

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)⁴⁻¹。

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ヵ月~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 mg/m³を超えていた(Coates 1971) (ACGIH)⁴⁻¹。

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 mg コバルト/m³ (15~25 サンプル) および>5.0 mg タングステン/m³ (10 サンプル) であった(Lichtenstein 1975) (ACGIH)⁴⁻¹。

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 mg コバルト/m³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 mg コバルト/m³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 mg コバルト/m³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 mg コバルト/m³)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 mg コバルト/m³)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)⁴⁻¹。

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 µg/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 µg/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 µg/gに対し3.28 µg/g (1,640倍)であった(Hillerdal 1983) (ACGIH)⁴⁻¹。

米国のセメントカーバイド製造工場で働く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ド製造工場で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ド製造工場におけるばく露データ(Alexandersson, 1979-1)から、著者らは空気中コバルト濃度を0.06 mg コバルト/m³としている(Fischbein 1992) (ACGIH)⁴⁻¹。

セメントカーバイド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ドが検出された。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/m³であった (OSHA による測定が 1981 年に行われ、0.05 mg コバルト/m³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) ⁴⁾¹⁾。

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) らのセメントカーバイド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/m³ となり、コバルト濃度は最も高く 45 µg コバルト/m³ であった。Lahaye らはセメントカーバイド疾患にコバルトの関与は必然であり、セメントカーバイド疾患ではなく「コバルト肺炎」と称している (ACGIH) ⁴⁾¹⁾。

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。この工場行く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/m³ 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 mg/m³ 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 mg コバルト/m³ 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) ⁴⁾¹⁾。

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气中コバルトにより生ずる。空气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气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 mg/m^3) として決定した(Nemery 1992) (CICAD) ¹⁹。

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 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) ¹⁹。

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 $0.04 \sim 0.14 \text{ mg/kg bw/日}$ ($8 \sim 30$ パイント/日； $4.4 \sim 16.5$ 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⁾。

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 酸化的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 酸化的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) ¹³⁾。

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) ¹⁹⁾。

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 $\mu\text{g/m}^3$)、カドミウム (空气中濃度範囲、0.05~138 $\mu\text{g/m}^3$)、そして鉛 (空气中濃度範囲、0~125 $\mu\text{g/m}^3$) 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) ¹⁹⁾。

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 ± 9.3 歳、コバルトにばく露された総平均期間は 11.3 ± 8.04 年であった。作業環境空気中のコバルト平均濃度は $313.6 \pm 451.4 \text{ g/m}^3$ 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 ± 10.03 歳であり、全体の平均 (65.7 ± 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)¹³⁾

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 (カッコ内は空気中コバルト濃度) : 超硬合金取扱室に時々立ち入る ($< 2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)、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 ($1\text{-}5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金物の製造を行っている ($10\text{-}30 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)、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 ($60\text{-}11,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)。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)⁶⁾¹⁾

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, $< 10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01\text{-}0.02 \text{ } \mu\text{mol/L}$)、中程度ばく露群 (粉じん中コバルト濃度, $15\text{-}40 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01\text{-}0.10 \text{ } \mu\text{mol/L}$)、高濃度ばく露群 (気中平均コバルト濃度, $> 50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.02\text{-}0.28 \text{ } \mu\text{mol/L}$)。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)⁶⁻¹

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 ヶ月であり、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)⁶⁻¹

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 ヶ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 ヶ月である。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 ≥ 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）⁶⁾¹

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 ≥ 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）⁶⁾¹。

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)¹³⁾。

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)²⁰⁾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)²¹⁾ 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）⁶⁾¹, Cobalt and cobalt compounds ⁶⁾²

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

ACGIH : A3(ヒトに対する発がんが疑われる) ⁴⁾¹

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）⁸⁾

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) 7)

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/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006) 4-1
ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001) 4-1 ではコバルトおよび無機コバルトの TLV-TWA を 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ 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 値は超硬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 LD₅₀ 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/m³ 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/m³ 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/m³ で認められた。疫学調査では 0.1 mg/m³ 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/m³ 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/m³ 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/m³ (8.2 x 10⁻³ 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。

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm), as Co (コバルトヒドロカルボニル) (2001) 4-2

ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001)はコバルトヒドロカルボニル (C_4HCoO_4 , CAS No. 16842-03-8) の TLV-TWA を 0.1 mg/m^3 ($4.1 \times 10^{-2} \text{ ppm}$)と定め、肺のうっ血、浮腫、出血への影響を最小限に防ぐことを意図している。空気中ではヒドロカルボニルコバルトのガス状態から固体微粒子への迅速な分解が生じるため、確実な毒性データは得られていない。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：

ラットの急性吸入ばく露毒性における LC_{50} (30 分) は 165 mg/m^3 (67.7 ppm)とされている。ヒドロカルボニルコバルトの動物実験での臨床像はカルボニルニッケルやペンタカルボニル鉄と同様で、肺浮腫や肺全体の障害（うっ血、出血、肺全体の硬化）が認められる。しかしカルボニルニッケルの 1/2 の毒性である。空気中ではヒドロカルボニルコバルトのガス状態から固体微粒子への迅速な分解が生じるため、確実な毒性データは得られていない。ほとんどの場合、吸入ばく露は無機コバルト化合物に対するものであり、また毒性に関してもヒドロカルボニルではなく無機コバルトのものである。カルボニルコバルトの TLV-TWA はコバルトとして 0.1 mg/m^3 ($4.1 \times 10^{-2} \text{ ppm}$)を提案する。この値により肺浮腫や肺全体の障害などの急性毒性や、長期ばく露による健康影響に対して有意な防御が可能となる。コバルトおよびコバルト化合物のヒトに対する発がん性は不明であるが、ACGIH は“ヒトへの発がん性が疑わしい” A2 に分類するには根拠不十分と判断され、“動物実験では発がんが確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知”である A3 標記となっている。

日本産業衛生学会： 0.05 mg/m^3 ($2.05 \times 10^{-2} \text{ ppm}$), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006)⁷⁾

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^3 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^3 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^3 ($2.05 \times 10^{-2} \text{ ppm}$)として提案している⁸⁾

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 11th “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>