

## 有害性評価書

## 物質名：コバルト及びその化合物

1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称：コバルト及びその化合物

別 名：

化 学 式：複数物質であるため特定できない。

分 子 量： 同 上

CAS 番号： 同 上

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 172 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 <sup>1) -1~1) -5</sup>

	コバルト <sup>1) -1</sup>	酸化コバルト (II) <sup>1) -2</sup>	酸化コバルト (III) <sup>1) -3</sup>	塩化コバルト <sup>1) -4</sup>	硫酸コバルト <sup>1) -5</sup>
CAS 番号	7440-48-4	1307-96-6	1308-04-9	7646-79-9	10124-43-3
分子量	58.93 (原子量)	74.93	165.86	129.84	155.00
外観	銀－灰色の粉末	黒－緑色の結晶 あるいは粉末	黒－灰色の結晶 性粉末	淡青色、吸湿性 の粉末。	薄紫～紺色の結 晶
密度 g/cm <sup>3</sup>	8.9	5.7～6.7	5.2	3.4	3.71
沸点 °C	2870			1049	
蒸気圧 kPa(°C)				5.33 (770°C)	
融点 °C	1493	1935	895 (分解)	735	735 (分解)
水への溶解性 g/100ml (20°C)	溶けない	溶けない	溶けない	53	36.2
オクタノール/水分配係 数 log Pow				0.85	

(2) 物理的・化学的危険性の 1 例：硫酸コバルト <sup>1) -5</sup>

ア 火災危険性：不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：735°Cまで加熱すると分解し、有害なフェーム(イオウ酸化物)を生じる。

粉塵の状態 で強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

## コバルト

生産量：2005 年：470,875kg、輸出＝379,669kg(塊、粉)

輸入量：12,772kg(塊、粉)

用 途：磁性材料、特殊鋼、超硬工具、触媒

製造業者：住友金属鉱山

### 塩化コバルト

生産量：情報なし

輸入量：情報なし

用途：乾湿指示薬、陶磁器の着色剤、メッキ、触媒の製造、保健用医薬品、毒ガスの吸着剤

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、松垣薬品工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

### 硫酸コバルト

生産量：2005年 4000ト (推定)

輸入量：情報なし

用途：コバルト塩の原料、蓄電池、メッキ用、ペイント・インキの乾燥剤、陶磁器の顔料、触媒

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、松垣薬品工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

## 4. 健康影響

### (1) 実験動物に対する毒性

#### ア 急性毒性

##### 致死性

金属コバルト	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC50	データなし	10 mg/L 1h	データなし	データなし
経口、LD50 (mg/kg bw)	データなし	6171~8610	データなし	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし	データなし

塩化コバルト	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし	データなし
経口、LD50 (mg/kg bw)	80	42.4~418	データなし	55~80
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし	データなし

硫酸コバルト	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし	データなし
経口、LD50 (mg/kg bw)	123~584	418~768	データなし	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし	データなし

### 健康影響

#### 吸入ばく露

シリアンゴールデンハムスターに酸化コバルトを吸入ばく露 (106 mg/m<sup>3</sup>、3時間または6時間) したところ、3時間ばく露群では24時間以内に14匹中1匹が、また6時間ばく露群では2匹が死亡した。この死亡はばく露した酸化コバルトの総量だけでなく、ばく露速度も関係したと考えられ、酸化コバルトは組織液に溶けやすく、吸入後速やかに肺で吸収され他の組織へと移行

することが判明した (Wehner 1972) (ACGIH, CICAD)。<sup>4)-1, 19)</sup>

Sprague-Dawley ラットにコバルト粉末のエアロゾル (10 mg/L) を 1 時間吸入ばく露しても死亡動物は認められず、LD<sub>50</sub> 値は >10 mg/L としている (Union Mineiere Bruxelles) (IUCLID 7440)<sup>11)-2)</sup>。

ラットに水酸化コバルトを 30 分間吸入ばく露した時の LC<sub>50</sub> 値は 165 mg/m<sup>3</sup> であった (Palmer 1959)。水酸化コバルトの投与により認められる実験動物での毒性所見は、カルボニルニッケルおよびペンタカルボニル鉄ばく露による臨床像と類似しており、肺水腫や、肺のうっ血、出血、硬化といった肺全体の障害が生じている。しかし毒性量はカルボニルニッケルの約半分量である (Stokinger 1981) (ACGIH) (CICAD)<sup>4)-2, 19)</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口投与

ラット (雄および雌) へのコバルトの経口ばく露による LD<sub>50</sub> 値は雄で 8,610 mg/kg bw、雌で 6,170 mg/kg bw との報告がある (Union Mineiere Bruxelles)。またラットへの経口ばく露による LD<sub>50</sub> 値は >7,000 mg/kg bw との報告がある (OMG Kokkola Chemicals) (IUCLID 7440)<sup>11)-2)</sup>。

Stokinger and Wagner は 20 mg/kg bw の塩化コバルトを犬に経口投与することにより赤血球増多症を引き起こすことを報告している (ヒトへの影響赤血球参照) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

ラットにおけるコバルト経口投与時の LD<sub>50</sub> 値は投与したコバルトの化学形 (フッ化コバルト、酸化コバルト、リン酸コバルト、臭化コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルト、硝酸コバルト、酢酸コバルト) で異なり、150 mg/kg bw ~ 500 mg/kg bw との記述がある (この濃度をモル表示すると 1.5 mmol/kg bw ~ 3.0 mmol/kg bw となる)。動物で認められる急性症状は鎮静状態、下痢、そして体温低下であった (Speijers 1982) (IARC 52)<sup>6)-2)</sup>。

RTECS に、各種コバルト化合物の経口投与による LD<sub>50</sub> 値の記載がある。塩化コバルトにおける LD<sub>50</sub> 値：ラット (80 mg/kg bw ; 毒性データ無し)、ラット (418 mg/kg bw ; 尿細管および糸球体の変化。出血)、マウス (80 mg/kg bw ; 毒性データ無し)、モルモット (80 mg/kg bw ; 毒性データ無し)。硫酸コバルトにおける LD<sub>50</sub> 値：ラット (424 mg/kg bw ; 震え。胃腸管運動亢進、下痢。体重減少、食餌摂取量低下)、ラット (424 mg/kg bw ; 尿細管および糸球体の変化。出血)、マウス (584 mg/kg bw ; 行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)。金属コバルトにおける LD<sub>50</sub> 値：ラット (6,171 mg/kg bw ; 行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)<sup>12)-1, -2, -3)</sup>。

コバルトを経口投与した場合、その LD<sub>50</sub> 値は投与したコバルトの化合物形および検討した動物種によって異なる：ウィスターラットと SD ラットでは LD<sub>50</sub> 値が 42.4 mg コバルト/kg bw (塩化コバルトとして) ~ 317 mg コバルト/kg bw (炭酸コバルトとして) であった (FDRL 1984)。ウィスターラットにおける塩化コバルトの LD<sub>50</sub> 値が 418 mg コバルト/kg bw との報告 (Speijers 1982)、不溶性コバルトである四酸化コバルトの SD ラットにおける LD<sub>50</sub> 値が 3,672 mg コバルト/kg bw との報告がある (FDRL 1984)。またスイスマウスでは LD<sub>50</sub> 値が 89.3 mg コバルト/kg bw (塩化コバルトとして) ~ 123 mg コバルト/kg bw (硫酸コバルトとして) であった (Singh 1991) (CICAD)<sup>19)</sup>。

##### 腹腔内投与

金属コバルトのラット腹腔内投与による急性毒性はLD<sub>50</sub>で100-200 mg/kg bwと報告されている(Fredrick 1946)(ACGIH)<sup>4)1</sup>。ラットにコバルトを腹腔内投与した時のLD<sub>50</sub>値は100~200 mg/kg bwとの報告がある(試験方法不明)(Union Mineiere Bruxelles)(IUCLID 7440)<sup>11)2</sup>。

RTECSに、各種コバルト化合物の腹腔内投与によるLD<sub>50</sub>値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(17.4 mg/kg bw；毒性データ無し)、マウス(80 mg/kg bw；毒性データ無し)。硫酸コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(31.6 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)、マウス(126 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)。金属コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(100 mg/kg bw；細動脈拡張あるいは静脈拡張)<sup>12)1, 2, 3</sup>。

#### 気管内投与

ラット(一群6匹)に金属コバルト、金属タングステン、タングステンカーバイドを気管内投与(各5%溶液を1ml(註：50mg))したところ、金属タングステンおよびタングステンカーバイドでは有害性は認められなかったのに対し、金属コバルト投与群は数時間以内に死亡した。剖検結果から、重篤な肺水腫が生じており多数の小出血が認められた(Harding 1950)。(ACGIH)<sup>4)1</sup>。

#### 胃内投与

ウイスターラット(雄および雌)に硫酸コバルトを胃挿管した場合のLD<sub>50</sub>値は768 mg/kg bwとの報告がある(IUCLID 10124)<sup>11)1</sup>。

#### 静脈内投与

RTECSに、各種コバルト化合物の静脈内投与によるLD<sub>50</sub>値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(4.3 mg/kg bw)、マウス(23.3 mg/kg bw)。硫酸コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(18.2 mg/kg bw)、マウス(27.1 mg/kg bw)。何れの場合も「行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響」が認められたと記載されている<sup>12)1, 2, 3</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

記載無し

#### ウ 感作性

##### 皮膚感作性

Buehlerは1965年にHartleyモルモットを用いたビューラーテスト(Buehler test)を行った。0.2%テトラプロピレンベンゼンスルホン酸塩水溶液に溶解した50%塩化コバルトを、1回に3時間、1週間ごとに6回被覆塗布した。その結果コバルト塗布による毛嚢炎は顕著に認められなかったが、その発生頻度が対照動物と比べて高い(対照が5匹中2匹に対し、10匹中9匹)と記載している。その後多くの研究者により感作性が調べられたが、全て感作性陽性であると報告されている(MAK23)<sup>13)</sup>。

1%塩化コバルト(ラノリンに溶解)を5回/週、4週間塗布して感作されたHartleyモルモット(5匹、雌)を用いたopen epicutaneous test(OET)では、2%硫酸ニッケル(ラノリンに溶解)の48時間被覆塗布で誘発された。硫酸ニッケルで感作されたモルモットでも塩化コバルトへの誘発が認められた(Cavelier 1989)。しかし他グループからの再現性は乏しいとの記載がある(MAK23)<sup>13)</sup>。

フロイントアジュバント複合体を用いた単回投与アジュバント試験で、試験に用いた 10 匹のモルモット全てに塩化コバルトへの反応が認められた。この試験では 0.35%塩化コバルト溶液を 0.4 ml 投与し、2 週間後に 1%塩化コバルト溶液で誘発を行った(Allenby 1989) (MAK10)<sup>18)</sup>。

