

詳細リスク評価書

No.44 (詳細)

コバルト及びその化合物 (Cobalt and Cobalt compounds)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	14
別添2 有害性評価書	21
別添3 ばく露作業報告集計表	45
別添4 測定分析法	46

2011年7月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

はじめに

コバルト及びその化合物については、平成20年度に塩化コバルト及び硫酸コバルトを対象としてリスク評価を開始したが、その有害性に鑑みて、平成21年度から、金属コバルト及びコバルト化合物全体を対象を広げてリスク評価を行うこととした。

このリスク評価書では、平成20年度から22年度までに実施したリスク評価の結果を取りまとめた。

1 物理化学的性質

(1) 化学物質の基本情報

名称：コバルト及びコバルト化合物(Cobalt and Cobalt compounds)

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

主な物質：

	化学式	分子量	CAS番号
コバルト	Co	58.93 (原子量)	7440-48-4
塩化コバルト	CoCl ₂	129.84	7646-79-9
硫酸コバルト	CoSO ₄	155.00	10124-43-3
酸化コバルト(II)	CoO	74.93	1307-96-6
酸化コバルト(III)	Co ₂ O ₃	165.86	1308-04-9

(2) 物理的・化学的性状

	外 観	密度 (g/cm ³)	沸点 (°C)	融点 (°C)	水への溶解性 (20°C)
コバルト	銀～灰色の粉末	8.9	2870	1493	不 溶
塩化コバルト	淡青色の粉末	3.4	1049	735	53 g/100ml
硫酸コバルト	薄紫～紺色の結 晶	3.7		735 (分解)	36 g/100ml
酸化コバルト(II)	黒～緑色の結晶 又は粉末	5.7～ 6.7		1935	不 溶
酸化コバルト(III)	黒～灰色の結晶 性粉末	5.2		895 (分解)	不 溶

(3) 生産量、用途

コバルト

生産量：1,332 t(2009年)

用途：磁性材料、特殊鋼、超硬工具、触媒

塩化コバルト

生産量：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

硫酸コバルト

生産量：4,000t(2009年)

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

2 有害性評価の結果

(1) 重視すべき物質性状

常温で固体であり、ほとんど気化しないが、粉末の状態では拡散した場合には、ばく露濃度が高くなるおそれがある。高温工程では、有害なヒュームが発生する可能性がある。

また、塩化コバルト及び硫酸コバルトは水に比較的良好に溶解するため、皮膚・粘膜への刺激にも留意が必要である。

(2) 重視すべきばく露ルート（吸入、経口、経皮）

取扱時の粉じんの飛散、高温工程の場合にはヒュームの発生による吸入ばく露が問題となる。また、塩化コバルト及び硫酸コバルトについては、溶液やミストの吸入、経皮ばく露にも留意が必要である。

(3) 重視すべき有害性

① 発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる

IARC（国際がん研究機関）では、金属コバルト（炭化タングステンとの合金を除く）及びコバルト化合物については2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）、コバルトと炭化タングステンとの合金については2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に区分されている。

コバルト及びその化合物については、変異原性及び遺伝子障害性を示す数多くの報告があることから、発がん性には閾値がないと推測される。

② 発がん性以外の有害性

○ 急性毒性：

- 金属コバルト 吸入毒性：LC₅₀ = 10 mg/l (1時間・ラット)
経口毒性：LD₅₀ = 6171～8610 mg/kg bw (ラット)
- 塩化コバルト 経口毒性：LD₅₀ = 80 mg/kg bw (マウス)
LD₅₀ = 42.2～418 mg/kg bw (ラット)
LD₅₀ = 55～80 mg/kg bw (モルモット)
- 硫酸コバルト 経口毒性：LD₅₀ = 123～584 mg/kg bw (マウス)
LD₅₀ = 418～768 mg/kg bw (ラット)

主な影響：腹痛、下痢、吐き気、嘔吐。

○ 皮膚感作性：あり。 アレルギー性接触皮膚炎等。

○ 呼吸器感作性：あり。 気管支喘息等

○ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、発がん性が除く）

吸入によるヒト等の肺への影響：変性、間質性肺炎、X線像異常、肺機能異常等

○ 生殖毒性：あり。（マウス）

(4) 許容濃度等

- ACGIH TLV-TWA：0.02 mg/m³(Coとして)(1994年)
- 日本産業衛生学会：0.05 mg/m³(Coとして)(1992年)

