈, 불용성 아황화니켈, 산화니켈을 각각 랫드와 마우스에 16일, 13주, 2년 동안 흡입 노출하여 독성 시험을 수행하였다. 황산니켈 6수화물, 아황화니켈, 산화니켈 순으로 독성잠재력이 높게 나타났으며 폐 내에서의 주된 영향은 만성 염증으로 확인되었다(NTP 1996a-c; ATSDR, 2005; EC, 2008; ECHA, 2017a). 해당 보고에서 황산니켈 6수화물의 만성 폐 염증 및 섬유증에 대한 LOAEC는  $0.056 \text{ mg Ni/m}^3$ 이었으며, 가장 낮은 농도인  $0.027 \text{ mg Ni/m}^3$  에서 염증의 만성적 활성화와 폐 무게 증가가 확인됨에 따라 NOAEC는 정의되지 않았다(NTP 1996c).

## 6. 생식 및 발달독성

### 가. 생식독성

#### 인체

술폴산니켈의 생식독성에 대해 인체 기반의 신뢰도 있는 연구는 아직 보고된 바 없으나, 니켈 화합물 노출에 따른 생식계 영향에 관한 몇 가지 역학연구가 존재한다. EC (2008)에서 인용된 인체자료에서는 니켈 화합물의 생식독성에 대한 2건의 제한된 근거를 제공하고 있다.

Chashschin et al. (1994)은 러시아 정유공장 내 니켈 야금 여성 근로자에서 용해성 니켈 약  $0.2 \text{ mg/m}^3$ 에 노출되는 동안 자연유산 발생률이 증가한다고 보고하였다. 하지만 임신부 표본 추출 세부사항의 한계, 생식결과에 영향을 줄 수 있는 다른 환경조건의 존재 등과 같은 제한점 때문에 결정적인 자료로 고려되지 않았다.

Vaktskjold et al. (2008b)은 작업장에서의 니켈 노출 여부에 따른 자연유산의 위험성을 연구하였다. 설문 및 출생기록 자료를 이용한 연구에서, 작업장에서의 니켈 노출이 있던 경우, 니켈 노출이 없던 경우에 비하여 자연유산 발생의 오즈비가 통계적으로 유의하게 높게 관찰되었다(OR: 1.38, 95 % CI 10.4~1.84). 임신부 연령, 유도 낙태 경험, 분만 경험, 직장에서의 규칙적인 중량물 취급 및 용제 노출여부에 대한 변수 보정 후의 오즈비는 1.14(95 % CI 0.95~1.37)였다. 산모의 흡연에 대한 보정 후에도 결과는 변하지 않았다(OR=1.15, 95 % CI 0.96 - 1.39).

#### 동물

술폴산니켈의 생식독성에 대해 동물모델 기반의 신뢰도 있는 연구는 아직 보고된 바 없다. 그러나 랫드 및 마우스를 이용한 제한적인 연구를 통해 가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 염화니켈 노출이 생식기관에 끼치는 영향이 보고되었다.

2.2 mg Ni/kg bw/day 이상의 황산니켈 6수화물에 흡입노출 된 랫드 수컷 개체에서 생식기 무게, 생식기관의 병리학적 변화, 정자형성 장애, 정자 운

동성 감소 및 정자 손상과 생식력 감소가 관찰되었다. 다만 시험된 동물 및 용량의 수, 조사된 파라미터의 수와 같은 몇 가지 한계점이 확인되었다 (ATSDR, 2005; SCOEL, 2011; EFSA, 2015; ECHA, 2018).

SLI (2000)에 의해 진행된 2세대 생식독성평가에 따르면, 1, 2.5, 5.0, 10 mg/kg bw/day(0.2, 0.6, 1.1, 2.2 mg Ni/kg bw/day) 의 황산니켈 6수화물을 위관투여(gavage)한 결과 최고 농도 노출군에서도 F1세대와 F2세대 새끼 모두에게서 생존율이나 성장에 관련된 변화가 발생하지 않았으며, 저자는 이 이유가 발달독성 영향 때문일 것으로 보고하였다(표 3-8).

Ambrose et al. (1976)은 성별 당 30 마리/군의 랫드에 11주 동안 0, 250, 500 또는 1,000 ppm의 황산니켈 6수화물(0, 5, 50, 125 mg Ni/kg bw/day)을 경구투여하여 3세대 생식독성시험을 수행하였다. F1b 및 F2b 세대의 짝짓기는 부모 세대(그룹 당 17~20마리 교배)와 동일하게 진행되었다. 교미된 동물의 수, 임신 횟수, 생존 또는 사망한 새끼 수, 1, 5, 21일에 낳은 새끼, 총 새끼 무게를 기록하였으며 F3b 세대(10마리/성별/노출군)에 대해 모든 병리조직 검사를 수행하였다. F0 랫드의 체중은 고용량에서만 감소하였으며, 암컷의 경우 평균 8%가 감소하였다고 보고되었다. 모든 세대에서 이유 시(weanling)의 평균 체중이 125 mg Ni/kg bw/day 노출군에서 평균 27%가 감소하였다. EFSA (2015)는 해당 연구에서 모체독성(체중 감소)에 대한 NOAEL 값을 50 mg Ni/kg bw/day로, 생식독성에 대한 NOAEL 값을 125 mg Ni/kg bw/day로 제시하였다 (표 3-8).

염화니켈에 대한 랫드에서의 경구 1세대 연구와 경구 2세대 생식 연구 결과, 최고 투여량인 42 mg Ni/kg bw/day에서도 생식능에 대한 영향은 발견되지 않았으며 정자 및 발정주기에 미치는 영향은 조사되지 않았다(Smith et al., 1993; RTI, 1986, 1988a-b)(표 3-8). 단일 용량의 염화니켈(43 mg Ni/kg)을 경구노출 시킨 마우스에서 정자의 기형이 증가하는 것이 확인되었다(Sobti and Gill, 1989). 10 및 20 mg/kg의 염화니켈을 반복투여한 결과, 정자 운동성 및 개수에 대한 용량 연관 영향과 함께 체중 감소가 관찰되었으나 5 mg/kg의 용량 수준에서는 확인되지 않았다. 다만 이 연구에 사용된 동물의 수가 제한적이므로 염화니켈에 대한 NOAEL 값 산출은 불가능하였다(Pandey

and Srivastava, 2000).

## 나. 발달독성(최기형성)

### 인체

Chashschin et al. (1994)에 따르면 여성 니켈 정련 작업자의 신생아에서 구조적인 기형 발생률이 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 보고되었으나 니켈 노출의 특성화 및 연구된 건강영향 결과의 분류에 관한 부분에서 기준집단 선정, 혼란변수에 대한 제어 부족의 많은 방법론적 문제가 지적되었다(Odland et al., 1999; EC 2008).

Vaktskjold et al. (2006)의 후속 연구는 레지스터 기반 코호트연구 설계를 사용하여 여성 니켈 정유 공장 근로자의 신생아에게서 생식기 기형을 조사했다. 생식기 기형에 대한 부정적인 영향은 보이지 않았지만, 저자들에 의해 언급된 바와 같이, 이 결과는 고농도 노출 군에서는 사례가 거의 없으므로 주의해서 해석해야 한다. 결론적으로 니켈노출로 인한 최기형성 발생에 대하여 인체연구를 통한 명확한 근거는 제시되지 않았다. 연구 세부 사항은 아래와 같다.

니켈 노출과 생식 건강 결과 사이의 연관성 연구가 러시아 북서부의 Kola Peninsula 내 약 65,000명이 거주하는 Mončegorsk시에서 시행되었다. 1973~1997년에 도시의 임신 여성 중 약 43 %가 현지 니켈 정유 공장에 고용되었으며 출생 기록부에는 1973년부터 2001년까지 Mončegorsk 출생의 약 98 %에 대한 자료가 포함되었다(Vaktskjold et al., 2006; Odland et al., 1999).

모든 분만 여성에 대해 가용성 니켈 화합물(흡입성 입자) 및 용제에 대한 직업적 노출정보가 조사되었다. 이 자료는 임신 당시의 직업정보를 기반으로 한다. 약 23,000명의 출생에 대하여 분석하였으며, 니켈 노출량은 부분적으로 소변 바이오 모니터링 샘플에 기초하여 추정하였다. 노출량은  $0.16 \text{ mg/m}^3$  이상으로 높게 나타났고 가용성 흡입성 입자는  $0.02 \sim 0.16 \text{ mg/m}^3$ 에 해당한다.

Vaktskjold et al. (2006)은 첫 분만, 모계 기형, 임신 전이나 임신 초기에 직장에서의 용제 노출 및 전염병에 대해 보정했을 때, 생식기 기형을 가진 신생아를 출산할 위험이 니켈에 노출된 여성에서 증가하지 않았다고 보고했다(오

즈비(OR) = 0.81; 95 % CI 0.52~1.26). 잠복고환에 대해서도 별도로 분석한 결과 위해도가 증가하지 않았다(OR = 0.76; 95 % CI 0.40~1.47). 니켈 노출량에 따라 저농도, 고농도로 나누어 분석 시에도 경향성이 나타나지 않았다.

Vaktskjold et al. (2007)은 임신기간에 비해 작게 태어난 부당경량아(small for gestational age, SGA)를 출산할 위험이 니켈 노출군에서 증가하지 않았다고 보고했다(OR = 0.84; 95 % CI 0.75~0.93). SGA는 지역 인구 내 임신 연령의 10번째 백분위 수 출생 체중 미만의 출생 체중으로 정의하였다. 모체 연령, 모체 키, 흡연, 이전에 유발된 유산 및 임신 중 알코올 남용으로 인한 명백한 징후에 대해 보정하여 분석하였다. 분석 결과 염색체 이상(터너 증후군 혹은 21, 18, 13 염색체의 삼체성) 진단을 받은 27명의 신생아가 제외되었다.

Vaktskjold et al. (2008a)은 니켈에 노출된 여성에서 선천적인 근골격계 기형이 있는 신생아를 출산할 위험이 증가하지 않았다고 보고했다(OR = 0.96; 95 % CI 0.76~1.21). 임신부 연령, 저출산, 흡연, 직장에서의 용제 노출 및 알코올 남용에 대해 보정하여 분석하였다. 전체적으로 이 연구는 Mončegorsk에서 근골격 기형의 발생률이 EUROCAT DB보다 두 배 이상 높은 것으로 나타났다. 니켈에 노출된 근로자 중 구리 정련 부서에서 근무한 근로자들 사이에서 특히 발생률이 높게 나타났다.

## 동물

숄팜산니켈에 대한 표준화 된 발달독성평가 연구는 현재까지 확인되지 않았으나, 가용성 니켈화합물 황산니켈과 염화니켈의 생식독성연구 결과로부터 단편적인 발달독성 영향이 보고되었다.

SLI (2000)에 의해 진행된 2세대 생식독성평가에 따르면, 1, 2.5, 5.0, 10 mg/kg bw/day(0.2, 0.6, 1.1, 2.2 mg Ni/kg bw/day) 의 황산니켈 6수화물을 위관투여(gavage)한 결과 2.2 mg Ni/kg 노출군에서 F1 세대의 착상 후/주산기 치사율이 대조군에 비해 증가하는 것이 확인되었다. F2 세대에서는 어떤 영향도 확인되지 않았으므로, 발달 독성에 사용된 NOAEL은 보수적으로 1.1 mg Ni/kg으로 설정되었다(SLI, 2000; ATSDR, 2005; SCOEL, 2011; EFSA, 2015;

ECHA, 2018)(표 3-8).

Ambrose et al. (1976)에 의해 진행된 3세대 생식독성시험에 따르면, 랫드에 0, 5, 50, 125 Ni mg/kg bw/day의 황산니켈 6수화물을 11주동안 경구투여한 결과 F1a 세대의 모든 니켈 노출군과 F1b 세대의 50 및 125 Ni mg/kg bw/day 노출군에서 사산되는 새끼의 수가 증가하는 것이 확인되었으나, 다음 세대에서는 새끼의 사망률에 별다른 영향이 나타나지 않았다. 저자는 총체적인 검사 결과 초기형성의 증거는 없었으며, F3b 세대에서도 조직병리학적 영향이 발견되지 않았다고 보고하였으나 근거자료는 제시하지 않았다. EC (2008)은 본 연구는 통계분석 결과가 부족하고, 한배새끼(litter)가 아닌 새끼 개체(pup)를 기준으로 삼았다는 점에서 결과 해석이 명확하지 않다고 결론지었으나, EFSA (2015)는 해당 연구에서 모체독성(체중 감소)에 대한 NOAEL 값을 50 mg Ni/kg bw/day로, 태자 독성에 대한 LOAEL 값을 5 mg/kg bw/day로 제시하였다(표 3-8).

Smith et al. (1993)은 1세대 생식독성 연구에서 랫드에 염화니켈 수화물을 0, 10, 50, 250 ppm Ni 농도로 음용수를 통하여 노출시켰다. 암컷 34마리는 교미 11주 전부터 니켈에 노출되었고 두 번의 임신기간과 수유기간에도 연속적으로 노출되었다. 평균 투여량은 0, 1.3, 6.8, 31.6 mg Ni/kg bw/day이다. 첫 번째 임신에서, 임신 21일 차에 6.8 mg Ni/kg bw/day 농도 노출군에서 체중 증가량이 6 % 가량 유의미하게 감소하였으며 어미의 프로락틴의 양도 유의미하게 감소하였다. 노출과 관련된 새끼의 체중변화는 관찰되지 않았으나, 사산된 새끼의 수는 최고 농도 노출군에서 통계적으로 유의한 최대치를 나타냈다. 2세대에서 사산된 새끼의 수 또한 최고 농도 노출군에서 통계적으로 유의한 최대치를 나타내었으며 생후 사망하는 개체 수 또한 고농도에 노출된 개체일수록 증가하였다. 수유기간 중의 사망이 새끼에게 내재된 결함 때문인지, 수유를 통해 모체의 니켈이 새끼에게 옮겨졌기 때문인지, 혹은 모유의 질이나 양의 변화 때문인지는 알 수 없다. 모체 독성(체중증가량 감소)에 대한 NOAEL 값과 새끼 사망의 3가지 측정치에 대한 LOAEL은 모두 1.3 mg Ni/kg bw/day이었다(표 3-8).



표 3-8. 가용성 니켈 화합물의 생식·발달 독성자료 요약

방법	노출농도	주요 영향	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드 (Sprague-Dawley)</li> <li>• 성별: 암컷, 수컷</li> <li>• 시험법: OECD TG 416 (2세대 생식독성시험)</li> <li>• 시험물질: NiSO<sub>4</sub></li> <li>• 노출 경로: 경구투여 (위관 영양법)</li> <li>• 노출 기간: 11주</li> <li>• 노출시기: F0: 짝짓기 전과 짝짓기 중, 임신 중, F1 자손의 이유식 중 F1: 이유식 후, 성장, 교배, 생산, F2 자손의 이유식 중</li> <li>• 사전 교배기간 : 70일</li> </ul>	<p>0, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0 mg NiSO<sub>4</sub>/kg bw/day 1.1, 2.2 mg Ni/kg bw/day</p>	<p>1) F1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 모유수유 중 새끼의 생존율 및 체중에 대해 독성학적으로 유의한 차이는 없었음</li> <li>• 수유 0일의 평균 새끼의 크기는 11.4(1.0 mg/kg/day) ~13.6(10 mg/kg/day)였으며, 노출 후 손실은 10 mg/kg/day의 농도에서 약간 높았으나 대조군과 통계적으로 차이가 없었음</li> <li>• 수유 중에 임상증상이 나타나지만 시험물질과는 관련 없음</li> <li>• 성장기 동안 체중 및 체중증가에 독성학적으로 유의한 차이는 없었으나, 평균 체중 증가량은 수유기간 14일~21일 사이에 1.0 및 5.0 mg/kg/day 농도군에서 유의하게 낮았음</li> <li>• 독성학적으로 유의미한 식품 섭취량, 교미 또는 출산력 지수, 발정주기 결정, 선창 간격 또는 임신 기간동안의 차이는 없었음</li> <li>• 1.0 mg/kg/day의 농도에 노출된 수컷에게 뇌하수체 절대중량의 감소, 5.0, 10.0 mg/kg day의 농도에 노출된 수컷에게 부신 상대중량의 증가 및 간 상대중량 감소, 2.5, 10.0 mg/kg/day의 농도에 노출된 암컷에게 간 상대중량 감소의 유의미한 차이가 나타남</li> <li>• 시험물질과 관련된 조직병리학적 변화는 나타나지 않음</li> </ul>	<p>NOAEL (F0, 생식능) 10 mg NiSO<sub>4</sub>/kg bw/day (설정농도, 암/수)</p> <p>NOAEL (생식능) 2.2 mg Ni/kg bw/day</p> <p>NOAEL (F1, 주산기치사율) 5mg NiSO<sub>4</sub>/kg bw/day</p> <p>NOAEL (발달독성) 1.1 mg Ni/kg bw/day</p>	<p>SLI, 2000 EFSA, 2015 ECHA 2018, NiPERA, 2008</p>

방법	노출농도	주요 영향	독성값	비고
		2) F2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험물질과 관련된 임상적 독성징후는 발견되지 않음</li> <li>• 체중에 통계적으로 유의한 차이는 없었음</li> <li>• 육안 부검 결과 무균폐 및 위장 내 젖 부재가 관찰되었음</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드</li> <li>• 성별: 암컷, 수컷</li> <li>• 시험법: 3세대 생식독성 시험</li> <li>• 동물수: 30마리/군/성별 11주 후 20마리/군/성별</li> <li>• 시험물질 : NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>• 노출경로: 경구투여(식이)</li> </ul>	0, 5, 50, 125 mg Ni/kg bw/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 고농도 노출군에서 F0 세대 모체의 체중이 평균 8 % 감소하였음</li> <li>• F1a 세대의 니켈 노출군 전체와 F1b 세대의 50, 125 mg Ni/kg bw/day 농도 노출군에서 사산되는 새끼의 수가 증가</li> <li>• 고농도에서 한배에 태어나는 새끼 수가 감소하였으며, 수유 가능한 새끼의 수가 농도 의존적으로 감소</li> <li>• 전 세대의 125 mg Ni/kg bw/day 노출군에서 수유가 끝난 새끼 개체의 체중이 평균 27 % 감소하였음</li> <li>• 수유가 끝난 새끼에게서는 어떠한 병리학적 병변도 확인되지 않음</li> </ul>	NOAEL(모체독성) =50 mg/kg bw/day  NOAEL(생식독성) =125 mg/kg bw/day  LOAEL(태자독성) =5 mg/kg bw/day	Ambrose et al., 1976; EC, 2008 EFSA, 2015

방법	노출농도	주요 영향	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드</li> <li>• 성별: 암컷, 수컷</li> <li>• 시험법: 2세대 생식독성시험</li> <li>• 동물수: 30마리/군/성별</li> <li>• 시험물질: NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>• 노출경로: 경구투여 (음용수)</li> <li>• 노출기간: F0: 흡사 전 11주부터 노출, 수컷은 24주, 암컷은 30주간 계속노출</li> </ul>	<p>0, 50, 250, 500 mg/L (0, 7.3, 30.8, 51.6 mg Ni/kg bw/day) (설정농도)</p> <p>임신 중 식수소모량을 고려한 평균 추정용량 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• P0 : 0, 6.0, 25, 42 mg Ni/kg bw/day</li> <li>• F1 : 0, 6.2, 23, 42 mg Ni/kg bw/day</li> </ul>	<p>1) F0</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 과도한 독성으로 인하여 2주 후 1000 ppm의 추가 용량은 삭제되었음</li> <li>• 체중 및 체중 변화: 500 ppm(~42 mg/kg)의 농도에서 암, 수컷의 체중이 통계적으로 유의하게 감소했음 (각각 대조군의 95 % 및 80 %)</li> <li>• 사료소비 및 섭취량: 500 ppm(~42 mg/kg)의 농도에서 암, 수컷의 체중 유의하게 감소(각각 대조군의 95 % 및 80 %)</li> <li>• 장기 무게: 암컷에게 절대 및 상대 간 무게 감소가 나타남(각각 대조군의 90 % 및 80 %)</li> <li>• 육안으로 확인 가능한 병리학적 소견 없음</li> <li>• 생식능에 대한 영향은 관찰되지 않음</li> </ul> <p>2) F1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상증상, 성적 성숙, 장기 무게, 병리학적 영향은 관찰되지 않음</li> <li>• 고농도 노출군의 출산전후기 사망률 증가</li> <li>• 500 mg/L에서 F1a세대에서 생존한 새끼의 수가 감소하였으며, 평균체중이 대조군에 비해 유의하게 감소 F1b세대에게도 비슷한 영향이 나타남</li> <li>• 50, 250 mg/L에서 새끼의 사망률이 증가, F1b의 생존한 한배새끼의 크기가 감소. 태아 발달시 정상보다 10 °C 높은 온도가 악영향을 미침. 따라서 이러한 결과는 진정한 악영향으로 간주될 수 없음</li> </ul>	<p>NOAEL(모체독성) 25 mg Ni/kg bw/day</p> <p>NOAEL(생식독성) 42 mg Ni/kg bw/day</p> <p>NOAEL(태자독성) 6 mg Ni/kg bw/day</p>	<p>RTI, 1986, 1988a-b; EFSA, 2015; ECHA, 2017a</p>

방법	노출농도	주요 영향	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 랫드 (Long Evans)</li> <li>• 시험법: 1세대 생식독성시험</li> <li>• 시험물질 : NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</li> <li>• 노출경로: 경구투여 (음용수)</li> <li>• 동물수: 34마리/군/성별</li> <li>• 노출기간 : 합사 및 교배 이전 암컷만 11주동안 노출, 이후 연속적인 2번의 임신기간(G1, G2) 및 수유기간(L1, L2) 동안 지속적으로 노출</li> </ul>	<p>0, 10, 50, 250 ppm NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</p> <p>평균 추정용량: 0, 1.33, 6.80, 31.63 mg Ni/kg bw/day</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 생식능에 관한 유의한 변화는 발견되지 않음</li> <li>• 체중 및 체중 변화: G1 50 ppm, 250 ppm 에서 임신기간 동안의 체중증가량이 감소함 (50 ppm: 36.9 %, 250 ppm: 37.7 %)</li> <li>• 고농도 노출군에서 프로락틴 양 감소</li> <li>• 한 배에서 출생 직후 사망하거나 혹은 사망한 채로 태어나는 새끼 수가 농도의존적으로 증가하였음 (경향분석: G1, <math>P &lt; 0.001, 0.04</math>; G2, <math>P &lt; 0.03, 0.02</math>)</li> <li>• 고농도 노출군에 해당하는 첫 번째와 두 번째 교배 모두에서 사망한 새끼의 수 및 확률이 유의하게 증가하였음</li> <li>• 첫 세대에서는 새끼의 사망률 변화가 없었으나, 두 번째 세대에서는 한 배에서 출생 후 1일에 사망한 개체 수가 모든 농도에서 통계적으로 유의하게 증가하였음</li> <li>• 두 번째 세대의 10 ppm 처리군에서는 한 배당 사망한 새끼 수가 경계선상 유의성(borderline significant, <math>p &lt; 0.06</math>)을 나타내었음.</li> <li>• 두 세대 간의 결과가 일관적이지 않으므로 명확한 NOAEL 값이나 LOAEL 값을 도출하기에는 어려우나, 새끼 사망 개체에 대한 세 번의 측정이 통계적으로 유의하거나 경계선상의 유의성을 나타내므로 모호하거나(equivocal) LOAEL 값을 1.33 mg Ni/kg bw/day로 언급</li> </ul>	<p>LOAEL(발달독성) = 1.33 mg Ni/kg bw/day</p>	<p>Smith et al., 1993 EC, 2008</p>

## 7. 신경독성

### 인체

현재까지 인체에 대한 숄팜산니켈의 신경독성자료는 확인되지 않았다.

### 동물

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 신경독성자료는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물에 관한 연구가 존재한다.

He et al. (2013)은 마우스에 염화니켈 수화물 0, 5, 50 mg Ni/kg bw을 경구투여하고 1, 3, 12, 24, 48시간 후 모리스 수중미로로 공간인지능력을 측정하고 오픈필드시험으로 운동활성을 측정하였다. 또한 뇌(좌반구) 및 대뇌피질(우반구)에서의 니켈 함량을 측정하였다. 고농도 투여 1, 3, 12시간 후 공간인지능력이 영향을 받아 탈출까지 소요되는 시간(escape latency)이 유의하게 증가하였다. 운동활성 평가 시에도 고농도 투여군에서 총 이동거리가 낮았으며 특히 투여 1, 3, 12시간 후에는 유의하게 감소하였다. 저농도 투여군에서도 총 이동 거리가 감소하였으나 유의하지 않았다. 뇌 및 대뇌피질 내의 니켈 함량은 고농도 투여 3, 24시간 후 유의하게 증가하였다. 투여 24시간 후 니켈의 2/3이 제거되었다. 저농도 투여군의 뇌 및 대뇌피질의 니켈 함량은 대조군보다 약간 높았으나 유의하지 않았다.

랫드에 염화니켈 6수화물 0, 10, 20 mg NiCl<sub>2</sub>/kg bw(0, 4.5, 9.1 mg Ni/kg bw)을 위관삽입으로 4주간 투여하였다. 해마, 선조체, 피질의 뉴런에서 초미세구조가 변화하였으며 뉴런 내 미토콘드리아 구조도 변화하였다. 고농도 처리군에서 해마 내 핵, 세포막, 미토콘드리아, 골지체의 심한 변화가 관찰되었고, 소포체의 변화가 나타났으나, 저농도 처리군에서는 변화가 나타나지 않았다. 선조체에서는 핵의 변화가 모든 농도에서 나타났고, 고농도에서 미토콘드리아의 심한 변화가 나타났다. 피질에서는 고농도 처리군에서 핵이 약간 변화하였고 모든 농도에서 미토콘드리아의 변화가 확인되었다(Ijomone et al., 2018a-b).

0.2%의 황산니켈(91 mg Ni/kg bw/day)에 임신일부터 이유일까지 음용수를 통해 노출된 랫드의 모리스 수중미로 결과에서 공간인지능력 손상이 관찰되었다. 운동 과활성도 관찰되었으며, 행동 저해도 관찰되었다(Kahloula et al., 2014).

## 8. 유전독성(변이원성)

니켈 및 니켈 화합물에 노출된 근로자의 세포에서 DNA 손상 및 염색체 이상을 분석한 결과, 상관성을 판단하기에는 부족하였다(EFSA, 2015)(표 3-9). 그러나 포유류 세포주 및 동물모델을 기반으로 한 유전독성시험에서 가용성 니켈 화합물이 DNA 단일가닥 손상(SSB), DNA 단백질 가교(DPCL) 및 산화적 DNA 손상을 유도할 수 있음이 보고되었다(EFSA, 2015, Danish EPA, 2008).

표 3-9. 니켈 노출 작업자에 대한 유전독성 연구 요약(EFSA, 2015)

자료 유형	시험 물질	시험 정보	결과	비고
유전독성영향 (genotoxic effects)	니켈	근로자의 소변 내 니켈 농도 0.1~2 $\mu$ M/L 볼 점막(buccal mucosa) 에 대한 소핵시험	공기, 소변 또는 혈액에서 소핵빈도와 니켈 농도와는 상관 관계가 관찰되지 않음	Kiilunen et al., 1997
DNA 손상/ 염색분체손상	크롬, 니켈	크롬 및 니켈에 노출된 용접 작업자 림프구에서 DNA SSB 및 SCE 빈도 측정	DNA SSB 및 SCE 빈도 증가되었으나 니켈의 영향으로만 판단할 수 없음	Werfel et al., 1998
금속 노출과 산화 DNA 손상의 관련성을 조사하기 위한 단면 연구	크롬, 카드 뮴, 니켈	1993-1994년 독일에서 824명의 환자 대상으로 수행	니켈농도와 산화 DNA 손상율과의 상관성이 관찰됨 (Fpg-sensitive sites) (OR, 2.15; tertiles 1:3, P<0.05).	Merzenich et al., 2001.
DNA 손상을 모니터링하기 위한 인구조사	크롬 니켈	용접 작업자와 대조군 비교 (i) 혈액 백혈구의 DNA 손상 모니터링 : 코멧 시험 (Comet Assay) 볼 상피세포(buccal epithelial cells)에 대한 소핵시험	작업자=대조군과 비교하여 소핵 세포 유의하게 증가; 직업적 노출로 DNA 평균 tail 길이에 대한 주요 영향은 크롬 및 니켈 노출로 인한 것으로 판단할 수 없음	Danadevi et al., 2004

## 가. 시험관 내(*in vitro*) 시험

니켈 화합물에 노출된 효모에서 유전자 전환에 대한 양성반응이 확인되었으며, 포유류 세포주 기반의 노출 연구에서 니켈이 DNA 단일가닥 손상과 더불어 DNA 합성 억제, DNA 손상 인식 장애 및 DNA 복구 기전의 억제를 유발할 수 있음이 보고되었다(NiPERA, 1996).

Chakrabarti et al. (2001)은 아황화니켈에 의한 DNA 단백질 가교의 형성이 활성산소에 의해 야기됨을 보여주었다. M'Bemba-Meka et al. (2005)의 연구에서도 활성산소 제거제 또는 GSH 전구체를 인체 혈액 림프구에 전처리하였을 때 염색체 및 핵 염색질 모두에서 니켈에 의해 유도된 DNA 단일가닥 손상이 현저하게 감소하는 것이 확인되었으며, 이는 니켈 노출이 세포에 산화적 DNA 손상을 유발함을 나타낸다.

Schwerdtle and Hartwig (2006)는 인체 폐 세포주 기반의 연구를 통해, 미립자 형태의 니켈 화합물이 세포 수준보다 생체 내에서 훨씬 더 길게 머무름에 따라 지속적으로 발생하는 DNA 손상 복구 기전을 억제하고, 이로써 더 높은 발암성에 기여할 수 있음을 제안하였다.

니켈 화합물은 *S. typhimurium* 및 *E. coli*를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 음성 결과를 나타내었으나, 배양된 포유류 세포 기반의 염색체 이상시험에서는 대부분 약한 양성 결과를 나타내었다(EFSA, 2015; Danish EPA, 2008). 어떤 경우에는 특정 유전자 좌위에서만 돌연변이를 유발하는 것이 확인되었다(Skopek, 1995). 이는 일부 양성 결과가 점 돌연변이보다는 염색체 이상 및 DNA 메틸화와 같은 다른 유전적 사건에 기인할 수 있음을 나타낸다. 그 예로, Chinese 햄스터 폐 섬유모 세포주 (V79)의 GPT 유전자에서 보이는 돌연변이 빈도의 증가(Christie et al., 1992)는 DNA 메틸화의 변화에 기인한 것으로 나타났으며(Klein et al., 1994; Lee et al., 1995) 이 DNA 메틸화는 종양 억제 유전자 (Tumor suppressor gene)의 억제와 관련이 있는 것으로 보인다(Costa and Klein, 1999).

숄팜산니켈의 유전독성에 대한 *in vitro* 연구 결과는 아직 보고된 바 없으나, 포유류 세포주를 기반으로 한 다수의 연구에서 염화니켈과 황산니켈 노출이 염색체 이상, 자매염색체교환, 소핵, 염색체 이수성 및 스핀들 억제 효

과를 유도하는 것으로 확인되었다(EFSA, 2015, Danish EPA 2008).

V79 기반의 염색체 이상 시험에서 320  $\mu$ M의 황산니켈 노출에 의해 유전자 및 염색체 불안정성이 유의한 수준으로 나타나는 것을 확인하였으며 (Ohshima S., 2003), Syrian hamster 배아세포와 인체 림프구 배양 세포에 0, 1.0, 2.5, 5.0  $\mu$ g/ml 의 황산니켈 6수화물을 노출시킨 결과 햄스터 배아세포에서의 자매 염색체 교환 빈도가 용량 의존적으로 증가하는 것이 확인되었다(EC, 2008; Larramendy et al., 1981). *S. typhimurium* 및 *E.coli*를 이용한 박테리아계에서의 변이원성 분석에서는 결과가 음성으로 나타났다(Arlauskas et al., 1985; EC, 2008; EFSA, 2015). 효모 세포를 이용한 점돌연변이 연구에서도 황산니켈 노출이 돌연변이를 유발한다는 근거는 발견되지 않았다.

염화니켈의 경우 *in vitro* 유전독성 시험 결과 DNA 손상을 유발하고 DNA 합성을 저해한다고 보고되었으나(Guillamet et al., 2008; Lou et al., 2013; Morales et al., 1985) 박테리아계에서 염화니켈의 변이원성을 연구한 결과는 음성이었다(Arlauskas et al., 1985)(표 3-10). 이러한 결과는 다른 가용성 니켈 화합물 및 금속이온의 결과와 일치한다(IPCS, 1996; NIPERA, 1996). 또한 염화니켈은 포유동물 세포주에서 약한 변이원성을 나타냈다. 자매염색체교환과 염색체이상 시험법에서 양성을 나타냈으며(IPCS, 1996; Lin et al., 1991; Hartwig and Beyersmann, 1989) 스피들 장애를 유발하는 것이 확인되었다(Swierenga and Basrur, 1968). 염화니켈에 노출된 마우스와 랫드 세포에서 세포 형질전환(cell transformation)이 발생했다는 보고가 있다(Miura et al., 1989; Zhang and Barrett, 1988).



표 3-10. 가용성 니켈 화합물의 *in vitro* 유전독성/변이원성 시험자료 요약

방법	시험물질	시험에 대한 객관적 정보	주요 영향	비고
포유류 세포 돌연변이 분석	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>BHK-21 (유아 햄스터 신장 세포)</li> <li>LOED =500 µg/ml</li> <li>대사활성계 유/무</li> <li>양성대조군: 3-methylcholanthrene, ethyl methanesulphonate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>유전독성 : 양성</li> <li>S9 부제시, 돌연변이 분율이 유의하게 증가</li> <li>마우스 림프종 L5178Y 세포(tk +/- 유전자좌 (locus)) 를 갖는 포유류동물 시험계에서 약한 양성</li> </ul>	McGregor et al., 1988; ECHA, 2018; NiPERA 2008; EC, 2008
포유류 세포 염색체 이상시험	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chinese 햄스터 폐 섬유모세포 (V79)</li> <li>처리농도: 320 µM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>유전독성: 양성</li> </ul>	Ohshima., 2003; ECHA, 2018
자매 염색체 교환 및 염색체 이상시험	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>Syrian hamster 배아세포, 인체 림프구 배양</li> <li>0, 1.0, 2.5, 5.0 µg/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>유전독성: 양성</li> </ul>	Larramendy et al., 1981; EC, 2008
복귀 돌연변이시험	황산니켈, 염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>S. typhimurium</i> strains TA98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538</li> <li><i>E.Coli</i> strain DG 1153</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>시험결과 음성</li> </ul>	Arlauskas et al., 1985; EC, 2008; EFSA. 2015
코멧시험	염화니켈 수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>Human Lymphoblastoid TK6 세포주</li> <li>0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10mM NiCl<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O</li> <li>3 시간 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>최고농도 (10mM)에서 DNA 절단성 손상 발생</li> </ul>	Guillamet et al., 2008
코멧시험	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>Human B lymphoblastoid HMy2.CIR 세포주</li> <li>0.08-0.64 mM</li> <li>24, 48 시간 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>약한 수준의 세포독성 및 DNA 절단성 손상 발생</li> <li>ROS 생성으로 인한 지질과산화 발생</li> </ul>	Lou et al., 2013
DNA 손상 확인	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>U2OS osteosarcoma 세포주</li> <li>100 µM</li> <li>48 시간 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>농도 의존적으로 DNA 이중가닥 손상 수복 기전 이상 발생</li> </ul>	Morales et al., 2016

방법	시험물질	시험에 대한 객관적 정보	주요 영향	비고
염색체 이상시험	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chinese hamster Ovary cells</li> <li>0, 100, 500, 1000 <math>\mu</math>M</li> <li>24 시간 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>유전자 및 염색체 불안정성 발생</li> </ul>	Lin et al., 1991
자매 염색체 교환시험	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chinese 햄스터 폐 섬유모세포 (V79)</li> <li>0, 0.5, 1.5, 2.0 mM</li> <li>5 시간 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA 손상 복구 억제</li> <li>SCE 빈도 증가 (용량 의존적)</li> <li>세포독성을 나타냄.</li> </ul>	Hartwig and Beyersmann, 1989

## 나. 생체 내(*in vivo*) 시험

숄팜산니켈에 대한 생체 내 유전독성시험 자료는 현재까지 확인되지 않았으나, 다른 가용성 니켈화합물에 대한 자료가 존재한다.

가용성 니켈 화합물 노출에 따른 돌연변이 시험은 초파리(*Drosophila melanogaste*)를 이용하여 주로 수행되었으며, *in vitro* 시험 결과와 마찬가지로 약한 양성 반응이 확인되었다(EFSA, 2015; Danish EPA, 2008).