BALB/c マウスを用いた local lymph node assay (LLNA)では、5%塩化コバルト(DMSO 溶解)の 3 回塗布で陽性反応が認められ、1 回のみでは反応は生じなかった。また CBA/Ca マウスに 0.5%, 1%, 1.5%塩化コバルト(DMSO 溶解)を塗布したところ、3 倍のリンパ球増殖を観察したが、濃度依存性は認められなかった(刺激指数(SI)はそれぞれ 3.2, 3.7, 2.8) (MAK23)<sup>13)</sup>。

塩化コバルト (DMSO に溶解) をマウス、ラット、およびモルモットに 3 日間塗布ばく露したところ、local lymph node assay (LLNA)で細胞増殖の増加が認められた。各濃度はマウス (10.8, 27, 54.1 mg コバルト/kg bw/日)、ラット (9.6, 19.2 mg コバルト/kg bw/日)、およびモルモット (14.7 mg コバルト/kg bw/日) であった(Ikarashi 1992) (CICAD)<sup>19)</sup>。

#### 呼吸器感作性

モルモットを塩化コバルトで経皮感作し、その後塩化コバルトエアロゾルを 6 時間/日、2 週間吸入ばく露したところ(平均 2.4 mg コバルト/m<sup>3</sup>)、気管支肺胞洗浄液(BALF)中に好中球や好塩基球の増加傾向が認められた(Camner 1993)。しかしこの報告からはコバルトの気道への感作作用を推論することはできないと記載されている(MAK23)<sup>13)</sup>。

#### エ 反復投与毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

##### 吸入ばく露

ラット、ゴールデンハムスター、ウサギ、モルモット、マウスに金属コバルト粉じんを吸入ばく露 (6 時間/日、4 日間) した結果、昏睡、努力性呼吸、死亡、肺全体の浮腫および出血など、全ての動物種において同様の反応が認められた。しかし金属コバルト粉じんのばく露濃度に関する情報は無い(ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

ミニブタに金属コバルト粉末を吸入ばく露 (0.1 または 1.0 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週で 3 ヶ月間) して亜慢性実験を行った。ミニブタは生理学的にも組織学的にも免疫学的にもヒトに類似した実験動物である。また用いた金属コバルト粉末は 50%が $\alpha$ 型 (立方体)、50%が $\beta$ 型 (六方晶体) であり、粒子サイズは 0.4~3.6  $\mu\text{m}$  であった。その結果、全体的な肺コンプライアンスの低下が認められ、心電図では心室収縮強度の減少が観察された。また肺胞中隔が顕著に肥厚しており、コラーゲン、弾性組織、繊維芽細胞の量に起因すると考えられる。これらの肺の変化は 0.1 mg 金属コバルト/m<sup>3</sup> で認められた(Kerfoot 1975) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

ハムスターに酸化コバルト (10 mg/m<sup>3</sup>、7 時間/日、5 日/週) を生涯にわたって吸入ばく露したところ、肺気腫を認め、また肺胞上皮および末端気管支に過形成および異常肥大を観察した(Wehner 1977)。ウサギに塩化コバルトを吸入ばく露 (0.4 mg/m<sup>3</sup> または 2.0 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週、14~16 週間) したところ、II 型肺胞細胞の結節性凝集、肥大化し空胞化した肺胞マクロファージの異常蓄積、そして間質性炎症が生じた(Johannson 1987) (IARC 52)<sup>6)-2)</sup>。

ラットおよびマウスに硫酸コバルトを吸入ばく露 (19 mg/m<sup>3</sup> および 1.9 mg/m<sup>3</sup>、16 日間) したところ、気管支上皮にネクロシス、炎症、さらには胸腺のネクロシスおよび精巣萎縮が観察された(Bucher 1990)。CFY ラット雄に塩化コバルトを経口投与 (50mg/kg bw : 12.4 mg コバルト/kg bw に相当、3 週間) し、同時に 10%エタノールおよび 5%砂糖を含む飲水を与えたと

ころ、初期の心臓障害および心筋線維化を伴う多発性の心筋細胞溶解が認められた(Morvai 1993) (NTPtr471, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。ラットにコバルト超微粒子(一次径 20 nm)を吸入ばく露(2.72 mg/m<sup>3</sup>を 5 時間、あるいは 2.12 mg/m<sup>3</sup>を 5 時間/日で 4 日間)したところ、下気道上皮の限局性肥大・増殖、マクロファージ障害、I 型肺胞上皮浮腫、間質性浮腫、そして II 型肺胞上皮増殖が認められた(Kyono 1992) (CICAD)<sup>19)</sup>。

ウサギ雄に塩化コバルト(0.5 mg コバルト/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週)を 1~4 ヶ月間吸入ばく露したところ、II 型肺胞上皮細胞の結節増加および間質性炎症を引き起こしており、また気管支の肺胞領域への損傷を認めた(Johansson 1992) (NTPtr471, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。

F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスに硫酸コバルト七水和物(0.3, 1, 3, 10, 30 mg/m<sup>3</sup>: これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m<sup>3</sup>に相当、6 時間/日、5 日/週)を 13 週間吸入ばく露したところ、ラット、マウス共に 0.3 mg/m<sup>3</sup>(0.11 mg コバルト/m<sup>3</sup>)以上の濃度で喉頭部(最も感受性の高い組織)に扁平上皮化生を認めた。この時 NOAEC は求めている。F344/N ラットでは 1 mg/m<sup>3</sup>以上のばく露で喉頭部に慢性炎症が生じ、高濃度ばく露により鼻腔、喉頭、肺に重篤な障害を認めた。B6C3F1 マウスは 3 mg/m<sup>3</sup>以上のばく露で鼻腔に急性炎症が認められ、ラットと同様にそれよりも高濃度ばく露により鼻腔、喉頭、肺に重篤な障害が生じた。30 mg/m<sup>3</sup>のばく露では B6C3F1 マウスに縦隔リンパ節の肥大および精巣萎縮、雌マウスでの発情周期期間の増加が認められ、またラットとマウスで肺に組織球形浸潤物を観察した(Bucher 1990) (NTP, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。

モルモットにタングステンカーバイド-金属コバルト粉じんを吸入ばく露(3:1 の混在比、粒子径 0.5~2 μm、250~300 x 10<sup>6</sup> 粒子/立法フィート)を 20 日間行い、5 日間後にさらに 10~15 日間の吸入ばく露(80 x 10<sup>6</sup> 粒子/立法フィート)を行った。ばく露に用いた粉じん濃度の粒子数(10<sup>6</sup> 粒子/立法フィート)から重量比(mg/m<sup>3</sup>)への変換は不可能であった。タングステンカーバイド-金属コバルト粉じんには毒性が認められ、モルモットは広範囲に及ぶ急性肺炎で死亡した。生存したモルモットを初回ばく露から 181 日後および 585 日後に解剖したところ、肺に淡い拡散した粉じん沈着が認められた。以上の結果から、金属コバルトは肺組織に対して強い刺激性があり、タングステンカーバイドと混粒することでコバルトの毒性が増強されると報告している(Delahant 1955) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

##### 経口投与

ラットに塩化コバルト(0.5 および 2.5 mg/kg bw/日、6 回/週)を 7 ヶ月間経口投与したところ、赤血球増多症および白血球機能の抑制が認められた(Krasovskii 1971)。ラット雄(系統名不明)に塩化コバルト(10 mg コバルト/kg bw/日、5 回/週)を 150 日間経口投与したところ、血液中の赤血球数、ヘマトクリット値、およびヘモグロビン濃度の増加が認められた。この時細胞あたりのヘモグロビン濃度に変化は認められなかったことから、単一の赤血球増多症が生じていることを示す(Murdock 1959) (NTPtr471)<sup>17)</sup>。

ラットに硫酸コバルトを含む食餌(硫酸コバルトとして 26~30.2 mg/kg bw/日)あるいは塩化コバルトを含む飲水(塩化コバルトとして 26~30.2 mg/kg bw)を 8 週間与えたところ、30 匹中 26 匹のラットに心臓重量の増加および心臓変性損傷が認められた(Grice 1969, Domingo 1984)。ラットに硫酸コバルトを含む食餌(硫酸コバルトとして 8.4 mg/kg bw/日)を 24 週間

与えたところ、心臓で発現している酵素群（マンガンスーパーオキシドディスムターゼ（Mn-SOD）、コハク酸チトクローム C オキシダーゼ、NADH チトクローム C リダクターゼ、チトクローム C オキシダーゼ）およびミトコンドリア ATP 産生の有意な低下が認められた(Clyne 2001) (CICAD) <sup>19)</sup>。

#### 気管内投与

モルモットに酸化コバルトを気管内投与（50 mg、1 回／週、3 週間）し、1, 4, 8, 12 ヶ月後まで観察した。その結果、総量 150 mg の酸化コバルト投与により限局性の気管支炎症を認めたが、1 年以内に完全に回復した。この結果から、酸化コバルトは気管支への有害性が疑わしいと分類している(Scheper 1955) (ACGIH) <sup>4)1)</sup>。

モルモットに金属コバルト微粒子を気管内点滴（5, 25 または 50 mg）したところ、25 および 50 mg の単回投与で肺に急性炎症が認められた。この時 5 mg の単回投与では炎症は認められなかったが、1 週間後に再び 5 mg 投与したところ「予期せず」死亡した。これはアレルギー反応によるものと思われる。金属コバルトによる最も重篤な障害は閉塞性気管支炎であったが、気管支腺腫を引き起こした個体も認められ、これは金属コバルトが気管支に限局して滞留したためと考えられる(Schepers 1955) (ACGIH) <sup>4)1)</sup>。

モルモットにタングステンカーバイドと金属コバルトの混粒を気管内点滴（10:1 または 3:1 の混在比、150 mg）したところ、一過性の炎症反応が生じ、気管支上皮および気管支周辺の肥大、また動脈周辺の線維化が認められた。高比率混粒(10:1)では急性炎症反応を認めた(Schepers 1955) (ACGIH) <sup>4)1)</sup>。

### オ 生殖・発生毒性

#### 吸入ばく露

マウスおよびラットに硫酸コバルトを吸入ばく露（3 mg/m<sup>3</sup>あるいはそれ以上、13 週間）したところ、精子運動の低下および／または異常精子数の増加が引き起こされたが、この現象はマウスに認められ、ラットでは確認されなかった(NTP tr471) <sup>17)</sup>。