(5) 評価値

- 一次評価値：設定せず
閾値のない発がん性が認められるが、ユニットリスクに関する情報がない。
- 二次評価値：0.02 mg/m³(Coとして)
ACGIHのTLV-TWAを採用した。

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業

有害物ばく露作業報告（年間500 kg以上の製造・取扱いがある事業場に報告を義務づけるもの）においては、平成20年に塩化コバルト及び硫酸コバルトを対象とし、21年には「コバルト及びその化合物」全体を対象とした。

21年には、合計296事業場から885作業について報告があり、対象物質の主な用途は、「他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用」、「触媒又は添加剤としての使用」等、主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入、又は小分けの作業」、「充填又は袋詰め作業」等であった。

これらの報告結果、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）によるばく露レベルの推定等をもとに、ばく露レベルが高いと推定される事業場を選定し、20～22年度にばく露実態調査を行った。

これらの結果、コバルト及びその化合物のばく露の高い作業として、
ア 合金の製造における溶解、切断、研磨等の作業
イ コバルト化合物の製造における袋詰め、サンプリング等の作業
ウ 原料としてコバルト化合物を使用する場合における原料投入等の作業
エ コバルト化合物を含むメッキ液の入ったメッキ槽での作業
が確認された。

(2) ばく露実態調査結果の概要

ばく露実態調査は、上記の方法により選定した23の事業場の特定の作業に従事する96人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、73地点においてスポット測定を、28単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定を実施した。

※ 個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。

個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。その概要は以下のとおり。

① 測定分析法（詳細については別添4を参照）

・サンプリング

個人ばく露測定：37mmφメンブランフィルター（AAWP03700・日本ミリポア（株））（捕集剤にポンプを接続して捕集）

作業環境測定及びスポット測定：47mmφメンブランフィルター（AAWP04700・日本ミリポア（株））（捕集剤にポンプを接続して捕集）

・分析法：黒鉛炉原子吸光法

② 測定結果

対象とする物質及びその用途が多岐にわたること、また、ばく露測定の結果、金属コバルトを取り扱う事業場において特に高いばく露がみられたことから、測定結果の集計に当たっては、「主に金属コバルトの取扱いを行う事業場」と「主にコバルト化合物の製造又は取扱いを行う事業場」に区分して行った。

ア 主に金属コバルトの取扱いを行う事業場

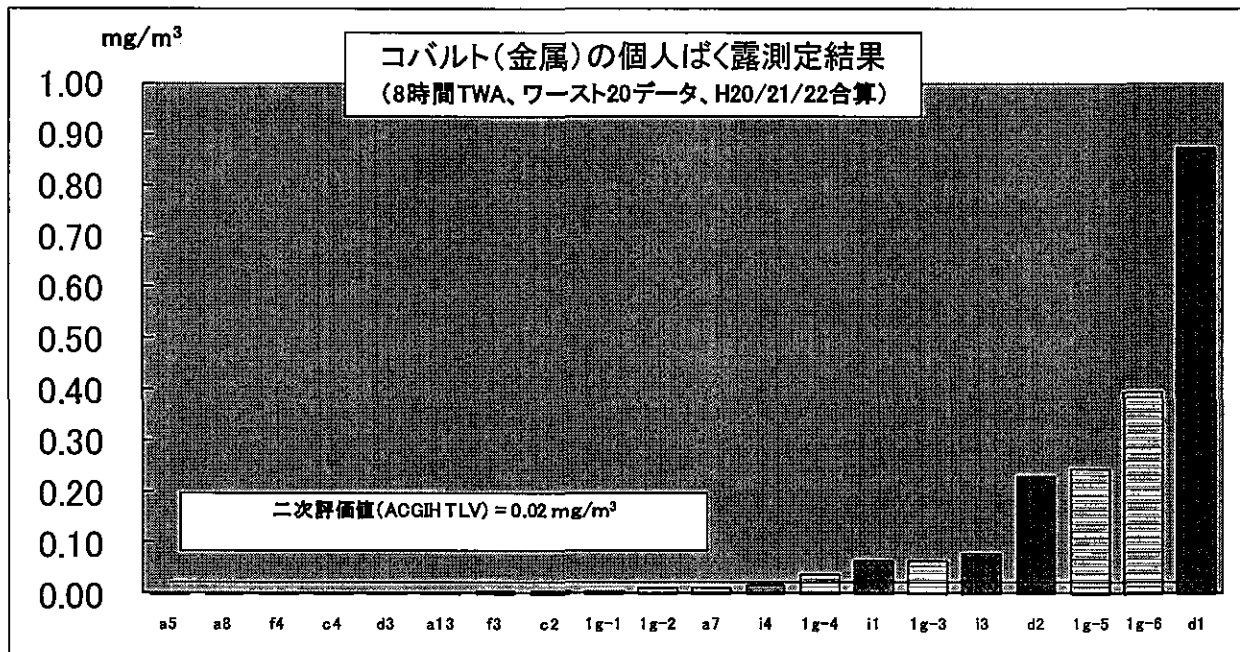
主に金属コバルトの取扱いを行う事業場（事業場数：6、個人ばく露測定対象者数：35）においては、個人ばく露測定結果（8時間TWA）の最大値が、 0.875 mg/m^3 、信頼率90 %で区間推定した上限値（上側5 %）が 0.271 mg/m^3 で、両方とも二次評価値を大きく上回った。

