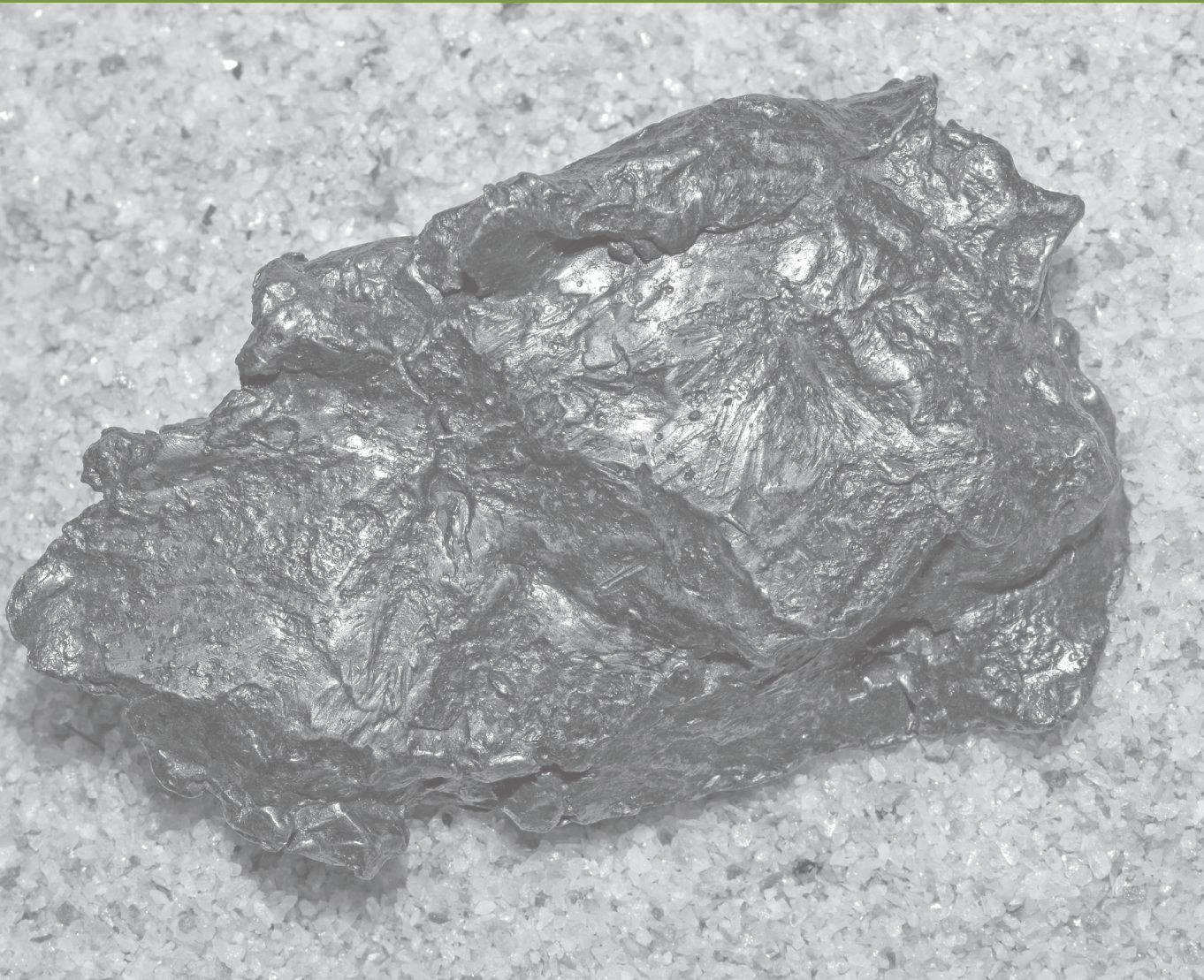


니켈과 그 화합물

NICKEL AND NICKEL COMPOUNDS

—
발암 요인 보고서



니켈과 그 화합물

NICKEL AND
NICKEL COMPOUNDS

발암 요인 보고서

KEY FINDINGS

- 국제암연구소 발암물질 분류에서 인간에게 발암성이 확인된 물질로 분류함(Group 1)
- 일반인은 니켈이 포함된 음식물이나 음용수 섭취, 흡연을 통해 주로 노출됨
- 폐암, 비강 및 부비동 암 등 발생의 위험이 있음
- 직업적 환경의 노출로 근로자들은 먼지, 연무 또는 연기의 흡입 및 니켈 함유 제품과의 피부 접촉을 통해 발생하기 때문에 이러한 발생원에 대해 적절히 관리하는 것이 중요하며, 니켈과 그 화합물을 취급하는 근로자들은 호흡기, 피부 등의 노출을 방지하기 위하여 개인 전용 호흡용 보호구, 고글형 보호 안경, 개인 전용 보호의를 착용하도록 해야함

01 노출 현황

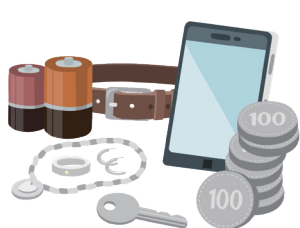
일반 인구집단에서의 노출

일반인에서 니켈의 주요 노출원은 오염된 음식물 섭취입니다. 그 외에도 니켈을 함유한 물건(장신구, 동전 등) 또는 흙, 물(식수 포함) 등과 접촉함으로써 니켈에 노출될 수 있습니다. 조리기구 중에서는 스테인리스 스틸 조리기구(예: 오븐팬, 구이팬 등)에서 식품으로 이행될 가능성이 있는데 특히 새 팬에서 산성 식품을 조리했을 때 용출량이 늘어나는 것으로 나타났습니다.

오염된 음식물 섭취



니켈을 함유한 물건



스테인리스 스틸 조리기구 사용



직업적 노출



근로자들은 작업 환경에서 니켈에 노출될 수 있는데, 공기 중의 연기, 흙, 먼지 등을 흡입하거나 제품 제조 시 피부 접촉 등을 통해서 노출됩니다. 니켈은 스테인리스강의 제조, 합금 제조, 도금업, 니켈-카드뮴 전지 제조, 금속도료, 촉매, 동전 제조 등 다양한 산업 현장에서 사용됩니다.