B6C3F1 マウスに硫酸コバルト七水和物を吸入ばく露（0.3, 1, 3, 10, 30 mg/m<sup>3</sup>：これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m<sup>3</sup>に相当、6 時間／日、5 日／週、13 週間）したところ、30 mg/m<sup>3</sup> ばく露で雄マウスに精巣萎縮が、雌マウスに発情周期期間の増加が認められた。精子運動の低下は 3 mg/m<sup>3</sup> またはそれ以上のコバルトをばく露したマウスで認められ（低濃度での評価は行っていない）、30 mg/m<sup>3</sup> ばく露で異常精子数の増加、精巣重量および精巣上体重量の低下が観察された(Bucher 1990) (NTP, CICAD) <sup>17), 19)</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口投与

CD-1 マウスに塩化コバルトを飲水投与(23, 42, 72 mg/kg bw、13 週間)したところ、受精率、精子濃度、そして精巣重量の投与量依存的な低下が認められた(Pedigo 1988) (MAK23)(NTP tr471) <sup>13), 17)</sup>。

B6C3F1 マウスを用いた優性致死試験で、雄マウスに塩化コバルト(400 mg コバルト/L, 72 mg コバルト/kg bw) を 10 週間飲水投与後、無処理の雌マウスと交配させた。その結果、塩化コバルト投与群では妊娠動物数が減少し（31 匹中 18 匹。対照群：32 匹中 29 匹）、また妊娠雌マウ

ス 1 匹あたりの生胎児数も減少した (対照群 8.3 に対し塩化コバルト投与群 6.5)。さらに妊娠雌マウス 1 匹あたりの着床前死亡は有意に増加した (対照群 0.43 に対し塩化コバルト投与群 2.4)。着床後死亡は観察されなかったが、妊娠マウスの数が少ないために統計学的有意性は評価できなかった。これは精子濃度の低下が原因と考えられ、そのため受精率が低下したものと思われる。その後 6 週間の回復期間を設置したところ、精子濃度の回復は観察されなかったが精子の運動量および運動速度 (progressive velocity: VSL) は正常レベルにまで回復した (Pedigo 1993) (MAK23)<sup>13)</sup>。

SD ラットを 265 ppm のコバルトを含む食餌で 98 日間飼育したところ、精巣に退行性変化が認められた。これはコバルトが引き起こす低酸素状態による二次的な反応と考えられる (Mollenhaur 1985)。SD ラットに塩化コバルト (20 mg コバルト/kg bw) を 98 日間食餌投与したところ、精巣の退縮およびネクロシス、セルトリ細胞の変性、精子形成能の低下、そして精母細胞および (または) 精子細胞に巨細胞の形成が認められた。この時間質性リーディッヒ細胞に変化は認められなかった (Corrier 1985) (MAK23)<sup>13)</sup>。

コバルトには胎盤通過性があることが示されており、塩化コバルト溶液あるいは硝酸コバルト溶液をマウス母獣に単回投与することにより胎児に口蓋裂が生じること、この口蓋裂はコルチゾンあるいはフェニトインの投与により抑制されることが報告されている (Kasirsky 1969, Mitala 1978) (NTP tr471)<sup>17)</sup>。

雌ラットに塩化コバルト (塩化コバルトとして 5.4 および 21.8 mg/kg bw/日) を妊娠 14 日から授乳 21 日まで経口投与したところ、新生児の発育不全およびその後の生存率の低下が認められた。コバルト投与により母体にも毒性を引き起こし、体重低下、食餌摂食量低下、そして血液学的検査値の変化が認められた。なお催奇形性は観察されなかった (Domingo 1985) (NTP tr471, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。この報告とは異なり、妊娠 SD ラットに塩化コバルト (最大 100 mg/kg bw、1 回/日、妊娠 6 日~15 日) をチューブで強制経口投与しても胎児毒性や催奇形性は認められなかったとの報告がある (Paternain 1988) (NTP tr471)<sup>17)</sup>。またマウスに塩化コバルト (81.7 mg コバルト/kg bw、1 回/日、妊娠 8 日~12 日) を投与しても胎児の成長および死亡率に変化は認められなかったとの報告がある (Seidenberg 1986) (NTP tr471)<sup>17)</sup>。

ラットを塩化コバルト (塩化コバルトとして 13.3 ~58.9 mg/kg bw/日) を含む食餌あるいは飲水で 2~3 ヶ月間飼育した場合、およびマウスを塩化コバルト (塩化コバルトとして 43.4 mg/kg bw/日) で 13 週間飼育した場合の両群で、精巣の変性および萎縮が認められた (Anderson 1992, 1993) (CICAD)<sup>19)</sup>。

性的に成熟した雄マウスを塩化コバルト (200, 400, 800 mg/L) を含む飲水で 12 週間飼育し、受精率を調べるために無処理の雌マウスと交配させた。その結果、400 mg/L および 800 mg/L のコバルトにばく露した雄と交配した雌の着床数が有意に低下し、また胎児の生存数は全ばく露濃度群で低下が認められた。精巣上体の絶対重量の低下は 800 mg/L ばく露群で生じたが、精巣の相対重量および絶対重量は 400 mg/L および 800 mg/L ばく露群で観察された。精巣上体中の精子数の低下は全ばく露群で認められ、400 mg/L および 800 mg/L ばく露群では精巣中精子数および一日あたりの精子産生数が減弱した。さらに精巣には重度の異常が認められ、リーディッヒ細胞の肥大、血管のうっ血、精原細胞変性、そして細精管および間質組織のネクロシスが観察された (Elbetieha 2004) (CICAD)<sup>19)</sup>。

## 腹腔内投与

CD1 マウスに塩化コバルト (200 mol/kg bw, 11.8 mg コバルト/kg bw) を 3 回腹腔内投与したところ、精子濃度および精巣重量に変化は認められなかった(MAK23)<sup>13)</sup>。

## カ 遺伝毒性 (変異原性)

### In vitro

ネズミチフス菌 TA100 株を用いたエイムス試験では、肝臓 S9 ミックスの有無にかかわらず硫酸コバルト七水和物の変異原性が認められた。なお TA98 株および TA1535 株では変異原性が確認されなかった(NTP, 1998)<sup>17)</sup>。

水溶性コバルト塩は哺乳類細胞に対して染色体異常は誘発しなかったが、姉妹染色分体交換 (SCE) を増加させ、また細胞小核や細胞形質転換をわずかながら上昇させた。(MAK23)<sup>13)</sup>

ヒト線維芽細胞を用いた実験では、コバルトイオンは UV-C 照射により引き起こされた DNA 障害の修復過程、特に DNA の切断、重合過程を阻害した (ライゲーションの過程には影響を与えなかった) (Karwn 1997)。またコバルトイオンは、色素性乾皮症 (*Xeroderma pigmentosum*) に関わる亜鉛フィンガー型のタンパク質でヌクレオチド除去修復を担う XPA (*Xeroderma pigmentosum* group A) の機能阻害を引き起こすことが報告されている (Asmuß 2000) (MAK23)<sup>13)</sup>。

水溶性コバルト塩は多くの哺乳類細胞で DNA 鎖切断を引き起こすが、金属コバルト粉じんの染色体異常誘発効果が超硬合金工場で働く労働者のリンパ球で認められたことが報告されている。この誘発効果はコバルト単体よりもコバルトとタングステンカーバイドが混在する超硬合金製造工場でより重度であった (Anard 1997, Boeck 1998) (MAK23)<sup>13)</sup>。

哺乳類細胞を用いた系では硫酸コバルトの遺伝毒性が認められ、シリアンハムスター胚細胞では形質転換および小核形成が生じた。マウス繊維芽細胞ではがん抑制遺伝子 *p53* の発現が認められ、過酸化水素存在下では DNA の一本鎖切断や明らかな DNA 鎖内クロスリンクが生じたが、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン付加体の形成は認められなかった。ヒトリンパ球 (白血球細胞) では分裂期細胞の割合が減少したが、小核形成や染色体異常 (染色体構造および染色体数を指標) の誘発は認められなかった。コバルトイオンによる発がん機構は明らかにされていないが、コバルトが二価の必須金属イオン (マグネシウム、カルシウム、鉄、銅、亜鉛) と置換し細胞機能に影響を及ぼす可能性が考えられている。またコバルトが DNA 修復を阻害することや、過酸化水素と相互作用して活性酸素種を生成し DNA 障害を与えることも一つの可能性と思われる (Report on Carcinogens 11<sup>th</sup>, 2004)。その他、IARC vol 86 (2006)<sup>6)-1</sup>、MAK Value Documentations vol. 23 (2005)<sup>13)</sup> に系統立てて整理して報告されている。

2 価のコバルト化合物はネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) に対する変異原性はほとんど陰性であり、古草菌 (*Bacillus subtilis*) で弱陽性反応が認められただけである。2 価コバルトで陽性反応が唯一報告されているのはネズミチフス菌 (*S. typhimurium*) TA100 株 (肝 S9 ミックス有無両者) を用いた例であり、TA98 株および TA1535 株では陰性であった (NTP 1988)<sup>17)</sup>。出芽酵母 (*S. cerevisiae*) で 2 価コバルト化合物による変異原性が認められたとの報告が 3 報あるが (Fukunaga 1982, Singh 1983, Kharab 1985)、同じ出芽酵母で異なる結果が出る理由は不明である (CICAD)<sup>19)</sup>。

## In vivo

### 吸入ばく露

実験動物を用いた遺伝毒性試験で吸入ばく露での検討例は無い(CICAD)<sup>19)</sup>。

### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

#### 経口投与

スイスマウス雄に塩化コバルト（塩化コバルトとして 0, 4.96, 9.92 19.8 mg/kg bw）の単回経口投与で骨髄細胞中に投与量依存的な染色体異常の増発が認められた(Palit 1991) (CICAD)<sup>19)</sup>。

#### 腹腔内投与

雄ハムスターに塩化コバルトを腹腔内投与したところ、骨髄細胞に異数体、特に高倍数体を誘発したとの報告がある(Farah 1983)。この報告は総投与量が 400 mg/kg bw で毒性量に近いこと、誘発効果が比較的弱いこと、また判定に用いた細胞数が少数であることから評価の信頼性が乏しい(MAK23)<sup>13)</sup>。

BALB/c マウスへの塩化コバルト（塩化コバルトとして 0, 6.19, 12.4, 22.3 mg/kg bw）の単回腹腔内投与により、投与後 30 時間以内に多染性赤血球に小核形成の増加を認めた(Suzuki 1993)。F344 ラットでは酢酸コバルト（0, 3, 6 mg/kg bw）の腹腔内投与により、投与後 2 および 10 日後に肝臓、腎臓、および肺に DNA 塩基の酸化的障害のレベルが上昇した(Kasprzak 1994) (CICAD)<sup>19)</sup>。