○ばく露最大値の推定

- ・測定データの最大値： 0.875 mg/m^3
- ・全データの区間推定上側限界値： 0.271 mg/m^3
（以上より、ばく露最大値は 0.875 mg/m^3 ）
- （参考）上位10データの区間推定上限限界値 1.362 mg/m^3

金属コバルトの用途に着目すると、コバルトを原料とした合金の製造を行う事業場（3事業場）では、いずれの事業場でも8時間TWAが二次評価値を上回る労働者がみられ、合計で13人の対象労働者のうち8人が二次評価値を上回った。また、これらの事業場では、個人ばく露測定、スポット測定及びA測定の平均値が、いずれも二次評価値を上回った。

一方、その他の調査対象事業場（3事業場）では、コバルトを含有する合金を原料とした他の製品の製造等を行っているが、いずれの事業場においても、個人ばく露測定結果（8時間TWA）は二次評価値を下回った。



ばく露実態調査の結果（1）

（主に金属コバルトの取扱いを行う事業場）

用 途	対象 事業 場数	個人ばく露測定結果 ：mg/m ³				スポット測定結果 ：mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠) ：mg/m ³		
		測定 数	平均 (※1)	8時間 TWAの平均 (※2)	最大値 (※3)	単位 作業 場数	平 均 (※4)	最大 値 (※3)	単位 作業 場数	平 均 (※5)	最大 値 (※3)
コバルトを原料とした合金の製造	3	13	0.044	0.035	0.875	10	0.023	1.25	3	0.152	1.37
合金を原料とした他の製品の製造	2	8	0.001	0.001	0.004	7	0.001	0.004	1	0.000	0.000
そ の 他	1	14	0.000	0.000	0.010	8	0.001	0.002	—	—	—
合 計	6	35	0.003	0.002	0.875	25	0.003	1.25	4	0.034	1.37