02 연구에서의 인체 발암성

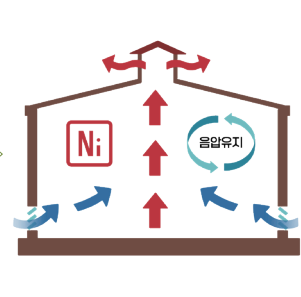
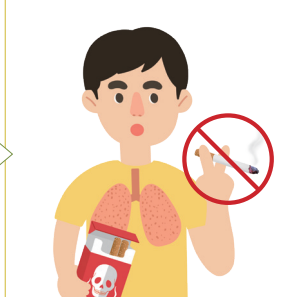
니켈의 직업적 노출과 폐암 발생 간의 관련성은 캐나다(Ontario), 핀란드(Harjavalta), 노르웨이(Kristiansand) 및 영국(Wales, Clydach)의 니켈 제련소 및 정련 공장 작업자를 대상으로 진행된 코호트 연구를 통해 보고된 바 있으며, 국제보건기구 산하의 국제암연구소는 니켈과 그 화합물을 인간에게 발암성이 확인된 물질(Group 1)로 분류하고 있습니다.

03 노출 기준

- **식품의약품안전처** : 2.8mg ni/kg bw/day (인체노출안전기준)
- **고용노동부** : 1mg/m³ TWA(금속), 0.1mg/m³ TWA(가용성 화합물), 0.2mg/m³ TWA (불용성 화합물), 0.001ppm TWA(니켈카르보닐), 1mg/m³ TWA(황화니켈) (화학물질 및 물리적 인자의 노출 기준)

04 노출 저감법

일반인의 니켈 노출은 주로 니켈이 함유된 식품, 식수 등을 통한 경구 노출, 공기 중 니켈의 호흡을 통한 흡입 노출 등을 통해 이루어집니다. 또한 직업적 환경의 노출로 근로자들은 먼지, 연무 또는 연기의 흡입 및 니켈 함유 제품과의 피부 접촉을 통해 발생하기 때문에 이러한 발생원에 대해 적절히 관리하는 것이 중요합니다.

			
조리용 기구를 구매할 때는 '식품용' 마크가 있거나 단어가 쓰여있는 기구를 선택하도록 하기	니켈과 그 화합물의 보관 장소 등 밀폐된 작업 장소의 내부는 전체 환기 장치를 설치하여 음압으로 유지하기	니켈과 그 화합물을 취급하는 근로자는 노출을 방지하기 위하여 안전 인증을 받은 개인 전용 호흡용 보호구, 보호 장갑, 고글형 보호 안경, 개인 전용 보호의 등을 착용하기	일반인은 흡연을 통해 주로 노출되므로 흡연자는 금연하기

05 제언

니켈은 폐암을 일으키는 발암물질로, 일반인에서 니켈의 주요 노출원은 오염된 음식물 섭취입니다. 그 외에도 니켈을 함유한 물건(장신구, 동전 등) 또는 흙, 물(식수 포함) 등과 접촉함으로써 니켈에 노출될 수 있으므로, 이에 대한 적절한 관리가 필요합니다. 근로자들은 작업 환경에서 니켈에 노출될 수 있는데, 공기 중의 연기, 흙, 먼지 등을 흡입하거나 제품 제조 시 피부 접촉 등을 통해서 노출될 수 있으므로 개인전용 보호구를 착용하도록 해야 합니다.

니켈과 그 화합물

Nickel and Nickel Compounds

- [CAS¹⁾ 번호] 7440-02-0
- 니켈은 단단한 은백색 금속으로 철, 구리, 크롬 및 아연과 같은 금속과 결합하여 합금을 만들 때 활용함. 니켈 화합물은 니켈 도금, 세라믹 착색, 일부 배터리 제조 및 화학 반응 속도를 높이는 촉매로 알려진 물질에 사용함.
- 니켈과 그 화합물은 지각에 자연적으로 존재하며 바람에 날리는 먼지, 화산 폭발, 산불 등과 같은 자연적인 원인과 광산, 제련, 정제, 스테인리스 스틸 및 기타 니켈 함유 합금 제조, 화석연료 연소, 폐기물 소각 등과 같은 인위적인 활동을 통해 대기로 배출됨.
- IARC(국제암연구소) 발암물질 분류에서 인간에게 발암성이 확인된 물질로 분류함 (Group 1).
- 일반인은 니켈이 포함된 음식물이나 음용수 섭취와 흡연을 통해 주로 노출됨.

주요 니켈 화합물의 종류

물질명	CAS 번호	동의어	화학식
Nickel	7440-02-0	C.I. 77775; Nickel element	Ni
Nickel acetate	373-02-4	Acetic acid, nickel (2+) salt; nickel (II) acetate; nickel (2+) acetate; nickel diacetate; nickelous acetate	Ni(CH ₃ CO ₂) ₂
Nickel carbonate	3333-67-3	Carbonic acid, nickel (2+) salt (1:1); nickel carbonate (1:1); nickel (II) carbonate; nickel (2+) carbonate; nickel carbonate (NiCO ₃); nickel (2+) carbonate (NiCO ₃); nickel monocarbonate; nickelous carbonate	NiCO ₃
Nickel chloride	7718-54-9	Nickel (II) chloride; nickel (2+) chloride; nickel chloride (NiCl ₂); nickel dichloride; nickel dichloride (NiCl ₂); nickelous chloride	NiCl ₂
Nickel monoxide	1313-99-1 11099-02-8	Black nickel oxide; green nickel oxide; mononickel oxide; nickel monooxide; nickelous oxide; nickel oxide (NiO); nickel (II) oxide; nickel (2+) oxide	NiO
Nickel subsulfide	12035-72-2	Nickel sesquisulfide; nickel subsulfide (Ni ₃ S ₂); nickel sulfide (Ni ₃ S ₂); trinickel disulfide	Ni ₃ S ₂
	12035-71-1	Heazlewoodite (Ni ₃ S ₂); Khizlevudite	
Nickel sulfate	7786-81-4	Nickel monosulfate; nickelous sulfate; nickel sulfate (1:1); nickel (II) sulfate; nickel (2+) sulfate; nickel (2+) sulfate (1:1); nickel sulfate (NiSO ₄); sulfuric acid, nickel (2+) salt (1:1)	NiSO ₄