シリアンハムスターに塩化コバルトを 9 日間で 7 回腹腔内投与（総投与量 400 mg/kg bw）し、9 日後に生殖細胞の異数性を調べたところ、初回の減数分裂中期における高倍数体の出現率が塩化コバルト投与群では上昇していた。次の減数分裂中期では違いを認めなかった(Farah 1983)。減数分裂前期が開始する前の最終分裂と、初回の減数分裂中期が開始する時期は約 11~13 日間かかることから、この報告で用いた 9 日間という期間は精母細胞の染色体異常を検出するには充分ではないと考えられる。

## キ 発がん性

コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータは無いと IARC Monograph Vol.86 (2006)<sup>6)1)</sup> では記載している。

### 吸入ばく露

硫酸コバルトの吸入ばく露による発がん性データが米国 National Toxicology Program (NTP; TR-471, 1998)<sup>10), 17)</sup> で報告されている (IARC モノグラフ<sup>6)1)</sup> でも引用)。B6C3F1 マウス（6 週齢、雌雄各 50 匹）を 0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m<sup>3</sup> の硫酸コバルト七水和物（純度約 99%; MMAD, 1.4-1.6 μm; GSD, 2.2-2.2 μm）を含む水エアロゾルで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露した。その結果、生存率・生存日数ともに対照群との違いは認められなかったが、平均体重は雄の 3.0 mg/m<sup>3</sup> 投与群で 96 週から 105 週まで対照群よりも低く、雌では全コバルト投与群で 20 週から 105 週まで逆に増加が認められた。びまん性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m<sup>3</sup> 投与群の雄で、限局性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m<sup>3</sup> 投与群の雌で対照群よりも有意に高く発生していた。また肺胞/気管支腫瘍（アデノーマおよび/またはカルシノーマ）が観察され、雌雄共に 3.0 mg/m<sup>3</sup> 投与群で高い発生率を認めた。肺胞/気管支アデノーマ（雄、3.0 mg/m<sup>3</sup>）の発生率、肺胞/気管支カルシノーマ（雄、3.0 mg/m<sup>3</sup>）の発生率、およびこれらを合わせた発生率は、NTP におけ

る吸入実験のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。なお腫瘍発生には濃度依存性があり、また他の臓器には発生せず肺にのみ腫瘍形成が認められた(NTP, 1998)<sup>10), 17)</sup>。

Fischer344/N ラットを用いた系では、上述の系と同様に雌雄各 50 匹を用い、0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m<sup>3</sup>の硫酸コバルト七水和物を含むエアロゾルで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露した。その結果、体重変動や生存数は対照群と違いは認められなかったが、タンパク症、肺胞上皮化生、肉芽腫性肺胞炎症、間質性繊維症の発生率および重篤度は全ての硫酸コバルトばく露群で雌雄共に顕著であった。肺胞上皮過形成の発生率は雄では全ばく露群で、雌では 3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群で有意に増加し、扁平上皮化生および異型肺胞上皮過形成は雌の 1.0 mg/m<sup>3</sup>および 3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群でそれぞれ有意な増加が認められた。また肺胞/気管支腫瘍が観察され、雄では 3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群で有意に増加していた。一方、雌では 1.0 mg/m<sup>3</sup>および 3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群でこれら腫瘍の発生率が増加しており、NTP のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。扁平上皮がんは雌の 1.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群で 1 匹、3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群で 1 匹観察した。良性または悪性褐色性細胞腫の発生率は雄の 1.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群および雌の 3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群で対照群よりも有意に高く、NTP ヒストリカル・コントロールレンジを超えた。その他、鼻部側壁過形成、嗅上皮萎縮、喉頭蓋扁平上皮化生の発生率は雌雄共に全ばく露群で有意に増加し、濃度依存性が認められた。なお鼻部側壁の扁平上皮化生および嗅上皮の化生は雌雄共に 3.0 mg/m<sup>3</sup>ばく露群で対照群よりも有意に増加した(NTP, 1998)<sup>10), 17)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

##### 気管内投与

Steinhoff and Mohr (1991)はラットをコバルト-アルミニウム-クロムスピネル(spinel) 粉体でばく露した結果を報告している。用いたスピネルは青色粉体で Co<sup>2+</sup> 0.66, Al<sup>+</sup> 0.7, Cr<sup>3+</sup> 0.3, O<sup>2+</sup> 3.66 の組成 (実験式) を持ち、CaO, Al(OH)<sub>3</sub>, Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を 1,250°C で焼結させてできる (粒子の 80% が < 1.5 μm)。SD ラット (10 週齢、雌雄各 50 匹) に 10 mg/kg のスピネルを 2 週間ごとに 18 回 (19 回目から 31 回目は 4 週間ごとに 1 回)、2 年間気管内注入した。ばく露による体重および生存期間の変動は認められなかったが、スピネルばく露群で肺胞/気管支の異常増殖を認め (100 匹中 61 匹; 対照群では 0 匹)、1 匹の雄および 2 匹の雌に扁平上皮がん(carcinoma)を認めた(IARC, 2006)<sup>6)-1)</sup>。

Farrell ら(1974)の検討では、ラット (雌雄共に 25 匹) に先ず 0.5 mg の N-ニトロソジエチルアミンを皮下投与し、その後 4 mg の酸化コバルトを 30 週間気管内投与したところ、50 匹中 2 匹のラットに肺胞肺がんが発生した(ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

##### 腹腔内投与

Steinhoff & Mohr (1991)は SD ラット (10 週齢、雌雄各 10 匹) にコバルト-アルミニウム-クロムスピネル粉体 (上述(1)-2 と同) を 2 ヶ月に 1 回、3 回腹腔内投与した (総投与量, 600 mg/kg bw)。自然死に至るまで観察したところ、スピネル投与群で 2 匹のラットに腹膜腫瘍が認められた (組織球腫 1 匹、肉腫 1 匹)。なお対照群 1 匹に組織球腫を認めている(IARC, 2006)<sup>6)-1)</sup>。

##### 胸郭内投与

Heath & Daniel (1962)はラット (2-3 ヶ月齢、雌) 10 匹に 28 mg の金属コバルト粉体を胸郭内投与した。投与経路は横隔膜右側 (第 1 グループ)、または左側第 4 肋間間隙 (第 2 グループ) とし、28 ヶ月まで観察を続けた。投与 3 日までに第 1 および第 2 グループでそれぞれ 6/10, 2/10

のラットが死亡したが、生存したラットについて調べたところ、12 匹中 4 匹に胸郭内肉腫を認めた(IARC, 2006)<sup>6)1)</sup>。

#### 皮下投与

Steinhoff and Mohr (1991)は、SD ラット（雌雄共に 1 群 20 匹）に 2 mg/kg の酸化コバルトを 5 週間繰り返し皮下投与、あるいは 20 mg/kg の単回投与を行い、2 年後まで観察を続けたところ、20 mg/kg の単回投与群で 20 匹中 9 匹に限局性腫瘍を認めた(ACGHI, 2001)。

#### 骨内埋込

Memoli ら(1986)によれば、コバルト合金（クロムやニッケル、モリブデン、タングステン、ジルコニウム等を使用）を SD ラット（30-43 日齢、雄 10-17 匹、雌 8-15 匹）の大腿骨に埋め込み（直径 1.6 mm、長さ 4 mm の微小ロッド、あるいは粉体物、多孔性圧縮素線として）、30 ヶ月まで観察を続けたところ、移植部位に肉腫の形成を認めたと報告している：コバルト 41%を含むコバルト合金粉体移植群(1/18)、33%コバルトを含むニッケル-コバルト粉体群(3/26)、51%コバルトを含む多孔性圧縮素線群(3/32)。(IARC, 2006)<sup>6)1)</sup>

また 15-20 匹のウサギ（種、性別、日齢不明）大腿骨洞に金属コバルト粉じんあるいは金属クロム粉じんを埋め込み 6 年後まで腹部 X 線を用いた解析を行ったところ、コバルト移植群で 2 匹、クロム移植群で 3 匹に投与部位の肉腫形成が認められたとの報告(Schinz & Uehlinger, 1942)があるが、IARC ワーキンググループは limited report として記述している(IARC, 2006)<sup>6)1)</sup>。

#### 筋肉内投与

Heath ら(1954, 1956)はラット（10 ヶ月齢、雌雄各 10 匹）に 28 mg の金属コバルト粉体を大腿部筋肉内に単回投与し、投与後 122 週までに雄(4/10)および雌(5/10)に投与部位での肉腫（ほとんどが横紋筋肉腫）の形成を認めた。追加検討では金属コバルト粉体（雌、n=10）の他に亜鉛（雌、n=5）粉体あるいはタングステン粉体（雌、n=5）をそれぞれ 28 mg 筋肉内単回投与し、投与後 105 週までにコバルト投与群(8/10)で肉腫（横紋筋肉腫）の形成を認めた。この時亜鉛あるいはタングステン投与群では肉腫形成は生じなかった(IARC, 2006)<sup>6)1)</sup>。

Heath ら(1971)および Swanson ら (1973)は、ラット（7-9 週齢、雌）に人工股関節あるいは人工膝関節の摩耗によって生じた“摩耗”粒子（粒子径 0.1-1 μm）28 mg を筋肉内投与した。人工関節には生体用金属材料としてコバルト-クロム-モリブデン合金が使用されている（コバルト 66.5%、クロム 26.0%、モリブデン 6.65%、マンガン 1.12%）。3 回の実験（合計 80 匹）を行った結果、投与 29 ヶ月後までに投与部位に肉腫の形成を確認した（1 回目：3/16、2 回目：4/14、3 回目：16/50）。半数は横紋筋肉腫、他はほとんどが線維肉腫であった(IARC, 2006)<sup>6)1)</sup>。

Gilman ら(1962)はラットおよびマウスに酸化コバルトあるいは硫化コバルトを筋肉内に単回投与し、発がん活性は酸化コバルトよりも硫化コバルトの方が高いこと、またマウスよりもラットの方が高頻度に発がん性を示すことを報告している。Gilman ら(1962)はその後の検討で酸化コバルト（筋肉内投与）によるラットでの横紋筋肉腫の発生率が 50%であったのに対し、マウスでは全く認められなかったと報告している(ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

## (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

### ア 急性毒性

記載無し

## イ 刺激性及び腐食性

記載無し

## ウ 感作性

### 皮膚感作性

コバルトの皮膚感作性はよく知られている。コバルトのばく露によりアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすが、特にセメントカーバイト工場で働く労働者に多く認められる。じんま疹も報告されている。ニッケルも感作性を有し、ニッケルとの交差反応は頻度が高い。コバルトによる皮膚障害は全ての化合物形（金属コバルトやコバルト塩など）で生じるものと思われる（IARC86）<sup>6)1)</sup>。