集計上の注：定量下限未満の値及び有効桁数が異なる数値についても、当該数値を用いて小数点以下3桁（数値が1以上の場合は3桁）で処理した。

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外においては測定値の最大値を示す。

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値を単位作業ごとに算術平均し、その幾何平均値を示す。

※5：単位作業ごとに幾何平均し、それをさらに幾何平均した数値を示す。

イ 主にコバルト化合物の製造又は取扱いを行う事業場

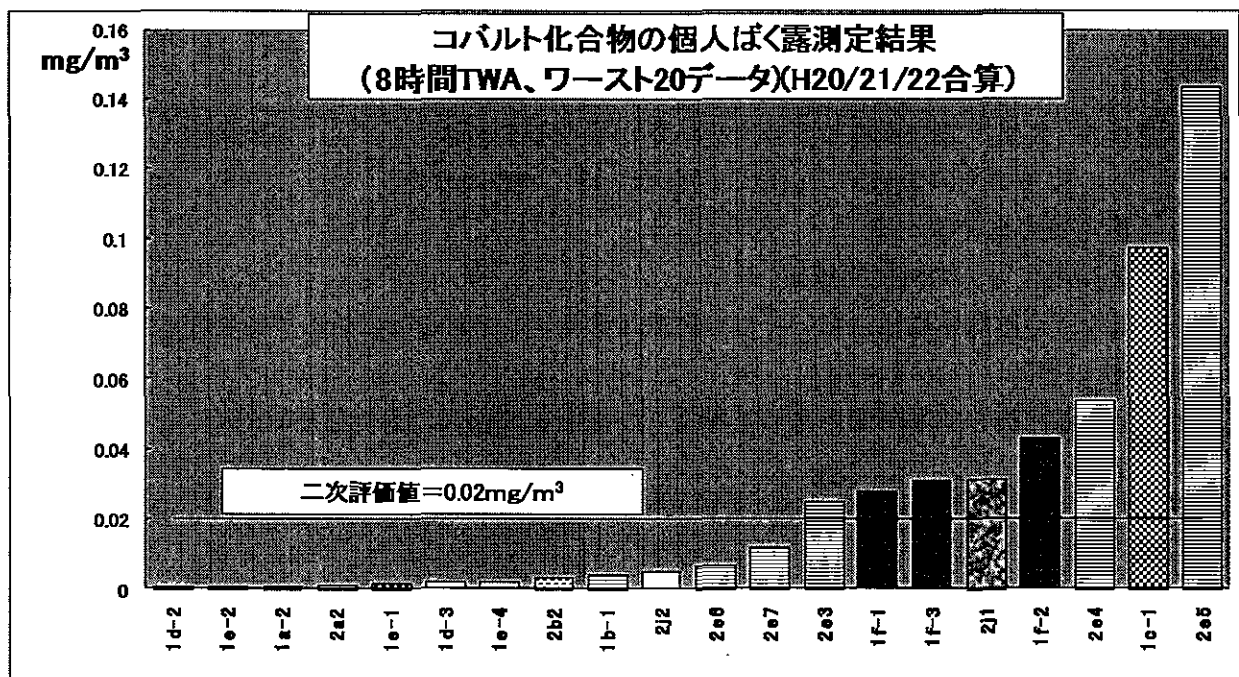
主にコバルト化合物の製造又は取扱いを行う事業場（事業場数：17、個人ばく露測定対象者数：61）においては、個人ばく露測定結果（8時間TWA）の最大値が0.144 mg/m³、信頼率90%で区間推定した上限値（上側5%）が0.034 mg/m³で、前記の主に金属コバルトの取扱いを行う事業場よりもばく露レベルは低いものの、最大値、区間推定値ともに二次評価値を上回った。

○ばく露最大値の推定

- ・測定データの最大値： 0.144 mg/m³
- ・全データの区間推定上側限界値：0.034 mg/m³
（以上より、ばく露最大値は 0.144 mg/m³）
- （参考）上位10データの区間推定上限限界値 0.188 mg/m³

コバルト化合物の用途等に注目すると、コバルト化合物の製造を行う事業場（3事業場）では、対象労働者13人のうち4人、メッキ作業を行う事業場（3事業場）では、対象労働者11人のうち3人、コバルト化合物を原料とした製品の製造を行う事業場（5事業場）では、対象労働者14人のうち1人の個人ばく露測定結果（8時間TWA）が二次評価値を上回った。

一方、コバルト化合物を触媒として使用している事業場（4事業場）及び湿度検知のためにコバルト化合物含有製品を使用している事業場（2事業場）においては、すべての対象労働者において、個人ばく露測定結果（8時間TWA）は二次評価値を下回った。



ばく露実態調査の結果（2）

（主にコバルト化合物の製造又は取扱いを行う事業場）

用途	対象事業場数	個人ばく露測定結果 : mg/m ³				スポット測定結果 : mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠) : mg/m ³		
		測定数	平均 (※1)	8時間TWA の平均 (※2)	最大 値 (※3)	単位 作業 場数	平均 (※4)	最大 値 (※3)	単位 作業 場数	平均 (※5)	最大 値 (※3)
コバルト化合物の製造	3	13	0.0046	0.0034	0.144	21	0.004	1.71	5	0.005	0.598
コバルト化合物を原料とした他の製品の製造	5	14	0.0001	0.0001	0.097	10	0.001	0.042	6	0.001	0.834
メッキ作業	3	11	0.0038	0.0018	0.043	8	0.021	0.177	7	0.002	0.080
触媒としての使用	4	7	0.0001	0.0001	0.004	7	0.002	0.024	2	0.000	0.002
湿度検知のためのコバルト化合物含有製品の使用	2	16	0.0000	0.0000	0.000	2	0.000	0.001	4	0.000	0.000
合計	17	61	0.0003	0.0002	0.144	48	0.003	1.71	24	0.001	0.598