1) CAS : Chemical Abstract Service Register Number, 미국 화학회에서 운영하는 고유 숫자 식별자로 화학 구조나 조성이 확정된 화학 물질에 부여된 고유 번호

01 노출 현황

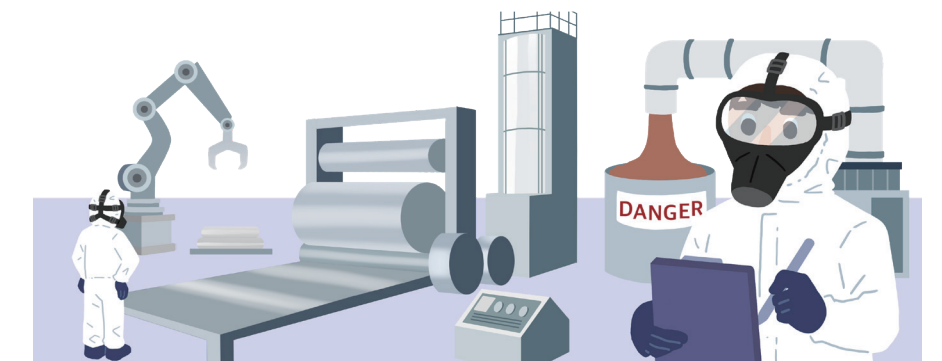
일반 인구 집단에서의 노출

일반인에서 니켈의 주요 노출원은 오염된 음식물 섭취이다. 그 외에도 니켈을 함유한 물건 (장신구, 동전 등) 또는 흙, 물(식수 포함) 등과 접촉함으로써 니켈에 노출될 수 있다(NTP, 2000 ; ATSDR, 2005 ; WHO, 2007). 독일 연방위해평가원(BfR)이 독일에서 가장 많이 소비되는 식품의 니켈 함량을 검사한 결과 ‘콩류, 견과류, 유지종자 및 향신료’와 ‘커피, 카카오 및 차’ 식품군에서 약 1.5mg/kg으로 가장 높았으며, 이 중 니켈 함량이 가장 높은 식품은 카카오 분말이고 그다음은 캐슈너트로 나타났다(Bundesinstitut für Risikobewertung, 2022). 조리기구 중에서는 스테인리스 스틸 조리기구(예: 오븐팬, 구이팬 등)에서 식품으로 이행될 가능성도 있는데 특히 새 팬에서 산성 식품을 조리했을 때 용출량이 늘어나는 것으로 나타났다(식품의약품안전처, 2021).



직업적 노출

근로자들은 작업 환경에서 니켈에 노출될 수 있는데, 공기 중의 연기, 흙, 먼지 등을 흡입하거나 제품 제조 시 피부 접촉 등을 통해서다. 니켈은 스테인리스강의 제조, 합금 제조, 도금업, 니켈-카드뮴 전지 제조, 금속도료, 촉매, 동전 제조 등 다양한 산업 현장에서 사용된다. 스테인리스강은 주방 용품, 파이프 등 다양한 용도로 사용되며, 그 외 니켈합금은 항공우주산업, 가스터빈 제조 등에도 사용된다. 니켈은 건식 또는 습식으로 제련 및 정련 공정을 거쳐서 제조될 때 노출될 수 있으며, 도금 공정에서는 도금조에 황산니켈 및 니켈염화물을 첨가하는 작업과 도금조에서 발생하는 미스트로 인해 니켈 또는 그 화합물에 노출될 수 있다. 또한 니켈이 함유된 모재 금속을 용접하거나, 니켈이 함유된 도장 혹은 방청을 위한 피막 처리나 도금 처리가 되어 있는 것을 용접할 때 노출될 수 있으며, 스테인리스 및 니켈합금 등의 금속을 연마하는 과정에서 금속분진에 들어 있는 니켈에 노출이 될 수 있다(한국산업안전보건공단, 2019). 니켈에 노출되면 접촉성 피부염, 알레르기 천식, 만성비염 등의 호흡기 질환, 호산구성 폐렴을 유발하며 전신 질환인 호산구성 폐렴(호산구라는 백혈구가 증가, 폐 조직에 달라붙어 호흡곤란 등을 일으키는 호흡 질환의 일종)은 2002년 2월에 국내에서 최초 발견되어 보고되었다(한국산업안전보건공단, 2019).



구분	분류
IARC(국제암연구소)	Group 1(인간에게 발암성이 확인된 물질)
NTP(미국 국립 독성 프로그램)	K(인간에게 발암성이 있는 것으로 알려진 물질)
USEPA(미국 환경청)	Group A(인간에게 발암성이 확인된 물질) - 황화니켈 및 니켈 정제 공장 분진
ACGIH(미국 산업위생전문가협회)	A1(인간에게 발암성이 확인된 물질)
EU ECHA(유럽 화학물질청)	Category 1A(인간에 대한 잠재적 발암성이 알려진 물질)
NITE(일본 국립기술평가원)	Category 1A(인간에게 암을 일으키는 것으로 알려진 물질)

01 폐암

니켈의 직업적 노출과 암 발생 간의 관련성은 캐나다(Ontario), 핀란드(Harjavalta), 노르웨이(Kristiansand) 및 영국(Wales, Clydach)의 니켈 제련소 및 정련 공장 작업자를 대상으로 진행된 코호트 연구를 통해 보고된 바 있으며, 니켈과 니켈 화합물은 IARC Group 1로 분류되어 있다 (IARC, 1990; EC, 2008).