황산니켈, 염화니켈 및 질산니켈에 대한 여러 *in vivo* 연구에서 염색체 이상이 관찰되었다(Chorvatovicová, 1983; Mohanty, 1987; Sharma et al., 1987; Dhir et al., 1991). Mathur et al. (1978)은 3, 6 mg Ni/kg/day 의 황산니켈 6수화물을 7일 혹은 14일 동안 복강투여하여 골수 세포 및 정원세포(spermatogonia)에서의 세포유전학적 변화를 연구하였으나 유의한 수준의 유전독성 지표는 확인되지 않았다. 다만 위 결론을 뒷받침하는 다른 연구들이 현재까지 보고된 바 없으므로, 황산니켈의 유전독성을 판단하기에는 신뢰도가 다소 부족하다.

랫드를 이용한 경구투여 소핵시험(OECD TG 474)에서는 황산니켈 6수화물에 의한 골수 세포에서의 소핵 발생이 음성으로 나타났다(Covance, 2003, Oller and Erexon, 2007). 그러나 NiPERA (2003)의 검토 결과 포유동물의 복강 내 투여 연구(Dhir et al., 1991; Mohanty, 1987; Chorvatovicová, 1983)에서의 가용성 니켈화합물 노출에 따른 염색체 이상 시험 결과와 소핵시험 결과는 대체로 양성이었으며, 마우스 경구투여 시험의 결과(Sharma et al., 1987)는 신뢰도가 낮은 것으로 판단되었다.

알비노 마우스에 염화니켈을 단회 경구 처리하였을 때, 단일/이중 DNA 절단성 손상이 유도되었다(Danadevi et al., 2004). 랫드를 이용하여 최근 진행된 염화니켈의 피하 투여 연구에서는 골수세포의 소핵시험과 코멧시험 결과가 양성으로 나타났다(El-Habit and Abdel Moneim, 2014). 또한 복강 내 투여 연구에서는 코멧 시험 결과 저농도 처리군에서도 DNA 절단성 손상이 확인되었다(Jia and Chen, 2008).

표 3-11. 가용성 니켈 화합물의 *in vivo* 유전독성/변이원성 시험자료 요약

방법	시험물질	시험에 대한 객관적 정보	관찰	비고
흡입 노출 코멧시험 수행	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 랫드(F344)</li> <li>• 흡입노출 (13주)</li> <li>• 0, 0.125, 0.5, 1 mg/m<sup>3</sup> mg/kg bw (0, 0.03, 0.11, 0.22 mg Ni/m<sup>3</sup>)</li> </ul>	0.22 mg Ni/m <sup>3</sup> 에서 DNA 손상 증가	Benson et al., 2002
복강 내 투여 염색체이상시험	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 랫드</li> <li>• 복강투여 (7, 14일)</li> <li>• 3마리/군</li> <li>• 3, 6 mg Ni/kg/day</li> </ul>	골수 세포, 정원세포 염색체 이상 음성	Mathur et al., 1978
경구투여 염색체이상시험	황산니켈 수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 마우스(Lacca)</li> <li>• 경구투여 (4, 8, 12, 16일)</li> <li>• 1마리/군</li> <li>• 28 mg Ni/kg/day</li> </ul>	골수 세포 염색체 이상 양성 (신뢰도 낮음)	Sharma et al., 1987
위관투여 OECD TG 474	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 랫드 (Sprague-Dawley)</li> <li>• 6마리/군</li> <li>• 125, 250, 500 mg/kg/ bw</li> <li>• 노출기간: 3 일</li> </ul>	소핵증가 없음	Covance, 2003
위관투여, OECD TG 474	황산니켈 6수화물	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 수컷 성체 랫드 (Sprague-Dawley). 6마리/군</li> <li>• 125, 250, 500 mg/kg/day</li> <li>• 노출기간: 3 일</li> </ul>	소핵증가 없음	Oller and Erexson, 2007
경구투여, 혈액세포 추출 후 코멧시험 수행	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 수컷 마우스 (알비노)</li> <li>• 5마리/군</li> <li>• 3.4, 6.8, 13.6, 27.2, 54.4, 108.8 NiCl<sub>2</sub> mg/kg bw</li> <li>• 처리 후 24, 48, 72 시간 및 1주, 2주 후 채혈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 노출 후 24, 48, 72 시간에서 DNA 단일가닥 손상이 유의하게 증가</li> </ul>	Danadevi et al., 2002

방법	시험물질	시험에 대한 객관적 정보	관찰	비고
피하주사, 골수세포 추출 후 코멧시험, 소핵시험 수행	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 수컷 마우스</li> <li>• 40, 80, 120 <math>\mu</math>M/kg b.w./injection</li> <li>• 1회/day, 3일 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 소핵 증가</li> <li>• 이수배수체 증가</li> <li>• 염색체 이상 증가</li> <li>• DNA 절단성 손상 증가</li> <li>• 산화스트레스 지표의 용량 의존적 증가</li> <li>• 산화 방지제 GSH 함량 감소</li> </ul>	El-Habit and Abdel Moneim, 2014
복강내 투여, DNA 손상 및 산화적 스트레스 확인	염화니켈	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 동물(C57 마우스)</li> <li>• n=40</li> <li>• 2 또는 20 mg NiCl<sub>2</sub>/kg bw/day</li> <li>• 2주 노출</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 낮은 Ni<sup>2+</sup> 농도에서도 DNA 절단성 손상 증가</li> <li>• 활성산소종 생성</li> </ul>	Jia and Chen, 2008

## 9. 면역독성

### 인체

고용량의 니켈 화합물에 노출되었을 시 접촉성 피부염 등의 감작성이 유발될 수 있다(ATSDR, 2005).

흡입노출 후 면역과 관련된 종말점을 관찰한 연구가 세 가지 확인되었다. Bencko et al. (1983, 1986)은 니켈 작업자의 면역글로블린 수준이 유의하게 다를 수 있음을 확인하였다. Shirakawa et al. (1990)은 중금속 폐질환을 앓는 작업자에서 알레르기 첵포시험 결과 양성반응이 나타남을 확인하였다. 또한 니켈에 감작된 사람들의 경우, 상당히 낮은 농도의 니켈에 경구노출 되었을 시에도 접촉성 피부염이 나타날 수 있었다(Christensen and Möller, 1975; Cronin et al., 1980; Gawkrödger et al., 1986; Veien et al., 1987; Jordan and King, 1979; Sjøvall et al., 1987).

EC (2008)은 니켈 이온( $Ni^{2+}$ ) 이 니켈 노출에 따른 면역 반응과 밀접한 연관성을 갖는다고 보고하였다. 이에 따라, 비록 숄팜산니켈의 면역독성에 관한 직접적인 인체 기반의 연구결과는 아직 밝혀진 바 없으나 숄팜산니켈과 유사한 가용성 니켈 화합물인 황산니켈과 염화니켈의 면역독성 자료로부터 숄팜산니켈의 면역독성에 대한 가능성을 추론할 수 있다.

Lisby et al. (1999a)의 연구에 따르면, 황산니켈에 대한 첵포시험 결과가 음성이고 피부 징후가 없는 피험자에게서 추출된 말초 혈액 단핵세포(Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)에 황산니켈을 노출시킨 결과, 18명 중 16명으로부터 T세포의 증식 및 활성화가 관찰되었다. 1.0 mM를 초과하는 황산니켈 농도에서는 세포에 독성이 있었으며, 0.1~100  $\mu$ M의 농도에서는 18명의 피험자 중 16명에서 용량-의존적인 T 세포 활성화가 확인되었다. 후속연구(Lisby et al., 1999b)에서는 황산니켈이 CD4+ 하위군에 속한 비접촉 및 기억 T세포를 모두 활성화시키는 것이 확인되었다.

Jensen et al. (2004)은 니켈 민감군을 각각 7~10명씩 4개의 그룹으로 나누고 황산니켈 6수화물을 0, 0.3, 1.0 또는 4.0 mg로 경구 투여하였다. 니켈 노출 24시간 후 혈액샘플을 채취하고 PBMC를 분리하여 분석한 결과, 니켈 민감성 개체는 건강한 대조군보다 PBMC 내 림프구의 비율이 상당히 높게 나타났

다.

황산니켈 노출과 천식과의 연관성에 대한 사례가 5건 보고되었다. 모든 연구에서 진단 방법으로는 임상적 사진과 특정한 기관지 흡입 시험을 사용하였다(EC, 2008). 3명의 환자는 단독 후기 천식 반응을 보이며 기관지 흡입 유발 검사에서 반응을 나타냈다. 1명은 초기 천식 반응을 보였으며 한명은 이중 반응을 나타냈다. 5건의 사례 중 3명은 (Malo et al., 1982; McConnell et al., 1973; Block et al., 1982) 피부 시험에서 양성이었고 2명은 음성으로 나타났다(Malo et al., 1985; Novey et al., 1983). 특정 IgE 항체에 대한 방사알레르겐 흡착 시험(Radio allerge sorbent test, RAST)은 한 건에서는 음성이었고 (Malo et al., 1985), 두 건에서는 수행되지 않았다(Block et al., 1982; McConnell et al., 1973). 또한 납땀 흡 내의 니켈로 인한 비염이 나타났으며 코로 황산니켈을 주입한 유도시험에서도 호흡기 민감성이 양성으로 나타났다(Niordson, 1981). 이러한 결과는 니켈이 면역학적 및 비면역학적 메커니즘 모두에 의해 천식을 유발할 수 있음을 나타낸다(Malo et al., 1985).

Bencko et al. (1983, 1986)은 니켈에 직업적으로 노출된 작업자와 노출되지 않은 대조군 사이 혈청 면역글로불린 수준이 유의하게 차이를 확인하였다. Shirakawa et al. (1990)은 코발트로 인한 중금속 연관 천식(hard metal asthma)이 발생한 작업자에서, 황산니켈을 이용한 기관지유발검사 결과 및 인체 혈청 알부민과 결합된 니켈에 대한 특이 항체가 검출된 점을 통해 니켈이 해당 질환에서 면역학적 기전에서 중요한 역할을 할 수 있음을 제시하였다.

## 동물

여러 동물연구를 통해 니켈이 감각반응이 일어나지 않은 개체에서도 면역 반응을 유발한다는 것이 보고되었다. 니켈에 흡입경로로 노출된 개체에서 비특이적 면역과 체액·세포 매개 면역의 변화가 발생하였다(Adkins et al., 1979; Haley et al., 1990; Johansson et al., 1980; Graham et al., 1978; Morimoto et al., 1995; Spiegelberg et al., 1984). 니켈에 경구노출 되었을 때에도 자연살해세포와 체액·세포매개 면역이 변화하였다(Ilbäck et al., 1994;

Dieter et al., 1988).

현재까지 동물에 대한 숄팜산니켈의 면역독성 자료는 확인되지 않았으나, 가용성 니켈 화합물(황산니켈, 염화니켈) 노출에 의한 면역계 영향을 보고한 연구가 있다. Haley et al. (1990)은 마우스에 황산니켈, 아황화니켈, 산화니켈을 노출시키면 다양한 면역학적 영향을 초래한다는 것을 확인하였다. 마우스를 아황화니켈, 산화니켈, 황산니켈에 13주 동안 노출시킨 결과 비장의 항체형성 세포 반응이 감소한 반면, 폐 관련 림프절에서의 항체형성세포 반응은 지속적으로 증가하였다.

Obone et al. (1999)는 황산니켈을 13주간 경구노출시킨 후 랫드에서 생체 축적 및 독성을 평가하였다. 황산니켈 0.05 %에 노출된 후 T-세포, CD4+ 및 CD8+의 절대 수가 현저히 증가하였다. CD8+가 유의미하게 증가하였고 모든 용량에서 CD4/CD8의 비가 감소하였다. 실험 결과, 면역독성의 LOAEL 은 약 7.0 mg/kg/day로 나타났다(US EPA, 1988).

염화니켈의 경우, 면역계 기능을 억제 시킨다는 몇 가지 노출 연구가 보고되었다(ESFA, 2015). 염화니켈을 근육 내 주사를 통해 랫드에 노출시킨 결과, 비장 림프구에서 분열인자(mitogen) 반응성이 확인되지 않았으나 10, 15, 20 mg/kg 농도에서 자연살해(natural killer, NK)세포 활성이 일시적으로 억제 되는 것이 확인되었다(Smialowicz et al., 1987). 이러한 NK세포의 활성 억제 반응은 랫드와 게덕이원숭이의 비장 세포에 대한 염화니켈 노출 연구에서도 확인되었다(D' Antò et al., 2009, Condevaux et al., 2001). Harkin et al. (2003)은 염화니켈을 0, 0.12, 0.36, 1.1 또는 3.3 mg/kg bw로 섭식 노출시킨 결과, 용량 및 노출 시간에 의존적으로 T-림프구 증식 및 Th-1(인터페론- $\gamma$ ) 및 Th-2(IL-10) 사이토카인 생성이 억제되는 것을 확인하였다. 또한, 전염증성 사이토카인 TNF- $\alpha$ 의 생성을 억제하고 지질다당류(LPS) 자극성 실험에서 항염증성 사이토카인 IL-10의 생성을 증가시키는 것으로 나타났다. 이러한 염화니켈의 면역억제 영향은 다른 수용성 니켈인 황산니켈이나 타 니켈 화합물이 다양한 면역학적 감각반응을 유발한다는 동물모델 연구 내용과는 상이한 결과이다.



## 10. 발암성

### 인체

캐나다(Ontario), 핀란드(Harjavalta), 노르웨이(Kristiansand) 및 영국(Wales, Clydach)의 니켈 제련소 및 정련 공장 작업자를 대상으로 진행된 코호트 연구로부터 니켈의 직업적 노출과 발암성과의 상관관계가 보고됨에 따라 니켈과 니켈 화합물은 IARC Group 1으로 분류되어 있다(IARC, 1990; EC, 2008). 스테인리스 용접 작업자를 대상으로 한 코호트 연구도 진행되었으나 크롬(VI) 및 기타 화합물에도 노출되어 니켈 화합물에 한정된 구체적인 위해도를 판정하기에는 한계점을 가진다(IARC 2012).

노르웨이 Kristiansand에 위치한 니켈 정련소 작업자를 대상으로 진행된 일련의 코호트 연구로부터 니켈 화합물 노출과 폐암 발생 간의 상관성이 보고되었다. 로스팅, 제련 및 일부 다른 부서에서는 가용성 니켈인 황산니켈에 주로 노출되었으며, 니켈 전기분해 부서 및 이와 연관된 부서에서는 염화니켈에 노출되었다. 다른 니켈 화합물의 노출 수준에 의한 역학적 분석을 위해 노출 매트릭스를 구축한 결과, 니켈 화합물 중 가용성 니켈(황산염/염화물)은 전해 및 전해질 정련 작업에서 니켈 노출(중량 기준)의 80~85% 이상을 차지하는 반면 산화니켈은 제련 및 로스팅 작업에서 주로 노출되는 것으로 확인되었다(Grimsrud et al., 2000).

Andersen et al. (1996)은 Kristiansand의 작업자를 대상으로 산화니켈 노출에 대하여 보정한 후에도 가용성 니켈에 대한 노출이 증가함에 따라 폐암 위험도가 증가했다고 보고하였다. 노출군 총 위험도는 전국 위험도의 3.2배였으며, 니켈에 노출되지 않으리라고 예상되는 정련 공장 작업자의 경우에는 위험도가 1.8배로 확인되었다. 또한 니켈 노출과 흡연의 상호 작용이 개별 반응보다 더 큰 반응을 일으킨다는 제안도 있었다.

Grimsrud et al. (2002)은 위의 결과를 이용하여 노출 추정치를 보정하고, 암 추적 대상을 확대하여 후속 연구를 진행하였다. 가용성 니켈, 황화니켈, 산화니켈, 금속 니켈의 폐암 위험도에 대한 역할을 분석한 결과, 가용성 니켈에서만 흡연에 대해 보정 시 노출 5 분위수 증가에 대해 통계적으로 유의한 위험도 변화가 관찰되었다. Kristiansan 코호트에서 모든 니켈 화합물의

관련 영향을 결합한 위해도 추정치는 없었다.

후속 연구 결과 연령과 흡연에 대해 보정했을 때 폐암 위해도와 가용성 니켈 노출량의 용량-반응 결과가 나타났다(Grimsrud et al., 2003). 다른 니켈 종의 노출 공선성(collinearity)으로 인해 가용성 및 산화성 니켈의 노출 수준을 모델에 동시에 포함시킬 수 없었지만, 산화성 니켈에 대해서도 용량-반응 관계가 확인되었다. 이후 연구에서 Grimsrud et al. (2005)은 비소, 석면, 황산 미스트, 코발트 등 정련소 내에서 다른 발암물질에 노출되는 것과 정련소 외부 작업 중에 발암성 노출 추정치를 보정한 후에도 가용성 니켈 노출로 인한 폐암의 위해도 증가가 지속됨을 보고하였다.

Goodman et al. (2011)의 연구에서 요약했듯이, ICNCM (1990)의 연구 또는 Grimsrud et al. (2000)의 연구에서의 노출 추정치에 따라서 Kristiansand에서의 폐암 위해도는 전해 작업과 강한 상관관계를 나타냈다(SMR 3.9; 95 % CI 2.6-5.5 (ICN CM, 1990), SMR 5.1; 95 % CI 3.2-7.7 (Grimsrud et al., 2000)).

영국의 니켈 정련소에서 여러 니켈 화합물에 대하여 폐암위해도를 연구한 결과에서도 가용성 니켈과 금속성 니켈이 모두 위해도 증가에 기여한다는 것이 나타났다(Easton et al., 1992). 또한 핀란드에서 수행된 연구에서도 니켈 정련 근무자에서 폐암 위해도가 증가한다는 것이 나타났다(Anttila et al., 1998).

결론적으로, 역학연구에서 가용성 니켈 화합물의 용량 의존적인 폐암 발생 가능성이 확인되었으며, Kristiansand 코호트 연구에서는 니켈 노출에 따른 폐암 분석에서 흡연 보정과 함께 다른 니켈 종의 역할을 평가할 수 있었다.

비강암은 드물게 발생하므로 비강암에 대한 연구에서는 보통 니켈 종류나 누적 노출에 따른 세부적인 분석을 진행할 만큼의 사례가 충분하지 않았다.

Andersen et al. (1996)은 가용성 니켈과 산화니켈에 대한 누적 노출과 비강암 위해도 사이의 용량-반응 관계를 보고하였다. 가용성 니켈 화합물에 대한 누적 노출 그룹에서 위해도가 가장 높았다(표준화발생비(SIR) 81.7; 95 % CI 45~135). 산화니켈에 가장 많이 노출된 작업자의 SIR은 36.6(95 % CI 19.5~62.5)이었다.

Anttila et al. (1998)은 주로 가용성 니켈 염에 노출된 핀란드 Harjavalta 정련공장 작업자들 사이에서 비강암의 위해도가 증가한 것을 발견했다. 최

초 노출 후 20년 이상 노출된 사례 2건에 대해 SIR 값은 67.1(95 % CI 8.12~242)이었다. 같은 코호트에 대한 가장 최근의 추적 연구에서(Pavela et al., 2017), 비강암의 위해성은 노출된 모든 작업자가 고려될 때 Anttila 등의 추적 연구 결과와 유사했다. 869명의 스웨덴 Ni-Cd 배터리 공장 작업자의 코호트 연구에서도 0.36의 예측치에 비해 3개의 비강암 사례가 관찰되었다(SIR = 8.32; 95 % CI 1.72 - 24.3)(Järup et al., 1998).

영국 South Wales의 Clydach에 있는 니켈 정련공장 작업자를 대상으로 진행된 코호트 연구에서도 비강암 위험이 증가한 것으로 보고되었다(Easton et al., 1992; Sorahan and Williams 2005; Grimsrud and Peto 2006). Easton et al. (1992)은 1935년 이전에 고용된 남성의 사망률과 노출 자료를 최초 노출 시 연령에 맞춰 통계모델을 보정하였고 그 결과 가용성 니켈의 노출이 비강암의 위해도에 대한 유일한 중요한 인자라는 것을 확인하였다. Grimsrud and Peto (2006)에 따르면 초기 20년 동안(1902년~1919년) 근무한 작업자의 폐암 사망률이 일반인에 비해 약 6 배, 비강 암 사망률이 376 배 높게 나타났다. 또한 공정 변경으로 인해 노출량이 감소된 1930년 또는 1953년 이후에도 고용된 작업자들의 폐암 사망률은 1.4 배, 비강암 사망률은 약 10 배 높은 것으로 관찰되었다.

비강암의 위해성은 INCO Ontario 니켈 정유공장의 여러 시설에서도 조사되었다(ICNCM, 1990). 산화 및 황화 니켈에 주로 노출되는 Copper Cliff 지역의 소결 설비 및 Port Colborne 지역의 침출, 소성 및 소결 설비에서 위해도가 증가한 반면, 가용성 및 불용성 니켈에의 노출이 낮은 Coniston의 소결 설비 및 Port Colborne의 전기분해 부서에서는 비강암 사례가 없었다. Seilkop et al. (2016)의 최신 후속 연구에서도 Copper Cliff 지역의 소결 설비 및 Port Colborne 지역의 침출, 소성 및 소결 설비의 위해성이 증가함을 확인했으나 Conister 소결 설비에서는 사례나 사망이 관찰되지 않았다. 1960년 이후에 Port Colborne의 전기분해 부서에서 근무한 작업자에서 비강암 사례 또한 없었다.

2000년 말까지의 후속 연구 결과. 소결 작업에 종사한 경험이 있는 작업자에서 폐암 사망률이 통계적으로 유의하게 증가하였다(Seilkop et al., 2016). ICNCM (1990) 보고서에서 언급된 폐암의 위해도 추정치(SMR)는 해당 연구결

과 보다 약간 낮은 것으로 다음과 같이 확인되었다; Copper Cliff(2.1:3.1), Port Colborne(1.8:2.4), Coniston(2.3:2.9). 비강 암 사망률에 대해서도 Copper Cliff(30:36), Port Colborne(62:78)로, ICNCM(1990)의 결과가 상대적으로 낮은 비율을 나타내었다.

소결작업 이력이 없는 Port Colborne 전기분해 부서 직원을 대상으로 조사한 결과, 폐암 사망률은 약간 증가했으나 통계적 유의성은 나타나지 않았다(SMR 1.23; 95 % CI 0.95~1.56). 이는 소결 작업에 종사한 적이 없는 모든 온타리오 코호트 작업자에게도 적용되었다(SMR 1.11:95 % CI 1.0~1.17).

전체적으로 가용성 및 불용성 니켈 중의 비강 발암 효과에 대한 역학적 증거가 있으나 금속성 니켈에 대한 발암성의 증거는 설득력이 없다. 고위해성 코호트 연구에서도 비강암은 폐암보다 훨씬 덜 일반적이다. 비강암의 낮은 발생 사례로 인해 정량적 용량-반응 평가는 적합하지 않았다(ECHA, 2018).

폐 또는 비강 이외 협 측강(ICNCM, 1990), 위(Anttila et al., 1998, Pang et al., 1996), 결장(Arena et al., 1998) 등의 부위에서도 암에 대한 위험이 클 수 있다는 일부 보고가 있으나, 니켈 화합물 노출에 관한 역학 연구들에서는 데이터의 일관성이 확인되지 않고 있다(IARC 2012). IARC 평가 이후 온타리오 니켈 정련 코호트(Seilkop et al., 2016)에 대하여 후두암으로 인한 사망률 증가가 없다는 초기 관찰을 업데이트하여 발표하였다.

## 동물

숄팜산니켈의 발암성에 대해 동물모델을 활용한 신뢰도 있는 경구, 경피, 흡입노출 연구는 아직 보고된 바 없다. 그러나 염화니켈과 함께 가용성 니켈로 분류되는 황산니켈에 대한 연구 결과를 바탕으로 숄팜산니켈의 발암성 정보를 보완하고자 하였다.

불용성 니켈(산화니켈, 아황화니켈)과 가용성 니켈(황산니켈), 니켈금속 분말을 설치류에 흡입노출 시킨 결과, 황산니켈, 아황화니켈 또는 산화니켈에 만성적으로 노출된 랫드와 마우스에서 폐 염증이 발생했다(NTP 1996a-c; Oller et al., 2008; Ottolenghi et al., 1975; ECHA, 2017a). 니켈 화합물 중 가장 가용성이 높은 황산니켈의 경우 최대 허용용량(maximum tolerated dose, MTD)

인 0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>(NTP, 1996c)을 포함하여 3가지 노출농도 모두 종양을 유도하지 않았으나, 아황화니켈은 동일한 노출 수준에서도 종양을 유도하였다. 이는 황산니켈이 랫드 및 마우스에서 발암성을 갖지 않거나, 폐 종양에 대한 역치를 가지며 최대 허용용량 수준에서 표적 부위로 종양 발생에 필요한 역치를 초과하는 양의 니켈을 전달할 수 없음을 나타낸다. 다만 황산니켈은 0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>(최대 허용용량)에서 폐 및 코에 명확한 염증 효과를 나타냈으며, 고용량에서의 현저한 염증반응에 기초하여 NOAEC은 0.03 mg Ni/m<sup>3</sup>로 확인되었다(NTP, 1996c).

랫드에서 황산니켈 6수화물의 경구노출에 따른 암 발생 연구를 진행한 결과, 수컷 꼬리의 종양이 통계적으로 유의하게 증가하였으나 노출-반응 관계가 확인되지 않았으며 2년간 최대 11 mg Ni/kg bw/day 에 노출된 그룹에서도 종양의 발생이 확인되지 않았다(Heim et al., 2007)(표 3-12).

ECHA (2017a)는 역학연구 결과로부터 황산니켈과 같은 가용성 니켈 노출과 폐암·비강암 위험 증가 사이의 연관성이 확인되었다고는 하나, 동물모델에서의 결과가 대부분 음성인 이유는 가용성 니켈의 발암성이 역치를 갖기 때문이라고 해석하였다. 가용성 니켈의 높은 폐 독성과 빠른 점액성 클리어런스로 인하여, 세포에 도달하는 니켈 이온이 양이 표적기관의 종양을 유도하기에는 충분치 않다는 것이다. 또한 역학연구의 노출 집단은 대부분 가용성 니켈과 불용성 니켈이 혼합된 환경에서 노출된 만큼, 두 물질의 위험성에 모두 노출되었을 가능성이 높음을 고려해야 한다고 제안하였다.

### 발암성 기전

니켈 화합물의 발암성에 대한 다양한 분자적 기전이 여러 동물모델 및 세포 모델 연구를 통해 제안되었다. 니켈의 발암성은 유전적 요인 및 직접적(형태변화 등)·간접적(산소라디칼 발생 등) 후성적 요인의 결과일 수 있다. 특정 니켈 화합물은 세포 증식을 촉진하여, 복구 가능한 DNA 손상을 복구 불가능한 돌연변이로 전환 시킨다(ECHA, 2017a).

니켈 화합물의 세포 독성에 의해 유발되는 염증반응이 산화적 DNA 손상 및 재생 과정을 통해 종양 형성을 촉진할 수도 있다(AGS, 2017). Efremenko et al.

(2014)은 아황화니켈에 흡입노출된 랫드에서 폐 조직 특이적 유전자 발현을 분석하고 폐의 염증 영향 확인하기 위해 BALF 분석과 조직병리학 소견을 진행하였다. 연구 결과 니켈 노출에 의해 염증 및 증식성 신호 등 독성에 대한 반응과 관련된 경로가 영향을 받는다는 것이 나타났다. 아황화니켈 4주 노출 후 2개의 최고 용량 외에는 DNA 손상과 관련된 경로가 유도되지 않았다. 이러한 결과는 만성 독성, 염증, 증식으로 유도된 잘못된 복제로 인한 간접적인 유전독성 작용 기전을 뒷받침한다. 벤치마크 용량분석에 따라 4주 노출 후의 가장 낮은 BMD는 0.04 mg Ni/m<sup>3</sup>(흡입 가능한 부분)로 확인되었다.

Efremenko et al. (2017)은 황산니켈 6수화물과 아황화니켈의 독성 유전학적 반응을 비교하였다. 황산니켈에 대한 세포 반응은 아황화니켈에 대해 보고된 것과 매우 유사하였으나, 세포 내로 들어가는 과정에서 아황화니켈 입자는 서서히 용해되는 반면, 황산니켈은 이온으로서 비교적 빠른 속도로 침투하였다. 흡입 노출 4주 후, 가장 낮은 BMD (0.05 mg Ni/m<sup>3</sup>)에서 면역반응이 나타났다. 노출 농도 별 유전자 발현 수준을 비교한 결과, 아황화니켈의 노출 농도가 높아질수록 면역계 신호전달을 활성화시키는 유전자의 발현 수준이 높아졌다. 저자는 니켈 화합물에 의한 종양 형성은 독성이 발생하지 않는 농도에서 니켈 이온이 주요 표적세포에 충분한 수준으로 도달하는지 여부에 의존한다고 결론지었다. 이 연구에서 황산니켈 및 아황화니켈의 반복노출에 대한 NOTEL(No Observed Transcriptional Effect Level)은 0.03 mg Ni/m<sup>3</sup>(흡입 가능한 부분)이었다.

최근의 논문에서 Scanlon et al. (2017)은 “다른 많은 환경 발암물질과 달리 니켈은 DNA 돌연변이 유발을 직접적으로 유도하지 않으며, 니켈 관련 발암 기전의 메커니즘은 불완전하게 이해되고 있다. 니켈 노출은 신호 경로 활성화, 전사 변화 및 후생 유전학적 리모델링으로 이어지고, 저산소증에 의해 영향을 받는 과정 자체가 직접적인 DNA 손상을 일으키지 않고 종양 성장을 촉진한다. 저산소증은 고정확도(high-fidelity) DNA 복구를 저해하여 종양 유도에 기여할 수 있다.” 라고 언급하였다.

표 3-12. 가용성 니켈 화합물의 동물 대상 발암성 평가 자료 요약

방법	시험종	노출 농도	주요 영향	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험물질 : <math>\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}</math></li> <li>노출경로 : 경구(gavage)</li> <li>시험법: OECD TG 451, EPA OPPTS 870.4200</li> <li>동물수: 60마리/군/성별</li> <li>노출기간: 104주, 6시간/일, 5일/주</li> </ul>	랫드 (Fischer 344, 암/수)	2.2, 6.7, 11 mg Ni/kg bw/day  (10, 30, 50 mg $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /kg/day)	<p>1) 사망 0 mg/kg/day : 수컷 36/60, 암컷 14/60 10 mg/kg/day : 수컷 29/60, 암컷 20/60 30 mg/kg/day : 수컷 30/60, 암컷 26/60 50 mg/kg/day : 수컷 34/60, 암컷 27/60</p> <p>2) 체중 체중은 용량-의존적으로 감소, 2개의 가장 높은 암, 수 노출군에서 유의하게 감소 실험 103주때 대조군과 비교하여 수컷 30 mg/kg/day 및 암, 수컷 50 mg/kg/day군에서 통계적으로 유의한 수준으로 체중증가량(weight gain) 감소</p> <p>3) 혈액학 수컷과 암컷에서 약간의 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었으나 백혈병 같은 과형성을 암시하는 것은 아니며 독성학적으로 유의하게 나타나지 않음</p> <p>4) 육안병리학/조직병리학 대조군과 황산니켈 처리군 차이는 유사함 신생물 또는 미신생물의 현미경 소견은 실험노출과 관련없는 것으로 판단 중앙 자료분석 결과, 10 mg/kg/day의 농도에서 각직각막중(꼬리)에 통계적으로 유의한 증가가</p>	NOAEL 2.2 mg Ni/kg bw/day; 유의한 체중 감소  LOAEL 6.7 mg Ni/kg bw/day; 유의한 체중 감소	Heim et al.,2007 ECHA, 2018 NiPERA, 2008

방법	시험종	노출 농도	주요 영향	독성값	비고
			<p>나타났으나 용량-반응관계가 없음</p> <p>5) 혈액학, 생화학 및 소변검사 시 대조군과 시험군의 유의한 영향은 관찰되지 않음</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험물질: NiSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O</li> <li>노출경로: 흡입(에어로졸)</li> <li>시험법: OECD TG 453</li> <li>동물수: 60마리/군/성별</li> <li>노출기간: 104주, 6시간/일, 5일/주</li> </ul>	<p>랫드 (Fischer 344, 암/수)</p> <p>마우스 (B6C3F1, 암/수)</p>	<p>[랫드] 0, 0.027, 0.056, 0.11, 0.22, 0.44 mg Ni/m<sup>3</sup></p> <p>(0, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2 mg NiSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O /m<sup>3</sup>)</p> <p>[마우스] 0, 0.25, 0.5, 1 mg/m<sup>3</sup> (0, 0.056, 0.11, 0.22 mg Ni/m<sup>3</sup>와 동등, 설장농도)</p>	<p>[랫드] 1) 사망 및 체중 대조군과 유사함</p> <p>2) 장기무게 15개월째, 고농도에 노출된 마우스의 폐 무게는 대조군에 비해 30-37% 더 높았으며, 랫드의 폐 무게는 대조군에 비해 33-41% 더 높았음</p> <p>3) 육안병리학/조직병리학 비종양성 호흡기 병변으로 염증 및 폐의 섬유화, 폐 관련 림프질의 림프액 과형성증 및 후각 상피의 위축 증상을 유발함 황산니켈에 노출된 랫드나 마우스에서 폐 종양은 증가하지 않음</p> <p>[마우스] 1) 만성적 염증 2) 간질 침윤(Interstitial infiltrate) 3) 대식세포 과다형성 4) 림프절, 기관지 증식(Lymph node, bronchial hyperplasia) 5) 후각 상피의 위축</p>	<p>[랫드] NOAEC 0.027 mg Ni/m<sup>3</sup>(암/수) LOAEC 0.056 mg Ni/m<sup>3</sup>(암/수)</p> <p>[마우스] NOAEC 0.056 mg Ni/m<sup>3</sup>(대식세포과다형성) 0.22 mg Ni/m<sup>3</sup>(염증, 섬유증 및 위축) LOAEC 0.11 mg Ni/m<sup>3</sup>(대식세포과다형성) 0.44 mg Ni/m<sup>3</sup>(염증, 섬유증 및 위축)</p>	<p>Dunnick et al., 1995 NTP, 1996c ECHA, 2018 NiPERA, 2008 EC, 2008 SCOEL, 2011</p>



## 11. 역학연구

문헌을 통해 보고된 바에 따르면, 니켈의 독성 영향에 관한 역학연구는 대부분 니켈의 흡입노출에 따른 발암성이나 경구 및 경피 노출에 의한 민감성 반응을 다루고 있다. 작업환경에서의 니켈 노출 수준이 이전보다 감소하였으나, 니켈에 직업적으로 노출된 모집단의 건강 영향을 지속적으로 모니터링하는 것은 저농도 노출 환경에서 더 감지하기 힘든 독성 영향이 발생하는지 여부를 판단하는 데 유용할 것으로 사료된다(ATSDR, 2005).

현재까지 숄팜산니켈 노출에 대한 역학 연구자료는 보고된 바 없고, 니켈 및 일부 가용성 니켈 화합물에 대한 코호트연구 결과로부터 그 영향을 추론할 수 있다. 니켈 경구 노출 시 발생하는 비발암성 건강 영향에는 위장, 혈액학, 신경계 및 면역계에 대한 영향 등이 있다. 급성 노출 후 가장 많이 보고된 영향은 위장관 및 신경계 증상이다(EFSA, 2015). 니켈에 대한 경구노출이 과민성을 유발하는 것으로 알려져있지 않으나, 경구 흡수 시 니켈에 민감한 개인의 피부에서 일회성 발적 반응이 유발될 수 있다(EFSA, 2020).

2세 여아가 15 g의 황산니켈을 섭취 후 심정지로 사망한 사례가 보고되었다(ATSDR, 2005; Daldrup et al., 1983). 니켈을 분무하는 작업자가 성인 호흡곤란 증후군(ARDS)으로 사망한 사례도 있다(Rendall et al., 1994).

혈액 투석 환자가 물 가열 탱크에서 침출된 니켈에 노출되었다. 약 3 mg Ni/L의 혈장 니켈 농도에서 메스꺼움, 구토, 허약, 두통 및 두근거림이 관찰되었으며 투석 중단 시 증상이 사라졌다(Webster et al., 1980; EC, 2008).

일부 연구는 니켈에 경구 노출된 여성에게 니켈로 인한 피부염의 악화가 나타났다고 보고하였다(ATSDR, 2005).

실수로 황산니켈과 염화니켈(1.63 g Ni/L)로 오염된 물을 마신 근로자와 대조군 간의 체내 니켈 농도를 비교한 연구가 존재한다(Sunderman et al., 1988a; TERA 1999; ATSDR, 2005). 노출 후 하루에 혈청 니켈 농도는 평균 0.286 mg Ni/L로 대조군 작업자의 0.004 mg Ni/L와 비교하여 높게 나타났다. 니켈의 평균 혈청 반감기는 60시간이었으며, 노출된 근로자의 소변 내 니켈 농도는 대조군의 0.050 mg Ni/L과 비교하여 평균 5.8 mg Ni/L로 높게 관찰되었다.