またパッチテストは良く行われるが、パッチテスト陽性者でコバルトばく露が明らかな例はまれであり、このことがコバルトやコバルト塩のアレルギー性接触皮膚炎の調査解析を困難にしている。コバルトへの感受性は、ニッケルに既に感作している若い女性に頻度高く認められる（Enders ら, 1988）。なおニッケルほどではないが重クロム酸に感作している女性にもコバルト感作が認められている（Geier 1988）（MAK23）<sup>13)</sup>。

パッチテストでは一般に 1%の塩化コバルトをワセリンに混和して用いる。パッチテストでアレルギー反応が認められる閾値濃度は 0.01~0.1%（塩化コバルト）と報告されている（Rystedt 1979, Wahberg 1973）（MAK23）<sup>13)</sup>。しかし顕著な反応を起こす患者の例も報告されている。既に感作が認められている 9 名の患者では塩化コバルト水溶液によって湿疹性接触皮膚炎が引き起こされ、その場合の濃度は皮膚のコンディションにも寄るが 0.001%（塩化コバルト）で十分に引き起こされた（Allenby 1989）（MAK10）<sup>18)</sup>。

塩化コバルトに反応する患者の割合は 567 人中 1.1%あるいは 1,141 人中 2.3%とのデータがあるが（Nielsen 1992, Sch 2001）、より対象を多くした場合 5%~20%と広いレンジであることが報告されている（MAK23）<sup>13)</sup>。

コバルトへの感作率がレンガ職人、建設作業員、金属表面加工職人、そして印刷工で高いことが皮膚科情報ネットワーク（IVDK）の行った多職種対象パッチテストで判明した。コバルト感作は高頻度に見出され、特にクロム酸による湿疹を引き起こしているレンガ職人や建設作業員に多いが、これはおそらくセメント中のコバルトにもばく露しているためと思われる（Geier 1988, Guo 1999）。他の職種では超硬合金の製造工場・加工工場および磁器製品や陶磁器（セラミック）工場がコバルト感作を引き起こす職場と言える。またダイヤモンド研磨工場での気中接触感作（airborne contact dermatitis）例が 2 例報告されている（Dooms 1986）（MAK23）<sup>13)</sup>。

458 人に金属コバルトディスクを、492 人に 1%塩化コバルト（ワセリンに溶解）を用いたパッチテストを行ったところ、塩化コバルト群で 23 名（4.6%）が陽性反応を示し、そのうち 10 名は硫酸ニッケルにも反応性を示した。この 23 名のうち 19 名に金属コバルトディスクに対する陽性反応が認められた（de Fine Olivarius 1992）（MAK10）<sup>18)</sup>。

コバルトおよびニッケルを用いたパッチテストで、1,310 人中 76 名（5.8%）に交叉反応が認められた。1,310 人中 50 名（3.8%）がコバルトに対してアレルギー反応を示した（van Joost 1982, Marcussen 1963）。コバルトアレルギーはニッケルや他の金属、特にクロムに感作した患者に多く認められ、4,140 人の患者を対象にした大きなコホート調査では塩化コバルトへの感作率が

7.1%であった(Schnuch 1993)。12,026 名を対象にした他のコホート調査では塩化コバルトへの感作率は 4.7%であった(Enders 1988) (MAK10)<sup>18)</sup>。

223 人のナースを対象にしたパッチテストで 1%塩化コバルトに対し 22 名 (9.9%) に、歯科医 79 名中 16 名 (20.3%) に接触性皮膚炎が生じたことが報告されている(Kiec-Swierczynska 2000, 2002) (CICAD)<sup>19)</sup>。

コバルトアレルギー患者に水溶性コバルトを毎日連続塗布しても手湿疹が生じなかったことから、コバルトによるアレルギー反応はコバルト塩によるものではなく主に金属コバルト自体によるものであることが示唆されている(Nielsen 2000) (CICAD)<sup>19)</sup>。

#### 呼吸器感作性

気管支喘息は接触性皮膚炎と同様にコバルトへの免疫学的感受性であるが、多くのコバルト化合物で報告され、セメントカーバイド粉じんにはばく露した労働者だけでなくコバルト塩などの「純粋な」コバルト粒子へのばく露でも生じるとの記載がある(IARC86)<sup>6)1)</sup>。

タングステンカーバイド製造会社で働く 1,500 人の労働者のうち 9 名に喘息症状が認められ、1 名は肺活量および一秒量(FEV<sub>1</sub>)の低下を観察した(Coates 1973)。それより以前にコバルト精製工場で働く 120 名の労働者のうち 7 名が喘息症状を訴えたとの報告がある (Key 1961)。しかしその後の追跡は行われていない(MAK23)<sup>13)</sup>。

磁器塗装従事者のコバルト暴露例があり、ばく露者は肺機能値が低下し呼吸器症状を頻繁に訴えたが、尿中および血中コバルト濃度との相関は認められなかった。194 名のダイヤモンド研磨工について断面調査を行ったところ、対照群 (低濃度ばく露 102 名および非ばく露者 59 名) に対し、高濃度ばく露の 92 名に努力肺活量の低下および FEV<sub>1</sub> の低下が認められた。また鼻粘膜炎および咳の発生率も高濃度ばく露群で高頻度に観察した。職場環境中の平均ばく露量は非ばく露、低濃度ばく露、高濃度ばく露でそれぞれ 0.4, 1.6, 10.2 g コバルト/m<sup>3</sup>であった(Nemery 1992) (MAK23)<sup>13)</sup>。

塩化コバルトエアロゾルの吸入ばく露により感作された患者に喘息発作を引き起こすことが報告されている(Shirakawa 1989) (CICAD)<sup>19)</sup>。FEV<sub>1</sub> レベルの低下と、血中・尿中コバルト濃度および空气中コバルトレベルとの量反応関係が調べられている。コバルト製造工場で働く 122 人の労働者を対象に 13 年間 (1988~2001 年) のフォローアップ研究を行ったが、FEV<sub>1</sub> レベルは年数と共に減少することが観察されたが喫煙との相関が認められたただけであった(Verougstraete 2004) (CICAD)<sup>19)</sup>。

コバルトおよびコバルト塩が、超硬合金の製造工場・加工工場およびダイヤモンド研磨工場働く労働者の気道に感作作用を示すことが報告されている。コバルト化合物が気道に感作性を有することを示す最も重要な検討はケーススタディから報告されている。塩化コバルトを用いた誘発試験では、超硬合金工場働く労働者のうち喘息の認められる 12 人の労働者が陽性反応を示し、線量計での測定では 10<sup>-5</sup>~1%濃度 (塩化コバルト) であった。これは 0.007~0.893 mg/m<sup>3</sup> のレンジで 3 年またはそれ以上のばく露との記載もある(CICAD)<sup>19)</sup>。コバルトへの皮内テスト反応陽性者は 8 人に認められ、そのうちの 6 人がコバルト-HAS 複合体を用いた放射性アレルギー吸着テスト(RAST)に反応し、コバルト特異的 IgE および IgA が検出された(CICAD)<sup>19)</sup>。この 6 人は硫酸ニッケルの皮内テストでも陽性反応を示し、ニッケル-HAS に対する特異 IgE が検出された(Shirakawa 1988) (CICAD, MAK23)<sup>13), 19)</sup>。

コバルト精製工場で働く 82 名の労働者を対象に断面調査を行い、血中および尿中コバルト濃度、赤血球数の変動、甲状腺代謝、肺機能、皮膚障害、そして数種の血清中酵素群について調べた。対象の労働者達は金属コバルト、コバルト塩、コバルト酸化物にばく露しており、空気中平均濃度は  $0.125 \text{ mg/m}^3$  ( $0.001\sim 7.7 \text{ mg/m}^3$  レンジ) であった。その結果、血中および尿中コバルト濃度は空気中コバルト濃度と有意に相関していること、呼吸困難および喘鳴を訴える患者数はばく露群で有意に増加していること、さらに湿疹や紅斑などの皮膚障害の発生もばく露群で有意に高いことが明らかとなった(Swennen 1993) (CICAD)<sup>19)</sup>。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

#### 吸入ばく露

タングステンカーバイドを用いるセメントカーバイド製造工場で 2 年間働いている 27 名の労働者のうち、2 名に肺 X 線像の異常を認めた。これはセメントカーバイド金属が肺に影響を与えることを示した最初の報告である。その後、1952 年に Millar らは米国のセメントカーバイド製造工場から 3 例のじん肺患者を認め、コバルトが原因であることを示唆した(Jobs 1940) (ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

タングステンカーバイド製造・研磨工場で働く 1,500 人の労働者のうち、12 名に進行性・間質性じん肺を認めた。12 名のうち 9 名は製造に、3 名は研磨に従事していた。平均ばく露年数は 12.6 年 (1 ヶ月～28 年) であった。初期症状として乾性咳嗽および運動後の息切れを観察した。12 名のうち 8 名は死亡し、そのうち 4 名から得た肺組織像は線維化を伴う斑状の間質性浸潤が認められた。肺組織中には少量のコバルトを含むタングステンカーバイドが検出された。環境中コバルト濃度は  $0.1 \text{ mg/m}^3$  を超えていた(Coates 1971) (ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

タングステンカーバイド研磨に従事する 22 名の労働者について解析を行った。従事年数平均は 11 年 (1～30 年) であった。肺 X 線像に異常は認められず、肺機能も特に大きな変化は認めなかったが、研磨粉じんが限局的な肺機能障害を引き起こしていることが考えられた。研磨機周辺の空気中コバルト濃度は  $> 0.1 \text{ mg コバルト/m}^3$  (15～25 サンプル) および  $> 5.0 \text{ mg タングステン/m}^3$  (10 サンプル) であった(Lichtenstein 1975) (ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

1979 年～1983 年にかけて、スウェーデンのセメントカーバイド工場において様々な調査が行われた。コバルトばく露濃度は職種によっても異なりほとんどが  $0.1 \text{ mg コバルト/m}^3$  よりも低かったが、圧縮、整形、研磨に従事する労働者に最もばく露レベルが高かった。健康障害を以下に要約する：(1)平均ばく露濃度  $0.06 \text{ mg コバルト/m}^3$  の労働者に閉塞性の肺変性が認められた (Alexandersson, 1979-1)、(2) 平均ばく露濃度  $0.06 \text{ mg コバルト/m}^3$  の労働者は肺に刺激性的違和感を訴えた。尿中および血中コバルト濃度とコバルトの平均ばく露濃度に正の相関を認めた (Alexandersson, 1979-2)、(3) コバルトばく露 ( $0.06 \text{ mg コバルト/m}^3$ ) を回避しても、4 週間は肺機能の損傷が持続した (Alexandersson, 1979-3)、(4) 湿式研削に携わる労働者 (コバルトばく露濃度  $0.06 \text{ mg コバルト/m}^3$ ) に心電図の異常が認められたが、労働ばく露とは無関係と考えられ、その後の調査で 4 週間仕事から離れると心電図異常は認められなくなった (Alexandersson, 1980&1983) (ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