노르웨이 Kristiansand에 위치한 니켈 정련소 작업자를 대상으로 진행된 일련의 코호트 연구에서 니켈 화합물 노출과 폐암 발생 간의 상관성이 보고되었다. 로스팅, 제련 등과 관련된 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 대해 보정한 후에도 가용성 니켈에 대한 노출이 증가할수록 폐암 발생 위험이 증가했다고 보고하였다. 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 발생 위험에 대한 역할을 분석한 결과, 가용성 니켈에서만 흡연에 대해 보정 시 노출 5 분위수 증가에 대해 통계적으로 유의하게 폐암 발생 위험에 대한 변화가 관찰되었다. 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 폐암 위험의 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 위험은 전해 작업과 강한 상관관계를 나타냈다(SMR 3.9; 95% CI 2.6~5.5 (ICNCM, 1990), SMR 5.1; 95% CI 3.2~7.7(Grimsrud et al., 2000)).

영국의 니켈 정련소에서 여러 니켈 화합물에 대하여 폐암의 위험성을 연구한 결과에서도 가용성 니켈과 금속성 니켈이 모두 위험 증가에 기여하는 것으로 나타났다(Easton et al., 1992). 또한 핀란드에서 수행된 연구에서도 니켈 정련 근무자에서 폐암의 위험이 증가하는 것으로 나타났다 (Anttila et al., 1998).

Pesch B et al. (2019)의 연구에서 니켈 노출 후의 폐암 위험에 대해 조사한 결과, 니켈의 높은 노출로 인한 폐암의 교차비는 1.60(95% CI: 1.21, 2.12)이었으며, 니켈에 대한 노출 기간이 길어질 수록 위험의 추정치가 증가한 것으로 나타났다.

결론적으로, 역학 연구에서 가용성 니켈 화합물의 용량 의존적인 폐암 발생 가능성이 확인되었다.

02 비강 및 부비동암

비강암 위험 증가는 캐나다, 노르웨이(Kristiansand) 및 영국(Clydach)의 코호트 연구에서 니켈 매트 및 니켈-구리 매트의 고온 산화(침출, 소성, 소결) 중 노출과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.

Andersen et al. (1996)은 가용성 니켈과 산화니켈에 대한 누적 노출과 비강암 발생 위험 사이의 용량-반응 관계를 보고하였다. 가용성 니켈 화합물에 대한 누적 노출 그룹에서 위험성이 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 정련 공장 작업자들 사이에서 비강암의 위험이 증가한 것을 발견했다. 최초 노출 후 20년 이상 노출된 사례 2건에 대해 SIR 값은 67.1(95% CI 8.12-242)이었다. 같은 코호트 연구에서도 비강암의 위험성은 노출된 모든 작업자 대상에서 Anttila 등의 추적 연구 결과와 유사했다(Pavela et al., 2017).. 869명의 스웨덴 Ni-Cd 배터리 공장 작업자의 코호트 연구에서도 3건의 비강암 사례가 관찰되었으며, SIR은 832(95% CI 172-2430)였다(Järup et al., 1998).

영국 South Wales의 Clydach에 있는 니켈 정련 공장 작업자를 대상으로 진행된 코호트 연구에서 도 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 통계 모델을 보정한 결과, 가용성 니켈의 노출이 비강암 발생 위험에 대한 유일한 중요한 인자라는 것을 확인하였다. Grimsrud and Peto (2006)에 따르면 초기 20년 동안(1902년~1919년) 근무한 작업자의 비강암으로 인한 실제 사망자 수는 기대 사망자 수보다 376배 높게 나타났다. 또한 공정 변경으로 인해 노출량이 감소된 1930년 또는 1953년 이후에도 고용된 작업자들의 비강암으로 인한 실제 사망자 수는 기대 사망자 수보다 약 10배 높은 것으로 관찰되었다.

03 기타 암

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. 또한 혈청 니켈 수치가 유방암과 관련이 있으며, 니켈 노출은 유방암의 위험 요인일 수 있다는 보고가 있다(Yu M et al, 2017).

동물 실험에서 나타난 암 (IARC, 2012)



마우스(Mouse)

랫트(Rat)

불용성 니켈(산화니켈, 아황화니켈)과 가용성 니켈(황산니켈), 니켈금속 분말을 설치류(랫트, 마우스)에 만성적으로 흡입 노출시킨 결과, 폐 염증 발생이 관찰되었다(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 0.1mg Ni/m³(NTP, 1996c)을 포함하여 세 가지 노출농도 모두 종양을 유도하지 않았으나, 아황화니켈은 동일한 노출수준에서도 종양을 유도하였다.

이는 황산니켈이 랫트 또는 마우스에서 발암성을 갖지 않거나, 폐종양에 대한 역치를 가지며 최대 허용용량 수준에서 표적 부위로 종양 발생에 필요한 역치를 초과하는 양의 니켈을 전달할 수 없음을 나타낸다. 다만 황산니켈은 0.1mg Ni/m³ (최대 허용용량)에서 폐 및 코에 명확한 염증 효과를 나타냈으며, 고용량에서의 현저한 염증 반응에 기초하여 NOAEC은 0.03mg Ni/m³로 확인되었다(NTP, 1996c).

03
기타 관련 자료

흡수, 분포, 대사 및 배설

니켈은 호흡을 통해서 빠르게 흡수되고, 위장관을 통해서도 약간 흡수된다. 호흡을 통한 니켈 화합물 노출은 에어로졸(분진) 형태나 입자에 부착된 형태로 이루어진다. 흡입된 니켈 입자는 상부 및 하부 호흡기관에 축적되고 이후 다양한 메커니즘에 의해 흡수된다. 100µm 미만의 공기역학적 직경을 가진 입자는 흡입되어 호흡기에 쌓일 수 있다(Danish EPA, 2008; ATSDR, 2005). 가용성 니켈 화합물과 니켈카르보닐은 폐 흡수율이 높지만, 물에 잘 녹지 않는 경우, 폐에서 흡수되지 않고 오랫동안 머무르게 된다. 흡입 노출 후 폐에 축적된 니켈 중 약 20~35%가 혈류에 흡수되고 나머지는 식도로 넘어가거나, 가래로 배출되거나, 기도에 잔류한다.