集計上の注：定量下限未満の値及び有効桁数が異なる数値についても、当該数値を用いて小数点以下3桁（個人ばく露測定結果の平均は小数点以下4桁、数値が1以上の場合は3桁）で処理した。

※1～※5は、「ばく露実態調査の結果（1）」の表に同じ。

(3) ばく露実態調査対象作業の詳細

ア 高いばく露のみられた作業

① コバルトを原料とした合金の製造

コバルトを原料とした合金を製造する事業場においては、原料を溶解炉で溶解する作業において、最も高い個人ばく露（8時間TWA：0.875mg/m³）が測定され、原料の鑄込み、合金の切断、研磨、製品の充填等の作業においても高いばく露がみられた。

② コバルト化合物の製造

コバルト化合物の製造を行う事業場においては、コバルト化合物の袋詰め等の作業において、最も高い個人ばく露（8時間TWA：0.144mg/m³）が測定され、袋詰めを行う作業場でのA測定においても0.598mg/m³と非常に高いばく露がみられた。

また、製造過程でのサンプリングや製品の篩い分け等の作業においても高いばく露がみられた。

③ コバルト化合物を原料とした製品の製造

コバルト化合物を原料として製品の製造を行う事業場においては、コバルト化合物を溶解槽に投入する作業（その後の清掃等を含む。）において、最も高い個人ばく露（8時間TWA：0.097mg/m³）が測定された。また、この作業場では、A測定においても0.834mg/m³と非常に高いばく露がみられた。

④ コバルト化合物を使用したメッキ作業

メッキ作業を行う事業場においては、電気メッキの電極を取り扱う作業において、高いばく露（8時間TWAの最大値：0.043mg/m³）がみられた。

イ 高いばく露のみられなかった作業

① 金属コバルトを取り扱う作業

主に金属コバルトを取り扱う事業場のうち、合金の製造以外を行う3つの事業場では、いずれも高いばく露はみられなかった。

3事業場のうち、2つはコバルト合金を原料とした他の製品の製造を行っており、一方の事業場は、機械部品へのコバルト合金の盛金溶接を行っているが、溶接作業自体は自動で行われており、労働者に高いばく露は見られなかった。また、溶接機への合金の補給作業についても、合金の形状が粒状であること、作業時間が短いこと等から高い8時間TWAは測定されなかった。

もう一方の事業場では、コバルト合金を粉砕して他の原料と混ぜ、板状にした後に切断しているが、合金の投入・粉砕は自動で行われ、切断の作業は局所排気装置の囲い式フードの中で行われていたこと等から、高いばく露はみられなかった。

残りの一つの事業場は、コバルトを含有するニッケル鉱石からフェロニッケルの製造を行っているが、コバルトの含有率が低いこと（ニッケル鉱石で0.1 %以下、フェロニッケルで約0.5 %）等から、高いばく露はみられなかった。

② コバルト化合物の触媒としての使用

コバルト化合物を触媒として使用している4事業場においては、いずれも高いばく露はみられなかった。

これらの事業場では、それぞれ、以下の作業を手作業で行っているが、いずれも作業時間が2～21分と短いこと等から、8時間TWAの最大値は0.004 mg/m³と、二次評価値を大きく下回った。

A事業場：微粉状のコバルト化合物を計量して反応槽に投入した後、反応槽中の液をサンプリング

B事業場：粒状のコバルト化合物を紙袋から小分けして投入

C事業場：結晶のコバルト化合物を秤量して温水で溶解し、投入した後に、反応槽中の液をサンプリング

D事業場：結晶のコバルト化合物を袋から投入ホッパーをとおして投入し、ホッパーを掃除

③ 湿度検知のためのコバルト化合物含有製品の使用

このコバルト化合物含有製品は、紙製のカードに塩化コバルトを含浸させて乾燥したものであるが、自社の製品の湿度検知のためにこのカードを使用している2事業場の16人の労働者を対象とした個人ばく露測定においては、8時間TWAの最大値が0.000044 mg/m³と、二次評価値を大きく下回った。