니켈 또는 그 화합물에 의한 피부 자극성과 피부 장벽 손상이 잘 알려져 있다. Kalimo and Lammintausta (1984)는 첩포시험을 이용하여 인체에서의 염화니켈 수용액(2.5%, 5%)과 황산니켈 수용액(5%)의 피부 자극성을 연구하였으며, 폐색 노출 시 염화니켈은 48시간, 황산니켈은 24시간 혹은 48시간 노출 시 피부 자극을 유발하였다(EC, 2008).

Frosch and Kligman (1976)은 황산니켈을 이용한 피부 자극에 대한 연구에서 황산니켈 0.13%가 자극점수 1로 나타나 최소 자극제(marginal irritant)이며, 1%에서는 자극 점수 4로 심한 자극이 나타났다고 보고했다.

니켈은 피부 과민성 물질로 잘 알려진 물질이며 니켈에 노출된 사람에게 일반적으로 알레르기성 접촉 피부염이 발생한다고 보고되었다. 작업자와 일반인 모두에서 니켈에 대한 알레르기성 피부 반응(피부염)이 보고되었다. 알레르기성 접촉 피부염(IV형 과민증)은 니켈에 노출된 사람에게서 가장 흔하게 나타나는 피부 영향이다(Hostynek, 2006).

황산니켈은 직업성 천식을 유발하는 것으로 확인되었다(Baur and Bakehe, 2014). 다만, 노출된 근로자들 사이에서 니켈에 의한 천식의 발생은 접촉성 피부염에 비해 드물게 나타났다(Fernández-Nieto et al., 2006b). 덴마크 EPA 보고서 (2008), IARC (1990) 및 WHO (2000)의 공기질 지침에서도 니켈의 면역학적 영향은 전적으로  $Ni^{2+}$  이온에 의한 것으로 고려한다고 보고하고 있으며 니켈 화합물은 천식, 기관지염, 진폐증을 유발한다고 명시되어 있다.

일반적으로 니켈 분진 및 에어로졸에 대한 만성 흡입 노출은 천식, 기관지염, 비염, 부비동염 및 진폐증과 같은 호흡기 질환에 기여하며(USAF 1990), 니켈 및 니켈 화합물에 대한 만성 노출은 발암성 반응과 관련이 있다고 알려져 있다(ECHA, 2017a).

EC (2008)에서 인용된 인체 자료에서는 니켈 화합물의 생식독성에 대한 2건의 제한된 근거를 제공하고 있다. Chashschin et al. (1994)의 연구에서 니켈 정련근로자의 신생아에 기형 발생률 증가하는 것으로 보고되었으나 많은 방법론적 문제가 지적되었다(Odland et al., 1999; EC 2008). Vaktskjold et al. (2006)의 후속 연구에서는 생식기 기형에 대한 부정적인 영향이 나타나지 않았으나 고농도 노출 군의 사례가 거의 없어 해석에 주의가 필요하다.

니켈 황화물 광석 제련 및 니켈 정련 공정에 노출된 작업자에서 폐암 및 비강 암 위해도가 증가하는 것이 여러 역학연구에서 확인되었다(ECHA, 2018). 코호트 연구는 주로 캐나다(Ontario), 핀란드(Harjavalta), 노르웨이(Kristiansand) 및 영국(Wales, Clydach)의 니켈 제련소 및 정련 공장 근로자를 대상으로 진행되었다.

## 2절. 노출량-반응 평가

### 1. 독성참고치

유럽연합은 2017년 산화니켈 및 황산니켈의 최종 Risk Management of Optional Analysis (RMOA)를 업데이트하여 발표하였다. 이 보고서에서는 불용성 및 가용성 니켈 화합물 중 대표적으로 산화니켈과 황산니켈에 대한 RMOA를 수행하였으며 이 자료를 기초로 모든 니켈 화합물에 적용하여 평가할 수 있다는 결론을 도출하였다(RMOA, 2016; ECHA, 2018).

니켈 화합물의 무영향수준 도출을 위해 활용한 자료는 대부분 산화니켈 또는 황산니켈을 이용한 유해성 결정 및 용량반응 평가 자료를 기초로 하고 있다. 이에 본 보고서의 독성참고치 또한 각 물질별이 아닌 불용성 및 가용성 니켈 화합물로 구분하여 도출하였다. 숄팜산니켈은 가용성 니켈 화합물에 속하므로, 가용성 니켈 화합물에 대한 무영향수준을 도출하였다(표 3-13).

경구 독성참고치의 경우, SLI (2000)의 연구에서 황산니켈의 랫드 경구 노출에 따른 2세대 생식독성평가로부터 얻어진 무영향관찰용량(NOEL) 값 1.1 mg Ni/kg bw/day 값에 평가계수 200 (종내 10, 종간 10, 독성영향의 심각성 2)을 반영하여 무영향도출수준 (Derived No-Effect Level, DNEL) 0.0055 mg Ni/kg/day를 산정하였다(EC, 2008; Nielsen and Larsen, 2013). NOEL 용량의 두 배에서 심각한 영향이 확인되어 평가계수에 추가하였다(표 3-13).

경피 노출에 대한 독성참고치의 경우, 신뢰할 만한 반복독성 결과가 존재하지 않아 경피 NOEL 및 LOEL을 도출할 수 없었다. 또한 니켈은 피부 흡수율이 2% 미만으로 매우 낮아 경피 노출에 의한 전신독성 유발 가능성이 낮으므로 경피노출에 대한 독성참고치 및 위해도를 도출하지 않았다(EC, 2008).

EC (2008)에 따르면, 0.5  $\mu\text{g Ni/cm}^2/\text{주}$  이하 수준에서는 니켈에 감작되지 않은 사람의 대부분에 대하여 니켈이 누출되는 합금에 직접적·지속적으로 접촉된 후에도 감작이 일어나지 않는다고 보고하였다. 니켈염에 직접적·지속적으로 노출된 후 발생하는 피부 감작성에 대해서는 과학적인 역치값을 설정하는 것은 불가능하나, 직업적 노출에 대한 경험적인 역치값으로서 0.3  $\mu\text{g Ni/cm}^2$ 이 제안되었다.

흡입 독성참고치는 일반인의 경우 별도로 산출하지 않고, EU 독성·생태 및 환경위원회(Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment, CSTEE) (2001)에서 제시하고 있는 대기 중 비발암 호흡기 영향 기준농도인  $20 \text{ ng/m}^3$  을 최종 흡입 독성참고치로 선정하였다. CSTEE의 독성참고치 산정 근거는 아래와 같다.

암컷 마우스의 황산니켈 흡입노출 연구(NTP, 1996c) 결과로부터 만성 염증, 기관지화, 대식세포 증식 등의 영향에 대한 LOAEC 값  $0.06 \text{ mg Ni/m}^3$  이 확인 되었으며, 이를 위해성평가 시작점으로 사용하였다.  $0.06 \text{ mg Ni/m}^3$  ( $60 \mu\text{g Ni/m}^3$ )에 LOAEL을 NOAEL로 외삽하기 위한 불확실성계수 10을 적용하고, 실험 시 비연속적으로 노출하였으므로 연속적 노출로 환산하기 위하여 계수  $6(24/6 \times 7/5)$ 을 추가로 적용하였다. 종간 및 종내 다양성을 고려하기 위하여 불확실성 계수 10을 추가로 적용하여 최종적으로 산출된 값은  $10 \text{ ng Ni/m}^3$  이며, 이를 비발암성 영향에 대한 노출한계치로 제시하였다. 그러나 이 도출과정은 대기 중에서 혼합된 다양한 니켈 화합물들의 비발암성 영향에 대한 잠재력을 고려할 수 없다는 한계가 있다. 제한된 특정 노출 측정 결과 가용성 니켈 화합물이 대기 중 전체 니켈화합물의 최대 50% 이상을 차지하지 않는 것으로 나타났으며(EC, 2000), 이를 근거로 CSTEE는  $10 \text{ ng Ni/m}^3$  대신  $20 \text{ ng Ni/m}^3$ 를 대기 중 기준농도로 판단하였다.

작업자의 경우, 기존 국내 니켈(가용성화합물)의 작업환경 노출기준이 고시되어 있으므로 이 값을 그대로 흡입 독성참고치로 선정하였다. 국내 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」(고용노동부고시 제2020-48호)에 의하면 해당 물질은 일일 8시간 작업을 기준으로 하여 시간가중평균농도값(8hr-TWA)인  $0.1 \text{ mg Ni/m}^3$ 을 작업환경 노출기준으로 고시하고 있다(표 3-13).

표 3-13. 가용성 니켈 화합물의 경로별 독성참고치

노출대상	경구 (mg Ni/kg/day)	경피 (mg Ni/kg/day)	흡입 (mg Ni/m <sup>3</sup> )	비 고
일반인	0.0055*	-	0.00002**	* EC, 2008 ** CSTEE, 2001
작업자	-	-	0.1***	*** 국내 작업환경노출 기준

\* EC, 2008. Risk Assessment Report - Nickel and nickel compounds

\*\* Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), 2001

\*\*\* 고용노동부고시 제2020-48호 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」 니켈(가용성화합물) 8hr-TWA

표 3-14. 니켈 화합물의 경구 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
독성 종말점	랫트 만성 NOAEL (전신영향)		1.1	mg Ni/kg/day
시작점 보정	생체이용률 랫트 경구흡수율/인체 경구흡수율 (100/100 %)		1.1	mg Ni/kg/day
평가계수 적용	일반인	중간(10), 중내(10), 독성영향(2)	0.0055	mg Ni/kg/day

## 2. 발암잠재력

작업자 코호트 연구로부터 니켈의 장기 노출에 따른 폐 및 비강암 유발이 보고되었음을 바탕으로, 니켈과 니켈 화합물에 대하여 현재 IARC는 Group 1, 미국 EPA는 Group 1A로 분류하고 있다. 이에 따라 EPA, WHO 등 여러 국가 및 국제기구에서는 인체 코호트 자료를 기반으로 한 니켈의 흡입 단위 발암 위해도를 제시하고 있다.

미국 EPA는 인체 노출 데이터를 기반으로 니켈 분진(Nickel refinery dust)에 노출될 경우의 흡입단위위해도를  $2.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} (1.1 \times 10^{-5} \sim 4.6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1})$ 로 추정하였다(US EPA, 1991a).

Canada (1994)는 환경 매체별 노출과 발암에 대한 상관성을 비교하였으며, 종양으로 인한 사망률과 사망률을 5% 증가시키는 농도 또는 용량(TD 0.05, 즉 노출/유해지수)을 도출하였다. 용해성 니켈의 흡입 노출과 폐암 사망률에 대한 TD 0.05는 Falconbridge 코호트 자료에 근거하여 산정되었으며, 0.07 mg/m<sup>3</sup>로 확인되었다.

WHO (1999)는 1968년부터 1972년 사이에 고용되어 1987년까지 노르웨이에서 근무한 작업자들의 폐암에 관한 보고서에 근거하여 흡입 노출에 대한 폐암 단위 위해도  $3.8 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 를 도출하였다.

유럽 Centre d'Etude sur l'Evaluation de la Protection dans le domaine Nucléaire (CEPN)은 인간과 동물에서의 호흡기 암 자료를 근거로 니켈에 대한 위해성 평가를 수행하였다. 직업적 노출에 대한 역학연구에서는 선형 비임계값 접근법을 사용하여  $2.5 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 의 단위 위해도 추정치를 산정하였다. 또한 니켈 정련소 작업자와 일반 인구집단 간의 물리·화학적인 노출 차이를 동물모델 연구 결과로부터 보정하여, 산화니켈에 대한 폐암 단위 위해도를  $4.0 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 로 산정하였다(EC, 2000).

CSTEE (2001)는 WHO (1999)에서 역학연구 결과를 근거로 제안한 니켈의 단위위해도 값  $3.8 \times 10^{-4} (\mu\text{g Ni}/\text{m}^3)^{-1}$ 를 지지하며, 이를 바탕으로 25 ng Ni/m<sup>3</sup>과 2.5 ng Ni/m<sup>3</sup>에 노출될 경우의 전 생애 위해도를 계산하면 증가량은 각각 1:100,000과 1,000,000으로 충분히 보수적이라는 의견을 제시하였다. 또

한 제한적으로 접근 가능한 시험자료로부터 가장 큰 발암잠재력을 갖는 것으로 알려진 아황화니켈이 공기중의 니켈 중 전체에서 최대 10% 정도를 차지한다는 것이 확인됨에 따라 대기 중 니켈 노출에 의한 발암잠재력은 각 니켈 종이 차지하는 비율에 따라 다르게 나타날 수 있다고 보고하였다. 결론적으로 CSTEE는 니켈의 비발암 위해도에 대한 20 ng Ni/m<sup>3</sup>의 제한값이 충분히 보수적이며, 대기 중 니켈 화합물의 발암 효과에 대해 일반인을 대상으로 합리적인 보호가 가능한 값이라고 결론지었다.

SCOEL (2011)은 니켈이 직접적 변이원성을 갖지 않고 간접적인 유전독성 영향을 나타낸다는 여러 세포 및 동물모델 기반의 연구 결과를 근거로 니켈 및 니켈 무기화합물을 그룹 C(실질적인 역치값을 갖는 발암물질)로 분류하였다. 랫드 연구에서 나타난 폐 염증으로부터 보호 시 발암 영향에 대해서도 보호될 수 있음을 근거로 하여 NOAEC를 채택하였으며, 해당 값을 기반으로 한 Occupational Exposure Limits (OEL) 값이 제안되었다. 랫드를 이용한 가용성 황산니켈의 흡입노출 연구에서(NTP, 1996c) NOAEC는 0.03 mg Ni/m<sup>3</sup> 이었다. 이 값을 바탕으로 인체에서 비슷한 종말점을 나타낼 것으로 예상되는 농도를 종간 차이를 고려하여 보정한 Equivalent Human Concentration (EHC) 값 0.016 mg/m<sup>3</sup> (Oller and Oberdoerster, 2010)이 도출되었다. 여기에 장기노출과 독성동역학적 차이를 고려하였을 때 제안된 최종 OEL 값은 0.005 mg Ni/m<sup>3</sup> (호흡성 분율 (공기역학질량평균입경, 2.5 μm))이다. 난용성 니켈 화합물 및 금속니켈에 대한 OEL 또한 0.005 mg/m<sup>3</sup> (호흡성 분율)로 제안하였다.

NiPERA (2017) 또한 니켈의 발암성이 실질적인 역치를 나타내는 간접적인 메커니즘에 의해 매개된다는 SCOEL의 제안을 근거로 랫드의 만성노출자료로부터 인체 노출에 대한 보정을 거쳐 Human Equivalent Concentration (HEC) 값을 계산하여 0.01 mg Ni/m<sup>3</sup>를 도출하였다. 이 호흡 참고치(RfC)는 동물모델 데이터로부터 각 니켈 화합물 그룹에 대한 전체 선량을 적용하여 계산되었다. 또한 니켈 화합물 및 니켈금속에 대해 흡입 가능한 DNEL 값 0.05 mg Ni/m<sup>3</sup>을 제안하였다.

독일 AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2017) 의 모델 또한 니켈 금속 및 가용성 니켈 화합물에 대한 폐 염증영향의 임계치를 가정하여, 랫드의 황산



니켈 만성 흡입노출에 따른 폐 염증 반응에 대한 NOAEC 0.027 mg Ni/m<sup>3</sup> 를 기반으로(NTP 1996c) HEC-NOAEC 값인 14.6 µg Ni/m<sup>3</sup>과 OEL 값 0.005 mg Ni/m<sup>3</sup>를 도출하였다. 이는 SCOEL에서 제안한 값과 동일하며, 이에 따라 해당 값을 니켈의 만성 폐 염증 및 발암성에 대한 노출한계치로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

ECHA (2017a)는 역학연구 결과로부터 황산니켈과 같은 가용성 니켈 노출과 폐암·비강암 위험 증가 사이의 연관성이 확인되었다고는 하나, 동물모델에서의 결과가 대부분 음성인 이유는 가용성 니켈의 발암성이 역치를 갖기 때문이라고 해석하였다. 가용성 니켈의 높은 폐 독성과 빠른 점액성 클리어런스로 인하여, 세포에 도달하는 니켈 이온이 양이 표적기관의 중양을 유도하기에는 충분치 않다는 것이다. 니켈이 직접적인 변이원성을 갖지 않고 DNA 복구 기전, DNA 메틸화 및 산화스트레스 기전의 간섭과 같은 다양한 간접적인 작용을 통해 유전독성을 유발한다는 것이 여러 세포 및 동물모델 기반의 연구를 통해 확인됨에 따라 가용성과 불용성 니켈의 발암잠재력 및 발암성 기전 또한 다르게 해석하여야 한다는 의견이 제시되고 있다(ECHA, 2018). ECHA (2017a)는 또한 역학연구의 노출 집단은 대부분 가용성 니켈과 불용성 니켈이 혼합된 환경에서 노출된 만큼, 두 물질의 위험성에 모두 노출되었을 가능성이 높음을 고려해야 한다고 제안하였다.

## 3절. 인체노출평가

### 1. 작업자 노출

#### 가. 제조 작업자

##### 모델을 이용한 노출량 예측

슐팜산니켈에 대한 작업자 노출평가 시나리오를 표 3-15에 나타내었다. 작업자 노출평가는 Tier 1 노출 모델인 MEASE 툴을 활용하였으며, 노출시나리오는 슐팜산니켈을 사용하는 작업장에서 실제 적용하는 노출시나리오를 대상으로 수행하였다. MEASE 모델은 금속과 무기물에 대한 흡입 및 경피 노출을 평가하기 위한 것이다. 물질 특성과 운영조건은 물리적 형태, 금속의 녹는점, 공정 온도, 증기압 및 선택된 PROC을 기준으로 정의된다. 피부 노출의 경우 MEASE는 광범위하게 사용되는 EASE 시스템의 노출 밴드 시스템을 기반으로 한다. 흡입 노출의 경우 ECETOC TRA의 PROC 접근방식을 따르고 3가지 등급(낮음, 중간, 높음)에서 초기 노출 추정치를 선택한다. 위험관리조치로는 위험관리조치의 종류(LEV, 근로자 분리, 억제기술 등), 위험관리조치의 효율성, 호흡기 보호구 및 보호 장갑사용을 고려하여 노출을 평가한다. 작업환경에서의 노출 농도를 산출하기 위하여 취급용도 및 공정 범주에 따라 총 14개의 노출 시나리오로 구분하였으며, 각각의 시나리오에 대해 표 3-15 와 같이 작업환경 조건을 설정하였다. 구성된 작업자 노출시나리오는 다음과 같다.

- ① 화학물질의 제조 [ES 1]
- ② 금속 표면 처리제 제조를 위한 황산니켈 혼합 및 도금제 용도로서 산업적 사용 [ES 2]

표 3-15. 숄팜산니켈의 노출시나리오 및 노출량 예측 결과

시나리오	물질의 상태	공정 범주 (PROC)	공정 온도 (°C)	노출기간	사용형태	노출제어 형태	노출수준	채택한 위해도 관리조치	위해도관리조치 효율 산정 방법	흡입 보호장구	피부보호장구
ES1	liquid	PROC3	50-60	60 - 240 minutes	Closed system without breaches	Non-direct handling	None	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES1	liquid	PROC4	50-60	15 minutes - 60 minutes	Non-dispersive use	Non-direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES1	solid, low dustiness	PROC8a	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF4	Properly designed /selected gloves
ES1	solid, low dustiness	PROC8b	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	No RPE	Properly designed /selected gloves
ES1	liquid	PROC15	상온	15 minutes - 60 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES1	solid, low dustiness	PROC26	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES2	liquid	PROC4	50-60	15 minutes - 60 minutes	Non-dispersive use	Non-direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES2	liquid	PROC5	50-60	15 minutes - 60 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES2	solid, low dustiness	PROC8a	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF4	Properly designed /selected gloves
ES2	solid, low dustiness	PROC8b	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	No RPE	Properly designed /selected gloves

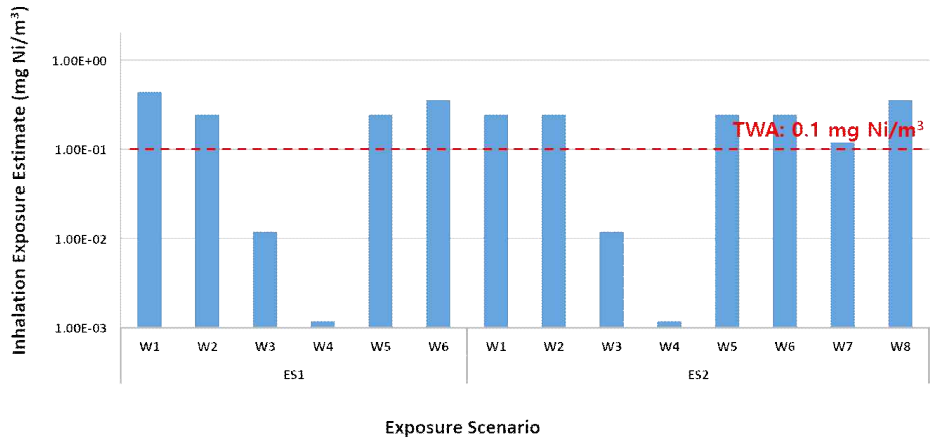
시나리오	물질의 상태	공정 범주 (PROC)	공정 온도 (°C)	노출기간	사용형태	노출제어 형태	노출수준	채택한 위해도 관리조치	위해도관리조치 효율 산정 방법	흡입 보호장구	피부보호장구
ES2	liquid	PROC13	상온	< 15 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES2	liquid	PROC15	상온	15 minutes - 60 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves
ES2	solid, low dustiness	PROC19	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF20	Properly designed /selected gloves
ES2	solid, low dustiness	PROC26	상온	> 240 minutes	Non-dispersive use	Direct handling	Intermittent	LEV (generic)	ECETOC(2009)	APF40	Properly designed /selected gloves

\*(공통사항) 분자량 : 250.87 g/mol, 녹는점 : 1,031 °C, 증기압 : 1 Pa, 함량정보 : > 25 %, 사용조건 : 산업적 사용

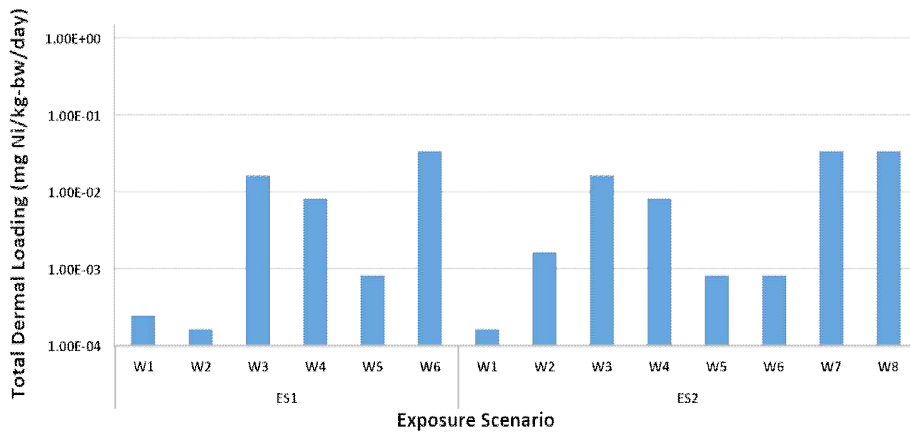
숄팜산니켈의 경피 노출평가 결과는 70 kg의 작업자에 대하여 체중 kg당 노출농도 값인 mg Ni/kg bw/day 로 나타내었다. 이때 숄팜산니켈의 분자량 250.87과 니켈의 분자량 58.69를 고려하여 환산하였다. 흡입 노출은 체중을 고려하지 않았으며 mg Ni/m<sup>3</sup> 의 형태로 노출 농도 값을 제시하였다.

개인 보호구를 착용하지 않았을 경우 작업자의 노출농도는 ES 1(화학물질의 제조) 경피 1.60E-04~3.31E-02 mg Ni/kg bw/day, 흡입 1.17E-03~4.32E-01 mg Ni/m<sup>3</sup>의 범위로 예측되었으며, ES 2(금속 표면 처리제 제조를 위한 황산니켈 혼합 및 도금제 용도로서 산업적 사용)는 경피 1.60E-04~3.31E-02 mg Ni/kg bw/day, 흡입 1.17E-03~3.51E-01 mg Ni/m<sup>3</sup>의 범위로 예측되었다(그림 3-1).

개인 보호구를 착용하였을 때 시나리오 별 노출농도는 ES 1(화학물질의 제조)은 흡입의 경우 1.17E-03~1.08E-02 mg Ni/m<sup>3</sup> 의 범위로, 경피의 경우 1.67E-05~3.31E-03 mg Ni/kg bw/day 의 범위로, 예측되었다. ES 2(금속 표면 처리제 제조를 위한 황산니켈 혼합 및 도금제 용도로서 산업적 사용)는 흡입의 경우 1.17E-03~8.89E-02 mg Ni/m<sup>3</sup>, 경피의 경우 1.67E-05~3.31E-03 Ni mg/kg bw/day의 노출농도를 나타내었다(그림 3-2).

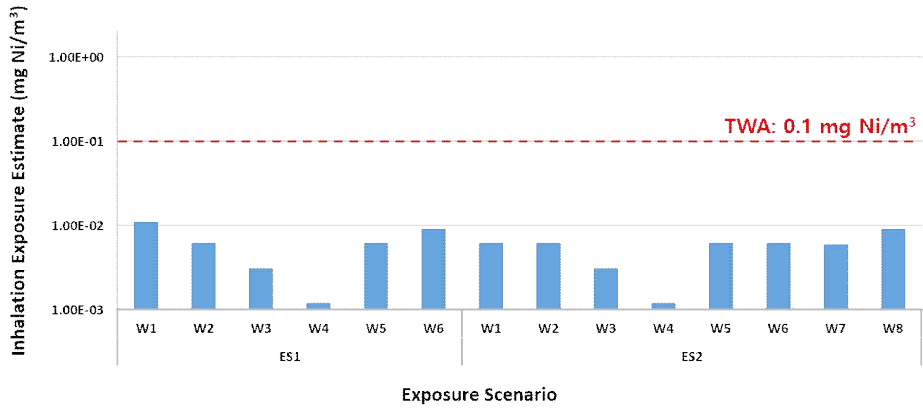


(a) 만성 흡입 노출

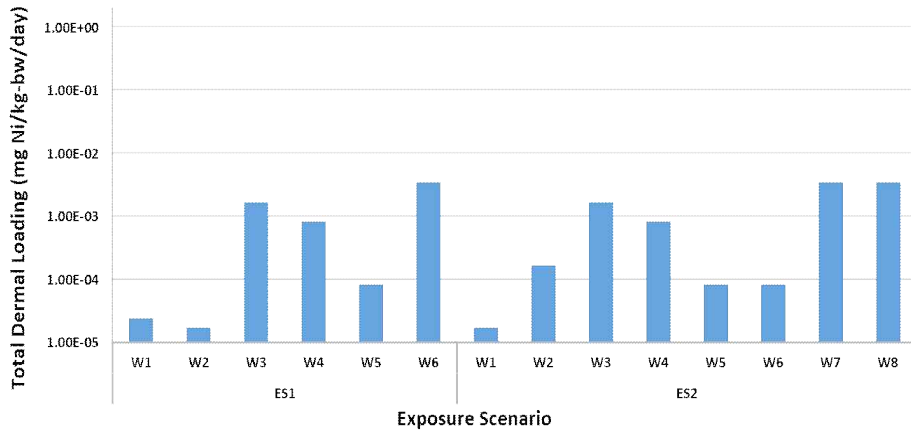


(b) 만성 경피 노출

그림 3-1. MEASE 모델에 의한 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용)



(a) 만성 흡입 노출



(b) 만성 경피 노출

그림 3-2. MEASE 모델에 의한 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용)

## 2. 소비자 노출

현재 국내 환경부 생활화학제품 데이터베이스 내에서 숄팜산니켈을 비롯한 니켈 화합물이 함유된 사례는 확인되지 않는다. 식약처 주관 연구사업 보고서에 따르면, 니켈은 한국 및 유럽에서 화장품에 사용할 수 없는 원료로 지정되어 있으나 제조 공정 과정에서 불순물에 의해 비의도적으로 함유될 가능성이 있다(식품의약품안전처, 2012; 2020). 식약처는 이러한 노출을 최소화하고자 「화장품 안전기준 등에 관한 규정」을 고시하여 니켈의 검출 허용 한도를 눈 화장용 제품 35  $\mu\text{g/g}$  이하, 색조 화장용 제품 30  $\mu\text{g/g}$  이하, 그 밖의 제품 10  $\mu\text{g/g}$  이하로 규제하고 있다. 따라서 국내 소비자 제품을 통한 니켈 화합물의 노출 가능성은 매우 낮을 것으로 사료 되므로, 추가적인 소비자 제품 노출평가를 생략하였다.

## 3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

니켈은 토양, 대기, 물 등 어느 환경매체에서나 흔하게 발견되는 미량금속이다. 국내 연구에 따르면 니켈은 농촌지역의 흙에서 3~1,000 mg Ni/kg, 자연수에서는 2~10  $\mu\text{g/L}$ (담수)에서 0.2~0.7  $\mu\text{g/L}$ (해수)의 범위를 나타내며 지표에서의 평균 함량은 0.008 %이다(임성국, 2014).

숄팜산니켈을 비롯한 니켈 화합물의 경우 대부분 환경 중 니켈 이온의 형태로 존재하고 있다. 따라서 환경 중 농도를 개별적으로 측정하는 것은 사실상 불가능하며, 현재까지 니켈 화합물 각각에 대한 모델링 자료 혹은 모니터링 자료 또한 부재한 실정이다. 본 보고서에서는 환경매체 별 노출평가 과정에서 환경 중 니켈의 총량을 측정 및 계산하여 보수적으로 위해도를 산정하고자 하였다.

환경을 통한 간접 노출경로에 따라 매체별 노출경로에 대한 노출량을 산정하기 위하여 표 3-16과 같은 노출 알고리즘 및 노출계수를 산정하였다.



표 3-16. 환경매체의 노출 경로별 노출 알고리즘

매체	노출 경로	노출 알고리즘		
음용수	섭취	$ADD(mg/kg-day) = \frac{C_{dw} \times IR_{dw} \times ED}{BW \times AT}$		
식품	섭취	$ADD(mg/kg-day) = \frac{\sum (C_f \times IR_f) \times ED}{BW \times AT}$		
대기	흡입	$ADE(mg/m^3) = \frac{C_a \times ED \times ABS_{inh}}{AT}$		
구분	단위	설명	값	비고
ADD	mg/kg-day	일일평균노출량	계산값	-
ADE	mg/m <sup>3</sup>	일일평균노출농도	계산값	-
C <sub>f</sub>	mg/kg	식품 노출농도	식품별 평균(CTE), 95 <sup>th</sup> (RME)	양원호, 2016; 목중수 등 2014; 식품의약품안전처, 2006; 차현아 등, 2014; 최계만 등, 2010; 조상만 등, 2009; 김기동, 2010
C <sub>dw</sub>	mg/L	음용수 노출농도	정수장별	국립환경과학원, 2010
C <sub>a</sub>	mg/m <sup>3</sup>	대기 노출농도	지역별	국립환경과학원, 2018
IR <sub>f</sub>	g/day	식품별 일일 섭취량	식품별	질병관리본부, 2018
IR <sub>dw</sub>	L/day	음용수 일일 섭취량	1.5	국립환경과학원, 2019
ED	days	노출기간	9,125	국립환경과학원, 2021a-b
ABS <sub>inh</sub>	-	호흡흡수계수	1	국립환경과학원, 2019
BW	kg	체중	64.2	국립환경과학원, 2019
AT	days	평균시간	9,125	국립환경과학원, 2021a-b

## 가. 음용수 섭취

현재 니켈은 음용수 수질기준 항목에 해당하지 않는다. 수돗물 중 미규제 미량유해물질 관리방안 연구(국립환경과학원, 2010)에 따르면, 정수 140개 시료 대상으로 니켈 함량을 분석한 결과 0.16~6.03  $\mu\text{g/L}$ 로 검출되는 것으로 나타났다. 표 3-16의 값을 기반으로 음용수 섭취에 대한 노출 알고리즘 및 노출계수를 적용하여 일일평균노출량을 계산한 결과, 일일평균노출량은 정수장별로 4.67E-06~6.19E-05 mg/kg/day의 범위에 분포함이 확인되었다.

## 나. 식품 섭취

표 3-16의 값을 기반으로 식품 68종 섭취에 대한 노출 알고리즘 및 노출계수를 적용하여 노출량을 계산하였으며, 식품 노출농도 중 CTE(Central tendency estimate) 값은 식품 별 평균 노출농도를, RME(Reasonable maximum estimate) 값은 식품 별 95% 백분위수 신뢰구간에 해당하는 노출농도를 나타낸다. 일일평균노출량은 식품별로 CTE 값 사용 시 2.59E-08~1.77E-03, RME 값 사용 시 2.59E-08~3.05E-03 mg/kg/day로 확인되었다(그림 3-3). 식품 68종 섭취에 대한 일일평균노출량의 총 합은 CTE 값 기준 2.41E-03, RME 값 기준 3.94E-03 이다. 각 식품에 대한 노출농도는 국내 논문 모니터링을 통해 수집된 자료를 활용하였다(양원호 2016, 목중수 등 2014, 식품의약품안전처 2006, 차현아 등 2014, 최재만 등 2010, 조상만 등 2009, 김기동 2010).

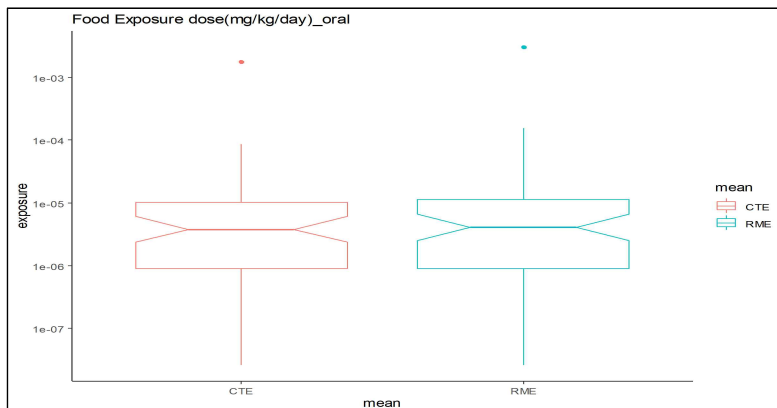


그림 3-3. 식품에 대한 경구경로 노출량(mg/kg/day)

## 다. 공기 호흡

대기환경보전법에 따라 니켈은 대기오염물질, 유해성대기감시물질, 특정대기유해물질, 장거리이동대기오염물질로 고시되어 있으며, 대기오염물질의 배출허용기준 및 배출시설의 적용 기준값을 설정하여 관리하고 있다.

국립환경과학원 대기환경연보(2018)를 참조한 결과 대기 중 니켈 농도의 전국 평균은  $0.0031 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0.0007 \sim 0.012 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 농도 범위로 나타났으며, 지역별로 살펴보면 서울  $0.0022 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 부산  $0.0040 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 대구  $0.0027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 인천  $0.0038 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 광주  $0.0010 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 대전  $0.0021 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 울산  $0.0031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 경기도  $0.0057 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 강원도  $0.0014 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 충북  $0.0039 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 충남  $0.0030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 전북  $0.0011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 전남  $0.0027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 경북  $0.0055 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 경남  $0.0042 \mu\text{g}/\text{m}^3$  으로 나타났다.

## 4절. 인체위해도 결정

### 1. 작업자

#### 가. 제조 작업자

##### 흡입

숄팜산니켈 작업자에 대한 호흡경로를 통한 흡입 유해지수(Hazard Quotient, HQ)는 모든 시나리오에서 1 미만으로 나타났다. MEASE 모델을 이용하여 평가한 결과 유해지수 값이 1.17E-02~1.08E-01 범위로 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」(고용노동부고시 제 2020-48호)에 따른 니켈(가용성 화합물)의 노출기준(시간가중평균값(TWA) 0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>)을 초과하는 공정은 없는 것으로 나타났다(표 3-17).

##### 경피

숄팜산니켈은 MEASE 틀을 활용한 Tier 1 스크리닝 결과, 경피 노출 위해도 관리가 가능한 것으로 확인되었으며, 낮은 피부 흡수율로 인하여 앞서 유해성 평가를 통해 도출된 독성참고치 값은 활용되지 않았다. 다만, 흡수율을 고려하지 않더라도 모든 공정에서의 경피 노출량이 경구 독성참고치 값 0.0055 mg Ni/kg/day보다도 낮으므로, 숄팜산니켈을 사용하는 작업자의 경피 반복노출로 인한 만성 위해우려 가능성은 낮을 것으로 사료된다(표 3-17).