위장관을 통해 흡수된 니켈의 흡수 속도는 니켈 화합물의 화학적 형태 및 용해도에 따라 결정된다. 가용성 니켈 화합물은 위장관 혈액을 통해 빠르게 흡수될 수 있다. 섭취된 니켈의 생체이용률은 1%에서 최대 40%이며 니켈 염의 경우 흡수율은 공복 상태에서 더 높았다(EFSA, 2015).

위장관에서 체내로 흡수된 니켈은 주로 소변으로 배설되고 흡수되지 않은 니켈은 대변을 통해 배설된다. 기타 모발, 타액, 모유, 땀 및 눈물로도 일부 배설된다(IPCS, 1991; RMOA, 2016).

금속에 의한 암을 예방 및 치료하기 위해서는 금속이 체내에서 어떤 과정을 거쳐 질환을 유발하는지 깊이 이해하는 것이 중요하다. 니켈과 그 화합물은 세포 내 산소 공급을 감소시켜 저산소 환경을 조성하는데, 이는 암 발생의 주요 원인 중 하나다. 또한, DNA 메틸화, 히스톤 변형, 비코딩 RNA 조절 등 후성유전학적 변화를 유도하여 종양 형성을 촉진하는 것으로 알려져 있다(Yusha Zhu et al., 2020). 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

유전 관련 영향

01 유전 독성 및 DNA 손상

니켈 및 그 화합물에 노출된 작업자의 세포에서 DNA 손상 및 염색체 이상을 분석한 결과, 상관성을 판단하기에는 제한적이었다(EFSA, 2015). 그러나 포유류 세포주 및 동물 모델을 기반으로 한 유전독성시험에서 황산니켈을 비롯한 가용성 니켈 화합물이 DNA 단일가닥 손상(SSB), DNA 단백질 가교(DPCL) 및 산화적 DNA 손상을 유도할 수 있음이 보고되었다(EFSA, 2015; Danish EPA, 2008). 니켈 화합물에 노출된 효모에서 형질전환(transformation)에 대한 양성반응 결과가 확인되었으며, 포유류 세포주 기반의 노출 연구에서 니켈이 DNA 단일가닥 손상과 더불어 DNA 합성 억제, DNA 손상 인지 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 보고하였다. 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 시사한다.

Schwerdtle and Hartwig (2006)는 인체 폐 세포주 기반의 연구를 통해, 미립자 니켈 화합물이 세포 수준보다 생체 내에서 훨씬 더 길게 머무름에 따라 지속적으로 발생하는 DNA 손상 복구 기전을 억제함으로써 더 높은 발암 가능성에 기여하고 있음을 제시하였다.

02 산화 스트레스

가용성 니켈과 불용성 니켈 처리 시 많은 세포 유형에서 활성 산소종이 증가하였다(Huang et al., 1993; Salnikow et al., 2000; Chen et al., 2003).

가용성 및 불용성 니켈 화합물로 처리된 세포에서 DNA 단일가닥 절단, DNA-단백질 가교 결합, 자매 염색체 교환이 발견되었으며, 활성 산소종 증가에 기인하는 것으로 나타났다(Chakrabarti et al., 2001; Błasiak et al., 2002; Woźniak & Błasiak, 2002; M'Bemba-Meka et al., 2005, 2007).

랫트의 복강 투여한 니켈 아세테이트는 12시간째 간과 신장에서 DNA 손상을 유발하지 않았으나, 24시간 후 산화적 DNA 손상이 증가했으며, 이 영향은 신장에서 14일 동안 손상이 지속되었다(Kasprzak et al., 1997).

03 후생적 메커니즘

후생유전적 변화는 DNA 염기서열 자체를 바꾸지 않고도 유전자 발현을 조절하는 다양한 메커니즘을 통칭한다. 식단, 환경 오염 등 다양한 요인이 후생유전체에 영향을 미치며, 이러한 변화는 개체뿐만 아니라 후대에까지 전달될 수 있다(Luka Manić, 2022).

Scanlon et al.(2017)은 다른 많은 환경 발암물질과 달리 니켈은 직접적인 DNA 손상보다는 세포 내 신호 전달 체계를 변화시키고, 후성유전체를 재구성하여 암 발생을 유도한다고 보고했다. 특히 니켈에 의한 저산소 상태는 정확한 DNA 복구를 방해하여 종양 성장을 촉진한다. 또한 수용성과 비수용성 니켈 화합물 모두 유전자 발현 억제를 유발할 수 있다(Costa et al., 2005). 이 효과는 G12 세포의 형질전환 gpt 유전자의 돌연변이가 아닌 후성유전학적 메커니즘에 의한 유전자를 침묵시키는 효과를 처음으로 발견하였다(Lee et al., 1995). gpt 유전자는 DNA 메틸화에 의해 침묵되었다. 추가 연구에 따르면 니켈로 처리된 세포는 히스톤 아세틸화를 감소시키고 히스톤 메틸화 패턴을 변경한 것으로 나타났다(Golebiowski & Kasprzak, 2005; Chen et al., 2006). 니켈은 또한 히스톤의 유비퀴화와 인산화를 유발한다고 보고하였다(Karaczyn et al., 2006; Ke et al., 2008a, b). 유전자 발현의 영구적인 변화는 발암의 모든 메커니즘에서 중요하다.