セメントカーバイド製造に従事し肺疾患を認めた労働者 2 名の肺組織中コバルト濃度を対照者と比較検討した。対照者のコバルト濃度が  $0.0052 \text{ } \mu\text{g/g}$  であったのに対し、2 名の労働者のコバ

ルト濃度は 0.14 および 1.01  $\mu\text{g/g}$  であり 27~194 倍高濃度であった。最もコバルト濃度の高い部位は縦隔リンパ節であり、対照者 0.002  $\mu\text{g/g}$  に対し 3.28  $\mu\text{g/g}$  (1,640 倍) であった (Hillerdal 1983) (ACGIH) <sup>4-1</sup>。

米国のセメントカーバイト製造工場で働く 41 名の労働者に呼吸困難 (41 名中 34 名)、X 線像異常 (41 名中 13 名)、肺機能異常 (41 名中 23 名) を認めた。肺 X 線像に異常が認められた労働者の約半数がセメントカーバイト製造工場で 10 年以上働いていた。そのうちの 2 名について肺生検を行ったところ、巨細胞性間質性肺炎および線維化を認めた。スウェーデンのセメントカーバイト製造工場におけるばく露データ (Alexandersson, 1979-1) から、著者らは空气中コバルト濃度を 0.06 mg コバルト/ $\text{m}^3$  としている (Fischbein 1992) (ACGIH) <sup>4-1</sup>。

セメントカーバイト製造工場で働いていた 42 名の労働者について調査を行った。この工場は 1982 年に閉鎖されたが、調査は 1983 年から 1985 年にかけて行われた。4 名に対して肺生検を行ったところ、巨細胞性間質性肺炎を認め、また高濃度のタングステンカーバイトが検出された。16 名に肺 X 線像の異常および肺機能異常を認めた。限局的なエアサンプリングが行われており、粉じん室の空气中コバルト濃度は 0.14~0.16 mg コバルト/ $\text{m}^3$  であった (OSHA による測定が 1981 年に行われ、0.05 mg コバルト/ $\text{m}^3$  としているが著者らは信頼性に疑問を持っている) (Auchincloss 1992) (ACGIH) <sup>4-1</sup>。

ベルギー (フランダース地方) のダイヤモンド研磨労働者に発生した 5 例のいわゆる「コバルト肺」が報告されている。フランダースにおけるダイヤモンド研磨は主要産業であり、ダイヤモンド研磨を営む多くの店舗がそれぞれの工場に存在 (10~100 店舗) する。各店舗がそれぞれの研磨機を用い作業しているため作業環境はそれぞれ大きく異なる。ダイヤモンド研磨機は高速回転するダイヤモンド-コバルト研削盤から成り、その研磨表面は純コバルトで固めたダイヤモンド微粒子である。コバルトばく露は高速回転するこのダイヤモンド-コバルト研削盤由来と考えられる。5 名のうち 4 名について肺生検を得て病理検査を行ったところ、上記 Coates (1971) からのセメントカーバイト吸入ばく露例の報告と大まかに一致した (Demedts 1984)。この報告に加え、Lahaye ら (1984) はさらに追加情報を加えた。ダイヤモンド微粒子をコバルトで固めたこの研磨盤は 1970 年から使われ始めたが、ほとんどの場合局所排気が行われていない。空气中粉じんを解析するとコバルト、鉄 (研磨盤のフレーム由来と考えられる)、少量のシリコン、非晶質炭素、そしてダイヤモンド断片が認められた。局所排気を行うことにより、粉じん濃度は 0.1 mg/ $\text{m}^3$  となり、コバルト濃度は最も高くて 45  $\mu\text{g}$  コバルト/ $\text{m}^3$  であった。Lahaye らはセメントカーバイト疾患にコバルトの関与は必然であり、セメントカーバイト疾患ではなく「コバルト肺炎」と称している (ACGIH) <sup>4-1</sup>。

フィンランドのコバルトおよび亜鉛製造工場で働く労働者に喘息や慢性気管支炎症状、呼吸機能不全が生じていることを報告した。このコバルト工場では 240,000 トンの黄鉄鉱石 (0.5% のコバルトを含有) から毎年 1,000~1,200 トンのコバルトを産生し、230~240 人の労働者が働いている。本工場の産業医は、1966 年の操業開始から気管支喘息を訴える労働者が毎年新たに 1~2 人出ることに気付いていた。この工場行う過程はコバルト焼成、コバルト溶液精製、溶出、還元である。コバルト焼成時に発生する総粉じん濃度は 8~19 mg/ $\text{m}^3$  であり、この中には 0.5~1.0% の水溶性コバルトが含まれる。Roto は喘息を認めた 21 人のコバルトばく露労働者および、喘息を発していないランダムに抽出した 55 人の労働者を対象としたケースコントロール研究も行った

ている。その結果、対照群に対してコバルトばく露群の相対リスクは4.1であった。なおコバルトばく露者の数人は二酸化硫黄にもばく露されていたが、硫酸コバルト ( $0.1 \text{ mg/m}^3$ 以下) にばく露した労働者の喘息罹患リスクは約5倍増加したと記している。さらにRotoはコバルトあるいは亜鉛含有エアロゾルが慢性気管支炎や呼吸量減少を引き起こすのか調べる目的で断面調査を行った。その結果、 $0.1 \text{ mg}$  コバルト/ $\text{m}^3$ 以下を含む硫酸コバルト含有エアロゾルに6~8年ばく露されても慢性気管支炎を引き起こすリスクは増加しなかったことから、喫煙以外に慢性気管支炎を引き起こす要因は存在しないと明記している(Roto 1980) (ACGIH) <sup>4)</sup>。

Nemeryはベルギーにあるダイヤモンド研磨工場を対象に、194人のダイヤモンド研磨工および10人のダイヤモンド研磨作業所労働者と、59人のダイヤモンド工場内の作業所で働く労働者(対照者)について、コバルトばく露と呼吸器への影響に関して断面調査を行った。ダイヤモンド研磨工へのコバルトばく露は、コバルトを含む研磨盤から発生する空気中コバルトにより生ずる。空気中のサンプルにはコバルトが検出されたがタングステンは含まれず、わずかに他の金属を認めた。尿試料を集めコバルト濃度を調べたところ、尿中コバルト濃度と空気中コバルト濃度に相関を認め、また3段階のばく露程度に分類された：コントロールレベル(平均濃度  $0.0004 \pm 0.0006 \text{ mg/m}^3$ )、低レベル(平均濃度  $0.0053 \pm 0.0032 \text{ mg/m}^3$ )、および高レベル(平均濃度  $0.0151 \pm 0.0117 \text{ mg/m}^3$ )。高レベルばく露グループでは呼吸症状を訴える例が多い傾向にあり、また眼や鼻、喉に炎症を生じ、咳を伴う労働者が有意に多かった。咳や痰などの症状を示す労働者数は低ばく露レベルグループでも対照グループに比べて上昇していたが、有意差( $P < 0.05$ )は認められなかった。肺機能は努力肺活量(FVC)、一秒量(FEV)、最大中間呼気流量(MMEF)、平均呼気最大流量(PEFR)で評価し、何れも高レベル群では低レベルばく露群および対照群と比較して有意に低下していた。ばく露量に性別での違いは無かったが、女性の方が男性よりも症状を強く訴えることが明らかとなった。なお低レベルばく露群での肺機能の低下は認められなかった。喫煙習慣に関しては全ての群で同様であった。以上の結果から低ばく露群の平均ばく露濃度をNOAEC ( $0.0053 \text{ mg/m}^3$ )として決定した(Nemery 1992) (CICAD) <sup>19)</sup>。

半溶性のコバルト釉薬(コバルト亜鉛シリカ；コバルト濃度として  $0.05 \text{ mg/m}^3$ )に職業ばく露した女性労働者に甲状腺機能障害が認められ、血清中チロキシン濃度の有意な上昇が認められた。なおトリヨードチロニンレベルに変化は認められなかった(Prescott 1992)。これに対し、酸化コバルト、コバルト塩、および金属コバルトにばく露した労働者では血清中チロキシンレベルの変動は認められず、血清中トリヨードチロニンレベルが有意に低下したとの報告がある(Swennen 1993) (CICAD) <sup>19)</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口摂取

1965年にキューベックで発生した心筋症はビールに混ぜた硫酸コバルトが原因である。病院に収容された48人の患者のうち20人が心衰弱で死亡したが、死後の解剖で心筋原繊維サイズの縮小および心筋の細胞質空胞変性が生じていることが確認された。患者全員が同じブランドのビールをかなり大量に飲んだことが判明した。この時代はビールの泡を長持ちさせるために硫酸コバルトを加えるようになっていた。同様の、しかし小規模の疫学調査が米国およびベルギーからも報告されている。心筋症発症におけるコバルトの役割はよく分かっていないが、ビールの過剰摂取自体が心筋症を引き起こす可能性があり、硫酸コバルトが同時に体内に摂取されることにより

ビールを大量に飲む人の健康影響を著しく悪化させたのかもしれない(Bonenfant 1967) (ACGIH) 4)1。

1960年代前半から中盤にかけて、米国、カナダ、ヨーロッパのビール会社が、泡の安定剤としてビールに硫酸コバルトを添加して販売した。このビールを大量に飲んだ消費者が心筋症で死亡した例が複数報告されている。この場合、コバルトばく露が0.04~0.14 mg/kg bw/日(8~30ポイント/日; 4.4~16.5リットル/日)で数年間続いた場合に死亡に結びついたと考えられる。死亡した消費者の18%が急性死亡であり、40~50%が病院に収容され数年のうちに心筋症で死亡した。コバルトが引き起こしたこの心筋症の交絡因子と考えられるものとして、大量にビールを飲むためにタンパク質の少ない食事を取っていたこと、またアルコール自体の心臓への障害である。ビールに含有されるコバルトが引き起こす心筋症とアルコールによる心筋症や脚気は、コバルトで心筋症を突然生じるのを除けば類似している。死亡した患者は肝障害も引き起こしており、肝細胞のネクロシスや血清中ビリルビン値および血清中酵素群の値が上昇していた(Alexander 1972) (CICAD) 19)。