표 3-17. 숄팜산니켈 작업자에 대한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	0.1 mg Ni/m <sup>3</sup>	(최소) 1.17E-03 mg Ni/m <sup>3</sup>	1.17E-02	모델예측농도
		(평균) 5.67E-03 mg Ni/m <sup>3</sup>	5.67E-02	
		(최대) 1.08E-02 mg Ni/m <sup>3</sup>	1.08E-01	
경피	-	(최소) 1.67E-05 mg Ni/kg/day	-	모델예측농도
		(평균) 1.09E-03 mg Ni/kg/day	-	
		(최대) 3.31E-03 mg Ni/kg/day	-	

## 2. 소비자

숄팜산니켈을 비롯한 니켈 화합물의 경우 현재 소비자 제품에 사용되지 않는 것으로 확인되었다. 화장품 등의 경우 비의도적으로 극소량 함유될 수 있으나, 경피 노출 시의 흡수율이 매우 낮은 것으로 확인됨에 따라 위해도 평가를 생략하였다.

## 3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

### 가. 음용수(수돗물) 섭취

음용수 섭취에 의한 니켈의 일일 평균노출량은 정수장별로 4.67E-06~6.19E-05 mg/kg/day의 범위로 확인되었으며, 이를 유해지수로 나타내면 1.10E-03~1.76E-02로 음용수 섭취에 따른 위해우려 가능성은 낮은 것으로 나타났다(표 3-18).

표 3-18. 음용수 섭취로 인한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
경구	0.0055 mg/kg/day	(최소) 4.67E-06 mg/kg/day	1.10E-03	국립환경과학원, 2010
		(평균) 2.74E-05 mg/kg/day	4.98E-03	
		(최대) 6.19E-05 mg/kg/day	1.76E-02	

### 나. 식품 섭취

식품 섭취에 따른 니켈 일일평균노출량을 계산한 결과, 식품 68종 섭취에 대한 일일평균노출량의 총 합은 CTE 값 기준 2.41E-03, RME 값 기준 3.94E-03 이다. 이를 유해지수로 나타내면 CTE 값 기준 4.37E-01, RME 값 기준 7.15E-01로 식품 섭취에 따른 위해우려 가능성은 낮은 것으로 나타났다(표 3-19).

표 3-19. 식품 섭취로 인한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
경구	0.0055 mg/kg/day	(CTE) 2.41E-03 mg/kg/day	4.37E-01	양원호, 2016; 목중수 등 2014; 식품의약품안전처, 2006; 차현아 등, 2014; 최재만 등, 2010; 조상만 등, 2009; 김기동, 2010
		(RME) 3.94E-03 mg/kg/day	7.15E-01	

#### 다. 공기 호흡

대기환경연보 자료를 바탕으로 대기 중 니켈의 전국 노출농도를 확인한 결과, 평균 농도는 3.10E-06  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (7.00E-07~1.20E-05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )로 나타났다. 일반인 흡입 독성참고치값 2.00E-05 mg Ni/ $\text{m}^3$  을 적용하여 유해지수를 산출한 결과, 지역별 유해지수는 3.50E-02~6.00E-01의 범위로 확인되어 일반인의 호흡으로 인한 위해우려 가능성은 낮은 것으로 나타났다(표 3-20).

표 3-20. 공기 호흡으로 인한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	2.00E-05 mg Ni/ $\text{m}^3$	(최소) 7.00E-07 mg Ni/ $\text{m}^3$	3.50E-02	국립환경과학원, 2018
		(평균) 3.10E-06 mg Ni/ $\text{m}^3$	1.55E-01	
		(최대) 1.20E-05 mg Ni/ $\text{m}^3$	6.00E-01	

## 4장. 생태위해성평가

### 1절. 생태영향평가

#### 1. 수서생태계

현재까지 확인된 숄팜산니켈의 생태유해성 항목별 자료는 확인되지 않으므로, 본 보고서에서는 니켈 화합물의 용해도가 유해성과 밀접한 연관성을 가짐에 근거하여(Sunderman and Oskarsson, 1991; ATSDR, 2005; IARC 2012; ECHA 2017b) 가용성 니켈 화합물인 황산니켈 혹은 염화니켈의 자료를 일부 활용하여 보완하였다.

#### 가. 조류

니켈 화합물에 대한 담수조류 독성시험 자료를 요약하여 표 4-1에 나타내었다. EC<sub>50</sub> 값은 *Pseudokirchneriella subcapitata*에서 81.5 µg Ni/L(72 시간, Deleebeeck et al., 2004)과 247 µg Ni/L(72 시간, AECOM, 2011), *Desmodesmus subspicatus*에서 79 µg Ni/L(96 시간, Kuhn et al., 1990), *Selenastrum capricornutum*에서 163 µg Ni/L(72 시간, Janssen Pharmaceutica, 1992)이 확인되었으며 EC<sub>10</sub> 값은 *Macrocystis pyrifera*에서 967 µg Ni/L(48 시간, Golder, 2007; Cited in DeForest and schlekat, 2013), NOEC 값은 *Selenastrum capricornutum*에서 25 µg Ni/L가 확인되었다.

표 4-1. 니켈 화합물에 대한 담수조류 성장저해 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 201 시험종류 : Static GLP여부 : Yes 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Growth rate 72 hr EC <sub>50</sub> = 81.5 µg Ni/L 측정농도	Deleebeeck, et al., 2004
시험종 : <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 201 시험종류 : Static GLP여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Growth rate 72 hr EC <sub>50</sub> = 247 µg Ni/L 측정농도	AECOM, 2011
시험종 : <i>Desmodesmus subspicatus</i> 매개물질 : - 시험법 : DIN 38412, Part 9 시험종류 : Static GLP여부 : 자료없음 시험물질 : 자료없음	Mortality 96 hr EC <sub>50</sub> = 79 µg/L 자료없음 (Ni 근거)	Kuhn et al., 1990
시험종 : <i>Macrocystis pyrifera</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : EPA/600/R-95/136 시험종류 : Static GLP여부 : 자료없음 시험물질 : NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O	Growth rate 48 hr EC <sub>10</sub> = 967 µg Ni/L 측정농도	Golder, 2007 (Cited in DeForest and Schlekot, 2013)
시험종 : <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 201 시험종류 : Static GLP여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	Growth rate 72 hr EC <sub>50</sub> = 163 µg Ni/L (0.66 mg NiCl <sub>2</sub> /L) NOEC = 25 µg Ni/L (0.1 mg NiCl <sub>2</sub> /L)	Janssen Pharmaceutica, 1992



니켈과 같은 금속류는 수중에 녹아 이온화되므로, 수중 양이온 함량 활성화도, pH, 용존성 유기탄소(DOC) 등에 따라 생태독성의 정도가 달라질 수 있다. 니켈 화합물에 대한 EC (2008)에서는 이를 정량적으로 설명하기 위한 생물이용도 모델(Biotic ligand Model)과 종민감도 분석에 활용할 수 있도록 단일 종의 생태독성자료 데이터베이스를 제공하고 있으며, 그중 조류에 해당하는 8개의 데이터는 각각의 종들에 대한 총 64개의 성장저해 독성자료로부터 유럽의 지표수 표준조건을 기반으로 보정되어 작성되었다(표 4-2).

표 4-2. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료(조류)

학명	표준화된 NOEC 혹은 EC <sub>10</sub> (µg/L)	비고
<i>Scenedesmus accuminatus</i>	42.3	EC, 2008
<i>Desmodesmus spinosus</i>	71.5	
<i>Pediastrum duplex</i>	71.7	
<i>Chlamydomonas sp.</i>	88.8	
<i>Ankistodesmus falcatus</i>	90.6	
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	112.2	
<i>Coelastrum microporum</i>	129.4	
<i>Chlorella sp.</i>	130.6	

## 나. 수서 무척추동물

### (1) 물벼룩

#### 급성독성

니켈 화합물에 대한 물벼룩 급성독성 시험자료를 확인하여 LC<sub>50</sub> 값을 표 4-3에 나타내었다. *Daphnia magna*에서 510 µg/L(48 시간, Biesinger and Christensen, 1972), *Ceriodaphnia dubia*에서 13 µg Ni /L(48 시간, Schubauer-Berigan, 1993), *Ceriodaphnia dubia*에서 27.6 µg Ni/L(48 시간, Parametrix Inc, 2004)가 확인되었다.

표 4-3. 니켈 화합물에 대한 무척추동물(물벼룩) 급성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Daphnia magna</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : 자료없음	Mortality 48 hr LC <sub>50</sub> = 510 µg/L 자료없음(Ni 근거, 니켈농도 알 수 없음)	Biesinger and Christensen, 1972
시험종 : <i>Ceriodaphnia dubia</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : EPA-600/6-91-003, EPA-600/3-88-034 시험종류 : Static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality 48 hr LC <sub>50</sub> = 13 µg Ni/L 추정농도	Schubauer- Berigan, et al., 1993
시험종 : <i>Ceriodaphnia dubia</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : ASTM E-729, ASTM E-1295-89 시험종류 : Static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality 48 hr LC <sub>50</sub> = 27.6 µg Ni/L 추정농도	Parametrix, Inc, 2004 NiPERA, 2008

## 만성독성

니켈 화합물에 대한 물벼룩만성독성 시험 자료를 확인한 결과는 표 4-4와 같다. EC<sub>10</sub> 값은 *Ceriodaphnia dubia*에서 생식력에 대해 2.8 µg Ni/L(7 일, Wirtz et al., 2004), *Daphnia magna*에서 생식력에 대해 8.8 µg Ni/L, 256 µg Ni/L (21 일, Deleebeeck et al., 2005), 생식력과 사망률에 대해 90 µg Ni/L(21 일, Kuhn et al., 1989)가 확인되었다. NOEC 값은 사망률에 대하여 37 µg Ni/L (21 일, Deleebeeck et al., 2008), 3.28 µg/L(7 일, Parametrix Inc. GLP, 2004)이 확인되었다.

표 4-4. 니켈 화합물에 대한 무척추동물(물벼룩) 만성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Ceriodaphnia dubia</i> 매개물질 : Artificial water 시험법 : ATSM guideline EPA guideline 시험종류 : static GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Reproduction 7 day EC <sub>10</sub> = 2.8 µg Ni/L 측정농도	Wirtz et al., 2004
시험종 : <i>Daphnia magna</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 211 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : No 시험물질 : 자료없음	Mortality 21 day NOEC= 37 µg Ni/L 측정농도	Deleebeeck et al., 2008
시험종 : <i>Ceriodaphnia dubia</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : ASTM-E1562 OECD, 2000 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : Yes 시험물질 : 자료없음	Reproduction 7 day NOEC= 3.28 µg Ni/L 측정농도	Parametrix Inc, 2004
시험종 : <i>Daphnia magna</i> 매개물질 : Artificial water 시험법 : OECD TG 211 시험종류 : Static GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Reproduction 21 day EC <sub>10</sub> = 8.8 µg Ni/L 측정농도	Deleebeeck et al., 2005
시험종 : <i>Daphnia magna</i> 매개물질 : Reconstituted water 시험법 : OECD TG 211 시험종류 : Static GLP 여부 : No 시험물질 : Ni(OAC) <sub>2</sub>	Reproduction, Mortality 21 day EC <sub>10</sub> = 90 µg Ni/L 설정농도	Kuhn et al., 1989
시험종 : <i>Daphnia magna</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Static GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Reproduction 21 day EC <sub>10</sub> = 256 µg Ni/L 측정농도	Deleebeeck et al., 2005

## (2) 저서 무척추동물

니켈 화합물에 대한 저서 무척추동물의 급성/만성독성 시험자료를 수집하여 표 4-5에 나타내었다. *Chironomus riparius*에서 762 mg Ni/kg(28 일, Vangheluwe and Nguyen, 2014), *Hyalella azteca*에서 20 mg/kg(7 일, Costello et al., 2016) 및 199 mg Ni/kg(28 일, Besser et al., 2013), *Caenorhabditis elegans*에서 1,273 mg Ni/kg(LC<sub>50</sub>, 96 시간, Rudel et al., 2013), *A. Teniuremus*에서 150 mg Ni/kg(LOEC, 15 시간, Chandler et al., 2014)이 확인되었다.

EU RAR(EC, 2008)에서 제공하고 있는 생태독성자료 데이터베이스 중, 수서무척추동물에 해당하는 15개의 데이터는 생장률, 사망률, 생식능 등에 대한 총 113개의 독성값으로부터 유럽의 지표수 표준조건을 기반으로 보정되어 계산되었다(표 4-6).

표 4-5. 니켈 화합물에 대한 저서 무척추동물 급성/만성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Chironomus riparius</i> 매개물질 : Natural sediment 시험법 : OECD TG 218, EPA 2000 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Development rate 28 day EC <sub>10</sub> = 762 mg Ni/kg 측정농도	Vangheluwe and Nguyen, 2014
시험종 : <i>Hyalella azteca</i> 매개물질 : Natural sediment 시험법 : - 시험종류 : - GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : 자료없음	Mortality 7 day EC <sub>10</sub> = 20 mg/kg 자료없음(Ni 근거, 니켈농도 알 수 없음)	Costello et al., 2016
시험종 : <i>Hyalella azteca</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : ASTM E1706-05 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality 28 day EC <sub>10</sub> = 199 mg Ni/kg 측정농도	Besser et al., 2013
시험종 : <i>Caenorhabditis elegans</i> 매개물질 : Natural sediment 시험법 : - 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality 96 hr LC <sub>50</sub> = 1273 µg Ni/g 예측농도 (Ni 근거)	Rudel et al., 2013
시험종 : <i>Amphiascus tenuiremis</i> 매개물질 : Natural sediment 시험법 : ASTM E2317-04 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : No 시험물질 : 자료없음	Mortality 15 day LOEC= 150 mg Ni/kg 측정농도	Chandler et al., 2014

표 4-6. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료(무척추동물)

학명	표준화된 NOEC 혹은 EC <sub>10</sub> (µg/L)	비고
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	5.1	EC, 2008
<i>Ceriodaphnia quadrangula</i>	12.9	
<i>Peracantha truncata</i>	16.3	
<i>Simocephalus vetulus</i>	21.4	
<i>Ceriodaphnia pulchella</i>	21.8	
<i>Alona affinis</i>	25.1	
<i>Daphnia longispina</i>	33.6	
<i>Clistoronia magnifica</i>	36.7	
<i>Daphnia magna</i>	41.3	
<i>Juga plicifera</i>	62.7	
<i>Hyalella azteca</i>	74.7	
<i>Hydra littoralis</i>	199.1	
<i>Chironomus tentans</i>	287.7	
<i>Brachionus calyciflorus</i>	497.8	
<i>Lymnea stagnalis</i>	4.6	

## 다. 어류

### 급성독성

수집된 데이터를 토대로 정리한 니켈 화합물의 어류 급성독성 값(LC<sub>50</sub>)은 표 4-7과 같다. *Brachydanio rerio*에서 0.5899 mg Ni/L(96 시간, Alsop and Wood, 1993), *Rasbora sumatrana*에서 0.83 mg Ni/L(96 시간, Shuhaimi-Othman et al., 2012), *Oncorhynchus mykiss*에서 15.3 mg Ni/L(96 시간, Pane et al., 2003), *Pimephales promelas*에서 0.4 mg Ni/L(96 시간, Hoang et al., 2004), *Chelon labrosus*에서 118.3 mg Ni/L(96 시간, Taylor et al., 1985)가 확인되었다.



표 4-7. 니켈 화합물에 대한 어류 급성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Brachydanio rerio</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : 자료없음	Mortality 96 hr LC <sub>50</sub> = 589.9 µg Ni/L 측정농도	Alsop and Wood, 2011
시험종 : <i>Rasbora sumatrana</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 203 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiSO <sub>4</sub>	Mortality 96 hr LC <sub>50</sub> = 0.83 mg Ni/L 측정농도	Shuhaimi-Othman et al., 2012
시험종 : <i>Oncorhynchus mykiss</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiSO <sub>4</sub>	Mortality 96 hr LC <sub>50</sub> = 15.3 mg Ni/L 측정농도	Pane et al., 2003
시험종 : <i>Pimephales promelas</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : EPA-600/4-90/027 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality 96 hr LC <sub>50</sub> = 0.4 mg Ni/L 측정농도	Hoang et al., 2004
시험종 : <i>Chelon labrosus</i> 매개물질 : Saltwater 시험법 : - 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : Yes 시험물질 : 자료없음	Mortality 96 hr LC <sub>50</sub> = 118.3 mg Ni/L 측정농도	Taylor et al., 1985

## 만성독성

니켈 화합물에 대한 어류 만성독성 시험 자료를 수집하여 표 4-8에 나타내었다. NOEC 값은 *Pimephales promelas*에서 0.057 mg Ni/L(32 일, Birge et al., 1984), *Oncorhynchus mykiss*에서 62 µg Ni/L(32 일, Nebeker et al., 1985), *Oryzias Latipes*에서 134 µg Ni/L(32 일, Nebeker et al., 1985), *Brachydanio rerio*에서 40 µg Ni/L(16 일, Dave and Xiu, 1991), *Oncorhynchus mykiss*에서 173 µg Ni/L(17 일, Deleebeeck et al., 2007)와 1,100 µg Ni/L (38 일, Nebeker et al., 1984)가 확인되었다. EC<sub>10</sub> 값으로는 *Cyprinodon variegatus*에서 20.7 mg Ni/L(28 일, Golder, 2007) 가 확인되었다.

EU RAR(EC, 2008)에서 제공하고 있는 생태독성자료 데이터베이스 중, 어류에 해당하는 3개의 데이터는 각 어류 종들의 부화율 및 성장률에 대한 총 25개의 독성자료로부터 유럽의 지표수 표준조건을 기반으로 보정되어 작성되었다(표 4-9).

표 4-8. 니켈 화합물에 대한 어류 만성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Pimephales promelas</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : ASTM E-729 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality, Length 32 day NOEC= 0.057 mg Ni/L 측정농도	Birge et al., 1984
시험종 : <i>Oncorhynchus mykiss</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Mortality 32 day NOEC= 62 µg Ni/L 측정농도	Nebeker et al., 1985
시험종 : <i>Cyprinodon variegatus</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : ASTM 2004, APHA 1998 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : Yes 시험물질 : NiSO <sub>4</sub>	Survival, Growth 28 day EC <sub>10</sub> = 20.7 mg Ni/L 측정농도	Golder, 2007
시험종 : <i>Oryzias latipes</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Growth rate 32 day NOEC= 134 µg/L 자료없음 (Ni 근거)	Nebeker et al., 1985
시험종 : <i>Brachydanio rerio</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : Swedish Standard SS 02 81 93 시험종류 : Semi-static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Hatching time 16 day NOEC= 40 µg Ni/L 설정농도	Dave and Xiu, 1991
시험종 : <i>Oncorhynchus mykiss</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 215 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : Yes 시험물질 : 자료없음	Mortality 17 day NOEC= 173 µg Ni/L 측정농도	Deleebeeck et al., 2007
시험종 : <i>Oncorhynchus mykiss</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : OECD TG 215 시험종류 : Flow-through GLP 여부 : Yes 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Survival, Growth 38 day NOEC= 1,100 µg Ni/L 측정농도	Nebeker et al., 1985

표 4-9. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료(어류)

학명	표준화된 NOEC 혹은 EC <sub>10</sub> (µg/L)	비고
<i>Brachydanio rerio</i>	78.1	EC, 2008
<i>Pimephales promelas</i>	85.2	
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	244.2	

## 라. 미생물(박테리아)

니켈 화합물에 대한 미생물(박테리아) 기반 활성슬러지 호흡저해 시험자료를 수집하여 정리한 데이터는 표 4-10과 같다. EC<sub>50</sub> 값은 Activated sludge에서 33 mg/L(30 분, Cokgor et al., 2007), LC<sub>50</sub> 값은 *Colpidium copoda*에서 1.19 mg/L 와 *Euplotes aediculatus*에서 0.03 mg/L(24 시간, Modoni and Romeo, 2006), IC<sub>50</sub> 값은 *Vibrio fisheri*에서 265 µg/L(IC<sub>50</sub>, 22 시간, Hsieh et al., 2004)가 확인되었다.

표 4-10. 니켈 화합물에 대한 활성슬러지 호흡저해 값

방법	시험결과	비고
시험종 : Activated sludge 매개물질 : - 시험법 : ISO 8192 시험종류 : - GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Inhibition total respiration 30 min EC <sub>50</sub> = 33 mg Ni/L 자료없음 (Ni 근거)	Cokgor et al., 2007
시험종 : <i>Colpidium copoda</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Static GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	Mortality 24 hr LC <sub>50</sub> = 1.19 mg Ni/L 자료없음 (Ni 근거)	Modoni and Romeo, 2006
시험종 : <i>Euplotes aediculatus</i> 매개물질 : Freshwater 시험법 : - 시험종류 : Static GLP 여부 : No 시험물질 : NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	Mortality 24 hr LC <sub>50</sub> = 0.03 mg Ni/L 설정농도	
시험종 : <i>Vibrio fisheri</i> 매개물질 : Saltwater 시험법 : Microtox Bioassay 시험종류 : Static GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : Ni in 5 % HNO <sub>3</sub>	Reduction of bioluminescence 22 hr IC <sub>50</sub> = 265 µg Ni/L 자료없음 (Ni 근거)	Hsieh et al., 2004

## 2. 육상생태계

### 가. 육상식물

니켈 화합물에 대한 육상식물의 독성시험 자료를 수집한 결과, *Phaseolus aureus*를 이용한 금속 니켈 파우더 노출 연구에서 묘목 발아(Seedling emergence)에 대한 EC<sub>50</sub> > 100 mg Ni/kg (22 일, John et al., 1999)가 확인되었으며 *Spinicia olearacea*에서 수율에 대한 NOEC 13.1 mg Ni/kg(30 일, Willaert and Verloo, 1988), *Avena sativa*에서 수율에 대한 EC<sub>10</sub> 41 mg Ni/kg 이 확인되었다(표 4-11). 또한 EU RAR(EC, 2008)은 토양환경의 생물이용도 모델링에서 현장 토양의 특성을 보정할 수 있도록 테스트용 토양의 pH와 양이온교환용량, 니켈 농도에 대한 정보를 포함한 육상식물의 생태독성 자료를 제공하고 있어, 이를 표 4-12에 나타내었다.

표 4-11. 니켈 화합물에 대한 육상식물 급성/만성 독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Phaseolus aureus</i> 매개물질 : Artificial soil 시험법 : OECD TG 208 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : Yes 시험물질 : Nickel powder	Seedling emergence 22 day EC <sub>50</sub> > 100 mg Ni/kg 자료없음 (Ni 근거)	John et al, 1999
시험종 : <i>Spinicia olearacea</i> 매개물질 : Natural soil(Sandy) 시험법 : - 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : Nickel powder	Yield 30 day NOEC= 18~93 mg Ni/kg dw 자료없음 (Ni 근거)	Willaert and Verloo, 1988
시험종 : <i>Avena sativa</i> 매개물질 : Natural soil 시험법 : - 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : Ni(OAC) <sub>2</sub>	Grain yield 5 month EC <sub>10</sub> = 41 mg Ni/kg 자료없음 (Ni 근거)	De Hann et al., 1985

표 4-12. 생물이용도 모델에 이용되는 육상식물 독성자료

시험물질	종	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	평형 기간 (d)	노출기간 (day)	종말점	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	비고
NiCl <sub>2</sub>	<i>Avena sativa</i>	5.5	0.81	-	14	6	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	43	57	Halstead et al., 1969
		5.5	0.81	-	14	6	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	47	61	
		5.2	2.38	-	14	11.7	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	49	63	
		6.2	0.81	-	14	6	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	53	67	
		6.3	0.81	-	14	6	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	64	78	
		5.1	2.38	-	14	11.7	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	238	252	
		6.4	2.38	-	14	11.7	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	238	252	
		6.1	2.38	-	14	11.7	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	253	267	
Ni-acetate		7.2	2.32	-	14	13	60	110	EC10 <sub>v(g)</sub>	453	467	De Haan et al., 1985
		5.6	0.93	12	10	15	-	150	EC10 <sub>v(g)</sub>	66	76	
		5.4	1.4	40	26	21	-	150	EC10 <sub>v(g)</sub>	45	71	
		5.2	1.86	58	46	33	-	150	EC10 <sub>v(g)</sub>	47	93	
		5	1.98	4	2	9	-	150	EC10 <sub>v(g)</sub>	16	18	
NiCl <sub>2</sub>	<i>Hordeum vulgare</i>	5.4	3.95	5	1	19	-	150	EC10 <sub>v(g)</sub>	40	41	Rothamsted research, 2005
		3.6	1.73	0.4	1	1.84	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	31	32	
		4.1	33.05	34	26	52.75	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	1101	1127	
		4.1	0.25	25.3	16	8.39	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	90	106	
		4.2	12.52	12.7	3	11.91	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	249	252	
		4.5	1.32	1.5	1	1.84	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	46	47	
		5.1	2.47	3.9	2	4.31	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	123	125	
5.6	0.99	46.9	19	19.26	7	4	EC10 <sub>f1</sub>	261	280			

시험물질	종	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	평형 시간 (d)	노출기간 (day)	종말점	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	비고
		5.6	1.33	4.3	3	4.91	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	128	131	
		6.1	4.3	35.3	39	28.87	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	398	437	
		6.7	1.09	9.6	11	7.8	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	106	117	
		7	0.45	33.2	81	12.85	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	211	292	
		7.6	1.14	19.9	19	19.44	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	268	287	
		7.5	1.37	49.2	113	23.57	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	289	402	
		7.6	0.49	55.4	24	35.26	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	587	611	
		7.6	0.53	19.8	18	13.35	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	96	114	
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	7	4	EC10 <sub>F1</sub>	304	315	
NiSO <sub>4</sub>	<i>Lactuca sativa</i>	4.9	-	-	16	8	-	63	EC10 <sub>v(t)</sub>	18	34	Gupta et al., 1987
		5.6	-	-	17	41	-	63	EC10 <sub>v(t)</sub>	153	170	
		7.7	-	-	26	10	-	63	EC10 <sub>v(t)</sub>	257	283	
		6.6	-	-	21	20	-	63	EC10 <sub>v(t)</sub>	422	443	
NiSO <sub>4</sub>	<i>Lolium perenne</i>	6	1.7	-	19	31	-	56-64	EC10 <sub>y</sub>	110	129	Frossard et al., 1989
NiCl <sub>2</sub>	<i>Lycopersicon esculentum</i>	4.5	1.32	1.5	1	1.84	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	10	11	Rothamsted research, 2005
		4.1	0.25	25.3	16	8.39	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	16	32	
		3.6	1.73	0.4	1	1.84	7	28	EC10 <sub>y(s)</sub>	21	22	
		5.6	0.99	46.9	19	19.26	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	28	47	
		5.1	2.47	3.9	2	4.31	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	42	44	
		5.6	1.33	4.3	3	4.91	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	52	55	
		6.7	1.09	9.6	11	7.8	7	28	EC10 <sub>y(s)</sub>	118	129	



시험물질	종	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	평형 기간 (d)	노출기간 (day)	종말점	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	비고
		4.2	12.52	12.7	3	11.91	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	125	128	
		7.6	0.53	19.8	18	13.35	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	144	162	
		6.1	4.3	35.3	39	28.87	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	150	189	
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	189	200	
		7.6	1.14	19.9	19	19.44	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	200	219	
		7.6	0.49	55.4	24	35.26	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	224	248	
		7	0.45	33.2	81	12.85	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	250	331	
		7.5	1.37	49.2	113	23.57	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	504	617	
		4.1	33.05	34	26	52.75	7	28	EC10 <sub>v(s)</sub>	599	625	
NiCl <sub>2</sub>	<i>Medicago sativa</i>	5.2	2.38	-	14	11.7	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	34	48	Halstead et al., 1969
		5.5	0.81	-	14	6	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	36	50	
		6.2	0.81	-	14	6	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	39	53	
		5.1	2.38	-	14	11.7	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	41	55	
		6.3	0.81	-	14	6	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	44	58	
		6.1	2.38	-	14	11.7	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	91	105	
		6.4	2.38	-	14	11.7	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	92	106	
		7.6	2.32	-	14	13	60	83	EC10 <sub>v(t)</sub>	371	385	
		7.2	2.32	-	14	13	60	83	EC10 <sub>y(t)</sub>	383	397	
NiSO <sub>4</sub>		7.5	1.34	9	8	14.6	60	To maturity	NOEC <sub>y</sub>	80	88	Liang et al., 1995
NiSO <sub>4</sub>	<i>Raphanus sativus</i>	7.5	1.34	9	8	14.6	60	30	NOEC <sub>y</sub>	80	88	

시험물질	종	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	평형 기간 (d)	노출기간 (day)	종말점	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	비고
NiSO <sub>4</sub>	<i>Spinach</i>	4.55	-	-	3	7.4	10	30	NOEC <sub>y</sub>	10	13	Willaert et al., 1988
		8.1	-	-	20	19.6	10	30	NOEC <sub>y</sub>	100	120	
NiSO <sub>4</sub>	<i>Trigonella poenum-gracecum</i>	8.3	0.28	24	14	12.6	7	56	EC10 <sub>y</sub>	84	98	Dang et al., 1990
NiCl <sub>2</sub>	<i>Zea mays</i>	7.9		26.6	54	17.3	-	45-50	EC10	119	173	Metwally et al., 1989
		8.2	0.7	15.1	40	12.6	-	45-50	EC10	19	59	

## 나. 육상무척추동물

### 급성독성

니켈 화합물에 대한 육상무척추동물 급성독성 시험 자료를 수집하여 표 4-13에 나타내었다. *Lumbricus terrestris*에서 염화니켈 노출에 따른 LD<sub>50</sub> 값 23.5 mg Ni/kg과 황산니켈 노출에 따른 LD<sub>50</sub> 값 20.5 mg Ni/kg (48 시간, Furst et al., 1993)이 확인되었다. 또한 *Caenorhabditis elegans*에서 황산니켈 노출에 따른 생장율에 대한 EC<sub>50</sub> 값 93 mg Ni/kg 과 NOEC 값 62 mg Ni/kg, 생식능에 대한 EC<sub>50</sub> 값 52 mg Ni/kg과 NOEC 값 45 mg Ni/kg 이 확인되었다.

표 4-13. 니켈 화합물에 대한 육상무척추동물 급성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Lumbricus terrestris</i> 매개물질 : artificial soil 시험법 : - 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub> , NiSO <sub>4</sub>	Mortality 48 hr LD <sub>50</sub> = 52 mg NiCl <sub>2</sub> /kg (= 23.5 mg Ni/kg) LD <sub>50</sub> = 54 mg NiSO <sub>4</sub> /kg (= 20.5 mg Ni/kg) 자료없음 (Ni 근거)	Furst et al., 1993
시험종 : <i>Caenorhabditis elegans</i> 매개물질 : Natural soil 시험법 : ISO 10872 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : No 시험물질 : NiSO <sub>4</sub>	Growth 18 hr EC <sub>50</sub> = 93 mg Ni/kg NOEC= 62 mg Ni/kg 측정농도 Reproduction 18 hr EC <sub>50</sub> = 52 mg Ni/kg NOEC= 45 mg Ni/kg 측정농도	Huguier et al., 2013

## 만성독성

니켈 화합물에 대한 육상무척추동물 만성독성 시험 자료를 수집하여 표 4-14에 나타내었다. *Folsomia candida*에서 생식에 대한 EC<sub>10</sub> 값 20.9 mg Ni/kg과 *Eisenia fetida*에서 생식에 대한 EC<sub>10</sub> 값 47.6 mg Ni/kg (28 일, Ghent Univ/Euras, 2005)이 확인되었다. 또한 *Lumbricus rubellus*에서 사망에 대한 EC<sub>10</sub> 값 859 mg Ni/kg (6~12 주, Ma, 1982), *Eisenia veneta*에서 고치 (cocoon) 형성에 대한 EC<sub>10</sub> 값 91 mg Ni/kg (28 일, Scott-Fordsmand et al., 1998), *Enchyraeus albidus*에서 생식에 대한 NOEC 값 180 mg Ni/kg 이 확인되었다(42 일, Lock and Janssen, 2002).

EU RAR(EC, 2008)에서는 육상무척추동물에 대해서도 테스트용 토양의 pH와 양이온교환용량, 니켈 농도에 대한 정보를 포함한 생태독성 자료를 제공하고 있다(표 4-15).

표 4-14. 니켈 화합물에 대한 육상무척추동물 만성독성 값

방법	시험결과	비고
시험종 : <i>Folsomia candida</i> 매개물질 : - 시험법 : ISO 11268-2 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Reproduction 28 days EC <sub>10</sub> = 20.9 mg Ni/kg 측정농도	Ghent Univ/ Euras, 2005
시험종 : <i>Eisenia fetida</i> 매개물질 : - 시험법 : ISO 11268-2 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Reproduction 28 days EC <sub>10</sub> = 47.6 mg Ni/kg 측정농도	
시험종 : <i>Lumbricus rubellus</i> 매개물질 : Artificial soil 시험법 : OECD TG 220 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : 자료없음	Mortality 6-12 weeks EC <sub>10</sub> = 859 mg Ni/kg 설정농도	Ma, 1982
시험종 : <i>Eisenia veneta</i> 매개물질 : Artificial soil 시험법 : 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Cocoon production 28 days EC <sub>10</sub> = 91 mg Ni/kg 설정농도	Scott- Fordsmand et al., 1998
시험종 : <i>Enchytraeus albidus</i> 매개물질 : Artificial soil 시험법 : OECD TG 220 시험종류 : Laboratory study GLP 여부 : 자료없음 시험물질 : NiCl <sub>2</sub>	Reproduction 42 days NOEC = 180 mg Ni/kg 측정농도	Lock and Janssen, 2002

표 4-15. 생물이용도 모델에 이용되는 육상무척추동물 독성자료

시험물질	종	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	평형 기간 (d)	노출기간	종말점	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	비고
NiCl <sub>2</sub>	<i>Eisenia fetida</i>	4.5	1.32	1.5	1	1.84	7	28	EC <sub>10r</sub>	46.5	47.6	Ghent Univ/ Euras, 2005
		3.6	1.73	0.4	1	1.84	7	28	EC <sub>10r</sub>	49.8	52.3	
		4.1	0.25	25.3	16	8.39	7	28	EC <sub>10r</sub>	54.5	71.5	
		5.6	1.33	4.3	3	4.91	7	28	EC <sub>10r</sub>	66.1	69.1	
		6.1	4.3	35.3	39	28.87	7	28	EC <sub>10r</sub>	151	184	
		6.7	1.09	9.6	11	7.8	7	28	EC <sub>10r</sub>	172	183	
		5.1	2.47	3.9	2	4.31	7	28	EC <sub>10r</sub>	182	184	
		7.6	0.53	19.8	18	13.35	7	28	EC <sub>10r</sub>	186	201	
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	7	28	EC <sub>10r</sub>	198	210	
		5.6	0.99	46.9	19	19.26	7	28	EC <sub>10r</sub>	230	247	
		7.6	1.14	19.9	19	19.44	7	28	EC <sub>10r</sub>	233	260	
		7.5	1.37	49.2	113	23.57	7	28	EC <sub>10r</sub>	239	337	
		4.2	12.52	12.7	3	11.91	7	28	EC <sub>10r</sub>	362	365	
	4.1	33.05	34	26	52.75	7	28	EC <sub>10r</sub>	1110	1140		
	<i>Folsomia candida</i>	5.1	2.47	3.9	2	4.31	7	28	EC <sub>10r</sub>	20.2	20.9	
		3.6	1.73	0.4	1	1.84	7	28	EC <sub>10r</sub>	36.4	36.4	
		7.6	0.53	19.8	18	13.35	7	28	EC <sub>10r</sub>	61.7	345	
		5.6	0.99	46.9	19	19.26	7	28	EC <sub>10r</sub>	101	108	
		4.5	1.32	1.5	1	1.84	7	28	EC <sub>10r</sub>	104	105	
		4.1	0.25	25.3	16	8.39	7	28	EC <sub>10r</sub>	120	141	
5.6		1.33	4.3	3	4.91	7	28	EC <sub>10r</sub>	180	183		

시험물질	종	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	평형 기간 (d)	노출기간	종말점	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	비고	
		6.7	1.09	9.6	11	7.8	7	28	EC <sub>10r</sub>	269	282		
		7	0.45	33.2	81	12.85	7	28	EC <sub>10r</sub>	384	463		
		4.2	12.52	12.7	3	11.91	7	28	EC <sub>10r</sub>	527	531		
		4.1	33.05	34	26	52.75	7	28	EC <sub>10r</sub>	558	575		
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	7	28	EC <sub>10r</sub>	562	562		
		6.1	4.3	35.3	39	28.87	7	28	EC <sub>10r</sub>	622	635		
		7.6	1.14	19.9	19	19.44	7	28	EC <sub>10r</sub>	662	677		
		7.6	0.49	55.4	24	35.26	7	28	EC <sub>10r</sub>	1100	1140		
	<i>Eisenia fetida</i>	6	5.8	10	20	14.5		21	NOEC <sub>r</sub>	180	180		
		6	5.8	10	20	14.5		42	NOEC <sub>r</sub>	180	180		
		6	5.8	10	20	14.5		28	NOEC <sub>r</sub>	320	320		
	<i>Eisenia veneta</i>	5.5	2.3	5	6	7.9		28	EC <sub>10r</sub>	85	91		Scott-Fordsmand et al., 1998

### 3. 생물축적성

#### 가. 생물농축성

니켈은 수생환경에서의 축적성이 낮다(McGeer et al., 2003). 일부 종은 니켈양을 조직 내에서 조절할 수 있으며(Outridge and Scheuhammer, 1993), BCF와 노출농도 간의 역 상관관계가 1~100  $\mu\text{g/L}$  농도에서 특정 수생생물에 대해 나타났다(Brix and DeForest, 2000; McGeer et al., 2003). 이는 니켈의 흡수량이 위 농도 범위에서 조절된다는 것을 뒷받침한다(Muysen et al., 2003).