04

노출 권고치

구분	기관	기준 수치	관련 내용
국외	세계보건기구 (WHO)	(공기) 3.8X10 ⁻⁵ (µg/m ³) ⁻¹	공기 질 가이드라인 기준
		0.02mg/L	식수 가이드라인 기준
	미국 산업위생사협회 (ACGIH)	(금속) 1.5mg/m ³ TWA	TWA(Time-Weighted-Average) : 하루 8시간-주 5일 근무를 기준으로 노출되었을때 해당 수준 미만이 안전한 니켈 농도, 이하 TWA TLV(Threshold Limit Value) : 유해화학물질 허용 농도 - 근로자를 대상으로 작업장에서의 물리적, 화학적 노출에 대한 사전 예방적 생체지표를 제안하고 기준 수치는 제시, 이하 TVL
		(가용성 무기 화합물) 0.1mg/m ³ TWA	
		(불용성 무기 화합물) 0.2mg/m ³ TWA	
		(니켈카르보닐) 0.05ppm TWA	
	미국 국립 직업 안전위생 연구소 (NIOSH)	(아황화니켈) 0.1mg/m ³ TWA	REL(Recommended occupational exposure limit, Time-Weighted Average) : 작업 환경 내 하루 10시간 동안의 공기 중 가중 니켈 평균 노출 농도
		(금속) 0.015mg/m ³ REL	
		(카르보닐 니켈) 0.001ppm, 0.007mg/m ³ REL	
	미국 직업안전 건강관리청 (OSHA)	1mg/m ³ TWA, PEL	PEL(Permissible exposure limit) : 허용 노출 한계. 작업 환경 내 하루 8시간 동안의 공기 중 니켈 노출 기준
	미국 환경청 (EPA)	0.7mg/L	식수 기준
	미국 식품의약품 (FDA)	0.1mg/L	병생수 기준
국내	식품의약품 안전처	2.8mg ni/kg bw/day	니켈의 인체 노출 안전 기준치(일) TDI, Tolerable Daily Intake; 주간섭취한계량
	고용노동부	(금속) 1mg/m ³ TWA	고용노동부 화학물질 및 물리적 인자의 노출 기준
		(가용성 화합물) 0.1mg/m ³ TWA	
		(불용성 화합물) 0.2mg/m ³ TWA	
		니켈카르보닐 0.001ppm TWA	
		황화니켈 1mg/m ³ TWA	

※ 국내외 전문기관별 니켈의 노출 참고치

05

보호 방법

일반인의 니켈 노출은 주로 니켈이 함유된 식품, 식수 등을 통한 경구 노출, 공기 중 니켈의 호흡을 통한 흡입 노출 등을 통해 이루어진다. 식품의약품안전처 및 서울시보건환경연구원에서 농산물 및 가공식품의 니켈 오염도를 조사한 결과, 가공식품에서 주로 검출되었다(식품의약품안전처 2021). 개별 품목별 검출량은 가공식품의 된장, 가공 소금, 고추장과 농산물의 우엉, 무, 당근 등의 순으로 나타났다. 이 외 노출 요인으로는 화장품 제조 또는 보관 중 포장재로부터 이행되는 경우, 식품과 직접 접촉하여 사용되는 기구 및 용기·포장 또는 환경오염 등을 통해서도 노출될 수 있다(식품의약품안전처 2021).

직업적 환경의 노출로 근로자들은 먼지, 연무 또는 연기의 흡입 및 니켈 함유 제품과의 피부 접촉을 통해 발생하기 때문에 이러한 발생원에 대해 적절히 관리하는 것이 중요하다. 니켈과 그 화합물의 보관 장소 등 밀폐된 작업 장소의 내부는 전체 환기 장치를 설치하여 음압으로 유지한다. 작업 특성상 밀폐실 내부를 음압으로 유지하는 것이 곤란한 경우 또는 개구부 등을 통하여 니켈과 그 화합물이 누출되는 경우에는 해당 부위에 국소 배기 장치를 설치하여 니켈과 그 화합물의 발산을 최소화한다.

니켈과 그 화합물을 취급하는 근로자는 호흡기 노출을 방지하기 위하여 안전 인증을 받은 개인 전용 호흡용 보호구를 착용한다. 근로자의 피부 노출을 방지하기 위한 보호 장갑은 니켈과 그 화합물의 피부 부착을 방지할 수 있는 재질로 된 것을 사용한다. 작업 특성상 근로자가 피부 보호구의 착용이 곤란한 경우에는 피부 보호용 도포제를 사용하고 작업한다. 작업 특성상 니켈과 그 화합물이 흘날리거나 튀어 눈에 직접 접촉될 우려가 있는 경우에는 근로자의 눈을 보호하기 위하여 고글형 보호 안경을 착용한다. 니켈과 그 화합물을 취급하는 작업에 종사하는 근로자는 개인 전용 보호의를 착용하도록 한다(한국산업안전보건공단, 2019).

경구



- 즉시 병원이나 중독정보센터에 연락하고, 의학 전문가가 활성탄(숯), 달걀흰자 또는 우유 중 하나를 섭취하도록 권고하는 것을 찾을 것. 역시 의학 전문가의 권고에 따라 구토를 유도하기 위하여 토근 시럽이나 한 잔의 소금물을 찾을 것
- 만약 환자에게 경련이 있거나 의식이 없으면, 입으로 어떤 것도 공급해서는 안 되며, 피해자의 기도를 열어 주고 머리를 몸보다 낮게 하여 한쪽 옆으로 눕힐 것
- 구토를 유도하지 말 것
- 일반적으로, 의사의 보호를 받아야 함
- 즉시 피해자를 병원으로 수송할 것

경피



- 오염된 옷을 제거하고 격리하는 동안, 즉각 다량의 물로 노출된 피부를 씻어낼 것
- 모든 노출 부위를 비누와 물로 천천히 씻어낼 것
- 홍반이나 자극이 생기면 즉시 의사에게 연락하고 환자를 병원에 옮기도록 준비할 것