コバルト化合物を経口あるいは非経口摂取することにより骨髄および血球産生成分が活性化され、赤血球増多症を引き起こす。コバルトばく露労働者に赤血球増多症が認められることは幾つか報告があったが、科学的厳密性に乏しいものであった。Stokinger and Wagnerは20 mg/kg bwの塩化コバルトを犬に経口投与することにより赤血球増多症を引き起こすことを報告している。ヒトの赤血球増多症は犬の7分の1の量で生じる。このレベルを超える大量のばく露が無い限り、労働環境における赤血球増多症は生じないと考えられる(Stokinger 1958) (ACGIH) 4)1。

6人の正常ボランティア男性(20~47歳)に塩化コバルト(150 mg/日)を22日間経口摂取したところ赤血球増多症が生じた。赤血球数は初期値より50~119万高く、これは投与前の値に比べて16~20%の増加であった。ヘモグロビン値も投与前に比べて6~11%上昇した(Davis 1958) (CICAD) 19)。

#### オ 生殖・発生毒性.

ヒトにおける催奇形性および遺伝毒性は認められないとの報告がある(Smith 1981)。また出産時に抗貧血剤として塩化コバルトを服用した女性から産まれた新生児に臨床学的な変化は認められなかったと報告されている(Raybin 1961) (NTPtr471) 17)。

#### カ 遺伝毒性

コバルトの経口および経皮ばく露によるヒトの遺伝毒性に関する報告は無いと記載されている(CICAD) 19)。

Oeschら(1999)はヒトにおけるコバルトによる染色体異常誘発を報告している。金属精錬所(職場環境中コバルト濃度 $>4 \text{ g/m}^3$ )で働く労働者78人のうち11人のリンパ球を用いた解析を行ったところ、DNA一本鎖切断の増加およびDNA酸化障害の修復能減少が観察された。一方でde Boeckら(2000)はコバルトばく露労働者(24人; 21.5 gコバルト/g尿中クレアチニン)および超硬合金粉じんばく露労働者(29人; 19.9 gコバルト/g尿中クレアチニン)のリンパ球では小核形成の増加、DNA切断、DNA酸化障害は認められなかったと報告している。なお対照

集団の尿中コバルト濃度は 1.7 g コバルト/g 尿中クレアチニンであった (MAK Value Documentations, 2005)<sup>13)</sup>。

コバルト、クロム、ニッケル、および鉄への職業ばく露が生じた 26 人の男性労働者に、姉妹染色分体交換ランク値の増加 (分散分析による) が認められた (Gennart 1993) (CICAD)<sup>19)</sup>。

コバルト、カドミウム、および鉛への職業ばく露が生じた 78 人の労働者から得た単核血球で DNA 一本鎖切断の誘導が確認された。ばく露濃度はコバルト (空气中濃度範囲、0~10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、カドミウム (空气中濃度範囲、0.05~138  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、そして鉛 (空气中濃度範囲、0~125  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であり、22 人の非ばく露対照者との比較結果である。ノンパラメトリック相関分析の結果、DNA 鎖切断とコバルト ( $P<0.001$ ;  $r=0.401$ ) およびカドミウム ( $P<0.001$ ;  $r=0.371$ ) 間に有意な相関が認められたが、鉛との相関は認められなかった (Hengstler 2003) (CICAD)<sup>19)</sup>。

## キ 発がん性

### 吸入ばく露

Wegner ら (1986) はドイツの Goslar にある金属精錬所においてコバルト化合物にばく露されている 40 人の労働者を対象に 1983-1984 年にフィールドスタディを行った。平均年齢は  $42.7 \pm 9.3$  歳、コバルトにばく露された総平均期間は  $11.3 \pm 8.04$  年であった。作業環境空气中のコバルト平均濃度は  $313.6 \pm 451.4 \text{ g}/\text{m}^3$  であった。対象労働者の血球数、肺機能テストおよび肺の X 線写真像からのスクリーニングではコバルトに特異的な徴候は認められなかった。そこでこの金属精錬所で少なくともコバルトに 10 年以上ばく露された労働者で、死亡した 70 人のうち 67 人の死因を調べた。肺がんで死亡した労働者の死亡時の年齢は  $63.6 \pm 10.03$  歳であり、全体の平均 ( $65.7 \pm 10.23$  歳) より若干低かった。1981 年のドイツ連邦共和国での死亡率 (23%) と比較すると、対象集団のがんによる死亡率は 43.3% (29/67) と顕著に高く、気管支がんが 19.4% (13/67) (うち喫煙者 92.3% (12/13))、胃がんが 9.0% (6/67) (うち喫煙者 83.3% (5/6))、他の悪性腫瘍が 14.9% (10/67) であった。ただしこの調査は学術誌に掲載されておらずシンポジウムの要旨であるため研究デザインに関する情報に欠けており、またニッケルの同時ばく露やヒ素への過去のばく露 (農薬部局でのばく露) が死亡率を上げている可能性を除外できない。(MAK Value Documentations, 2005)<sup>13)</sup>

Hogstedt らはスウェーデンにある 3 カ所の超硬合金工場で働く労働者のうち、1940-1982 年の間に少なくとも 1 年間超硬合金粉じんにはばく露された 3,163 名の男性労働者を対象とし、1951-1982 年の間追跡調査を行った結果を報告している。この調査ではばく露を 4 つのカテゴリーに分けている (カッコ内は空气中コバルト濃度): 超硬合金取扱室に時々立ち入る ( $< 2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、超硬合金取扱室に常時立ち入るが、作業者は超硬合金を扱っていない ( $1-5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、超硬合金物の製造を行っている ( $10-30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、超硬合金物の製造を行う際に粉体状のコバルトにはばく露されている ( $60-11,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )。なお対象労働者はタングステンカーバイドのような、超硬合金製造に使用される多種の他物質にもばく露されていた。その結果、調査期間の間に 80 歳以下で 292 人が死亡したが (SMR, 0.96, 95% CI, 0.85-1.07)、73 人の死因ががんであり (SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.32)、そのうち 17 人に肺がんを認めた (SMR, 1.34; 95% CI, 0.77-2.13)。ばく露強度の高い群と低い群で比較したが SMR は同様であった。一方、潜在期間 (初回ばく露からの時間) に関してはばく露を 20 年以上としたサブコホートでより高く、雇用 10 年以上および初回ばく露

から20年以上経過した群で肺がんによる有意な超過死亡が認められた(7例;SMR, 2.78; 95% CI, 1.11-5.72)。さらにこのコホートでは肺線維症による死亡が4例確認された(この数は全死亡数の1.4%に相当し、全国比0.2%に比べると高い数値であると著者らは言及している)。1970年代の終わりに行われた調査では、スウェーデンの超硬合金製造労働者と一般のスウェーデン人男性の喫煙習慣に違いはなかったことが示されている。[IARC ワーキンググループは、肺がん死亡例数が少ないこと、他の発がん物質ばく露の調整がないこと、肺がんリスクとばく露強度に正の相関がないことを指摘している] (IARC, 2006)<sup>6-1</sup>

Lasfargues らはフランスの超硬合金製造プラントにおけるコホート研究を行っている。雇用後少なくとも1年を経過した男性労働者709人を対象に1956年から1989年まで追跡を行った。1983年に測定された粉じん中コバルト濃度および労働者の尿中コバルト濃度から4つのばく露群に分類した: 無ばく露群(超硬合金粉じんに直接ばく露されていない)、低ばく露群(粉じん中コバルト濃度, < 10 µg/m<sup>3</sup>, 尿中コバルト濃度, 0.01-0.02 µmol/L)、中程度ばく露群(粉じん中コバルト濃度, 15-40 µg/m<sup>3</sup>, 尿中コバルト濃度, 0.01-0.10 µmol/L)、高濃度ばく露群(気中平均コバルト濃度, > 50 µg/m<sup>3</sup>, 尿中コバルト濃度, 0.02-0.28 µmol/L)。対象者709人中634人(89.4%)が生存しており、そのうち295人が追跡調査終了まで雇用されていた。喫煙習慣は対象労働者の81%、また死亡した人の69%にあった。その結果、全体の死亡率は予期値とほぼ一致していたが(75人死亡; SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.31)、肺がんによる死亡率に過剰が認められ(10人死亡; SMR, 2.13; 95% CI, 1.02-3.93)、この過剰は高濃度ばく露区域で働いていた労働者に最も高く認められることを報告している(6人死亡; SMR, 5.03; 95% CI, 1.85-10.95)。(IARC, 2006)<sup>6-1</sup>

このLasfargues らのレポートに続いて、フランスの超硬合金製造工場を対象にコバルトおよびタングステンカーバイドの職業ばく露と肺がん発生率との関連を調べる大規模な死亡率研究の結果が報告された(Moulin ら、1998年)。これは上記Lasfargues ら(1994年)の対象プラントを含む10カ所の工場から7,459人の労働者(男性5,777人、女性1,682人)を対象としたコホートであり、それぞれの工場が開設された時期(1945~1965年)から1991年12月31日まで調査を行っている。雇用最短期間はLasfargues ら(1994年)の対象プラントで1年、他の9工場で3ヵ月であり、死亡率追跡調査は1968年から1991年まで行った。死亡した684人の死因は死亡診断書(633人)およびカルテ(29人)で確認したが、22人(3.2%)については不明であった。フランス全土の死亡率と比較すると、死因を特定しない場合のSMRは0.93(684人; 95% CI, 0.87-1.01)であり、肺がんによる死亡ではSMR 1.30(63人; 95% CI, 1.00-1.66)と増加していた。[コホート内ケースコントロール研究によりほとんど影響はなくなるだろうと考えられるが、追跡調査を行わないことでSMRが過小評価されていく可能性をIARC ワーキンググループは指摘している]。(IARC, 2006)<sup>6-1</sup>

Moulin ら(1998)のコホート内ケースコントロール研究では、61例のケース(肺がん死亡例)および180人のコントロールを対象としている。コホート参加者から1ケースあたり3例のコントロールを抽出した: (a)追跡調査に基づき、ケースが死亡した日に雇用3ヵ月を経過しておりかつその時点で生存していたことが分かっている、(b)同じ性であり出生日が±6ヵ月である。ケースおよびコントロールの職場におけるばく露はジョブエクスポージャーマトリックスを用いて得た(320の就業期間と、0-9の半定量的なばく露スコアを含む)。ばく露は、(i)コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露(超硬合金製造業に特徴的)、(ii)コバルトと他物質との同時ば