니켈의 생물농축성은 상대적으로 낮다. BCF 값은 해양 이매패류인 *Cerastoderma edule*에서 26,500(BCF, Waegeneers and smolders, 2003)로 가장 높게 나타났다. 다른 개체에서의 BCF 중 가장 높은 값은 시아노박테리아 *Anacystis nidulans*에서 확인된 5,613이다. 일반적으로 다른 이매패류에 대한 BCF는 340 미만(중앙값 270)이므로, *C. edule*에 대한 BCF는 다른 이매패류나 수생생물에 대한 대푯값으로 사용하기 어렵다. 지렁이에 대한 니켈의 생물축적성계수(BAF)는 0.30으로 상대적으로 낮다(EC, 2008).

#### 나. 생물확장성

니켈의 잠재적인 생물확장성을 설명할 수 있는 연구는 현재까지 보고된 바 없으며, 기존 연구를 통해 니켈은 먹이사슬의 상위 수준 개체를 고려한다면 생물확장성보다는 오히려 생물희석(biodilution)을 나타내는 경향이 있는 것으로 보고되었다. Campbell et al. (2005)의 연구에 따르면 무척추동물의 조직 내 니켈의 기하평균 농도는 0.45  $\mu\text{g Ni/g wet wt}$ 인 반면, 해조와 물범에서는 0.045  $\mu\text{g Ni/g wet wt}$ 로 나타났다. 이 결과를 바탕으로 도출한 영양전이계수(Trophic transfer factors, TTF) 값은 0.1로, Lapointe and Couture (2006)의 결과와 상응한다. Outridge and Schuehammer (1993)에 따르면 야생 조류 및 포유류 내의 니켈 농도와 먹이 내의 니켈 농도를 비교한 결과 영양단계가 비슷하거나 더 증가함에 따라 감소하였으며, 이를 근거로 저자들은 수생 혹은 육상생물의 먹이사슬에서 니켈의 생물확장성이 나타난다는 증거는 없다고 결론지었다. 계절성 습지에 서식하는 육상식물, 절지동물, 생쥐



에서의 생체 내 니켈 농도 측정 결과에서도 니켈의 생물확장성이 관찰되지 않았다(Torres and Johnson, 2001). 즉 니켈은 생물확장성을 나타내지 않으며 일반적인 TTF값은 1을 넘지 않을 것으로 사료된다(EC, 2008).

## 2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정

### 1. 담수

#### 가. 생물이용도 모델

니켈과 같은 금속류는 수중에 같은 농도로 존재할지라도 물의 이화학적 특성에 따라 생물이 이용 가능한 농도가 달라진다. 예를 들어 수중의 양이온(Ca, Mg, Na 등)과 용해된 유기탄소(Dissolved organic carbon, DOC)의 함량은 해당 물질과 생물 간의 접촉 정도(생물이용도)에 영향을 줄 수 있다. 또한, 수중의 금속이온 및 양이온의 활성도는 pH, 알칼리도, DOC에 따라서 달라진다. 즉, 다양한 환경 인자에 의해서 생태독성의 정도가 달라지는바, 이를 정량적으로 설명하기 위하여 Biotic ligand model(BLM, 이하 ‘생물이용도 모델’로 칭함)이 개발되었다(그림 4-1).

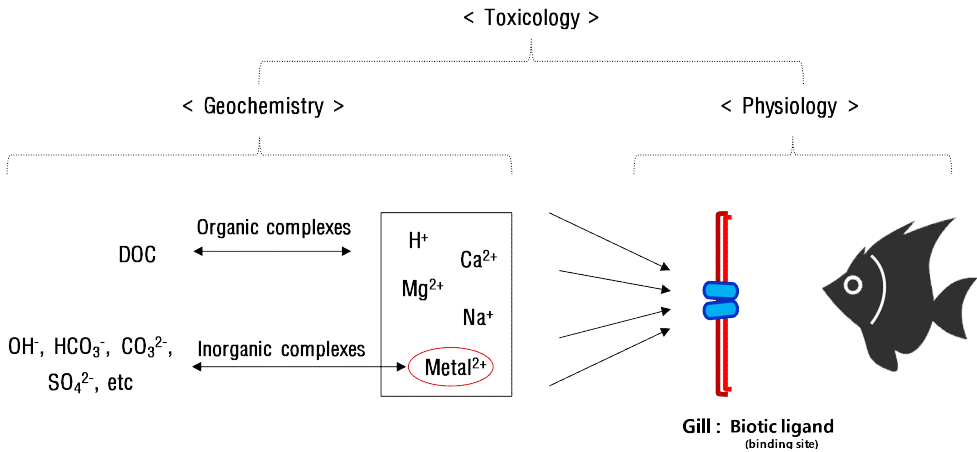


그림 4-1. 생물이용도 모델의 개념 모식도

생물이용도 모델에 따르면 생태독성은 이온 상태의 금속이 Biotic ligand (예: 아가미)에 축적되는 정도. 즉, 생물이용도에 따라 결정된다(Di Toro et al., 2001). 금속이온과 동일한 양이온( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  등)은 금속이온의 생물이용에 있어서 경쟁 관계로 작용하고 있다. 이러한 특성을 정량적으로 연구한 결과를 기반으로 수중에 존재하는 경쟁이온의 활성도 정보로부터 생태독

성을 유발하는 금속이온의 농도 수준을 예측할 수 있다는 것이 생물이용도 모델의 기본적인 개념이다. 추가로 수중의 경쟁이온 활성도는 직접 측정하지 않고 별도의 지화학 프로그램을 이용하여 추정한다.

니켈의 생태독성에 대한 연구는 다양하게 진행되었다. 물벼룩(*D. magna*)에 대한 니켈의 생태독성(Deleebeek et al., 2008)은 Ca과 Mg이온이 증가함에 따라 선형관계를 나타내며 낮아지는 것으로 알려져 있다. 또한, 다른 물벼룩(*D. pulex*)의 경우, 니켈에 대한 생태독성(Kozlova et al., 2009)은 DOC가 증가함에 따라 낮아지는 것으로 조사되었다(그림 4-2).

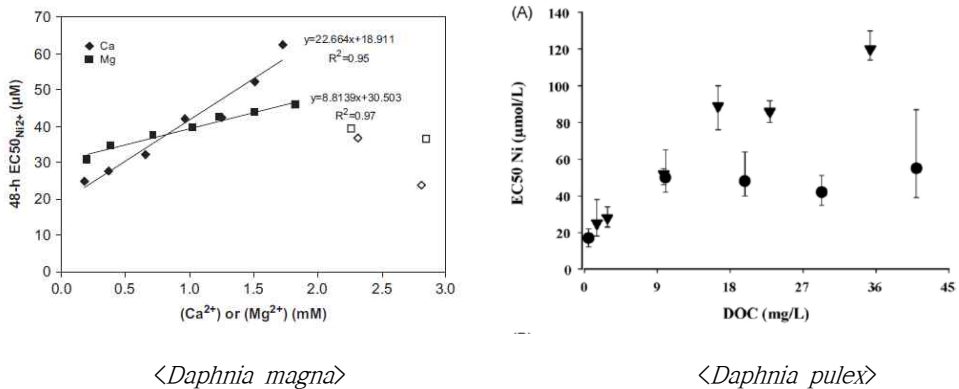
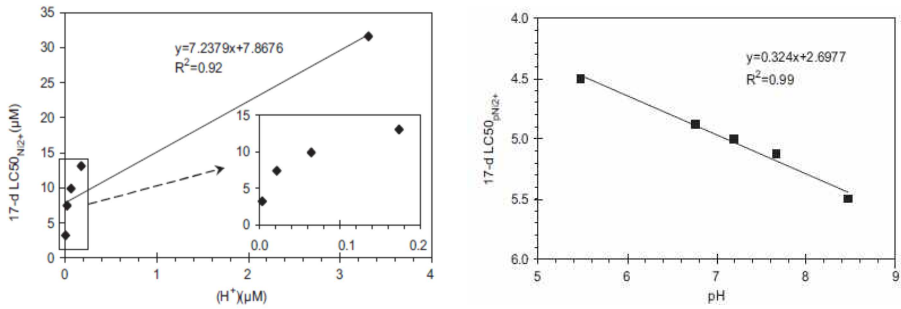


그림 4-2. 갑각류의 니켈에 대한 생태독성과 경쟁이온 및 DOC 간의 상관관계

어류(*O. mykiss*)의 경우, 니켈에 대한 생태독성(Deleebeek et al., 2007)과 수소이온 활성도[H<sup>+</sup>]와의 관계는 비선형관계인 것으로 조사된 바 있다. 이는 한 종류의 biotic ligand에서 수소이온과 니켈이온이 경쟁하는 것이 아니라 복수의 biotic ligand에서 경쟁하기 때문으로 추정하고 있다. pH와 관계는 뚜렷한 선형관계를 갖는 것으로 보고되었다(그림 4-3).



<*Oncorhynchus mykiss*>

\* $pNi^{2+} = -\log(Ni^{2+} \text{ activity})$

그림 4-3. 어류의 니켈에 대한 생태독성과 수소이온 및 pH 간의 상관관계

생물이용도 모델은 크게 내재적 민감성(Intrinsic sensitivity, ISi)과 환경적 조절자(Environmental modulator)로 구분된다(Verschoor, 2013). 내재적 민감성(ISi)은 종 특이적 특성을 나타내며, 환경적 조절자(EM j)는 현장 수질의 이화학적 특성을 반영한다.

이러한 구조에 의해서 실험실에서 생산된 생태독성 자료로부터 특정 지점의 수질 특성이 반영된 생태독성을 예측할 수 있다. 실험실에서 생산된 독성 값에서 시험수의 이화학적 특성이 반영된 EM lab water을 제거해줌으로써 종 고유의 민감도인 ISi를 추출할 수 있다. 여기에 특정 지점의 수질특성이 반영된 EM site water을 적용하면 해당 현장수의 생태독성을 예측할 수 있다.

니켈의 생물이용도 모델은 3대 분류군을 대표하는 생물종을 대상으로 이미 개발되어 있다(EC, 2008). 모델에서 공통으로 고려하고 있는 경쟁 이온은 Ca과 Mg이온이다. 미세조류의 모델은 수소이온을 같이 고려하고 있다. 다만, 어류의 경우 앞에서 설명한 바와 같이 복수 종류의 biotic ligand에서 수소이온과 니켈이온이 경쟁하기 때문에 H이온이 아닌 pH와의 관계를 고려하는 구조로 생물이용도 모델이 개발되었다. 미세조류와 어류의 생물이용도 모델은 각 *Pseudokirchneriella subcapitata*와 *Oncorhynchus mykiss*을 대상으로 개발되었으며, 갑각류의 생물이용도 모델은 *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia pulex*를 대상으로 개발되었다(그림 4-4). 유럽연합의 니켈 생태위해성평가 보고서에서는 *Daphnia magna*와 *Ceriodaphnia*

*dubia*의 모델을 제안하였으며 생물별 니켈 생물이용도 모델에 이용되는 평형상수를 표 4-16에 정리하였다.

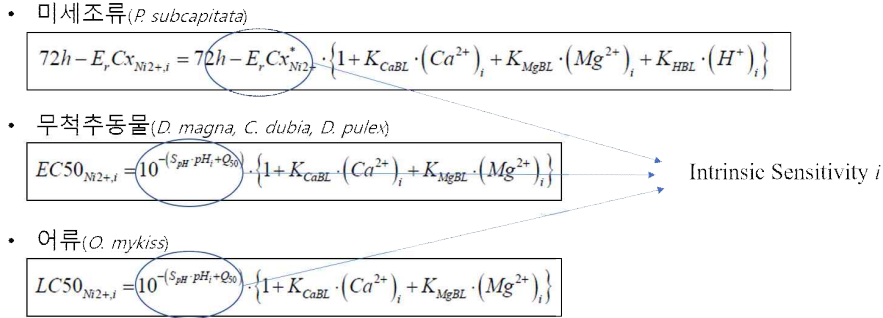


그림 4-4. 생물 분류군별 니켈 생물이용도 모델의 구조

표 4-16. 생물이용도 모델에 이용되는 평형상수

	<i>P. subcapitata</i> *	<i>C. dubia</i> **	<i>D. magna</i> **	Merged of crustacean *	<i>O. mykiss</i> *
$S_{pH}$ (slope of pH function)	-	0.8587	0.1987	0.5961	0.324
$Q_{10}$	-	1.581	5.646	<i>C. dubia</i> = 2.203 <i>D. magna</i> = 3.524	-
$Q_{50}$	-	-	-	-	3.002
$EC_{50}^*$ $Ni_{2+}(\mu M)$	3.57	-	-	-	-
$\log K_{H-BL}$	6.5	-	-	-	-
$\log K_{Ca-BL}$	2.0	3.53	3.53	3.53	3.6
$\log K_{Mg-BL}$	3.3	3.57	3.57	3.57	3.6

\* De Schampelaere et al., 2006; \*\* Deleebeeck et al., 2008.

생물이용도 모델은 앞에서 제시한 바와 같이 특정 생물을 대상으로 개발된 모델이다. 따라서 수질 준거치는 다양한 민감도의 분포함수를 이용하기 때문에 특정 생물로 개발된 생물이용도 모델을 중간 외삽을 거쳐 다른 생물에게 적용할 필요가 있다. 유럽연합의 지침(EC, 2011)에 따르면 수생태계를 대표하는 분류군을 미세조류와 수생무척추동물, 척추동물로 구분하고 동일

한 분류군에 속하는 생물들은 비슷한 생리화학적 특성과 독성작용 방식을 갖는 것으로 가정하였다. 각 분류군별로 생물이용도 모델이 개발되어 있다면 중간 외삽을 통해 생태독성자료의 모든 생물에 대한 지역 특이적 생태독성이 예측 가능하다고 제시하였다. 그림 4-5는 미세조류, 수생무척추동물, 척추동물에 대한 생물독성예측모델의 중간 외삽 모식도이다.

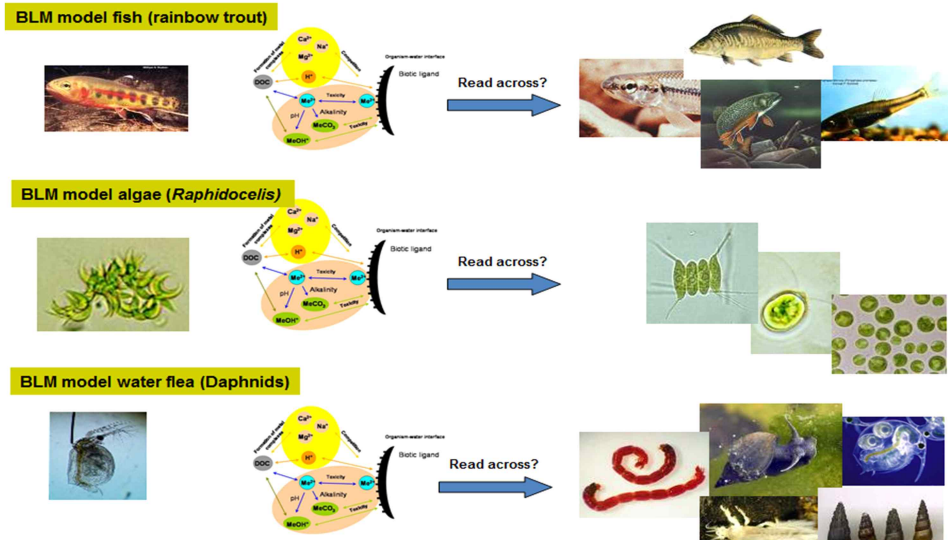


그림 4-5. 생물독성예측모델의 중간 외삽 모식도

#### 나. 생물이용도에 대한 독성자료

니켈의 생물이용도 모델을 이용할 수 있는 생태독성자료는 독성값 뿐만 아니라 시험수의 화학분석결과를 같이 제시한 자료이어야만 한다. EU RAR(EC, 2008)에서는 생물이용도 모델을 적용하기 위하여 별도의 생태독성 데이터베이스를 구축하였다(표 4-17). 구축된 생태독성 데이터베이스의 독성값은 유럽의 지표수 표준조건에서의 독성값으로 보정되었다(표 4-18).

표 4-17. 생물이용도 모델에 이용되는 수생태독성자료

분류	종민감성	표준화된 NOEC or EC <sub>10</sub> (µg/L)	분류	종민감성	표준화된 NOEC or EC <sub>10</sub> (µg/L)
Fish	<i>Brachydanio rerio</i>	78.1 (n=5)	Invertebrates	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	5.1
	<i>Pimephales promelas</i>	85.2 (n=3)		<i>Ceriodaphnia quadrangula</i>	12.9
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	244.2 (n=17)		<i>Peracantha truncata</i>	16.3
Amphibian	<i>Xenopus laevis</i>	222.2 (n=7)		<i>Simocephalus vetulus</i>	21.4
	<i>Gastrophryne carolensis</i>	287.8 (n=5)		<i>Ceriodaphnia pulchella</i>	21.8
	<i>Bufo terrestris</i>	922.2 (n=5)		<i>Alona affinis</i>	25.1
Algae	<i>Scenedesmus accuminatus</i>	42.3		<i>Daphnia longispina</i>	33.6
	<i>Desmodesmus spinosus</i>	71.5		<i>Clistoronia magnifica</i>	36.7
	<i>Pediastrum duplex</i>	71.7		<i>Daphnia magna</i>	41.3
	<i>Chlamydomonas sp</i>	88.8		<i>Juga plicifera</i>	62.7
	<i>Ankistodesmus falcatus</i>	90.6		<i>Hyalella azteca</i>	74.7
	<i>P. subcapitata</i>	112.2		<i>Hydra littoralis</i>	199.1
	<i>Coelastrum microporum</i>	129.4		<i>Chironomus tentans</i>	287.7
	<i>Chlorella sp.</i>	130.6		<i>Brachionus calyciflorus</i>	497.8
Plant	<i>Lemna gibba</i>	19.7		<i>Lymnea stagnalis</i>	4.6
	<i>Lemna minor</i>	34.4			

표 4-18. 유럽의 지표수 표준 조건

구분	pH	DOC (mg/L)	Na (mg/L)	Mg (mg/L)	K (mg/L)	Ca (mg/L)	Cl (mg/L)	SO <sub>4</sub> (mg/L)	Alkalinity (mg CaCO <sub>3</sub> /L)
Otter River	8.1	3.16	6.18E-04	4.77E-04	1.39E-04	1.17E-03	6.63E-04	3.54E-04	5.38E-04

유럽연합에서는 니켈의 생물이용도 모델에 이용될 수 있는 총 31종의 수생태 독성자료를 제공하고 있다. 어류 3종의 독성 값 중에서 *P. promela*는 3개, *O. mykiss*는 17개, *B. rerio*는 3개의 독성자료로부터 계산되었다. 양서류 3종의 경우 *X. laevis*는 7개, *B. terrestris*는 5개, *G. carolensis*는 5개의 독성자료로부터 계산되었다. 물벼룩류 8종의 독성값은 *D. magna*는 50개, *D. longispina*는 4개, *C. dubia*는 15개, *C. quadrangula*는 8개, *C. pulchella*는 3개, *S. vetulus*는 4개, *P. truncata*는 4개, *A. affinis*는 1개의 독성자료로부터 계산된 값이다. 단각류 *H. azteca*의 독성값은 1개의 독성자료로부터 계산되었고, 곤충류인 *C. tentans*는 7개, *C. magnifica*는 1개의 독성자료로부터 계산되었다. 복족류의 경우 *L. stagnalis*는 7개, *J. plicifera*는 1개의 독성자료로부터 계산되었다. 윤충류인 *B. calyciflorus*는 6개, 그 외 분류군인 *H. littoralis*는 1개의 독성자료로부터 독성 값이 계산되었다. 미세조류 8종의 경우 64개의 독성자료로부터 독성 값이 계산되었다. 결과적으로 유럽 지표수의 표준조건에서의 31종의 독성 값은 총 217개의 독성자료를 이용하여 제시된 생태독성자료이며 유럽연합의 수질기준 도출관련 지침(EC, 2011)에서 제안한 최소 필요자료 요건을 충족하고 있다. 본 자료를 이용하여 생물이용도 모델을 통해 지역 특이적인 31종의 독성 값이 예측될 수 있다.

## 다. 지역 특이적 종 민감도 분포

니켈의 종 민감도 분포는 생물이용도 모델을 이용하여 지역 특이적으로 예측이 가능하다. 앞에서 언급했던 31종에 대한 민감도를 186개 연평균 자료의 수질 이화학적 특성에 따라 예측하여 종 민감도 분석을 통해 HC5 값을 산출하였다. 그림 4-6은 종 민감도 분포 분석의 예시로서, 2016년 연평균 자료 중 한 지점에 대해 수질 이화학적 특성이 반영된 31종의 만성 독성 값을 예측하고 로그-표준분포를 따르는지 검토한 결과이다. 지역 특이적으로 예측된 31종의 만성 독성 값에 대한 정규성 검증으로 Anderson-Darling test와 Kolmogorov-Smirnov test, Cramer von Mises test를 실시하였으며 각 연평균 자료에 대한 186개의 종 민감도 분포는 정규성 테스트를 모두 통과하였다.



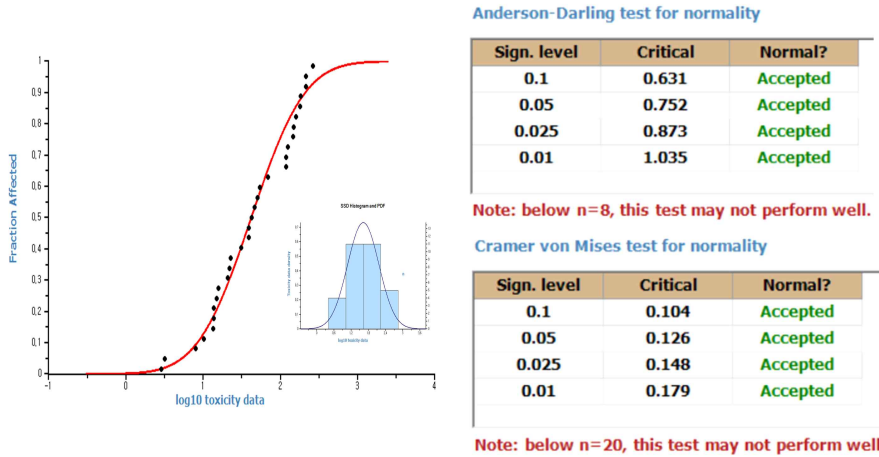


그림 4-6. 니켈에 대한 수생환경 중 민감도 분포

## 2. 저질

국내 퇴적물에 대한 오염평가 기준은 「하천·호소 퇴적물 오염평가 기준」(국립환경과학원예규 제687호, 2015.11)로 제시되었다. 이는 저서생물 보호와 오염여부 판정기준으로 제안된 생태독성자료에 기반한 지침 값으로써, 퇴적물 위해성평가를 위한 니켈의 예측무영향농도로도 활용이 가능하다(표 4-19).

표 4-19. 하천·호소 퇴적물 항목별 오염평가 기준

항 목		등 급			
		I	II	III	IV
하천	니켈(mg/kg)	40 이하	87.5 이하	330 이하	330 초과
호소	니켈(mg/kg)	53 이하	87.5 이하	330 이하	330 초과

비고 : 등급별 퇴적물의 상태(금속류)

- I 등급 : 저서생물에 독성이 나타날 가능성 거의 없음
- II 등급 : 저서생물에 독성이 나타날 가능성 있음
- III 등급 : 저서생물에 독성이 나타날 가능성 비교적 높음
- IV 등급 : 저서생물에 독성이 나타날 가능성 매우 높음

우리나라 하천, 호소 퇴적물 오염평가 기준의 I, II 등급을 구분하는 수치는 벨기에 플란더스 주의 퇴적물 배경농도 도출 방법과 유사한 방법을 적용하여 도출된 것으로 추정된다(국립환경과학원 2011, 하천퇴적물 배경농도 산정 연구). 벨기에 플란더스 주는 퇴적물 측정망에서 퇴적물의 이화학적 농도, 독성, 생태군집 구조에 대해 조사하여 결과를 평가할 때 적용하는 배경지역 퇴적물의 이화학적 농도 및 생태계 군집 구조에 대한 참고치, 독성값(effect concentration) 등을 활용하여 항목별로 4등급으로 구분하고, 종합하여 5 단계로 평가하였다. 또한 담수 퇴적물에 대한 이화학적 농도 가이드라인값을 가능한 도달하거나 유지해야 하는 수준으로 고시하였다(표 4-20).

표 4-20. 외국의 퇴적물 기준

항목	벨기에 플란더스 주*		미국 워싱턴 주	
	Reference value	Consensus 2	SCO	CSL
니켈(mg/kg)	11	32	26	110

\* 플란더스 주는 일정한 실트, 점토 함량을 가진 퇴적물의 농도 기준치를 제시하고, 각 퇴적물 입도에 따라 환산한 수치를 적용

수집된 생태독성자료 중 가장 보수적인 값인 *Hyalella azteca*에서의 독성 값 (EC<sub>10</sub>) 199 mg Ni/kg(NiCl<sub>2</sub>)에 퇴적물 실험에 사용되는 평가계수(Assessment factors) 10 (EC, 2011)을 사용하여 예측무영향농도 19.9 mg/kg를 도출할 수 있다. 하지만, 위 농도는 국내 하천 퇴적물의 니켈 배경농도 값인 39.5 mg/kg(국립환경과학원, 2011) 보다 낮아 생태위해성평가를 수행하는데 제한이 있으므로, 하천·호소 퇴적물 오염평가 기준(국립환경과학원예규 제687호, 2015.11)에서 가장 보수적으로 판단하여 I 등급 값인 40 mg/kg을 저질 예측무영향농도로 결정하였다.

### 3. 토양

#### 가. 생물이용도 모델

EC (2008)에서는 토양에서 니켈의 생물이용도를 도출함에 있어, 토양생물에 대한 니켈의 생태독성자료를 활용할 때 적어도 두 가지 특성을 고려하도록 제안하고 있다. 첫 번째는 노후화된 니켈의 독성, 두 번째는 토양의 양이온교환용량(cation exchange capacity, CEC)이다. 이는 현장 토양에서의 니켈 독성과 실험실 조건에서의 니켈독성에 큰 차이가 있을 수 있기 때문인데, 실험실에서의 독성시험은 토양에 새롭게 추가된 니켈의 노출에 따른 독성 파라미터가 산출된다. 그러나 현장에서의 니켈은 시간적으로 이미 노후화된 상태이며 따라서 시험실의 조건보다 니켈의 독성이 낮을 수 있어, 이를 보정하여야 한다.

토양에서 니켈의 노후화 관련 고정계수(fixation factors)는 spiking 후 1일과 540일 사이의 동위 원소 교환 가능한 분율(isotopically exchangeable fraction)을 기준으로 도출된 값이다(EC, 2008). 즉, 540일 동안 노후화된 니켈은 신규 니켈보다 고정계수 만큼 독성이 낮으며, 독성 파라미터도 고정계수 만큼 증가하는 것을 의미한다. 또한, pH가 증가할수록 고정계수가 증가하는 것으로 조사되었다(그림 4-7). EU RAR(EC, 2008)에서는 니켈독성의 감소되는 특성을 아래의 함수로 제안하였다.

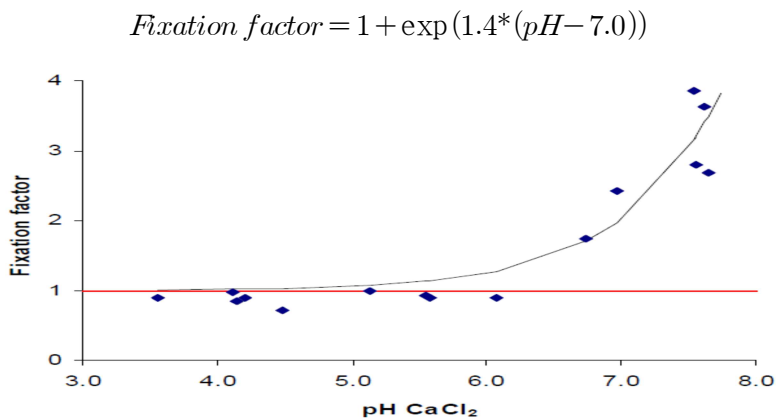


그림 4-7. 토양에서 니켈의 노후화 관련 고정계수와 pH 간의 상관관계

양이온교환용량은 토양의 니켈 독성에 영향을 미치는 것으로 유럽연합 보고서에서 입증되었기 때문에, 토양 생물별로 제안된 양이온교환용량(CEC)과 독성 값 간의 간단한 회귀 모델의 기울기를 본 보고서에 적용하였다(그림 4-8)(표 4-21).

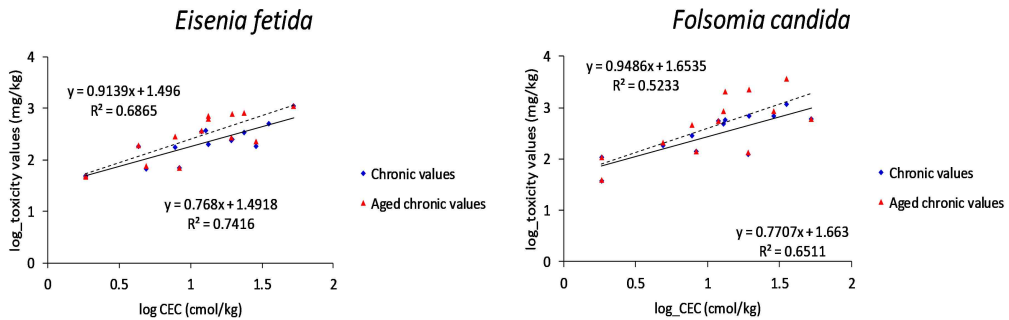


그림 4-8. 토양에서 만성독성과 양이온교환용량 간의 단일 선형 회귀

표 4-21. 토양에서 니켈 독성과 양이온교환용량의 회귀 모델 개요

분류	종	회귀방정식 및 계수	기울기	(+ 95% 신뢰구간)	R <sup>2</sup>	적용 생물
Invertebrates	<i>Eisenia fetida</i> - reproduction	EC <sub>50</sub> (y=0.95x+1.76)	0.95	(0.61~1.28)	0.72	연체동물
	<i>Folsomia candida</i> - reproduction	EC <sub>50</sub> (y=1.17x+1.70)	1.17	(0.72~1.63)	0.7	갑각류
Plants	<i>Hordeum vulgare</i> - root elongation	EC <sub>50</sub> (y=1.12x+1.57)	1.12	(0.83~1.42)	0.83	모든 식물
	<i>Lycopersicon esculentum</i> - growth	EC <sub>50</sub> (y=1.27x+1.06)	1.27	(0.76~1.79)	0.67	<i>L. esculentum</i> 에만 적용
Microbial functions	Nitrification	EC <sub>50</sub> (y=1.00x+1.42)	1	(0.51~1.48)	0.6	모든 미생물
	Substrate induced respiration	EC <sub>50</sub> (y=1.34x+1.38)	1.34	(1.08~1.59)	0.92	바이오매스의 모든지표(glutamateinduced respirationand ATPcontent.)
	Maize induced respiration	EC <sub>20</sub> (y=1.22x+1.37)	1.22	(0.68~1.76)	0.72	탈수소효소를 포함한천연기질호흡또는기초토양호흡

## 나. 생물이용도에 대한 독성자료

생물이용도 모델을 이용하기 위해서는 독성값 뿐만 아니라 테스트용 토양의 pH와 양이온교환용량, 니켈 농도에 대한 정보도 같이 제공되는 독성자료를 이용해야 한다. 따라서 EU RAR(EC, 2008)에서 제공하는 육상식물(표 4-12), 육상무척추동물(표 4-15), 토양미생물 독성자료(표 4-22)를 이용하였다. 자료의 신뢰도를 높이기 위하여, 그 중에서 노출기간이 명확히 명시되지 않았거나 CEC 회귀모델의 기울기에 대하여 의심이 가능한 생물이 명확히 제시되지 않은 독성자료는 제외하였다.

표 4-22. 생물이용도 모델에 이용되는 토양 미생물 독성자료

시험 물질	과정	pH	OC (%)	clay (%)	Cb (mg/kg <sub>dw</sub> )	CEC (cmol/kg)	기간	추가된 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	총 NOEC (mg/kg <sub>dw</sub> )	참고문헌
NiSO <sub>4</sub>	ATP content	6	1.2	9	9	10.3	9 y	77	86	Wilke, 1988
NiCl <sub>2</sub>	Glucose respiration	5.1	2.47	3.9	2	4.31	24 h	35	37	University of Leuven, 2005
		6.7	1.09	9.6	11	7.8	24 h	45	56	
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	24 h	56	67	
		7.6	1.14	19.9	19	19.44	24 h	116	135	
		7.6	0.53	19.8	18	13.35	24 h	140	158	
		7.6	0.49	55.4	24	35.26	24 h	167	191	
		7	0.45	33.2	81	12.85	24 h	242	323	
		5.6	0.99	46.9	19	19.26	24 h	254	273	
		7.5	1.37	49.2	113	23.57	24 h	302	415	
	6.1	4.3	35.3	39	28.87	24 h	376	415		
	Glutamate respiration (CO <sub>2</sub> release)	7	0.93	2	8	1.5	1.5 y	55	63	Haanstra et al., 1984
		4.4	7.4	5	4	52.5	1.5 y	55	59	
		7.5	1.86	60	39	30	1.5 y	55	94	
		6	3.31	9	2	11	1.5 y	55	57	
	Maize respiration	7.6	0.53	19.8	18	13.35	28 d	28	45	
6.7		1.09	9.6	11	7.8	28 d	30	41		
3.6		1.73	0.4	1	1.84	28 d	42	43		

		5.6	1.33	4.3	3	4.91	28 d	55	58	
		7	0.45	33.2	81	12.85	28 d	88	169	
		6.1	4.3	35.3	39	28.87	28 d	121	160	
		7.5	1.37	49.2	113	23.57	28 d	203	316	
		4.2	12.52	12.7	3	11.91	28 d	343	346	
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	28 d	370	381	
		7.6	0.49	55.4	24	35.26	28 d	446	470	
Nitrification		4.1	0.25	25.3	16	8.39	4-28 d	20	36	University of Leuven, 2005
		5.1	2.47	3.9	2	4.31	4-28 d	37	39	
		5.6	0.99	46.9	19	19.26	4-28 d	44	63	
		7.6	1.14	19.9	19	19.44	4-28 d	47	66	
		7.6	0.53	19.8	18	13.35	4-28 d	53	71	
		6.1	4.3	35.3	39	28.87	4-28 d	62	101	
		6.7	1.09	9.6	11	7.8	4-28 d	67	78	
		7.7	0.31	17.2	11	13.27	4-28 d	67	78	
		4.2	12.52	12.7	3	11.91	4-28 d	111	114	
		5.6	1.33	4.3	3	4.91	4-28 d	137	140	
		7.6	0.49	55.4	24	35.26	4-28 d	169	193	
		4.1	33.05	34	26	52.75	4-28 d	170	196	
		7	0.45	33.2	81	12.85	4-28 d	214	295	
7.5	1.37	49.2	113	23.57	4-28 d	439	552			
Respiration (CO <sub>2</sub> release)		4.4	7.4	5	4	52.5	82 w	291	295	Doelman et al., 1984
Urease		7.5	1.86	60	39	30	1.5 y	90	129	Doelman et al., 1986
		7	0.9	2	8	1.5	1.5 y	120	128	
		4.4	7.44	5	4	52.5	1.5 y	540	544	

## 다. 지역 특이적 종 민감도 분포

니켈의 종 민감도 분포는 ‘니켈의 노후화에 대한 독성 추정 모델’ 과 ‘니켈 독성과 양이온교환용량(CEC) 간의 회귀모델’ 을 이용하여 지역 특이적으로 예측이 가능하다. 앞에서 언급했던 25종에 대한 민감도를 6,436개 연평균 자료의 토양 이화학적 특성에 따라 예측하여 종 민감도 분석을 수행하였다. 대상 지점에서의 니켈에 대한 토양 생태독성을 예측하는 것은 다음의 절차와 같다. 1 단계는 25종의 종 특이적 민감도에 대상 지점의 pH를 적용하여 aged-Y절편을 계산하는 것이다. 2 단계는 생물별로 CEC 회귀모델의 기울기와 1 단계의 aged-Y절편을 이용하여 대상 지점의 양이온교환용량이 고려된 독성 값을 예측한다. 3단계 대상지점에서 예측된 25종의 만성 독성 값으로부터 종 민감도 분포 분석을 통해 HC5를 산출한다.

$$1\text{단계} = \text{Aged} \int \text{rinsic Sensitivity} = \int \text{rinsic Sensitivity} \times \text{Fixation factor}$$

$$\text{Fixation factor} = 1 + \exp(1.4 * (\text{pH} - 7.0))$$

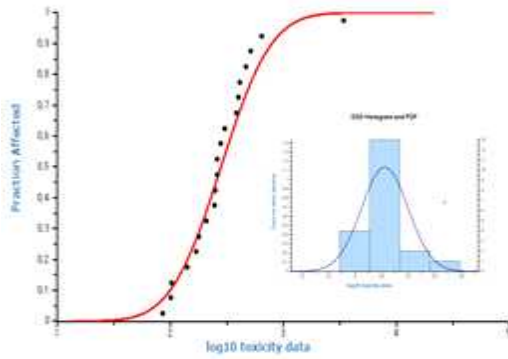
$$2\text{단계} =$$

$$\log_{10} (\text{Predicted chronic values (ug/L)}) = \text{Fixed slope} \times \log_{10} (\text{CEC (cmol/kg)}) + \text{Aged} \int \text{rinsic Sensitivity}$$

$$3\text{단계} = \log - \text{normal distribution of sensitivities for 25 species}$$

종 민감도 분포 분석의 예시로서 pH 7과 15 CEC cmol/kg 조건이 반영된 25종의 만성 독성 값을 예측하고 log-normal distribution에 따르는지 검토하여 아래 그림 4-9에 나타내었다. 지역 특이적으로 예측된 31종의 만성 독성 값에 대한 정규성 검증으로 Anderson-Darling test와 Kolmogorov-Smirnov test, Cramer von Mises test를 실시하였으며 각 연평균 자료에 대한 6,427개의 종 민감도 분포는 정규성 테스트를 모두 통과하였다.