흡입



- 즉시 오염 지역을 벗어나, 신선한 공기로 깊게 호흡하게 할 것
- 기침이나 호흡곤란, 입, 후두나 가슴이 타는 듯한 느낌 등과 같은 증상이 없더라도 즉시 의사를 호출하고 병원으로 환자를 옮길 준비를 할 것
- 잘 모르는 조건으로 들어가, 피해자를 구조하는 경우 적절한 호흡 보호 장치를 제공할 것
- 자급식 공기호흡기를 사용 가능하다면 사용하고, 그렇지 않다면 보호의에 권고된 이상의 보호 단계로 조치할 것

안구



- 우선, 피해자의 콘택트렌즈 착용 여부를 확인하고 착용 시 제거할 것
- 피해자의 눈을 물 또는 생리식염수로 20-30분간 씻어 주면서, 동시에 병원 또는 중독 관리 센터에 연락을 취할 것
- 의사의 지시 없이 피해자의 눈에 연고, 오일 또는 다른 약물을 투여하지 말 것
- 홍반이나 자극과 같은 증상이 없더라도, 눈을 씻어낸 후, 즉시 병원으로 피해자를 옮길 것

출처 | 환경부 화학물질안전원 화학물질종합정보시스템 화학안전정보

06

관계 법령

산업안전보건법 제104조(유해인자의 분류기준)에 의거하여 고용노동부 장관은 고용노동부령으로 정하는 바에 따라 근로자에게 건강장해를 일으키는 화학물질 및 물리적 인자 등(이하 유해인자)의 유해성·위험성 분류기준을 마련하여야 하며, 동법 제105조(유해인자의 유해성·위험성 평가 및 관리)에 의거하여 유해인자가 근로자의 건강에 미치는 유해성·위험성을 평가하고, 그 결과 등을 고려하여 유해성·위험성 수준별로 유해인자를 구분하여 관리하도록 하고 있다. 이에 따라 니켈 화합물인 니켈(가용성 화합물), 니켈(불용성 무기화합물), 니켈 카르보닐, 황화니켈, 이황화니켈을 일급 발암물질(A1)로 지정하고 있다.

산업재해보상보험법 시행령 제34조(업무상 질병의 인정기준) 제3항 관련하여(별표 3), 니켈 화합물에 노출되어 발생한 폐암 또는 비강·부비동(副鼻洞)암은 직업성 암으로 인정되어 보상을 받을 수 있다.

환경부 화학물질안전원 고시'화학물질의 분류 및 표시 등에 관한 규정'에 따르면 니켈 화합 물질인 니켈 카르보닐 [Nickel carbonyl], 황화니켈 [Nickel monosulfide, Nickel sulfide], 산화니켈 [Nickel monoxide, Nickel oxide], 황산니켈 [Nickel sulfate], 시트르산 수소 니켈(2가) [Nickel(2+) hydrogen citrate]을 발암물질(1)로 분류하고 있다.

REFERENCES

- Andersen, A., Berge, S. R., Engeland, A., Norseth, T. (1996). Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med*, 53, 708-713.
- Anttila, A., Pukkala, E., Aitio, A., Rantanen, T., Karjalainen, S. (1998). Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health*, 71, 245-250.
- Arena, V. C., Sussman N. B., Redmond C. K., Costantino J. P., Trauth J. M. (1998). Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk: Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med*, 40, 907-916.
- ATSDR. (2005). *Toxicological Profile for Nickel*. Atlanta, GA: US Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Błasiak, J., Arabski, M., Pertyński, T., et al. (2002). DNA damage in human colonic mucosa cells evoked by nickel and protective action of quercetin - involvement of free radicals? *Cell Biol Toxicol*. 18, 279-288.
- Klaassen, C.D. (2019) Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9th Edition, McGraw-Hill Education.
- Chakrabarti, S. K., Bai, C., Subramanian, K. S. (2001). DNA-protein crosslinks induced by nickel compounds in isolated rat lymphocytes: role of reactive oxygen species and specific amino acids. *Toxicol Appl Pharmacol*. 170, 153-165.
- Chen, C. Y., Wang, Y. F., Huang, W. R., Huang, Y. T. (2003). Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 189, 153-159.
- Chen, H., Ke, Q., Kluz, T., et al. (2006). Nickel ions increase histone H₃ lysine 9 dimethylation and induce transgene silencing. *Mol Cell Biol*. 26, 3728-3737.
- Costa, M., Davidson, T. L., Chen, H., et al. (2005). Nickel carcinogenesis: epigenetics and hypoxia signalling. *Mutat Res*. 592, 79-88.
- Danish EPA. (2008 March). *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), Chapters 0, 1, 2, 4, 5, 6 & 7 - human health only*. Danish Environment Protection Agency.
- Easton, D. F., Peto, J., Morgan, L. G., Metcalfe, L. P., Usher, V., Doll, R. (1992) Respiratory cancer mortality in Welsh nickel refiners: which nickel compounds are responsible? In: Niebor, E., Nriagu, J. O. (Ed) Nickel and Human Health: Current Perspectives. Advances in *environ sci technol*. Wiley & Sons, New York. 603-619.
- ECHA. (2017a). *Proposal by the European Chemical Agency (ECHA) in support of occupational exposure limit values for nickel and its compounds in the workplace*.
- 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.
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (2022). Nickel: Schätzung der langfristigen Aufnahme über Lebensmittel auf Grundlage der BfR-MEAL-Studie, https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/nickel-4867.html
- Golebiowski, F., Kasprzak, K. S. (2005). Inhibition of core histones acetylation by carcinogenic nickel(II). *Mol Cell Biochem*, 279, 133-139.
- Goodman, J. E., Prueitt, R. L., Thakali, S., Oller, A. R. (2011). The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Crit rev toxicol*, 41, 142-174.
- Grimsrud, T. K., Berge, S. R., Haldorsen, T., Andersen, A. (2002). Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *A j epidemiol*, 156, 1123-1132.
- Grimsrud, T. K., Berge, S. R., 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, T. K., Berge, S. R., 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, T. K., Peto, J. (2006). Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup environ med*. 63, 365-366.
- Huang, X., Frenkel, K., Klein, C. B., Costa, M. (1993). Nickel induces increased oxidants in intact cultured mammalian cells as detected by dichlorofluorescein fluorescence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 120, 29-36.
- IARC. *Chromium, nickel and welding*. (1990). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 49:1-648.
- IARC. (2017). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres, Dusts: Nickel and Nickel Compounds*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, <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.
- IPCS. (1991). *Environmental Health Criteria 108: Nickel*. World Health Organisation, Geneva. 383p.
- Järup, L., Bellander, T., Hogstedt, C., Spang, G. (1998). Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med*, 55, 755-759.
- Karaczyn, A. A., Golebiowski, F., Kasprzak, K. S. (2006). Ni(II) affects ubiquitination of core histones H2B and H2A. *Exp Cell Res*, 312, 3252-3259.
- Kasprzak, K. S., Jaruga, P., Zastawny, T. H., et al. (1997). Oxidative DNA base damage and its repair in kidneys and livers of nickel(II)-treated male F344 rats. *Carcinogenesis*, 18, 271-277.
- Ke, Q., Ellen, T. P., Costa, M. (2008). Nickel compounds induce histone ubiquitination by inhibiting histone deubiquitinating enzyme activity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 228, 190-199. a.
- Ke, Q., Li, Q., Ellen, T. P., et al. (2008). Nickel compounds induce phosphorylation of histone H3 at serine 10 by activating JNK-MAPK pathway. *Carcinogenesis*, 29, 1276-1281. b.
- Lee, Y. W., Klein, C. B., Kargacin, B., et al. (1995). Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol*, 15, 2547-2557.
- M'Bemba-Meka, P., Lemieux, N., Chakrabarti, S. K. (2005). Nickel compound-induced DNA single-strand breaks in chromosomal and nuclear chromatin in human blood lymphocytes in vitro: role of oxidative stress and intracellular calcium. *Mutat Res*, 586, 124-137.