く露（他の製造過程で生じる物質）、として判定した。コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露は、職務経歴の任意の期間でコード化した最大強度スコアや、強度 $\geq 2$ でばく露された継続期間、および推定累積ばく露を基に解析した。累積ばく露は非加重スコアまたは頻度-加重スコア（強度 x 継続期間 x 頻度）として表した。累積ばく露スコアはコバルトへのばく露有無を区別した後、対照群におけるばく露分布の四分位値に分割した。各リスクに対するばく露スコアはケースが死亡する10年前までの情報に基づいた。喫煙習慣（習慣無し、以前吸っていた、現在も吸っている）に関する情報は同僚や親類あるいは被験者本人にインタビューして得、解析時には被験者を喫煙習慣の有無(never versus ever)により分けた（喫煙習慣に関する情報は全被験者の80%に適用できた）。ジョブエクスポージャーマトリックスに挙げられている発がん物質や社会経済的レベルおよび喫煙などの交絡因子の影響はマルチロジスティックモデルを利用して評価した。その結果、コバルトおよびタングステンカーバイド同時ばく露作業員のオッズ比はばく露レベル2-9とレベル0-1を対比して1.93 (95% CI, 1.03-3.62)であった。このオッズ比はばく露継続期間および非加重累積量で増加したが、ばく露レベルまたは頻度-加重累積量でははっきりしなかった。焼結過程前のコバルト-タングステンカーバイドばく露ではリスクが増加し（オッズ比1.69 ; 95% CI, 0.88-3.27）、頻度-加重累積ばく露で有意に上昇した( $p=0.03$ )。一方焼結後のコバルト-タングステンカーバイドばく露のオッズ比は低く（オッズ比1.26 ; 95% CI, 0.66-2.40）、累積ばく露でも有意差は認められなかった。既知もしくは可能性のある発がん物質へのばく露を補正したが結果は変わらなかった。喫煙による影響（全体の80%に喫煙習慣あり）を補正するとオッズ比は2.29 (95% CI, 1.08-4.88)に対して2.6 (95% CI, 1.16-5.82)と若干上昇した。(IARC, 2006)<sup>6)1</sup>

Wildら(2000)は上述のMoulinら(1998)のコホートの中で最も大きいプラントを対象に、同様のジョブエクスポージャーマトリックスを用いてより詳細な職務経歴を作成し、1968年から1992年まで追跡調査を行った。対象2,860人のうち死因を特定しない場合（性別も分けていない）のSMRは1.02 (399人 ; 95% CI, 0.92-1.13)であり、肺がんによる死亡は男性で増加した(46人 ; SMR, 1.70, 95% CI, 1.24-2.26)。ばく露強度 $\geq 2$ で超硬合金粉じんにはばく露された場合のSMRは上昇し(26人 ; SMR, 2.02, 95% CI, 1.32-2.96)、焼結前の超硬合金製造現場で働く労働者の肺がん死亡はさらに高い値を示した(9人 ; SMR, 2.42, 95% CI, 1.10-4.59)。一方、焼結後のプラントにおける肺がん死亡はSMR 1.28 (5人 ; 95% CI, 0.41-2.98)であった。喫煙および他の職場発がん物質を加味したポアゾン回帰モデルでは、焼結前のコバルトおよびタングステンカーバイドばく露による肺がんリスクはばく露期間に応じて上昇することを示す(10年間で1.43)。しかし焼結後のばく露では上昇が認められない(IARC, 2006)<sup>6)1</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口摂取

ミネラルオイル精油所で働く労働者が、触媒として使用するフタロシアニンコバルトを含む袋を開けた際、誤って多量の(considerable)フタロシアニンコバルトを口中に含んだ。5ヶ月後、口腔内に巨細胞腫の発生を認めた(Schulz 1978) (MAK Value Documentations, 2005)<sup>13)</sup>。

#### 発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関し、US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values

(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris> 2/9/09 確認)<sup>20)</sup>および Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (WHO)で検索を行ったが、コバルトに関する記載は認められなかった (“cobalt”で検索)。また California EPA OEHHA Cancer Potency List (<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> 2/9/09 確認)<sup>21)</sup> および First Priority Substances List Assessment Report (Canada EPA)でも同様に検索を行ったが cobalt の情報は記載されていなかった。

#### 発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対する発がんが疑われる) (Cobalt metal without tungsten carbide, Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts)<sup>6)1)</sup>, Cobalt and cobalt compounds<sup>6)2)</sup>

: 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) (Cobalt metal with tungsten carbide)<sup>6)1)</sup>

ACGIH : A3(ヒトに対する発がんが疑われる)<sup>4)1)</sup>

EU Annex I : Cat.2 ; R-49 (ヒトに対する発がんが疑われる：吸入) (塩化コバルト、硫酸コバルト)<sup>8)</sup>

産業衛生学会 : 第 2 群 B (ヒトに対する発がんが疑われる) (コバルトおよびコバルト化合物)<sup>7)</sup>

DFG MAK : Category 2 (Cobalt and its compounds (inhalable dusts and aerosols))

13)

#### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m<sup>3</sup> (8.2 x 10<sup>-3</sup> ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (1994)<sup>4)1)</sup>

ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001)<sup>4)1)</sup>ではコバルトおよび無機コバルトの TLV-TWA を 0.02 mg/m<sup>3</sup> (8.2 x 10<sup>-3</sup> ppm) と定め、ぜんそくの進行や肺機能変性、心筋への影響を最小限に防ぐことを意図している。この TLV 値は超合金タングステンカーバイド工場におけるコバルトばく露に適用するが、研磨微粒子へのばく露が同時に生じておりこれも肺変性に関わると考えられる。実験動物では種々の経路を通じたコバルトばく露試験で腫瘍形成が認められていることから、発がん性を A3 (動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質) に分類する。しかし ACGIH はヒトにおけるコバルト及びコバルト化合物の発がん性は不確実であることを認識している。経皮吸収性「Skin」や感作性「SEN」見解または TLV-STEL を勧告するための十分なデータは入手できていない。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について :

金属コバルトのラット腹腔内投与による急性毒性は LD<sub>50</sub> で 10-200 mg/kg bw と報告されている。また金属コバルト、金属タングステン、タングステンカーバイドの各 5%溶液を 1 ml (註 : 50 mg) ラット (一群 6 匹) に気管内投与したところ、金属タングステンおよびタングステンカーバイドでは有害性は認められなかったのに対し、金属コバルト投与群は数時間以内に死亡した。剖検結果から、重篤な肺水腫が生じており多数の小出血が認められた。さらにラット、ゴールデンハムスター、

ウサギ、モルモット、マウスに金属コバルト粉じんを6時間/日、4日間吸入ばく露した結果、昏睡、努力性呼吸、死亡、肺全体の浮腫および出血など、全ての動物種において同様の反応が認められたが、金属コバルト粉じんのばく露濃度が不明な報告である。ハムスターに100 mg/m<sup>3</sup>の酸化コバルトを3または6時間/日ばく露した結果、4日以内に死亡した。慢性ばく露では、ミニブタに0.1または1.0 mg/m<sup>3</sup>の金属コバルト粉末を6時間/日、5日/週で3ヶ月間吸入ばく露した結果、全体的な肺コンプライアンスの低下が認められ、心電図では心室収縮強度の減少が観察された。また肺胞中隔が顕著に肥厚しており、コラーゲン、弾性組織、繊維芽細胞の量に起因すると考えられる。これらの肺の変化は0.1 mg 金属コバルト/m<sup>3</sup>で認められた。疫学調査では0.1 mg/m<sup>3</sup>以下の金属コバルトおよび無機コバルト化合物のばく露により喘息や肺の変化が観察された。コバルト・亜鉛製造工場における硫酸コバルトばく露(0.1 mg/m<sup>3</sup>以下)で喘息の発症リスクが5倍であったとの報告がある。スウェーデンの超硬合金工場では0.06 mg/m<sup>3</sup>以下のコバルトばく露により一過性の心筋変化が認められた。これらの報告を踏まえ、コバルトおよび無機コバルトのTLV-TWAを0.02 mg/m<sup>3</sup>(8.2 x 10<sup>-3</sup> ppm)と勧告している。同じ勧告値をカーバイドやダイヤモンドの接合材質としてコバルトを用いる超硬合金タングステンカーバイド工場に適用するが、肺変性に関わると考えられる研磨微粒子へのばく露も同時に生じていると考えられる。

日本産業衛生学会：0.05mg/m<sup>3</sup>(2.05 x 10<sup>-2</sup> ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (1993)<sup>7)</sup>

日本産業衛生学会勧告の要旨：

産業衛生学会提案理由書(1992)ではコバルトおよびコバルト化合物 (Co として ; CAS No. 7440-48-4) の許容濃度を0.05 mg/m<sup>3</sup>と定めている。提案理由として、平均コバルトばく露0.06 mg/m<sup>3</sup>ないしそれ以上で気道の不可逆的な閉塞が認められることからコバルトについての許容濃度を0.05 mg/m<sup>3</sup>(2.05 x 10<sup>-2</sup> ppm)として提案している<sup>8)</sup>

## 引用文献

- 1)-1 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「コバルト」 ICSC 番号:0782 (2004年) IPCS
- 1)-2 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(II)」 ICSC 番号:1551 (2004年) IPCS
- 1)-3 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(III)」 ICSC 番号:0785 (2004年) IPCS
- 1)-4 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「塩化コバルト(II)」 ICSC 番号:0783 (2004年) IPCS
- 1)-5 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「硫酸コバルト」 ICSC 番号:1127 (2001年) IPCS
- 2) 「15308の化学商品」化学工業日報社 (2008年)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)
- 4)-1 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH  
“Cobalt and inorganic compounds”
- 4)-2 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH  
“Cobalt Hydecarbonyl”
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6)-1 IARC Monograph Vol.86 (2006), IARC “Metallic cobalt particles”
- 6)-2 IARC Monograph Vol.52 (1991), IARC “Cobalt and Cobalt Compounds”

- 7) 「許容濃度の勧告 (2006 年度)」産業衛生雑誌 48 巻 p98- 産業衛生学会
- 8) 「許容濃度等の勧告 (2000)」P-84 産業衛生学会 コバルトおよびコバルト化合物許容濃度提案理由書
- 9) EU Annex I <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/> EU/ECB
- 10) NTP : Report on Carcinogen 11<sup>th</sup> “Cobalt sulfate” (2004)
- 11)-1 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt” (2000)
- 11)-2 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt sulfate” (2000)
- 12)-1 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(2+) oxide” (2007)
- 12)-2 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(III) oxide” (2007)
- 12)-3 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(II) chloride” (2007)
- 13) DFG : MAK Value Documentations Vol. 23, DFG (2005)
- 14) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・(独)製品評価技術基盤機構(NITE) : 「有害性評価書」
- 15) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 16) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 17) NTP : NTP TR 471 (1998)
- 18) DFG : MAK Value Documentations Vol. 10, DFG (1989)
- 19) CICAD 69 (2006), “Cobalt and inorganic cobalt compounds”
- 20) <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>
- 21) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>