Anderson-Darling test for normality

Sign. level	Critical	Normal?
0.1	0.631	Accepted
0.05	0.752	Accepted
0.025	0.873	Accepted
0.01	1.035	Accepted

Note: below n=8, this test may not perform well.

Cramer von Mises test for normality

Sign. level	Critical	Normal?
0.1	0.104	Accepted
0.05	0.126	Accepted
0.025	0.148	Accepted
0.01	0.179	Accepted

Note: below n=20, this test may not perform well.

그림 4-9. 니켈에 대한 육상환경 중 민감도 분포

### 3절. 환경노출평가

#### 1. 환경거동

##### 가. 배출

숄팜산니켈은 주로 전기도금제의 용도로 사용되며, 화학물질 통계조사(2016)에서 접착제/결합제, 정전기 방지제, 세정 및 세척제, 착화제, 전도제, 부식방지제, 윤활유 및 첨가제, 반도체용 물질 등의 용도가 확인되었다. 니켈 화합물은 공정 과정에서 대부분 다른 니켈 함유물질로 전환되며, 촉매 및 니켈을 함유한 스크랩은 대부분 회수되어 재사용된다.

대기 중 니켈의 84%는 니켈 광석 제련 및 정제활동으로 인한 배출을 포함하며, 토양 분진, 화산, 산불 등의 자연적 배출이 16%를 차지한다. 토양으로 배출되는 니켈은 주로 제련 및 정련작업과 하수 슬러지의 처리 과정에서 유입되며, 토양 및 대기 중 니켈이 빗물에 용해되어 수계로 유입될 수 있다(WHO, 2000).

##### 나. 분포

##### 흡착 및 탈착

대기 중에서 니켈은 미세 입자 형태 혹은 다른 미세먼지에 흡착된 형태로 존재한다. 바람에 의해 분산되거나, 중력에 의해 침강되거나, 빗물에 녹아 침전하며 이동(transport)한다. 니켈의 증착 속도(deposition rate)는 시간·공간적 조건에 따라 변동성이 크다(EC, 2008). 니켈 입자의 크기에 따라 중력에 의한 침강 속도가 달라지면서 대기 중 반감기 또한 영향을 받는데, 0.3~0.5  $\mu\text{m}$  크기의 입자가 갖는 평균 반감기는 30일이다(Schroeder et al., 1987; cited in ATSDR, 2005).

금속과 토양 간의 상호작용은 주로 토양 표면에서 일어나며, 표면의 금속 농도가 과부하 되지 않는 이상 하향 수송(downward transportation)은 잘 일어나지 않는다. 다만 기후적 변화로 인해 토양의 pH, 산화/환원 균형 혹은 용해물 조성이 변화하게 되면 토양 내 금속의 이동성 또한 영향을 받는다(EC, 2008). 일반적으로 토양 내 pH가 증가하게 되면 금속이온의 수용량은

증가하되 양이온의 이동성은 감소한다. 니켈은 특정 지질 환경에서는 불용성 침전물 형태로 존재하지만, 다른 금속이온의 농도나 토양의 pH 변화에 따라 흡착성이 크게 변할 수 있다(Giusti et al., 1993; cited in ATSDR, 2005). Merian (1991)은 니켈과 미량 원소의 이동성을 토양의 pH 변화에 따라 상대적으로 비교한 결과, pH가 높은(6.7~8.8) 환경에서보다 낮은(4.2~6.6) 환경에서 니켈이 더 높은 이동성을 갖는 것을 확인하였다.

니켈은 토양에서 수계로의 이동성이 가장 높은 금속이며 지표수에서 입자와 이온 상태로 모두 존재할 수 있다. 주변의 흡착 가능한 고체상 물질 존재 여부, 유/무기 리간드의 종류와 농도, 물리·화학적 상호작용(복합체 형성, 침전/용해, 흡착/탈착, 산화/환원 등)과 같은 요인은 니켈의 토양에서 수계로의 이동성과 더불어 담수와 바닷물에서의 이동성, 생물학적 가용성에 영향을 미칠 수 있다(EC, 2008).

금속 물질의 분배계수(Kp)를 산출하는 경우, 옥탄올-물 분배계수를 활용하는 것은 적합하지 않기에 측정치를 사용하는 것이 권장되고 있다(TGD, 2003). EC (2008)은 유럽 담수 수체의 현장 측정 결과를 바탕으로 위해성 평가에 사용될 수 있는 니켈의 분배계수를 아래와 같이 제공하고 있으며 OECD (2008) 또한 해당 값을 인용하여 니켈 화합물 전체에 대한 분배계수로 보고하였다(표 4-23).

표 4-23. 니켈 화합물의 분배계수

Partition coefficient for	Kp (L/kg)	logKp	비고
water-soil	726	2.86	EC, 2008
water-sediment	7,079	3.85	
water-suspended matter	26,303	4.42	

## 다. 분해

니켈 원소는 환경중에서 잘 분해되지 않으며, 화학적 순환 과정(e.g. 침출, 침강, 침식, 식물체로의 흡수)에 의해 환경 구획에서 제거되거나 다른 구획으로 이동한다. 금속은 유기금속화합물을 제외하고는 생물적/비생물적 분해율과 무관하므로, 니켈은 비생분해성 물질로 분류되어야 한다(EC, 2008).

## 라. 축적

### 잔류성

잔류성·축적성, 고잔류성·고축적성 특성은 일반적으로 유기물 잔기(moiety)를 포함한 모든 유기물질(유기금속 등)에 적용할 수 있으며 화학에서 유기물질의 공통 정의에 따라 잔류성·축적성 및 고잔류성·고축적성 특성 기준은 무기물질에 적용할 수 없다(ECHA, 2017b).

### 생물농축성

일반적으로, 니켈의 생물농축은 상대적으로 낮다. BCF는 해양 이매패류인 *Cerastoderma edule*에서 26,500(BCF, Waegeneers and smolders, 2003)로 가장 높았다. 다른 개체에 대한 BCF 중 가장 높은 값은 시아노박테리아 *Anacystis nidulans*에서의 BCF 5,613이다. 일반적으로 다른 이매패류에 대한 BCF는 340미만(중앙값 270)이므로, *C. edule*에 대한 BCF는 다른 이매패류나 수생생물에 대한 대푯값으로 사용하기 어렵다. 지렁이에 대한 니켈의 생물축적성계수(BAF)는 0.30으로 상대적으로 낮다(EC, 2008).

## 2. 환경매체농도

니켈에 대한 환경매체 중의 농도는 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침(2017)」에 따라 국내 개별 모니터링 사업의 실측 자료를 우선하여 산정하였다. 니켈 화합물에 대한 생태위해성평가는 환경노출 수준에 대한 예측모형이 부재하여 이를 대신할 환경모니터링 자료를 사용하였다. 니켈 화합물을 별개로 구분하여 환경 예측농도를 추정하는 것은 제한적인 모니터링 자료로 인해 불가능하였다.

### 가. 담수

국내 수질의 니켈 모니터링 자료는 수질 측정망에서 산단 하천 지점 대상으로 월 1회 수행하고 있으며 용존 니켈 농도로 조사되고 있다. 2017~2018년 전국 86개 지점의 모니터링 결과는 표 4-24와 같다.

수질 측정망은 물환경보전법에 따라 국가에서 운영하고 있으며, 자료의 신뢰성 확보가 가능하고, 전국적, 수계별 자료의 확보가 가능하다는 장점이 있으나 DOC, 양이온 농도, 알칼리도 등의 측정값을 포함하지 않다는 한계점이 있다. 따라서 용존 니켈, DOC, 알칼리도 등 필요한 수질 정보를 포함하는 자료(수계관리위원회, 2015~2016)를 추가로 이용하였다.

표 4-24. 국내 니켈 수질 모니터링 자료

모니터링 지점		농도(mg/L)	비 고
산단하천	한강(23개 지점)	0.048 (N.D.*~2.091)	수질측정망, 2017~2018
	낙동강(24개 지점)	0.031 (N.D.~1.593)	
	영산강(24개 지점)	0.031 (N.D.~1.583)	
	금강(15개 지점)	0.008 (N.D.~1.583)	

\* N.D. : 불검출

수계관리위원회(2015~2016)에서는 국내 수계 지천 48개 지점에서 2015년(3회/년)과 2016년(1회/년)에 걸쳐 니켈을 조사하였다. 또한, 해당 사업에서는 용존 총 니켈뿐 아니라 니켈 독성에 영향을 줄 수 있는 환경인자(pH, 용존 유기탄소, 알칼리도, 용존 Ca, Mg, Na 등)도 조사 항목에 포함되어 있다(표 4-25).

표 4-25. 국내 수계 지천에서의 모니터링 결과(2015~2016)

구분	Ni	pH	DOC	Na	mg	Ca	Alkalinity
단위	µg/L	-	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg CaCO <sub>3</sub> /L
10 분위수	0.21	7.06	1.22	9.27	3.21	16.2	37.5
25 분위수	0.42	7.28	1.90	12.6	4.22	18.5	46.3
50 분위수	0.70	7.53	3.32	21.4	5.29	23.3	58.3
75 분위수	1.80	7.82	5.45	42.3	6.58	31.2	72.6
90 분위수	5.71	8.20	7.33	80.8	8.03	42.8	86.3

조사 시기인 2015년 48지점의 144개 조사 값으로부터 하위 90 분위수의 니켈 농도는 4.02 µg/L, 2016년 48지점의 48개 조사 값으로부터 90 분위수의 니켈 농도는 4.38 µg/L인 것으로 조사되었다. 또한, 2015년 연평균 값에 대한 90 분위수의 니켈 농도는 4.16 µg/L, 2016년 연평균 값에 대한 90 분위수의 니켈 농도는 개별 자료의 결과와 동일하게 조사되었다. 2016년 니켈 90 분위수가 2015년도 보다 소폭 높은 것으로 보이나 유의적 차이는 확인되지 않았다. 2015년부터 2016년까지 전체 연평균 자료 96개에 대한 90 분위수는 4.52 µg/L으로 조사되었다.

## 나. 저질

전국규모의 퇴적물에 대한 니켈의 존재 수준을 평가하기 위하여 퇴적물 측정망의 자료를 활용하였다. 본 자료는 물환경정보시스템(<http://water.nier.go.kr/index.jsp>)에서 확인이 가능하며 2015년부터 2017년까지 2회/년 주기의 976개 조사 값이 수집되었다. 연도별 조사지점은 2015년과 2016년에 162지점, 2017년에 165지점으로 3지점이 추가되었다.

## 다. 토양

토양오염실태조사에서 2015년부터 2017년까지의 1회/년 주기로 조사된 총 10,148개의 자료를 검토한 결과, 니켈이 측정된 자료는 총 9,389개로 확인되었고, 동일 지점 토양의 pH 분포도 함께 조사하였다. 전체 자료에서 3년 기간에 2회 이상 모니터링된 지점을 선별하여 6,436 지점의 연평균 니켈 농도를 도출한 결과 하위 10 분위수가 4.1 mg/kg, 90분위수가 42.9 mg/kg, 상응하는 pH는 10 분위수가 5.9이며 90 분위수가 8.7로 조사되었다. 중간값은 14.1 mg/kg으로 확인되었다.

## 4절. 생태위해도 결정

### 1. 담수

니켈의 생물이용도를 반영할 수 있는 이화학적 수질인자들(pH, Alkalinity, DOC, Major Cations et al.)이 함께 모니터링된 자료가 사용되었다. 생물이용도 모델을 이용하여 예측된 니켈의 만성 무영향농도(PNEC) 값을 기반으로 위해성을 평가한 결과, 총 186개의 연평균 자료 중에서 13개 자료가 만성 무영향농도를 초과하였으며 초과율은 6.99 %로 조사되었다(그림 4-10).

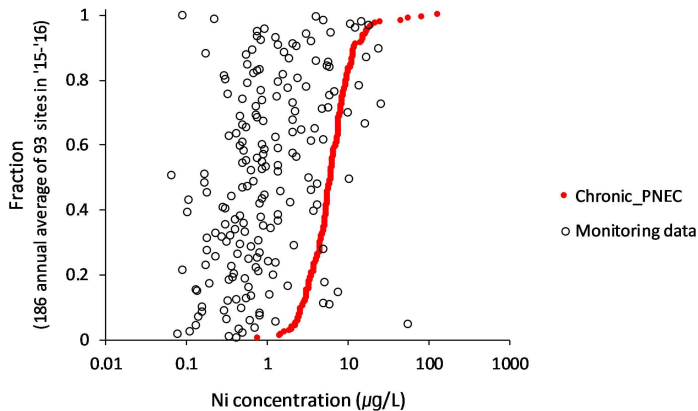


그림 4-10. 담수에서의 니켈 만성 예측무영향농도와 국내 연평균 값 비교

### 2. 저질

2015년부터 2017년까지 연 2회 주기로 조사한 국내 976개 값으로부터 167개의 연도별 결과에 대한 연평균 값과 예측무영향농도를 비교하였다. 예측무영향농도 40 mg/kg을 초과한 연평균 자료는 11개이며 초과율은 6.59 %로 조사되었다. 3년간 연평균 값의 90 분위수 37.1 mg/kg과 예측무영향농도를 비교하여 산출된 유해지수는 0.93이었다. 즉, 대부분 지역에서 퇴적물에서의 니켈 화합물에 대한 위해성은 낮은 것으로 확인되었다(그림 4-11).



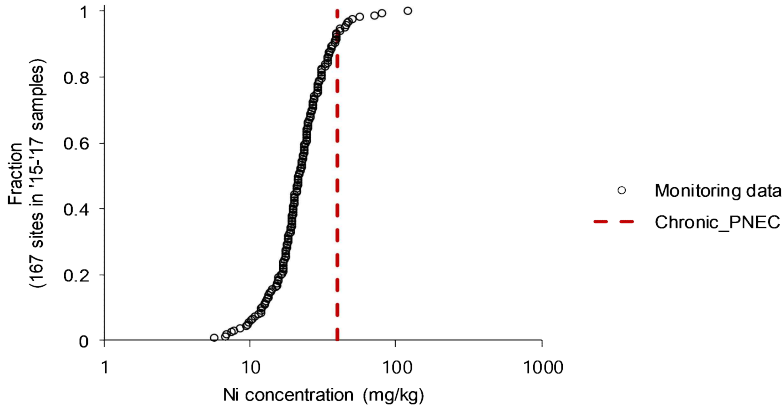


그림 4-11. 저질에서의 니켈 만성 예측무영향농도와 국내 연평균 값 비교

### 3. 토양

국내의 2015년부터 2017년까지 총 9,389개 모니터링 자료에서 3년간 2회 이상 조사된 6,427 지점이 선별되었으며, 각 지점의 연평균 값을 생물이용도 모델을 통해 얻은 지역 특이적인 만성 예측무영향농도와 비교하였다. 예측 무영향농도를 초과한 지점은 226개로써 국내 토양의 3.52%에서 토양환경에 대한 위해 우려가 확인되었다. 유해지수의 하위 90 분위수는 0.55로 조사되었으며 대부분 지역에서 니켈 화합물에 대한 위해성은 낮은 것으로 확인되었다(그림 4-12).

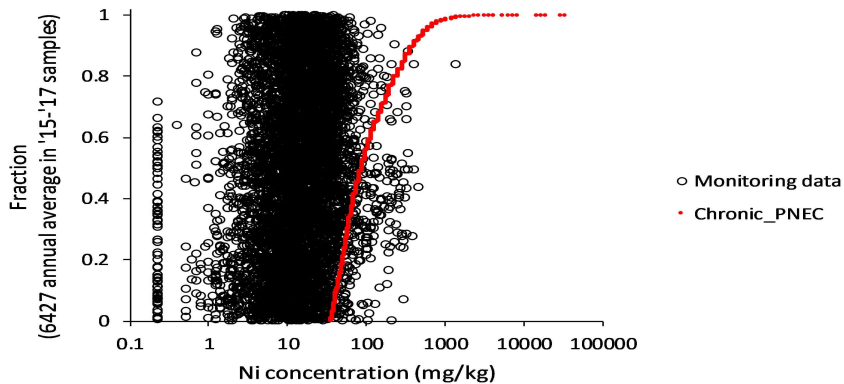


그림 4-12. 토양에서의 니켈 만성 예측무영향농도와 국내 연평균 값 비교

## 4. 이차독성

유해화학물질이 생물축적성 또는 생물확장성 물질인 경우, 상위 영양단계에 해당하는 조류 또는 포유류 등에 대한 독성영향을 바탕으로 먹이사슬에 대한 예측무영향농도(PNEC)를 추정하여 이차독성 평가를 진행한다. 니켈은 수생생물의 생체 내에 축적되지만, 생물 축적 계수(bioaccumulation factors)는 일반적으로 낮은 것으로 조사된 바 있다(McGeer et al., 2003). 특정 수생생물의 경우, 니켈 1~100 µg/L 농도 범위 내에서 체내 흡수에 대한 능동적 조절이 일어날 수 있는 것으로 입증된 바 있다(Muysen et al., 2004).

먹이사슬에 대하여 생태계와 니켈의 노출 경로 간의 관련성이 검토될 필요가 있다. 특히, 더 높은 니켈 농도를 축적하는 경향이 있는 먹이 생물을 기반으로 하는 먹이사슬이 우선적으로 검토되어야 한다. 일반적인 수생태계의 금속류 노출경로에 관련된 먹이사슬은 아래와 같다.

1) = *freshwater* → *fish/mollusc* → *bird*

2) = *freshwater* → *fish/mollusc* → *otter*

이와 같은 먹이사슬을 고려하여 이차독성을 평가하기 위해서는 조류와 수달 등과 같은 상위 포식자에 대한 니켈 독성자료들이 요구된다. 일반적으로 조류에 대한 독성 연구가 대부분이며 수달과 같은 포유동물에 대한 독성자료는 매우 제한적이다. 유럽연합의 경우, 수달에게 노출되는 경로는 고려되지 않았으며 생물 축적 계수가 낮은 어류를 먹이 생물로 하는 노출경로도 고려하지 않았다. 상대적으로 생물 축적 계수가 높은 이매패류를 섭취하는 조류를 대상으로 이차독성을 평가하였다. 이러한 특성을 고려하여 담수 이매패류 혹은 기수지역에서 서식하는 이매패류와 그것을 섭취하는 상위 포식자에 대한 먹이사슬을 고려하여 니켈의 이차독성을 평가하고자 하였다.

### 가. 생태독성자료 수집

니켈의 먹이 섭취에 대한 독성자료는 닭 및 오리 속의 조류들에 대한 자료가 대부분인 것으로 조사되었다. 닭 또는 꿩과 등의 독성자료는 육상생태계로부터의 노출경로에 활용될 수 있으며 오리과의 독성자료는 수생태계로부터의 노출경로에 활용될 수 있다. EC (2008)의 경우, 아래 표 4-26의 독성자료를 기초로 하여 각 과별 가장 낮은 독성 값을 선택하여 예측무영향농도를 도출하였다. 본 연구에서는 수생생물을 먹이로 하는 *Anas platyrhynchos*(청둥오리)의 독성자료 중 가장 낮은 독성 값인 200 mg/kg을 선택하여 니켈의 이차독성을 평가하였다.

표 4-26. 조류의 먹이 섭취에 의한 니켈 독성

그룹	종	노출 기간	종말점	식이성 Ni (mg/kg)		총량 또는 첨가된 Ni	비고
				NOEC	LOEC		
Chicken	<i>Gallus domesticus</i>	42 d	체중	>150	-	첨가	Wilson et al., 2001
		21 d	체중	-	<300 (14% reduction)	첨가	Ling et al., 1979
		28 d	체중	>13	-	총량	Oscar et al., 1995
		28 d	체중	500	700	첨가	Weber et al., 1968
Mallard	<i>Anas platyrhynchos</i>	90 d	체중, 번식	>800	-	첨가	Eastin et al., 1981
		90 d	떨림	200	800 (100%)	첨가	Cain et al., 1981
		90 d	사망을	800	1200 (71%)*	첨가	
		90 d	Growth	800	1200 (22%)*	첨가	

\* 60일간 노출함

## 나. 예측무영향농도

유럽연합의 지침(EC, 2011)에 따르면 이차독성을 평가하기 위한 예측무영향농도의 산출 방법은 다음과 같다. 1) 니켈에 대하여 주요 노출되는 조류의 독성자료가 존재할 경우, 해당 생물의 독성 값에 직접 평가계수를 적용하는 방법이 있고, 2) 니켈에 대하여 주요 노출되는 조류의 독성자료가 제한적일 경우, 보편적으로 확보된 다른 종의 독성자료로부터 NOAEL 값을 산출하고 목표로 하는 생물의 bw/dfi (body weight / daily food intake)를 적용하여 독성 값을 추정하는 방법이 있다.

$$1) PNEC_{oral} = \text{dietary toxicity value (mg/kg)} / \text{assessment factor}$$

$$2) PNEC_{oral} \text{ (mg/kg)} = \text{NOAEL (mg/kg/day)} \times \text{bw/dfi / assessment factor}$$

앞에서 제시한 독성자료에서 선택된 *A. platyrhynchos*은 식물성 이외에 곤충류와 무척추동물 등 동물성도 먹는 잡식성 조류로서 이매패류를 주로 섭취한다고 가정하기는 어렵다. 때문에 그 독성 값에 기초하여 이매패류를 섭취하는 대표적인 조류인 물떼새의 독성 값이 추정되었다. *A. platyrhynchos*의 독성 값 200 mg/kg에 *A. platyrhynchos*의 bw/dfi을 적용하여 니켈의 NOAEL이 산출될 수 있다. EC (2008)에서 제시된 *A. platyrhynchos*의 평균 체중 457 g과 dfi 175 g/d를 이용하여 NOAEL 76.9 mg/kg/day이 산출되었다. 다음 단계로 물떼새의 평균 체중 555 g과 dfi 338 g/d를 고려하여 (Goss-Custard, 1977) 물떼새의 독성 값 123 mg/kg도 추정되었으며 *A. platyrhynchos*의 독성 값으로부터 물떼새의 독성 값을 추정함으로써 향후 고려하게 될 이매패류의 생물 축적 계수와 상위 포식자 간의 먹이사슬이 일치되었기 때문에 평가계수 10이 적용되었으며 결과적으로 유럽연합의 이차독성 영향 평가에서는 예측무영향농도 12.3 mg/kg이 도출되었다. 이러한 기존 연구의 예측무영향농도는 도출과정이 앞에서 설명한 것과 같이 검토됨에 따라 본 연구에 활용되는 것은 적절하다고 판단되었다. 만약, 어류 섭취에 대한 조류의 이차독성을 평가하는 것이 목적이라면 국내에 쉽게 관찰되는 어식성 조류인 왜가리를 고려하는 것도 적절할 수 있다. 앞에서 언급한 니켈

의 NOAEL 76.9 mg/kg/day에 왜가리의 평균체중 1.36 kg(Mullarney et al., 2009)과 dfi 0.4 kg/day (0.28 g/min)(Cardarelli et al., 2017)를 적용하면 왜가리의 독성 값 259 mg/kg로 추정이 가능하다. 평가계수 10을 적용하여 어류 섭취에 대한 예측무영향농도 25.9 mg/kg이 도출될 수 있다. 하지만, 이 값은 일반적인 어류의 생물 축적 계수보다 높은 계수를 갖는 특정 어류가 조사될 경우에 활용이 가능할 것이다.

#### 다. 환경예측농도

먹이 섭취에 대한 환경예측농도는 먹이생물에 대한 실측 조사 결과를 이용하거나 필요할 경우 환경매체의 환경예측농도로부터 역산할 수 있다. 유럽연합의 지침(EC, 2011)에서는 환경예측농도를 계산하는 방법을 제공하고 있다. 지표수 니켈 농도의 90 분위수와 생물 축적 계수를 이용하여 환경예측농도를 산출할 수 있다.

$$PEC_{oral} = 90^{th} \text{ percentile dissolved metal (ug/L)} \times \text{bioaccumulation factor}$$

본 연구에서 고려하는 노출경로는 이때패류를 섭취하는 물떼새와 어류를 섭취하는 왜가리이다. 첫 번째로 물떼새의 경우, 이때패류에 대한 생물 축적 계수는 앞에서 언급한 270 L/kg을 사용하였다. 지표수의 니켈 농도로써 수생 환경예측농도의 설정 부분에서 설명한 2015년부터 2016년까지 96개 연평균 자료의 90 분위수인 4.52 µg/L를 사용하였다. 다만 물떼새의 서식지를 고려하였을 때, 기수지역에 대한 니켈 농도 분포와 비교하여 도출된 수생환경예측농도의 사용이 적절한지 평가할 필요는 있다. 본 연구에 활용된 지표수 모니터링 자료에서 강 하구나 기수지역인 조사지점은 금강권역의 세 지점이 있었다. 해당 지점의 2015년부터 2016년까지의 연평균 값의 범위는 0.18-4.94 µg/L로 수생환경예측농도 4.52 µg/L는 그 범위 안에 속한다. 결과적으로 물떼새를 대상으로 이때패류 섭취에 대한 환경예측농도는 1.22 µg/L로 산출되었다. 두 번째로 왜가리의 경우, 사용되는 수생환경예측농도는 동일하다. 니켈에 대한 어류의 생물 축적 계수는 EC (2008)에서 이용한 간단한 회귀함수

(McGeer et al., 2003)를 이용하였다. 니켈의 노출농도가 수생환경예측농도 4.52 µg/L일 때 어류의 생물 축적 계수는 9.64 L/kg이며, 결과적으로 왜가리를 대상으로 어류 섭취에 대한 환경예측농도는 0.04 µg/L로 산출되었다. 다만, 어류의 생물 축적 계수를 추정하는 함수는 노출 농도와 생물 축적 계수 사이의 음의 관계를 가정하고 있으므로 향후 사용에 신중한 검토가 필요할 것이다(그림 4-13).

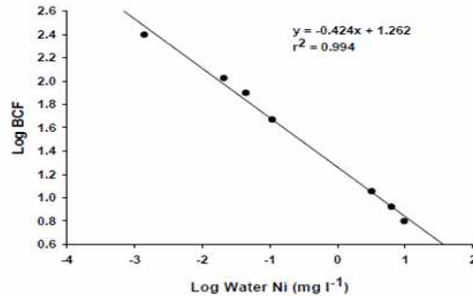


그림 4-13. 어류의 생물 농축 계수와 노출 농도의 관계

## 라. 생태위해도 결정

이차독성에 대한 생태위해도는 두 가지로 산출되었다. 이매패류를 섭취하는 물떼새의 경우와 어류를 섭취하는 왜가리의 경우로 구분하였다. 첫 번째로 물떼새의 경우 먹이 생물 섭취에 대한 예측무영향농도는 12.3 mg/kg이며 환경예측농도는 1.22 mg/kg로써 유해지수는 0.37로 산출되었다. 두 번째로 왜가리의 경우 먹이 생물 섭취에 대한 예측무영향농도는 25.9 mg/kg이며 환경예측농도는 0.04 mg/kg로써 유해지수는 0.17로 산출되었다. 두 가지 노출 경로에 따른 유해지수는 모두 1 미만으로 니켈의 이차독성에 대한 위해성이 낮은 것으로 조사되었다(표 4-27).

표 4-27. 이차독성에 대한 위해도 결정

생물	PNEC oral	PEC oral	BCF	유해지수
물떼새	12.3 mg/kg*	1.22 mg/kg	270 (median of bivalve)*	0.37
왜가리	25.9 mg/kg	0.04 mg/kg	9.64 (equation of bivalve)*	0.17

\* EC, 2008. European union risk assessment report - Nickel and nickel compounds

## 5장. 종합결론

### 1절. 인체위해성평가 결과

#### 1. 작업자

공정별 시나리오를 바탕으로 MEASE 모델을 구동하여 작업자 노출량을 예측한 결과, 작업자의 위해우려 가능성은 낮게 나타났으며 현시점에서 숄팜산니켈에 대한 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

#### 2. 소비자

소비자 용도의 사용 사례가 확인되지 않았고, 현재 화장품법과 전기용품 및 생활용품 안전관리법에 따라 니켈의 함량과 용출량을 규제하고 있다. 현시점에서 숄팜산니켈에 대한 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가되었다.

#### 3. 일반인

음용수, 식품에 대한 국내 모니터링 자료를 바탕으로 자연환경 매체에 대한 전신 통합노출량과 그에 따른 인체위해도를 평가한 결과 모든 지점에서 통합노출량이 유해지수 1을 초과하지 않았다. 흡입노출을 평가한 결과도 마찬가지로 모든 지점에서 흡입노출량이 유해지수 1 미만이었다. 따라서 별도의 추가적인 관리대책 마련이 필요하지는 않은 것으로 평가되었다.

## 2절. 생태위해성평가 결과

숄팜산니켈에 대한 생태위해성평가는 환경노출 수준에 대한 예측모형이 부재하고, 이를 대신할 환경모니터링 자료에서는 니켈 화합물 내 개별 화합물간의 구분이 불가능하여, 불가피하게 니켈 화합물의 총 농도를 기반으로 하여 환경 노출 및 위해성평가를 진행하였다. 니켈은 지각의 구성성분으로서 자연적인 배경농도를 가지고 있기 때문에 자연배경농도를 고려한 생태위해성평가 방법을 적용하였다. 전국적인 환경노출 수준은 토양, 퇴적물, 하천수에 대한 전국 측정망 자료를 이용해서 확인한 결과 전반적으로 유해지수가 1 미만인 것으로 평가되었으나, 일부 지점들에서 국지적 규모로 유해지수가 1을 초과하는 지점들이 확인되었다. 다만 이 결과는 본 보고서의 평가대상물질인 숄팜산니켈을 포함한 전체적인 니켈 화합물 전체의 환경 배출 결과로 인한 것으로 추정된다.

### 1. 담수

이화학적 수질인자(pH, Alkalinity, DOC, Major Cations 등) 자료가 확보가능한 지점별로 BLM 기반 생태독성민감도 분포를 평가하였다. 이를 통해 PEC와 PNEC을 도출한 결과 전국적 규모에서는 유해지수가 1 미만으로 평가되었으나, 일부 지점에서 수생환경에 대한 유해지수가 1을 초과하는 것으로 평가되었다. 위해우려 가능성이 확인되는 지점의 추가적인 모니터링 자료(예: 측정망 자료) 검토를 바탕으로, 재평가가 필요한 것으로 보인다.

### 2. 저질

현장 오염퇴적물 독성DB로부터 도출된 TELk, PELk, AETk 등을 통해서 생태위해성평가를 수행하였다. 수행 결과, 총 조사지점 167 지점에서 11 지점(6.59%)에서 유해지수가 1을 초과하는 것으로 평가되었다. 위해우려 가능성이 확인되는 지점의 추가적인 모니터링 자료(예: 측정망 자료) 검토를 바탕으로, 재평가가 필요한 것으로 보인다.



### 3. 토양

니켈의 생물이용도를 고려하기 위해 토양 중 pH를 고려하고, 전국 평균 양이온교환용량값을 가정해서 위해성평가를 수행하였다. 그 결과 전국적 규모에서는 총 6,427 조사지점(2015~2017)에서 226 지점(3.52%)에서 유해지수가 1을 초과하는 것으로 평가되었다. 위해우려 가능성이 확인되는 지점의 추가적인 모니터링 자료(예: 측정망 자료) 검토를 바탕으로, 재평가가 필요한 것으로 보인다.

표 5-1. 위해성평가 결과 종합

Nickel bis(sulfamidate)			노출 경로			
대상 구분	노출 시나리오	세부 노출시나리오	경구	흡입	경피	
인 체 위 해 성	작업자 노출	제조 및 생산 작업 실험실용	화학물질 제조	-	○	-
			혼합 및 도금제 용도	-	○	-
	소비자 노출	-	-	-	-	
	환경을 통한 간접노출	음용수 섭취	수돗물 섭취	○	-	-
		식품 조리	조리식품 섭취	○	-	-
		공기 호흡	일상 호흡	-	○	-
생 태 위 해 성	수생태계	수생태	담수	✓		
			저질	✓		
	토양생태계	토양생태	토양	✓		
	이차독성	-	-	○		

○: 위해 없음, ×: 위해 우려, ✓: 재검토필요, -: 평가 제외

### 3절. 위해저감방안

숄팜산니켈 사용에 대한 작업자 노출량을 모델 구동을 통해 산출한 결과 유해지수는 1 미만이었으며, 등록된 국내 사용 용도에 대하여 위해도 관리가 이루어지는 것으로 확인되었다. 다만, 금속물질에 적용할 수 있는 Tier 1 노출 평가 틀의 경우 환기장치를 활용한 노출위해도 저감을 설정할 수 없으므로 분진의 침적에 따른 노출이 발생할 것을 대비하여 충분한 환기시설을 설치·운영하고 얼굴, 목 부위의 노출을 제어할 수 있는 전신 보호 장구 착용이 필요할 것으로 판단된다. 필요하다면 작업 시간의 단축도 권장된다.

환경 중 니켈 화합물의 농도를 개별적으로 측정하는 것이 불가능함에 따라, 환경매체 내의 니켈 총량을 측정 및 계산하여 보수적으로 인체 위해도를 평가하였다. 일반인의 환경을 통한 간접노출 경로에서 모두 위해도가 유해지수는 1 미만으로 나타났으며, 따라서 추가적인 관리대책 마련이 필요하지는 않은 것으로 판단된다.

퇴적물 환경에 대한 니켈의 환경 위해성평가 결과 총 조사지점(167지점) 중 11지점(6.59%)에서 유해지수가 1 이상인 것으로 평가되었다. 하수처리시설의 미생물활성에 대해서는 전국적 및 국지적 규모의 하수처리시설에 대한 예측환경농도의 부재로 위해성평가를 수행하지 않았다. 육상환경에 대한 니켈의 환경위해성평가 결과 총 조사지점(6,427지점) 중 226지점(3.52%)에서 유해지수가 1 이상인 것으로 평가되었다. 각 생태 환경에서 위해우려 가능성이 있는 지점에 대해서는 추가 모니터링 자료 검토를 바탕으로, 재평가가 필요할 것으로 보인다.