REFERENCES

- M'Bemba-Meka, P., Lemieux, N., Chakrabarti, S. K. (2007). Role of oxidative stress and intracellular calcium in nickel carbonate hydroxide-induced sister-chromatid exchange, and alterations in replication index and mitotic index in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Arch Toxicol*, 81, 89-99.
- M'Bemba-Meka, P., Lemieux, N., Chakrabarti, S. K. (2005). Role of oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and calcium homeostasis in nickel sulfate-induced human lymphocyte death in vivo. *Chem Biol Interact*, 156(1), 69-80.
- 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.
- NTP. (2000). *Final Report on Carcinogens Background Document for Metallic Nickel and Certain Nickel Alloys*. Research Triangle Park, NC.
- 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.
- NTP. 15th Report of Carcinogens. (2021). Available at : 15th Report on Carcinogens (nih.gov).
- Oller, A. R., Kirkpatrick, D. T., Radovsky, A., Bate,s H. K. (2008). Inhalation carcinogenecity study with nickel metal powder in Wister rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 232, 262-275.
- Ottolenghi, A. D., Haseman, J. K., Payne, W. W., Falk, H. L., MacFarland, H. N. (1975 May). Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst*, 54(5), 1165-72.
- Pang, D., Burges, D. C., 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.
- Salnikow, K., Su, W., Blagosklonny, M. V., Costa, M. (2000). Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. *Cancer Res*, 60, 3375-3378.
- Schwerdtle, T., Hartwig, A. (2006). Bioavailability and genotoxicity of soluble and particulate nickel compounds in cultured human lung cells. *Materials Science & Engineering Technology*, 37, 521-525.
- Seilkop, S. K., Lightfoot, N. E., Berriault, C. J., Conard, B. R. (2016). Respiratory cancer mortality and incidence in an updated cohort of Canadian nickel production workers. *Arch Environ Occup Health*, 9, 1-16.
- Sorahan, T., Williams, S. P. (2005). Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occup Environ Med*, 62, 80-95.
- WHO. (2007). *Nickel in Drinking Water*. WHO/SDE/WSH/07.08/55. Geneva: World Health Organization.
- Woźniak, K., Błasiak, J. (2002). Free radicals-mediated induction of oxidized DNA bases and DNA-protein cross-links by nickel chloride. *Mutat Res*, 514, 233-243.
- 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.
- Pesch, B., Kendzia, B., PohlabeIn, H., et al. (2019). Exposure to Welding Fumes, Hexavalent Chromium, or Nickel and Risk of Lung Cancer. *Am J Epidemiol*, 188(11), 1984-1993. doi:10.1093/aje/kwz187
- Yu, M., Zhang, J. (2017). Serum and Hair Nickel Levels and Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res*, 179(1), 32-37. doi:10.1007/s12011-017-0949-7
- 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.
- Manić, L., Wallace, D., Onganer, P. U., Taalab, Y. M., Farooqi, A. A., Antonijević, B., Djordjevic, A. B. (2022 Apr). Epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis. *Toxicol Rep*, 4;9:778-787. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.03.037. PMID: 36561948; PMCID: PMC9764177.
- Zhu, Y., Costa, M. (2020 Sep). Metals and molecular *carcinogenesis*, Carcinogenesis, 41(9), 1161-1172, https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa076
- 식품의약품안전처. (2021). *유해물질 간편 정보자-니켈*.
- 한국산업안전보건공단. (2019). *니켈 또는 그 화합물 노출 근로자의 보건관리지침 (KOSHA GUIDE, H - 114 - 2019)*.
- 국립환경과학원. (2022). *등록화학물질 위해성평가(안)-염화니켈*.

발암 요인 보고서 (니켈과 그 화합물)

발간에 참여하신 분들

국립암센터 연구진

김병미 국립암센터 암예방사업부

최운주 국립암센터 암예방사업부

변아영 국립암센터 암예방사업부

영역별 참여 전문가

박은영 고려대학교

이철우 국립환경과학원

예신희 산업안전보건연구원

니켈과 그 화합물

NICKEL AND NICKEL COMPOUNDS

발암 요인 보고서