## 6장. 참고문헌

- 강병욱 외 (2017). 국내 주요 산업단지 대기 중 중금속농도 분포에 관한 연구
- 국립환경과학원 (2010). 수돗물 중 미규제 미량 유해물질 관리방안 연구
- 국립환경과학원 (2011). 하천퇴적물 배경농도 산정 연구
- 국립환경과학원 (2018). 대기환경연보
- 국립환경과학원 (2019). 한국인의 노출계수 핸드북
- 국립환경과학원 (2021a). 화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정(국립환경과학원고시 제2021-13호).
- 국립환경과학원 (2021b). 화학물질의 위해성에 관한 자료 작성 해설서
- 김기동 (2010), 유기농 및 비유기농 채소류 중 중금속 함량 분석. 한국환경분석학회 13(1): 21-25
- 목종수 (2014). Bioaccumulation of heavy metals in the Mussel *Mytilus galloprovincialis* in the Changseon area, Korea, and assessment of potential risk to humal health, *Fish Aquat Sci* 17(3), 313-318
- 식품의약품안전처 (2006), 식품 중 중금속 실태조사(다소비(다빈도) 식품 중 중금속 실태조사)
- 식품의약품안전처 (2012), 화장품 위해평가 연구(II)
- 식품의약품안전처 (2020), 화장품 원료 위해평가 및 소통 협력 강화 연구(1).
- 양원호 (2016). 국내 가공 해조류와 미가공 김의 중금속 함량 및 식품 안전성 평가, *한국해양환경·에너지학회* 19(3), 203-210
- 이소진, 김진주, 정승우 (2016). 토양측정망 확대 지점의 토양 유기물 함량 연구, *대한환경공학회지*, 제38권 제12호 p 641-646.
- 임성국, 최아름 (2014) 허용기준 대상물질 13종 노출 실태 조사 연구 - 이황화탄소, 2-브로모프로판, 니켈, 카드뮴. *산업보건* 319; p18-26
- 조상만, 김영환, 정우건 (2009), 통영연안 해역의 양식 참굴(*Crassostrea gigas*)의 중금속 농축에 관한 연구. *한국 패류학회지* 25(3): 213-222
- 질병관리본부 (2018). 2017년 제7기 국민건강영양조사
- 차현아, 강순화, 최수빈, 김형국, 강성태 (2014), 서울지역에서 유통되는 버섯

- 류의 유해중금속 함량조사에 관한 연구, 한국식품과학회지, 46(3): 283-287
- 최재만, 김정현, 최은정, 김태량, 홍채규 (2010), 서울에서 유통중인 채소류의 중금속 함량에 관한 연구. 한국식품영양과학회지 39(12): 1873-1879
- 한국화학융합시험연구원 (KTR) (2016). Eye Irritation and Serious Eye Damage of nickel sulfate on Rabbit.
- Adkins B Jr, Richards JH, Gardner DE (1979). Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. Environ Res 20:33-42
- AECOM (2011). Acute Toxicity of Selected Mixtures of Nickel, Cobalt, Copper, and Iron to Freshwater Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) Exposed in Water under Static Test Conditions Series 5 (Nickel only). NiPERA Durham, North Carolina, USA
- Alsop D, Wood CM (2011). Metal uptake and acute toxicity in zebrafish: common mechanisms across multiple metals. Aquatic toxicology, 105(3-4): 385-393.
- Ambrose AM, Larson PS, Borzelleca JF and Hennigar Jr GR (1976). Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. Journal of Food Science and Technology. 13:181-187.
- Andersen A, Berge SR, 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. 53:708-713.
- Andersen I and Svenes KB (1989). Determination of nickel in lung specimens of thirty-nine autopsied nickel workers. International archives of occupational and environmental health. 61:289-295.
- Angerer J, Heinrich-Ramm, R, Lehnert G (1989). Occupational exposure to cobalt and nickel. Biological monitoring. International Journal of Environmental Analytical Chemistry 35: 81-88
- Antonsen DH (1981): Nickel compounds. In: Kirk-Othmer Encyclopaedia of

- Chemical Technology, 3rd. Edition, Vol. 15, Mark HF, Othmer DF, Overberger CG, Seaborg GT, Grayson M. eds., John Wiley & Sons, New York, 801-809.
- Antonsen DH (1996): Nickel compounds. In: Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology, 4th. Edition, Vol. 17. Kroschwitz JI (Exec. Ed.), John Wiley. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore
- 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. International archives of occupational and environmental health. 71:245-250.
- APEC (2012). Socio-economic study of impact of EU Nickel compounds classification on APEC economics. p. 96-100
- Arena VC, Sussman NB, Redmond CK, Costantino JP, Trauth JM (1998). Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk: Results for the high nickel alloys workers cohort. Journal of occupational and environmental medicine. 40:907-916.
- Arlauskas A, Baker RSU, Bonin AM, Tandon RK, Chrisp PT, Ellis J (1985): Mutagenicity of metal ions in bacteria. Environ. Res., 36, 379-388.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2005). Toxicological profile for Nickel. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) (2017). Technische Regeln für Gefahrstoffe: ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: inhalative Exposition (TRGS 402) GMBI 43, pp. 843-846
- Basketter DA, Scholes EW and Kimber I (1994). The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. Food and Chemical Toxicology. 32:543-547.
- Baur X and Bakehe P (2014). Allergens causing occupational asthma: an

- evidence-based evaluation of literature. *International archives of occupational and environmental health*. 87:339-363.
- Bencko V, Wagner V, Wagnerova M and Reichrtova E (1983). Immuno-biochemical findings in groups of individuals occupationally and nonoccupationally exposed to emissions containing nickel and cobalt. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 27:387-394.
- Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, Zavazal V (1986). Human exposure to nickel and cobalt: Biological monitoring and immunobiological response. *Environ Res* 40:399-410.
- Benson JM, Burt DG, Carpenter RL, Eidson AF, Hahn FF, Haley PJ, Hanson RL, Hobbs CH, Pickrell JA, Dunnick JK (1988): Comparative inhalation toxicity of nickel sulphate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for 12 days. *Fundam Appl Toxicology* 10, 164-178.
- Benson JM, March TH, Hahn FF, Seagrave JC, Divine KK, Belinsky SA (2002). Final report for short-term inhalational study with nickel compounds. Study carried out for NiPERA by Inhalational Toxicology Laboratory, Lovelace Research Institute, Albuquerque, NM, USA. June 2002.
- Berge SR and Skyberg K (2003). Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway. *Journal of Environmental Monitoring*. 5:681-688.
- Besser JM, Brumbaugh WG, Ingersoll CG, Ivey CD, Kunz JL, Kemble NE, Schlekot CE, Garmen ER (2013). Chronic toxicity of nickel-spiked freshwater sediments: Variation in toxicity among eight invertebrate taxa and eight sediments. *Environmental toxicology and chemistry* 32(11): 2495-2506
- Biesinger KE and Christensen GM (1972). Effects of various metals on survival, growth, reproduction, and metabolism of *Daphnia magna*. *Journal of the Fisheries Board of Canada*, 29(12): 1691-1700.

- Birge WJ, Black JA, Hobson JF, Westerman AG, Short TM (1984). Toxicological studies on aquatic contaminants originating from coal production and utilisation: The induction of tolerance to silver in laboratory populations of fish and the chronic toxicity of nickel to fish early life stages. Research Report no. 151. U.S. Geological Survey, Reston, VA
- Block GT and Yeung M (1982). Asthma induced by nickel. JAMA. 247:1600-1602.
- Bright P, Burge PS, O'Hickey SP, Gannon PFG, Robertson AS, Boran A (1997). Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. Thorax. 52:28-52.
- Brix, K.V. and D.K. DeForest. (2000). Critical review of the use of bioconcentration factors for hazard classification of metals and metal compounds. Prepared by Parametrix, Inc. for ILZRO, ICA, and NiPERA.
- Burges DCL (1980): Mortality study of nickel platers. In: Nickel Toxicology. Brown SS, Sunderman FW Jr (Eds.) Academic Press. London, UK. pp. 15-18.
- Cain BW, Pafford EA (1981). Effects of dietary nickel on survival and growth of mallard ducklings. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 10:737-745.
- Campbell, L.M., R.J. Norstrom, K.A. Hobson, D.C.G. Muir, S. Backus, and A.T. Fisk. (2005). Mercury and other trace elements in a pelagic Arctic marine food web (Northwater Polynya, Baffin Bay). Sci. Total Environ. 351-352:247-263.
- Canada (1994): CEPA [Canadian Environmental Protection Act] Priority Substance list Assessment Report. Nickel and its compounds. Government of Canada: Environment Canada, Health Canada. ISBN 0-662-22340-3.
- Carøe C, Andersen KE, Mortz CG (2011). Fluctuations in the prevalence of



- nickel and cobalt allergy in eczema patients patch tested after implementation of the nickel regulation in Denmark. *Contact Dermatitis*. 64(3): 126-31.
- Cardarelli E, Fasola M, Martinoli A, Pellitteri-Rosa D. (2017). Long-Term Changes in Food Intake by Grey Herons (*Ardea cinerea*), Black-Crowned Night-Herons (*Nycticorax nycticorax*) and Little Egrets (*Egretta garzetta*) Foraging in Rice Fields in Italy. *Waterbirds*, 40(4): 344-352
- Carvalho SMM, Ziemer PL (1982). Distribution and clearance of  $^{63}\text{Ni}$  administered as  $^{63}\text{NiCl}_2$  in the rat: Intratracheal study. *Arch Environ Contam Toxicol* 11: 245-248.
- Cempel M and Nikel G (2005). Nickel: A Review of Its Sources and Environmental Toxicology, Department of Environmental Toxicology, Interfaculty Institute of Maritime and Tropical Medicine, Medical University of Gdańsk, Powstania Styczniowego 9B, 81-519 Gdynia, Poland.
- Chandler GT, Schlegel CE, Garman ER, He L, Washburn KM, Stewart ER, Ferry JL (2014). Sediment nickel bioavailability and toxicity to estuarine crustaceans of contrasting bioturbative behaviors—An evaluation of the SEM-AVS paradigm. *Environmental science & technology*, 48(21): 12893-12901.
- Chakrabarti SK, Bai C and Subramanian KS (2001). DNA-protein crosslinks induced by nickel compounds in isolated rat lymphocytes: role of reactive oxygen species and specific amino acids. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 170:153-165.
- Chashschin VP, Arturina GP, Norseth T (1994). Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Science of the total environment*. 148:287-297.
- Chen Y, Gao B, Cheng H, Li L (2017) Survey of occupational allergic contact dermatitis and patch test among clothing employees in Beijing.

- BioMed Research International 2017.
- Chen Q and Wong JWC (2006). Growth of *Agropyron elongatum* in a simulated nickel contaminated soil with lime stabilization. *Science of the Total Environment*, 366(2-3): 448-455.
- Christensen OB and Lagesson V (1981) Nickel concentration of blood and urine after oral administration. *Ann. clin. La. Sei*, 11, 119-125
- Chorvatovicová D (1983): The effect of NiCl<sub>2</sub>, on the level of chromosome aberrations in Chinese hamster *Cricetulus griseus*. *Biologia (Bratislava)* 38: 1107-1112. (in Slovak with English summary).
- Christie NT, Tummolo DM, Klein CB, Rossman TG (1992). Role of Ni(II) in mutation. In: Nieboer E, Nriagu JO, eds. *Nickel and human health, current perspectives: Advances in environmental science and technology*, Vol. 25. New York: John Wiley & Sons, 305-317.
- Cirla AM, Baruffinin A, Pisati G, Zedda S (1982). Allergic bronchial reactions due to stainless steel welding fumes. *Lavoro Umano*. 30:17-20.
- Clary JJ (1975). Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 55-65.
- Cokgor EU, Ozdemir S, Karahan O, Insel G, Orhon D (2007) Critical appraisal of respirometric methods for metal inhibition on activated sludge. *Journal of Hazardous Materials*, B139: 332-339.
- Condevaux F, Guichard J, Forichon A, Aujoulat M and Descotes J (2001). Compared effects of morphine and nickel chloride on NK cell activity *in vitro* in rats and monkeys. *Journal of Applied Toxicology* 21(5): 431-434.
- Costa, M., and Klein, C. B. (1999). Nickel carcinogenesis, mutation, epigenetics, or selection.
- Costello DM, Hammerschmidt CR, Burton Jr GA (2016). Nickel partitioning and toxicity in sediment during aging: Variation in toxicity related to stability of metal partitioning. *Environmental science & technology*,

- 50(20): 11337-11345.
- Covance (2003). In vivo rat micronucleus assay with nickel sulfate hexahydrate. Study Number 7454-100 submitted to NiPERA, 4. August, 2003. Covance laboratories Inc. 9200 Leesburg Pike. Vienna, Virginia 22182- 1699. USA.
- CRL (2005): A two-year oral (gavage) carcinogenicity study in Fischer 344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Study no. 3472.7, carried out for NiPERA, Charles River Laboratories, Inc
- Cronin, E., Di Michiel, A.D., Brown, S.S. (1980) Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. In: Brown, S.S. & Sunderman, EW., Jr, eds, Nickel Toxicology, London, Academic Press, pp. 149-152
- Cruz MJ, Costa R, Marquilles E, Morell F, Muñoz X (2006) Occupational asthma caused by chromium and nickel. Archivos de Bronconeumología. 42:302-306.
- CSTEE (2001). Opinion on: Position paper on ambient air pollution by nickel compounds. Final version October 2000. Opinion expressed at the 22nd CSTEE plenary meeting, Brussels, 6/7 March 2001. ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out93\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out93_en.html)).
- D' Antò V, Eckhardt A, Hiller K-A, Spagnuolo G, Valletta R, Ambrosio L, Schmalz G and Schweikl H (2009). The influence of Ni(II) on surface antigen expression in murine macrophages. Biomaterials 30(8): 1492-1501.
- Daldrup T, Haarhoff K and Szathmary SC (1983). Toedliche nickel sulphate-intoxikation, Berichte zur Gerichtlichen Medizin. 41:141-144. (Cited in ATSDR 1988).
- Danadevi K, Rozati R, Saleha Banu B, Grover P (2004). In vivo genotoxic effect of chloride in mice leukocytes using comet assay. Food Chem. Toxicol. 42: 751-757.
- Dang YP, Chhabra R, Verma KS (1990). Effect of Cd, Ni, Pb and Zn on

- growth and chemical composition of onion and fenugreek. *Communications in Soil Science and Plant Analysis* 21(9&10): 717-735.
- Danish EPA (2008). Nickel and nickel compounds: Background Document in support of individual risk assessment reports of nickel compounds prepared in relation to Council Regulation (EEC) 793/93: Final version March 2008, Chapters 0, 1, 2, 4, 5, 6 & 7 – human health only.
- Danish Product Registry (2001): Data from Registry for 7718-54-9 nickel chloride. February 1998.
- Das KK and Dasgupta S (2002). Effect of nickel sulphate on testicular steroidogenesis in rats during protein restriction. *Environmental Health Perspectives* 110:923-926.
- Dave G, Xiu R (1991). Toxicity of mercury, copper, nickel, lead, and cobalt to embryos and larvae of zebrafish, *Brachydanio rerio*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 21(1): 126-134.
- De Schamphelaere K, Van Laer L, Deleebeeck N, Muysen B, Degryse F, Smolders E, Janssen C (2006). Nickel speciation and ecotoxicity in European natural surface waters- development, refinement and validation of bioavailability models.
- De Haan S, Rethfeld H, and Van Driel W. (1985) Acceptable levels of heavy metals (Cd, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn) in soils, depending on their clay and humus content and cation-exchange capacity. Instituut Voor Bodemvruchtbaarheid, Oosterweg 92, Postbus 30003, 9750 Ra Haren (Gr.).
- Deleebeeck NME, De Schamphelaere KAC, and Janssen CR. (Ghent University). (2004), The effect of pH on the toxicity of Ni to the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Laborator of environmental toxicity and chemistry. (pp1.-6). ECBI/26/95
- Deleebeeck NME, De Schamphelaere KAC, Heijerick DG, De Laender F and Janssen CR (2005). Development and validation of biotic ligand models

- for predicting nickel toxicity to fish, daphnids and algae. University of Gent, 150p.
- Deleebeeck NM, De Schamphelaere KA, Janssen CR (2007). A bioavailability model predicting the toxicity of nickel to rainbow trout and fathead minnow in synthetic and natural waters. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 67(1): 1-13
- Deleebeeck NM, De Schamphelaere KA, Janssen CR (2008). A novel method for predicting chronic nickel bioavailability and toxicity to *Daphnia magna* in artificial and natural waters. *Environmental Toxicology and Chemistry: An international Journal* 27(10), 2097-2107
- Deleebeeck NM, De Schamphelaere KA, Heijerick DG, Bossuyt BT, Janssen CR (2008). The acute toxicity of nickel to *Daphnia magna* - predictive capacity of bioavailability models in artificial and natural waters. *Ecotoxicology and environmental safety* 70(1): 67-78
- Dhir H, Agawal K, Sharma A, Talukder G (1991). Modifying role of *Phyllanthus embilica* and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. *Cancer Letters*. (Shannon, Ireland) 59:9-18.
- Di Gioacchino M, Ricciardi L, De Pita O, Minelli M, Patella V, Voltolini S, Di Rienzo V, Braga M, Ballone E, Mangifesta R, Schiavino D (2014). Nickel oral hyposensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Annals of medicine* 46(1): 31-37.
- Di Toro, Domonic M, Allen HE, Bergman HL, Meyer JS, Paquin PR, Santore RC (2001). Biotic ligand model of the acute toxicity of metals. 1/ Technical basis. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal* 20(10): 2383-2396
- Diamond GL, Goodrum PE, Felter SP, Ruoff WL (1998). Gastrointestinal absorption of metals. *Drug Chem Toxicol* 21(2): 223-251
- Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL, Boorman GA (1988): Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and

- immunological responses in mice after long-term exposure to nickel sulfat in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health.* 24: 357-372.
- Doelman P and Haanstra L (1984). Short-term and long-term effects of cadmium, chromium, copper, nickel, lead and zinc on soil microbial respiration in relation to abiotic soil factors. *Plant and Soil*, 79, 317-327.
- Doelman P and Haanstra L (1986). Short- and long-term effects of heavy metals on urease activity in soils. *Biology and Fertility of Soils*, 2, 213-218.
- Dolovich J, Evans SL, Nieboer E (1984). Occupational asthma from nickel sensitivity: I Human serum albumin in the antigenic determinant. *British Journal of Industrial Medicine.* 41:51-55.
- Dunnick JK, Elwell MR, Benson JM, Hobbs CH, Hahn FF, Haly PJ, Cheng YS, Eidson AF (1989): Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3f1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 12: 584-594.
- Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, Benson JM, Hahn FF, Nikula KJ, Barr EB, and Hobbs CH (1995). Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 55: 5251-5256.
- Eastin WC and O' Shea TJ (1981). Effects of dietary nickel on mallards. *J. Toxicol. Environ. Health* 7: 883-892.
- Easton DF, Peto J, Morgan LG, Metcalfe LP, Usher V, Doll R (1992) Respiratory cancer mortality in Welsh nickel refiners: which nickel compounds are responsible? In: Niebor E, Nriagu JO (Ed) *Nickel and Human Health: Current Perspectives*. Advances in environmental sciences and technology. Wiley & Sons, New York. 603-619.
- EC (European Commission) (2000). Ambient Air Pollution by As, Cd and Ni Compounds. Position paper Final Version October 2000. Working Group

- on Arsenic, Cadmium and Nickel Compounds.
- EC (European Commission) (2008). European Union risk Assessment Report -NICKEL; NICKEL CARBONATE; NICKEL CHLORIDE; NICKEL DINITRATE; NICKEL SULPHATE RISK ASSESSMENT Humans exposed indirectly via the environment and combined exposure - exposure assessment and risk characterization
- EC (European Commission) (2011). Technical guidance for deriving environmental quality standards Guidance document No.27
- ECHA (2017a). Proposal by the European Chemical Agency (ECHA) in support of occupational exposure limit values for nickel and its compounds in the workplace
- ECHA (2017b). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment
- ECHA (2018). In support of the Committee for Risk Assessment(RAC) for evaluation of limit value for nickel and its compounds in the workplace. ECHA/RAC/A77-0-0000001412-86-189/F
- Efremenko A, Campbell J, Dodd D, Oller A, Clewell H (2014) Time- and concentration-dependent genomic responses of the rat airway to inhaled nickel subsulfide. *Toxicology and applied pharmacology*. 279:441-454.
- Efremenko A, Campbell J, Dodd D, Oller A, Clewell H (2017) Time- and concentration-dependent genomic responses of the rat airway to inhaled nickel subsulfide. *Environmental and molecular mutagenesis*. 58(8):607-18
- EFSA (European Food Safety Agency) (2005). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of nickel. European Food Safety Authority. *EFSA Journal*. 146:1-21.
- EFSA (European Food Safety Agency) (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water; EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM).

- EFSA Journal. 13(2):4002.
- EFSA (European Food Safety Agency) (2020). Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. EFSA Journal, 18(11), e06268.
- El-Habit OH and Abdel Moneim AE (2014). Testing the genotoxicity, cytotoxicity, and oxidative stress of cadmium and nickel and their additive effect in male mice. Biological Trace Element Research, 159, 364-372.
- English JC, Parker RD, Sharma RP, Oberg SG (1981). Toxicokinetics of nickel in rats after intratracheal administration of a soluble and insoluble form. Am Ind Hyg Assoc J 42: 486-492.
- EPSL (2009). Acute inhalation toxicity study in rats - defined LC50. Testing laboratory: Eurofins Product Safety Laboratories (EPSL); Dayton, New Jersey, USA. Report date: 2009-09-29.
- 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. Clinical and Experimental Allergy. 23:306-310.
- Fall S, Bruze M, Isaksson M, Lidén C, Matura M, Stenberg B, Lindberg M (2015). Contact allergy trends in Sweden - a retrospective comparison of patch test data from 1992, 2000, and 2009. Contact Dermatitis. 72:297-304.
- Fargašová A, Bumbálová A, Havránek E. (1999). Ecotoxicological effects and uptake of metals ( $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mo}^{6+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{V}^{5+}$ ) in freshwater alga *Scenedesmus quadricauda*. Chemosphere, 38(5), 1165-1173.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983a). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no.7702A, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983b). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no. 7684A, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983c). Acute oral LD50



- study in rats. FDRL study no.7702E, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983d). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no.7702C, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983e). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no.7684B, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983f). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no.7684C, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983g). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no.7684E, submitted to NiPERA.
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories). (1983h). Acute oral LD50 study in rats. FDRL study no.7702D, submitted to NiPERA.
- Fernández-Nieto M, Quirce S, Sastre J (2006a). Occupational asthma in industry. *Allergologia et immunopathologia*. 34:212-223.
- Fernández-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J (2006b). Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *International archives of occupational and environmental health*. 79:483-486.
- Frosch PJ, Kligman AM (1976) Modification of procedure described in the chamberscarification test for irritancy. *Contact Dermatitis*. 2:34-324.
- Frossard R, Stadelmann FX, Niederhauser J (1989). Effects of different heavy meals on fructan, sugar and starch content of ryegrass. *Journal of Plant Physiology* 134: 180-185.
- Fullerton A, Andersen JR, Hoelgaard A, Menné T (1986). Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 15, 173-177.
- Fullerton A, Menné T, Hoelgaard A (1989). Patch Testing with Nickel Chloride in a Hydrogel Contact Dermatitis, 20: 17-20.
- Furst A, Chien Y, Chien PK (1993). Worms as a substitute for rodents in toxicology: acute toxicity of three nickel compounds. *Toxicology Methods*, 3(1): 19-23.

- Gawkrodger DJ, Cook SW, Fell GS, Hunter JAA (1986): Nickel dermatitis: The reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol* 115: 33-38.
- Gawkrodger D, McLeod C, Dobson K (2011) Nickel skin levels in different occupations and an estimate of the threshold for reacting to a single open application of nickel in nickel-allergic subjects. *British Journal of Dermatology*. 166:82-87.
- Ghent University/Euras., (2005) NiPERA ResearchProject - Bioavailability and ageing of nickel in soils: Invertebrate toxicity testing. Testing laboratory: GhentUniversity (UGent) -Laboratory ofEnvironmental Toxicology and Aquatic Ecology.
- Giusti L, Yang Y-L, Hewitt CN, Hamilton-Taylor J, Davison W (1993). The solubility and partitioning of atmospherically derived trace metals in artificial and natural waters: A review. *Atmos Environ* 27A:1567-1578.
- Glennon JD, Sarkar B (1982). Nickel (II) transport in human blood serum. Studies of nickel (II) binding to human albumin and to native-sequence peptide, and ternary-complex formation with L-histidine. *Biochemical Journal*, 203(1): 15-23.
- Golder (2007). Toxicity of nickel to giant kelp (*Macrocystis pyrifera*) and sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) Final Report. Submitted to Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC, USA.
- Goodman JE, Prueitt RL, Thakali S, Oller AR (2011). The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Critical reviews in toxicology*. 41:142-174.
- Goodwin BFJ, Crevel RWR, Johnson AW (1981). A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis* 7(5): 248-258
- Gordon T, Amdur MO (1991). Responses of the respiratory system to toxic agents. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD, eds. *Casarett and Doull's*

- toxicology. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Inc., 383-406.
- Goss-Custard (1977). The ecology of the Wash. III. Density-related behavior and the possible effects of a loss of feeding grounds on wading birds (Charadrii). *J. Appl. Ecol.* 14:721-739.
- Graham JA, Miller FJ, Daniels MJ, Payne EA, Gardner DE (1978). Influence of cadmium, nickel and chromium on primary immunity in mice. *Environ Res* 16:77-87.
- Grimsrud TK, Andersen A (2010). Evidence of carcinogenicity in humans of water-soluble nickel salts. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology.* 5:7.
- Grimsrud TK, Andersen A (2012). Unrecognised risks of nickel-related respiratory cancer among Canadian electrolysis workers. *Scandinavian journal of work, environment & health.* 38:503-515.
- Grimsrud TK, Berge SR, Resnabb F, Norseth T, Andersen A (2000). Assessment of historical exposures in a nickel refinery in Norway. *Scandinavian journal of work, environment & health.* 26:338-345.
- Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A (2002). Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *American journal of epidemiology.* 156:1123-1132.
- Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, Andersen A (2003). Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *Journal of environmental monitoring.* 5:190-197.
- Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A (2005). Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology.* 16:146-154.
- Grimsrud TK, Peto J (2006). Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occupational and environmental medicine.* 63:365-366.
- Guillamet E, Creus A, Farina M, Sabbioni E, Fortaner S, Marcos R (2008).

- DNA-damage induction by eight metal compounds in TK6 human lymphoblastoid cells: Results obtained with the alkaline comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 654(1): 22-28.
- Gupta SK, Hani H, Santschi E, Stadelmann FX (1987). The effect of graded doses of nickel on the yield, the nickel content of lettuce and the soil respiration. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 14, 1-9.
- Haanstra, L. and DoelMan, P. (1984). Glutamic acid decomposition as sensitive measure of heavy metal pollution in soil. *Soil Biology and Biochemistry*, 16(6), 595-600.
- Haber LT, Erdreicht L, Diamond GL, Maier AM, Ratney R, Zhao Q, Dourson ML (2000). Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 31:210-230.
- Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, Cheng YS, Bice DE, Luster MI, Dunnick JK, Hobbs CH (1990). The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam Appl Toxicol* 15:476-487
- Halstead RL, Finn BJ, MacLean AJ (1969). Extractability of nickel added to soils and its concentration in plants. *Canadian Journal of Soil science* 49(3), 335-342
- Hannu T, Piipari R, Tuppurainen M, Nordman H, Tuomi T (2007). Occupational asthma caused by stainless steel welding fumes: a clinical study. *European Respiratory Journal*. 29:85-90.
- Harkin A, Hynes MJ, Masterson E, Kelly JP, O' Donnell JM, and Connor TJ (2003). A toxicokinetic study of nickel-induced immunosuppression in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 45(4):655-670.
- Harlan Laboratories (2010). Nickel bis(sulfamidate) hexahydrate: Determination of flammability. Project Number: 2877/0031. January 2010.

- Haro RT, Furst A, Falk HL (1968): Studies on the acute toxicity of nickelocene. Proc. Western Pharmacol. Soc. 11: 39 - 42.
- 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. Mutation Research/DNA repair 217(1):65-73
- He M-D, Xu S-C, Zhang X, Wang Y, Xiong J-C, Zhang X, Lu Y-H, Zhang L, Yu Z-P and Zhou Z, (2013). Disturbance of aerobic metabolism accompanies neurobehavioral changes induced by nickel in mice. NeuroToxicology, 38, 9-16.
- Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR (2007). Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicol Appl Pharmacol; 224(2):126-137.
- Hendel RC, Sunderman FW Jr. (1972). Species variations in the proportions of ultrafiltrable and protein-bound serum nickel. Research communications in chemical pathology and pharmacology. 4:141-146.
- Henderson RG, Cappellini D, Seilkop SK, Bates HK, Oller AR (2012a). Oral bioaccessibility testing and read-across hazard assessment of nickel compounds. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 63:20-28.
- Henderson RG, Durando J, Oller AR, Merkel DJ, Marone PA, Bates HK (2012b). Acute oral toxicity of nickel compounds. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 62:425-432
- Ho and W, Furst A. (1973). Nickel excretion by rats following a single treatment. Proceedings of the Western Pharmacology Society. 16:245-248.
- Hoang TC, Tomasso JR, Klaine SJ. (2004). Influence of water quality and age on nickel toxicity to fathead minnows (*Pimephales promelas*). Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 23(1), 86-92.
- Hostynek JJ (2006). Sensitization to nickel: etiology, epidemiology, immune

- reactions, prevention, and therapy. *Reviews on Environmental Health*. 21:253-280.
- Hsieh CY, Tsai MH, Ryan DK, Pancorbo OC (2004). Toxicity of the 13 priority pollutant metals to *Vibrio fisheri* in the Microtox® chronic toxicity test. *Science of the total environment*, 320(1): 37-50.
- Huguier P, Manier N, Méline C, Bauda P, Pandard P (2013). Improvement of the *Caenorhabditis elegans* growth and reproduction test to assess the ecotoxicity of soils and complex matrices. *Environmental toxicology and chemistry*, 32(9): 2100-2108.
- IARC (2018) IARC MONOGRAPH - 100C(Nickel and Nickel compounds)
- IARC (1990). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 49: Chromium, nickel and welding. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 257-445.
- IARC (2012). Nickel and nickel compounds. In: Chemical agents and related occupations IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans, vol. 100C. 2012. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-10.pdf>
- ICNCM (1990). Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 16:1-82.
- Ilbäck NG, Fohlman J, Friman G (1994). Changed distribution and immune effects of nickel augment viral-induced inflammatory heart lesions in mice. *Toxicology*, 91(2): 203-219.
- Ijomone OM, Olatunji SY, Owolabi JO, Naicker T and Aschner M, (2018a). Nickel-induced neurodegeneration in the hippocampus, striatum and cortex; an ultrastructural insight, and the role of caspase-3 and alpha-synuclein. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.05.017>

- Ijomone OM, Okori SO, Ijomone OK and Ebokaiwe AP, (2018b). Sub-acute nickel exposure impairs behavior, alters neuronal microarchitecture, and induces oxidative stress in rats' brain. *Drug and Chemical Toxicology*, 41, 377-384. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1437173>
- Inco (2002). Industry comments on draft risk assessment. Letter from Christian Plazanet, Eramet to J. Hart. 25. October 2002.
- Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y (1995): Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol. Trace Elements Res.* 49 (1), 43 - 52.
- Islam MS, Ahmed MK, Habibullah-Al-Mamun M (2017). Heavy metals in sediment and their accumulation in commonly consumed fish species in Bangladesh. *Archives of environmental & occupational health* 72(1):26-28
- IPCS (1991). *Environmental Health Criteria 108: Nickel*. World Health Organisation, Geneva. 383 p.
- IRIS (2018) *Chemical Assessment Summary-Nickel refinery dust*; no CASRN
- Itskova AI, Elakhovskaya NP, Kolbasovsa OV, Lychnikova TD, Sysin AN (1969): The toxicity of soluble nickel compounds taken by mouth. *Pharmacol. Toxicol.* 32: 102-105.
- Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spang G (1998). Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occupational and Environmental Medicine.* 55:755-759.
- Jadhav S, Sarkar S, Aggarwal M, Tripathi H (2007) Induction of oxidative stress in erythrocytes of male rats subchronically exposed to a mixture of eight metals found as groundwater contaminants in different parts of india. *Arch.Environ.Contam.Toxicol.* 52: 145-151.
- Janssen Pharmaceutica N.V. (1992) The effect of nickel chloride on the growth rate of the unicellular green alga *Selenastrum Capricornutum*. Report No. AAsc/0007

- Jensen CS, Menne T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK (2003). Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis*, 49: 124-132.
- Jensen CS, Lisby S, Larse JK, Veien NK, Menné T (2004). Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact dermatitis*, 50(1): 31-38.
- Jia J, Chen J (2008) Chronic nickel-induced DNA damage and cell death: The protection role of ascorbic acid. *Environ.Toxicol.* 23: 401-406.
- Jiachen H, Yifen L, Guazhen L., Guosan Z, Chengen M, Zengxi L, Shaoyu S, Zifeng Y (1986) The distribution of trace elements in rats (Chin.). *Acta zool. sin.*, 32: 35-39
- John R (ed.) (2017-2018). *CRC handbook of Chemistry and Physics*. 98<sup>th</sup> ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc.
- John RP (1999). METALLIC NICKEL POWDER: A TOXICITY TEST DETERMINE THE EFFECTS OF THE TEST SUBSTANCE ON SEEDLING EMERGENCE AND GROWTH OF TERRESTRIAL PLANTS. Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), Inc.
- Johansson A, Camner P, Jarstrand C, Wiernik A (1980). Morphology and function of alveolar macrophages after long-term nickel exposure. *Environ Res* 23:170-180
- Jordan WP and King SE (1979). Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *J Am Acad Dermatol* 1:506-508.
- Kahloula K, Adli DEH, Slimani M, Terras H and Achour S, (2014). Effect of nickel chronic exposure on the neurobehavioral functions in Wistar rats during the development period. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26, 186-192.
- Kalimo K and Lammintausta K (1984). 24 and 48 h Allergen Exposure in Patch Testing. Comparative Study with 11 Contact Allergens and NiCl<sub>2</sub>.



- Contact Dermatitis. 10:25-29.
- Kawanishi S, Inoue S, Yamamoto K (1989). Site-specific DNA damage induced by nickel(II) ion in the presence of hydrogen peroxide. *Carcinogenesis*. 10:2231-2235.
- Kawanishi S, Oikawa S, Inoue S, Nishino K (2002). Distinct mechanisms of oxidative DNA damage induced by carcinogenic nickel subsulfide and nickel oxides. *Environmental Health Perspectives*. 110(Suppl 5):789-791.
- Kemi [Swedish National Chemicals Inspectorate] (2002). Information from the swedish Product Register. Letter from Bent-Ove Lund to Danish Rapporteur of 1. January 2002.
- Kiilunen M, Utela J, Rantanen T, Norppa H, Tossavainen A, Koponen M, Paakkulainen H and Aitio A, (1997). Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Annals of Occupational Hygiene*. 41:167-188.
- Kim SW, An YJ (2014). Jumping behaviour of the springtail *Folsomia candida* as a novel soil quality indicator in metal-contaminated soils. *Ecological indicators* 38: 67-71
- Klein CB, Kargacin B, Su L, Cosentino S, Snow ET, Costa M (1994). Metal mutagenesis in transgenic Chinese hamster cell lines. *Environmental Health Perspectives*. 102(Suppl 3):63-67.
- Kosova LV (1979): Toxicity of nickel sulphate. *Gig. Tr. Prof. Zabol*. 23: 48-49 [In Russian]. Quoted from UK HSE (1987).
- Kozlova T, Wood CM, McGeer JC (2009). The effect of water chemistry on the acute toxicity of nickel to the cladoceran *Daphnia pulex* and the development of a biotic ligand model. *Aquatic Toxicology* 91(3): 221-228
- Krecisz B, Chomiczewska D, Palczynski C, Kiec-Swierczynska M (2012) Contact allergy to metals in adolescents. nickel release from metal accessories 7 years after the implementation of the EU nickel directive in poland. *Contact Derm*. 67: 270-276.
- Kuhn R, Pattard M, Pernak K-D, Winter A (1989). Results of the harmful

- effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.* 23(4): 501-510
- Kusaka Y, Nakano Y, Shirakawa T, Fujimura N, Kato M, Heki S (1991) Lymphocyte transformation test with nickel in hard metal asthma: another sensitizing component of hard metal. *Industrial Health.* 29:153-160.
- LaDou, Joseph, and Robert Harrison, eds. (2007) "Current diagnosis and treatment." *Occupational & Environmental Medicine.* United States of America: McGraw-Hill Education
- Lammintausta K, Kalimo K, Jans CT (1985): Experimental nickel sensitization in the guinea pig: comparison of different protocols. *Contact Dermatitis* 12, 258-.
- Larramendy ML, Popescu NC, and Di Paolo JA. (1981). Induction by inorganic metal salts of sister chromatic exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environ. Mutagen.* 3: 597-606.
- Lapointe, D. and P. Couture. (2006). Importance of the route of exposure in accumulation and subcellular partitioning of nickel in fathead minnows (*Pimephales promelas*). Presentation P484 at the 27th Annual Meeting of the Society for Environmental Toxicology and Chemistry, Montreal, Quebec. November
- Lee YW, Klein CB, Kargacin B, Salnikow K, Kitahara J, Dowjat K, Zhitkovich A, Christie NT and Costa M (1995). Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Molecular Cell Biology.* 15:2547-2557.
- Liang J, Schoenau JJ (1995). Development of resin membranes as a sensitive indicator of heavy metal toxicity in the soil environment. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 59: 265-275.

- Lin X, Sugiyama M, Costa M (1991). Differences in the effect of Vitamin E on nickel sulfide or nickel chloride-induced chromosomal aberrations in mammalian cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 260(2):159-164
- Linauskienė K, Malinauskienė L, Blažienė A (2016). Time trends of contact allergy to the European baseline series in Lithuania. *Contact Dermatitis*. 76: 350-356.
- Ling JR, Leach RM Jr (1979). Studies on nickel metabolism: interaction with other mineral elements. *Poultry Sci.* 58:591-596.
- Lisby S, Hansen LH, Menné T, Baadsgaard O (1999a). Nickel-induced activation of T cells in individuals with negative patch test to nickel sulphate. *Archives of dermatological research*, 291(5), 247-252.
- Lisby S., Hansen LH, Menné T, Baadsgaard O (1999b). Nickel-induced proliferation of both memory and naive T cells in patch test-negative individuals. *Clinical and experimental immunology*, 117(2), 217.
- Lock K and Janssen CR (2002). Ecotoxicity of Nickel to *Eisenia fetida*, *Enchytraeus albidus* and *Folsomia candida*. *Chemosphere* 46(2): 197-200
- Lofts S, Tipping E (2000) Solid-solution metal partitioning in the Humber rivers: application of WHAM and SCAMP. *Sci.Total Environ.* 251-252, 381-399.
- Lou J, Jin L, Wu N, Tan Y, Song Y, Gao M, Liu K, Zhang X, He J (2013). DNA damage and oxidative stress in human B lymphoblastoid cells after combined exposure to hexavalent chromium and nickel compounds. *Food and Chemical Toxicology* 55: 533-540.
- M'Bemba-Meka P, Lemieux N and Chakrabarti SK (2005). Role of oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and calcium homeostasis in nickel sulfate-induced human lymphocyte death in vivo. *Chemico-biological interactions*, 156(1), 69-80
- Ma Y, McLaughlin M, Zhu Y, Kirby J, Guo X, Li B, Chen S, Cozens G, Fiebiger C. (2010). *Metals in Asia Final Report to NiPERA, Inc. CSIRO*

- Land and Water Science Report series ISSN: 1834-6618, March, 2010
- Ma WC (1982). Influence of soil properties and worm-related factors on the concentration of heavy metals in earthworms. *Pedobiologia*; (German Democratic Republic) 24(2).
- Malo JL, Cartier A, Doebner M, Nieborn E, Evans S, Dolovich J (1982). Occupational asthma caused by nickel sulphate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 69:55-59.
- Malo JL, Cartier A, Gagnon G, Evans S, Dolovich J (1985). Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clinical and Experimental Allergy*. 15:95-99.
- Mathur AK, Datta KK, Tandon SK, Dikshith TSS (1977). Effect of nickel sulphate on male rats. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology*. 17:241-247.
- Mathur AK, Dikshith TSS, Lal MM, Tandon SK, (1978). Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. *Toxicology*. 10:105-113.
- Mathur AK, Agarwal C, Singh A, Gupta BN (1988). Effect of sodium lauryl sulphate and nickel alone and in combination on the skin of guinea pigs. *Toxicology letters*. 42:249-256.
- Mathur AK, Gupta BN, Singh S, Singh A, Narang S, Shanker R (1992). Cutaneous toxicity of sodium lauryl sulphate, nickel, and their combination in guinea pigs: Biochemical and histopathological observations. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology*. 49:871-878.
- Mayer C, Klein RG, Wesch H and Schmezer P (1998). Nickel subsulfide is genotoxic in vitro but shows no mutagenic potential in respiratory tract tissues of BigBlue rats and Muta Mouse mice in vivo after inhalation. *Mutation Research*. 420:85-98.
- McConnell LH, Fink JN, Schlueter DP, Schmidt Jr, MG (1973). Asthma caused by nickel sensitivity. *Annals of internal medicine*, 78(6): 888-890.

- McGeer JC, Brix KV, Skeaff JM, DeForest DK, Brigham SI, Adams WJ, Green A (2003). The inverse relationship between bioconcentration factor and exposure concentration for metals: implications for hazard assessment of metals in the aquatic environment. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 22(5):1017-1037.
- McGregor DB, Brown A, Cattench P, Edwards I, Mc Bride D, Riach C, Caspary WJ. (1988). Responses of the L5178Y TK+/TK- mouse lymphoma forward mutation assay. 3.72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 12(1): 85-154.
- Medinsky MA, Benson JKM, Hobbs CH (1987): Lung clearance and disposition of <sup>63</sup>Ni in F344/N rats after intratracheal instillation of nickel sulphate solutions. *Environ. Res.*, 43, 168-178.
- Merzenich H, Hartwig A, Ahrens W, Beyersmann D, Schlepegrell R, Scholze M, Timm J, Jöckel KH (2001). Biomonitoring on carcinogenic metals and oxidative DNA damage in a cross-sectional study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 10:515-522.
- Metwally AI and Rabie MH (1989). Effect of Ni addition on plant growth and nutrient uptake in two soils. *Egyptian Journal of Soil Science* 29(3): 261-274
- Meyer-Wulf C (2001): Information on nickel sulphate production and use. Document prepared for the Danish Competent Authority, 2001.
- Meyer-Wulf C (2002): Comments on draft nickel sulphate risk assessment report March 2002.
- Miura T, Patierno SR, Sakuramoto T and Landolph JR (1989). Morphological and neoplastic transformation of C3H/10T1/2 Cl 8 mouse embryo cells by insoluble carcinogenic nickel compounds. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 14:65-78.
- Modoni P and Romeo MG (2006). Acute toxicity of heavymetals towards freshwater ciliated protists. *Environmental Pollution*; 141:1-7. Testing

- laboratory: Dipartimento di Scienze Ambientali, Universita degli Studi di Parma, Parco Area delle Scienze 11/A, 43100 Parma, Italy.
- Mohanty PK (1987). Cytotoxic effect of nickel chloride on the somatic chromosomes of swiss albino mice musculus. *Current Science*. 56:1154-1157.
- Morales ME, Derbes RS, Ade CM, Ortego JC, Stark J, Deininger PL, Roy-Engel AM (2016). Heavy metal exposure influences double strand break DNA repair outcomes. *PloS One* 11(3): e0151367.
- Morimoto Y, Nambu Z, Tanaka I, Higashi T, Yamato H, Hori H, Cho S, Kido M (1995). Effects of nickel oxide on the production of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of rats. *Biol Trace Elem Res* 48(3):287-296.
- Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2013). Nickel allergy from adolescence to adulthood in the TOACS cohort. *Contact Dermatitis*. 68:348-356.
- Muir DCF, Julian J, Jadon N, Roberts R, Roos J, Chan J, Maehle W, Morgan WKC (1993). Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 50(5):428-31.
- Mullarney K, Zetterstom D, Svensson L (2009). *Birds of Europe*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Muysen BT, Brix KV, DeForest DK, Janssen CR. (2004). Nickel essentiality and homeostasis in aquatic organisms. *Environmental reviews*, 12(2): 113-131.
- Nebeker AV, Savonen C, Stevens DG (1985). Sensitivity of rainbow trout early life stages to nickel chloride. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 4(2), 233-239.
- Neuhauser EF, Cukic ZV, Maleck MR, Loehr RC, Durkin PR (1995). Bioconcentration and biokinetics of heavy metals in the earthworm.

- Environmental Pollution, 89(3), 293-301.
- Nicklin S and Nielsen GD (1994). Nickel and the immune system: current concepts, In: Nickel and Human Health, Nieboer E and JO Nriagu, eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, NY. pp. 239-259.
- Nieboer E, Evans SL, Dolovich J (1984). Occupational asthma from nickel sensitivity: II Factors influencing the interaction of Ni<sup>2+</sup>, HSA, and serum antibodies with nickel related specificity. British Journal of Industrial Medicine. 41:56-63.
- Nielsen GD, Rohold AE, Andersen KE (1992). Nickel contact sensitivity in the guinea pig. An efficient open application test method. Acta Dermato-venereologica. 72:45-8.
- Nielsen NH, Menné T, Kristiansen J, Christensen JM, Borg L, Poulsen LK (1999): Effects of repeated skin exposure to low nickel concentrations: a model for allergic contact dermatitis to nickel on the hands. The british journal of dermatology 141(4): 676-682
- Nielsen E and Larsen P, (2013). Nickel, inorganic and soluble salts. Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for drinking water. The Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark, 78 pp.
- Niordson AM (1981). Nickel sensitivity as a cause of rhinitis. Contact dermatitis, 7, 73-74
- NiPERA (Nickel Producers Environmental Research Association) (2003a). Review of nickel mutagenicity studies in vivo and their implications for risk assessment. January 31. 2003. Circulated by ECB as: COM311+312+419+420+424\_hh\_IND1.
- NiPERA (Nickel Producers Environmental Research Association) (1996). Occupational exposure limits: Criteria Document for nickel and nickel compounds. Volume I: Summary, Conclusions and Recommendations; Volume II: Assessment of Occupational Exposures; Volume III: Health

- Assessment of various species of Nickel. Prepared by NiPERA in collaboration with Eurométaux for the European Commission, Directorate General V. Public health and Safety at Work Directorate. Batiment Jean Monnet, Plateau du Kirchberg. L-2920 Luxembourg.
- NiPERA (Nickel Producers Environmental Research Association) (2008). Health guide Safe use of nickel in the workplace, Third Edition, Incorporating European Nickel Risk Assessment Outcomes.
- NiPERA (Nickel Producers Environmental Research Association) (2017). 2017-Workplace nickel DNEL derivation prepared by the Nickel REACH Consortia Secretariat (Nickel Institute-NiPERA) (Appendix C2 to Nickel the Chemical Safety Reports).
- Norseth T (1986). The carcinogenicity of chromium and its salts. *British Journal of industrial medicine* 43(10): 649
- Novey HS, Habib M, Wells ID (1983). Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol* 72:407:412.
- NTP TR 454. NTP (National Toxicology Program) (1996a). U.S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Program Technical Report. Toxicological and carcinogenesis studies of nickel oxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Publication Series; NTP TR 451.
- NTP (National Toxicology Program) (1996b). U.S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Program Technical Report. Toxicological and carcinogenesis studies of nickel subsulphide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Publication Series; NTP TR 453.
- NTP (National Toxicology Program) (1996c). U.S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Program Technical Report. Toxicological and carcinogenesis studies of nickel sulphate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. NICKELH Publication Series.
- Obone E, Chakrabarti SK, BaiC, Kalick MA (1999). Toxicity and bioaccumulation of nickel sulphate in Sprague-Dawley rats following 13



- weeks of subchronic exposure. *J Toxicol Environmental Health* 57, 379-401
- Odland JO, Tchachtchine VP, Bykov V, Fiskebeck PE, Lund E, Thomassen Y, Nieboer E (1999). Critical evaluation of medical, statistical, and occupational data sources in the Kola Peninsula or Russia pertinent to reproductive health outcomes. In *Arch Occup Environ Health* 72:151-160.
- OECD (2000). GUIDANCE DOCUMENT ON AQUEOUS-PHASE AQUATIC TOXICITY TESTING OF DIFFICULT TEST CHEMICALS. Series on Testing and Assessment No. 23 (Second Edition). ENV/JM/MONO(2000)6/REV1
- OECD (2008). SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE SIAM 27. Nickel (metal), Nickel Sulfate, Nickel Carbonate (2:3 basic nickel carbonate, 1:2 basic nickel carbonate), Nickel Chloride, Nickel Dinitrate
- Ohshima S. (2003). Induction of genetic instability and chromosomal instability by nickel sulfate in V79 Chinese hamster cells. *Mutagenesis*, 18(2): 133-137.
- Oller AR, Erexson G (2007) Lack of micronuclei formation in bone marrow of rats after repeated oral exposure to nickel sulfate hexahydrate. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 626: 102-110.
- Oller AR, Oberdorster G. (2010). Incorporation of particle size differences between animal studies and human workplace aerosols for deriving exposure limit values. *Regul Toxicol Pharmacol* 57:181-194.
- Oscar TP, Mitchel DM, Engster HM, Malone MR, Watson WM (1995). Growth performance, carcass composition, and pigmentation of broilers fed supplemental nickel. *Poultry Sci.* 74:976-982.
- Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN (1975). Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats.

- J Natl Cancer Inst. 1975 May;54(5):1165-72.
- Outridge, P.M. and A.M. Scheuhammer. (1993). Bioaccumulation and toxicology of nickel: implications for wild mammals and birds. Environ. Rev. 172-197.
- Pandey R, Srivastava P (2000). Spermatotoxic effects of nickel in mice. Bull. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 64(2): 161-67.
- Pane EF, Richards JG, Wood CM (2003). Acute waterborne nickel toxicity in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) occurs by a respiratory rather than ionoregulatory mechanism. Aquatic toxicology, 63(1), 65-82.
- Pang D, Burges DC, Sorahan T. (1996): Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. Occup Environ Med 53, 714-7.
- Parametrix, Inc. (2004). Nickel toxicity to *Ceriodaphnia dubia*. Parametrix, Inc. Testing laboratory: Parametrix, Environmental Research Laboratory. Owner company: Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), Inc
- Pavela M, Uttti J, Pukkala E (2017). Cancer incidence among copper smelting and nickel refining workers in Finland. Am J Ind Med 60:87-95.
- Peredney CL, Williams PL (2000). Utility of *Caenorhabditis elegans* for assessing heavy metal contamination in artificial soil. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 39(1): 113-118.
- Raithel HJ (1987). Arbeitsmed. Sozialmed. Pr ventivmed. 22. 268-274 and 301-310
- Rendall REG, Phillips JI, Renton KA (1994). Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. Annals of Occupational Hygiene. 38: 921-930.
- RMOA (Risk Management Option Analysis) Conclusion Document for Nickel Sulphate (2016)
- Rohold AE, Nielsen GD, Andersen KE (1991). Nickel-sulphate-induced

- contact dermatitis in the guinea pig maximization test: a dose-response study. *Contact Dermatitis*. 24:35-9.
- Rooney CP, Zhao FJ, McGrath SP (2007). Phytotoxicity of nickel in a range of European soils: Influence of soil properties, Ni solubility and speciation. *Environmental pollution*, 145(2): 596-605.
- Rothamsted Research (2005). NiPERA research project on the ‘development of a predictive model of bioavailability and toxicity of Nickel in soils: Plant toxicity’
- RTI (Research Triangle Institute) (1986). Two generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in drinking water. Final study report (I of III). Research Triangle Park, NC: Office of Solid Waste Management, US Environmental Protection Agency.
- RTI (Research Triangle Institute) (1988a) Two-generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in the drinking water: Fertility and reproductive performance of the P generation. Final study report (II of III). Research Triangle Park, NC: Office of Solid Waste Management, US Environmental Protection Agency.
- RTI (Research Triangle Institute) (1988b). Two-generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in the drinking water: Fertility and reproductive performance of the F1 generation. Final study report (III of III). Research Triangle Park, NC: Office of Solid Waste Management, US Environmental Protection Agency.
- Rudel D, Douglas CD, Huffnagle IM, Besser JM, Ingersoll CG. (2013). Assaying environmental nickel toxicity using model nematodes. *PloS one*, 8(10): e77079.
- Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Fortina AB, Romano I, Corradin MT, Filon FL (2012a). Concurrent sensitization to metals and occupation. *Contact Derm*. 67: 359-366.
- Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Fortina AB, Romano I, Corradin MT, Filon FL

- (2012b). Nickel, chromium and cobalt sensitization in a patch test population in north-eastern Italy (1996-2010). *Contact Dermatitis*. 68: 23-31.
- Sager T, Wolfarth M, Keane M, Porter D, Castranova V, Holian A (2016). Effects of nickel-oxide nanoparticle pre-exposure dispersion status on bioactivity in the mouse lung. *Nanotoxicology*. 10:151-161.
- Samitz MH and Katz SA (1976). Nickel-epidermal interactions: diffusion and binding. *Environ Res* 11(1): 34-39
- Santucci B, Cannistraci C, Cristaudo A, Camera E, Picardo M. (1998). The influence exerted by cutaneous ligands in subjects reacting to nickel sulfate alone and in those reacting to more transition metals. *Exp. Dermatol*. 7: 162-67
- Saplagoglu U, Iscan M and Iscan M (1997). DNA single-strand breakage in rat lung, liver and kidney after single and combined treatments of nickel and cadmium. *Mutation Research*. 394:133-140.
- Sarkar B. (1984). Nickel metabolism. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, eds. *Nickel in the human environment*. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 367-384.
- Schubauer-Berigan MK, Dierkes JR, Monson PD, Ankley GT. (1993). pH-dependent toxicity of Cd, Cu, Ni, Pb and Zn to *Ceriodaphnia dubia*, *Pimephales promelas*, *Hyalella azteca* and *Lumbriculus variegatus*. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 12(7), 1261-1266.
- Scanlon SE, Scanlon CD, Hegan DC, Sulkowski PL, Glazer PM (2017). Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis*. 38(6):627-637
- Schnuch A, Wolter J, Geier J, Uter W (2011). Nickel allergy is still frequent

- in young German females - probably because of insufficient protection from nickel-releasing objects. *Contact Dermatitis*. 64:142-50.
- Schnuch A, Schwitulla J (2013). Decrease in nickel allergy in women after the second EU nickel directive. *Contact Dermatitis*. 69:253-6.
- Schroeder WH, Dobson M, Kane DM. 1987. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: A review. *Air Pollut Control Assoc* 11:1267-1287.
- Schwerdtle T and A Hartwig (2006). Bioavailability and genotoxicity of soluble and particulate nickel compounds in cultured human lung cells. *Materials Science and Engineering Technology*. 37:521-525.
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2011). Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for nickel and inorganic nickel compounds. SCOEL/SUM/85. European Commission, June 2011.
- Scott-Fordsmand JJ, Weeks JM, and Hopkin SP. (1998). Toxicity of nickel to the earthworm and the applicability of the neutral red retention assay. *Ecotoxicology*, 7, 291-295.
- Seilkop SK, Lightfoot NE, Berriault CJ, Conard BR (2016). Respiratory cancer mortality and incidence in an updated cohort of Canadian nickel production workers. *Archives of Environmental and Occupational Health*. 9:1-16.
- Sharma GP, Sobti RC, Chaudhry A, Ahluwalia KK, Gill RK (1987). Effect of some nickel compounds on the chromosomes of mice and mosquitoes. *La Kromosomo* II-45. 1423-1432.
- Shuhaimi-Othman M, Nadzifah Y, Nur-Amalina R, Umirah NS (2012). Deriving freshwater quality criteria for iron, lead, nickel, and zinc for protection of aquatic life in Malaysia. *The Scientific World Journal*, 2012.
- Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Kato M, Heki S, Morimoto K (1990).

- Hard metal asthma: cross immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel. *Thorax*. 45:267-271.
- Siller GM and Seymour GJ (1994). Kinetics and specificity of nickel hypersensitivity in the murine model. *Australasian journal of dermatology*. 35:77-81.
- Silverberg NB, Licht J, Friedler S, Sethi S and Laude TA (2002). Nickel contact hypersensitivity in children. *Pediatric Dermatology*. 19:110-113.
- Sivulka D (2005). Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to metallic nickel: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 43:117-133.
- Sjovall P, Christensen OB, Moller H (1987). Oral hyposensitization in nickel allergy. *J Am Acad Dermatol* 17(1):774-778.
- Skopek TR (1995). Mutagenic potential of nickel compounds in human lymphoblasts In vitro. University of North Carolina - Chapel Hill. December 1995.
- SLI (Springborn Laboratories) (1999a). A dermal irritation/corrosivity study in rabbits with nickel sulfate hexahydrate. Testing laboratory: Springborn Laboratories, Inc. (SLI). Spencerville, Ohio, USA. Report no.: SLI Study No. 3472.1. Report date: 1999-12-16.
- SLI (Springborn Laboratories) (1999b). A primary eye irritation study in rabbits with nickel sulphate hexahydrate. Testing laboratory: Springborn Laboratories, Inc. (SLI). Spencerville, Ohio, USA. Report no.: SLI Study No. 3472.1. Report date: 1999-12-16.
- SLI (Springborn Laboratories) (2000). An Oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Testing laboratory: Springborn Laboratories, Inc. (SLI). Spencerville, Ohio, USA. Report no.: SLI Study No. 3472.1. Report date: 1999-12-16.
- Smialowicz RJ, Rogers RR, Riddle MM, Garner RJ, Rowe DG, Luebke RW

- (1985). Immunologic effects of nickel: II. Suppression of natural killer cell activity. *Environmental research* 36(1): 56-66
- Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GA (1993): Perinatal toxicity associated with nickel chloride. *Env. Res.* 61: 200-211.
- Smith VM, Clark SM, Wilkinson M (2016). Allergic contact dermatitis in children: trends in allergens, 10 years on. A retrospective study of 500 children tested between 2005 and 2014 in one UK centre. *Contact Dermatitis.* 74:37-43.
- Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969): Range finding toxicity data. List VII. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30: 470-476.
- Sobti RC, Gill RK (1989): Incidence of micronuclei and abnormalities in the head of spermatozoa caused by the salts of a heavy metal nickel. *Cytologia* 54: 249-254.
- Sorahan T (2004). Mortality of workers at a plant manufacturing nickel alloys, 1958-2000. *Occupational Medicine.* 54:28-34.
- Sorahan T, Williams SP (2005). Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occupational Medicine.* 62:80-95.
- Spiegelberg T, Koerdel W, Hochrainer D. 1984. Effect of NiO inhalation on alveolar macrophages and the humoral immune system of rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 8:516-525.
- Suh M, Troese MJ, Hall DA, Yasso B, Yzenas JJ, Proctor DM (2014) Evaluation of electric arc furnace-processed steel slag for dermal corrosion, irritation, and sensitization from dermal contact. *Journal of Applied Toxicology.* 34:1418-1425.
- Sunderman FW Jr, Aitio A, Morgan LG, Norseth T (1986a). Biological monitoring of nickel. *Toxicology and Industrial Health.* 2:17-78.
- Sunderman FW Jr. (1986b). Sources of exposure and biological effects of nickel. In: O'Neill IK, Schuller P, Fishbein L, eds. *Environmental*

- carcinogens selected methods of analysis. Volume 8: Some metals: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn. IARC scientific publication no. 71. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 79-92.
- Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, Swift T (1988a). Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulphate and nickel chloride. *American Journal of Industrial Medicine*. 14:257-266.
- Sunderman FW Jr, Barber AM. (1988b). Finger-loops, oncogenes, and metals. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 18:267-288.
- Sunderman FW Jr, Oskarsson A (1991). Nickel. In: Merian E, ed. *Metals and their compounds in the environment*. New York, NY: VCH Verlagsgesellschaft, 1101-1126
- Sunderman FW Jr, (1993). Biological monitoring of nickel in humans. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 19(Suppl 1):34-38.
- Svenes KB, Andersen I (1998). Distribution of nickel in lungs from former nickel workers. *International archives of occupational and environmental health*, 71(6): 424-428.
- Swierenga SHH, Basrur PK (1968). Effect of nickel on cultured rat embryo muscle cell. *Lab. Invest*. 19:663-674
- Tanko Z, Diepgen TL, Weisshaar E (2008). Is nickel allergy an occupational disease? discussion of the occupational relevance of a type IV allergy to nickel (II) sulfate using case reports. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 6:346-349.
- Tanojo H, Hostynek JJ, Mountford HS, Maibach HI (2001) *In Vitro Permeation of Nickel Salts Through Human Stratum Corneum*. *Acta Derm Venereol S212*: 19-23.
- Taylor D, Maddock BG, Mance G (1985). The acute toxicity of nine 'grey list' metals (arsenic, boron, chromium, copper, lead, nickel, tin,



- vanadium and zinc) to two marine fish species: dab (*Limanda limanda*) and grey mullet (*Chelon labrosus*). *Aquatic Toxicology*, 7(3): 135-144.
- Tedeschi RE, Sunderman FW (1957). Nickel poisoning. V. The metabolism of nickel under normal conditions and after exposure to nickel carbonyl. *Archives of Industrial Health*. 16:486-488.
- Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RFM (1994). Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: Evaluation according to the TRACY protocol. *Science of the Total Environment*. 148:243-251.
- TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment) (1999). Toxicological review of soluble nickel salts. Prepared for: Metal Finishing Association of Southern California, Inc., US Environmental Protection Agency and Health Canada. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) under subcontract in part with Science Applications International Corporation (SAIC). EPA Contract #68-C7-0011. March 1999.
- TGD (2003). Technical guidance document on risk assessment. Part II. European Commission, Joint Research Centre. EUR 204 18 EN/2.
- Thyssen J, Linneberg A, Engkilde K, Menné T, Johansen J (2012). Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: New insight. *British Journal of Dermatology*. 166:1255-1261.
- Tipton IH and Cook MJ (1963). Trace elements in human tissue Part II. Adult subjects from the United States. *Health physics*. 9(2):103-45.
- Torjussen W and Andersen I (1979). Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 9:289-298.
- Torres, K.C. and M.L. Johnson. (2001). Bioaccumulation of metals in plants, arthropods, and mice at a seasonal wetland. *Environ. Toxicol. Chem*. 20(11):2617-2626.
- Turk JL and Parker D (1977). Sensitization with Cr, Ni, and Zr salts and

- allergic type granuloma formation in the guinea pig. *Journal of Investigative Dermatology*. 68:341-345.
- University of Leuven (2005). NiPERA research project on the ‘development of a predictive model of bioavailability and toxicity of Nickel in soils: microbial toxicity’
- USAF (1990). Nickel, In: *Installation Restoration Program Toxicology Guide*, Vol. 5. Harry G. Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson AFB, OH.
- US EPA (1991a). *Integrated Risk Information System (IRIS)*. Reference concentration (RfC) for inhalation exposure for nickel refinery dust (<http://www.epa.gov/iris/subst/0272.htm>) Cincinnati, OH, (revised 01/01/1991).
- US EPA (1991b). *Integrated Risk Information System (IRIS)*. Reference concentration (RfC) for inhalation exposure for nickel subsulfide (<http://www.epa.gov/iris/subst/0273.htm>) Cincinnati, OH. (revised 01/01/1991).
- US EPA (1996). Nickel, soluble salts (CASRN various). *Integrated Risk Information System (IRIS)*. Available at: <http://www.epa.gov/iris/subst/0271.htm>.
- Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchin VP, Thomassen Y, Nieboer E, Odland JØ (2006). Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scandinavian Journal of Work*. 32:41-50.
- Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchin VP, Odland JØ, Nieboer E (2007). Small-for-gestational-age newborns of female refinery workers exposed to nickel. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 20:327-338.
- Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchin VP, Odland JØ, Nieboer E (2008a). Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *American Journal of Industrial Medicine*. 51:825-833. Erratum *American*

- Journal of Industrial Medicine. (2008). 51:881.
- Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchin VP, Odland JØ, Nieboer E (2008b). Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. International Journal of Environmental Health Research. 18:99-115.
- Vangheluwe, M. and Nguyen, L. (2014). Advanced Research on Nickel Toxicity in Sediment: Additional Species, Bioavailability, and Dietborne Toxicity. Testing laboratory: University of Ghent. Owner company: NickelREACH Consortia.
- Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nholm A (1987). Dietary restrictions in the treatment of adult patients with eczema. Contact Dermatitis 17: 223-228.
- Vennegaard MT, Dyring-Andersen B, Skov L, Nielsen MM, Schmidt JD, Bzorek M, Poulsen SS, Thomsen AR, Woetmann A, Thyssen JP, Johansen JD, Odum N, Menné T, Geisler C, Bonefeld CM (2014). Epicutaneous exposure to nickel induces nickel allergy in mice via a MyD88-dependent and interleukin-1-dependent pathway. Contact Dermatitis, 71(4), 224-232.
- Verschoor AJ. The power of biotic ligand models (2013)
- Vesely J, Majer V, Kucera J, Havranek V, 2001. Solid-water partitioning of elements in Czech freshwaters. Appl. Geochem. 16: 437-450.
- Vongyer GA, Green C (2015). Allergic contact dermatitis in children; has there been a change in allergens?. Clinical and experimental dermatology. 40:31-4.
- Vyskočil A, Senft V, Viau C, Čížková M, Kohout J (1994): Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. Human & Exp Tox 13, 257-261.
- Waegeneers N and Smolders (2003). Secondary poisoning of nickel to marine birds. European Union Risk Assessment for Nickel. Testing laboratory: Laboratory for soil and water management, KasteelPark

- Arenberg 20, B-3001 Heverlee-Belgium; NiPERA
- Wahlberg JE. (1976). Sensitization and testing of guinea pigs with nickel sulfate. *Dermatologica* 152:321.
- Wahlberg JE (1990). Nickel Chloride or Nickel Sulphate? Irritation from Patch-test Preparations as Assessed by Laser Doppler Flowmetry, *Dermatol. Clinics*, 8: 41-44.
- Wallace A, Romney EM, Cha JW, Soufi SM, Chaudhry FM (1977). Nickel phytotoxicity in relationship to soil pH manipulation and chelating agents. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 8(9): 757-764.
- Watling HR (1983). Accumulation of seven metals by *Crassostrea gigas*, *Crassostrea margaritacea*, *Perne perna*, and *Choromytilus meridionalis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol* 30: 317-322.
- Weber CW, Reid BL (1968). Nickel toxicity in growing chicks. *J. Nutr.* 95:612-616.
- Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G, Hull AR (1980). Acute nickel intoxication by dialysis. *Annals of internal medicine*. 92:631-633.
- Werfel U, Langen V, Eickhoff I, Schoonbrood J, Vahrenholz C, Brauksiepe A, Popp W and Norpoth K (1998). Elevated DNA single-strand breakage frequencies in lymphocytes of welders exposed to chromium and nickel. *Carcinogenesis*. 19:413-418.
- WHO (1999), World Health Organisation: Air Quality Guidelines for Europe
- WHO (2000), 2nd edition, Chapter 6.2 Nickel, [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0014/123080/AQG2ndEd\\_6\\_10Nickel.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf)
- WIL Research Laboratories (2002). A 4-week range-finding inhalation toxicity study, Study No. WIL-437001.
- Wilke B. (1988). Long-term effects of inorganic pollutants on microbial activity of a sandy cambisol. *Z. Pflanzenernahr. Bodenk*, 151, 131-136.

- Wilson JH, Wilson EJ, Ruzler P (2001). Dietary nickel improves male broiler (*Gallus domesticus*) bone strength. Biological Trace Element Research 83: 239-249.
- Willaert G, Verloo M (1988). Biological effects of nickel species and their determination in plant and soil. Plant and soil, 107(2): 285-292.
- Wirtz JR, Stubblefield WA, De Schampelaere KAAC, Naddy RB, Ortego LS and Schlekot CE (2004). Effect of water quality parameters on chronic nickel toxicity to *Ceriodaphnia dubia*.
- Zehetner F, Wenzel WW (2000): Nickel and copper sorption in acid forest soils. Soil Science 165(part 6): 463-472.
- Zhang Q, Barrett JC (1988): Dose-response studies of nickel-induced morphological transformation of Syrian hamster embryo fibroblasts. Toxicol. in Vitro 2: 303-307.
- Zissu D, Cavelier C, De Ceaurriz J (1987). Experimental sensitization of guinea pigs to nickel and patch testing with metal samples. Food and Chemical Toxicology. 25:83-85.

## 주요 용어

1. 위해성평가(Risk assessment) : 유해성이 있는 화학물질이 사람과 환경에 노출되는 경우 사람의 건강이나 환경에 미치는 결과를 예측하기 위해 체계적으로 검토하고 평가하는 것을 의미함
2. 유해성확인(Hazard identification) : 화학물질의 특성, 유해성 및 작용기 등에 대한 연구자료를 바탕으로 화학물질이 사람의 건강이나 환경에 좋지 아니한 영향을 미치는 것을 규명하고 그 증거의 확실성을 검증하는 것을 의미함
3. 노출평가(Exposure assessment) : 환경 중 화학물질의 정성 및 정량 분석자료를 근거로 화학물질이 인체 또는 기타 수용체 내부로 들어오는 노출 수준을 추정하는 것을 의미함
4. 노출계수(Exposure assessment) : 노출평가 시 화학물질의 노출량 결정과 관련된 계수를 의미함
5. 노출경로(Exposure pathway) : 화학물질이 배출원으로부터 사람 또는 환경에 노출될 때까지의 이동 매개체와 그 경로를 의미함
6. 생체지표(Biomarker) : 화학물질의 노출과 관련하여 생체 내에서 측정된 화학물질을 말하거나, 화학물질의 대사체 또는 그 화학물질이 특정 분자나 세포와 작용하여 생성된 화학물질을 의미함
7. 노출량-반응 평가(Dose-response assessment) : 화학물질의 노출수준과 이에 따른 사람 및 환경에 미치는 영향과의 상관성을 규명하는 것을 의미함
8. 생물농축(Bioconcentration) : 생물의 조직 내 화학물질의 농도가 환경매체 내에서의 농도에 비해 상대적으로 증가하는 것을 말하며, 그 농도비로 표시한 것을 생물농축계수라 함
9. 생물확장(Biomagnification) : 화학물질이 생태계의 먹이 연쇄를 통해 그 물질의 농도가 포식자로 갈수록 증가하는 것을 의미함
10. 평가계수(Assessment Factor) : 화학물질 독성에 대한 동물실험 결과를 인체 외삽하거나 민감 대상까지 적용하기 위한 임의적 보정의 값을 의미함

11. 독성참고치(Reference Dose, RfD) : 식품 및 환경매체 등을 통하여 화학물질이 인체에 유입되었을 경우 유해한 영향이 나타나지 않는다고 판단되는 노출량을 의미함. 내용일일섭취량(TDI: Tolerable Daily Intake), 일일섭취허용량(ADI: Acceptable Daily Intake), 잠정주간섭취허용량(PTWI: Provisional Tolerable Weekly Intake) 또는 흡입독성참고치(RfC: Reference Concentration) 값도 충분한 검토를 거쳐 RfD와 동일한 개념으로 사용함
12. 무영향수준(Drived No Effect Levels, DNEL) : 화학물질이 인체에 일정기준 이상 노출되어서는 안 되는 수준을 의미함
13. 예측무영향농도(Predicted No Effect Concentration, PNEC) : 인간 이외의 생태계에 서식하는 생물에게 유해한 영향이 나타나지 않는다고 예측되는 환경 중 농도를 의미함
14. 예측환경농도(Predicted Environment Concentration, PEC) : 예측모델에 의해 추정된 환경 중 화학물질의 농도를 의미함
15. 반수영향농도(Effective Concentration 50%, EC<sub>50</sub>) : 일정 시험기간 동안 통계적으로 시험생물 수의 50%가 독성영향을 받는 농도를 의미함
16. 반수치사농도(Lethal Concentration 50%, LC<sub>50</sub>) : 일정 시험기간 동안 통계적으로 시험생물 수의 50%가 죽는 수용액상의 시험물질 농도를 의미함
17. 무영향관찰용량/농도(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL/ No Observed Adverse Effect Concentration, NOAEC) : 만성독성 등 노출량-반응시험에서 노출집단과 적절한 무처리 집단 간 악영향의 빈도나 심각성이 통계적으로 또는 생물학적으로 유의한 차이가 없는 노출량 혹은 노출농도를 의미함. 다만, 이러한 노출량에서 어떤 영향이 일어날 수도 있으나 특정 악영향과 직접적으로 관련성이 없으면 악영향으로 간주되지 않음
18. 최소영향관찰용량/농도(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL / Lowest Observed Adverse Effect Concentration, LOAEC) : 노출량-반응시험에서 노출집단과 적절한 무처리 집단 간 악영향의 빈도나 심각성이 통계적으로 또는 생물학적으로 유의성 있는 증가를 보이는 노출량 중 처음으로 관찰되기 시작하는 가장 최소 노출량을 의미함

19. 유해지수(Hazard quotient, HQ) : 화학물질의 위해도를 표현하기 위해 인체 노출량을 RfD로 나누거나 PEC을 PNEC으로 나눈 수치를 의미함
20. QSAR(Qualitative or Quantitative Structure-Activity Relationship) : 유해성 시험을 하지 않고도 물질의 분자 또는 분자 구조의 연관성을 비교하여 유해성을 예측하기 위해 개발된 프로그램을 의미함
21. Read-across : 유해성 자료 등 정보가 있는 물질과 대상 물질을 비교하여 유해성을 도출하는 방법을 의미함