4 リスク評価の結果

(1) ばく露限界値との関係と考察

ア 金属コバルトを取り扱う作業

金属コバルトを取り扱う作業については、合金の製造における作業において、非常に高いばく露があることが明らかになった。

また、合金の製造以外を行う事業場におけるばく露実態調査においては、高いばく露がみられなかったが、これは、作業の自動化、局所排気装置の囲い式フードの中の作業であること、又は、コバルトの含有率が非常に低いことによるものである。合金の製造を行う事業場における高いばく露の状況を勘案すると、合金の製造以外の作業についても、コバルトの粉じんやヒュームの発生する作業場においては、ばく露が高くなる可能性があるものと考えられる。

ただし、ばく露実態調査の結果及び金属コバルトの性状を勘案すると、高いばく露は、金属コバルトの粉じん又はヒュームの飛散により生じており、金属コバルトに物理的な変化を加えずに取り扱う場合にあっては、一般的に高いばく露が生じる可能性は小さいと考えられる。

ばく露実態調査結果と評価値との関係

対象物質	用途等	8時間TWAと評価値との比較 対象労働者数(人)、 かっこ内は構成比(%)			8時間TWA の最大値 (mg/m ³)
		二次評価 値超	二次評価 値以下	全 体	
金属コバルト	コバルトを原料とした合金の製造	8 (62)	5 (38)	13 (100)	0.875
	合金を原料とした他の製品の製造、その他	0 (0)	22 (100)	22 (100)	0.010
コバルト化合物	コバルト化合物の製造	4 (31)	9 (69)	13 (100)	0.144
	コバルト化合物を原料とした他の製品の製造	1 (7)	13 (93)	14 (100)	0.097
	メッキの作業	3 (27)	8 (73)	11 (100)	0.043
	触媒としての使用	0 (0)	7 (100)	7 (100)	0.004
	コバルト化合物を原料とした製品の使用 (湿度検知製品の使用)	0 (0)	16 (100)	16 (100)	0.000

イ コバルト化合物の製造・取扱い

コバルト化合物の製造の作業においては、高いばく露が確認され、また、コバルト化合物を取り扱う作業においても、一部で高いばく露がみられた。

ただし、①コバルト化合物を触媒として使用する作業、②コバルト化合物を原料とした製品（粉状のものを除く）を物理的な変化を加えずに使用する作業については、ばく露実態調査結果及びコバルト化合物の性状を勘案すると、一般的に高いばく露が生じる可能性は小さいと考えられる。

(2) 判定結果

以上のようなことから、コバルト及びその化合物を製造又は取り扱う作業においては、一部の作業を除き、健康障害の防止のための措置が必要であると考えられる。

	措置の 要否	措置を要 する根拠	リスク低減措置の方針
金属コバルトを取り扱う作業 (下記以外)	要	粉じん、 ヒュームの 発散	発散抑制措置、呼吸用保護具の 使用等を考慮
金属コバルトを物理的な変 化を加えずに取り扱う場合	不要	—	
コバルト化合物を製造する作業	要	粉じん、 ミストの 発散	発散抑制措置、呼吸用保護具の 使用等を考慮
コバルト化合物を取り扱う作業 (下記以外)	要	粉じん、 ミストの 発散	発散抑制措置、呼吸用保護具の 使用等を考慮
コバルト化合物を触媒とし て使用する作業	不要	—	
コバルト化合物（粉状のも のを除く）を物理的な変化を 加えずに取り扱う場合	不要	—	

5 結論（まとめ）

リスク評価の結果から、「コバルト及びその化合物」を製造又は取り扱う作業においては、一部を除き、適切な発散抑制措置等の対策を講じる必要があると考えられる。

一方、金属コバルト又はコバルト化合物（粉状のものを除く）を物理的な変化を加えずに取り扱う場合、及びコバルト化合物を触媒として使用する場合においては、一般的には、高いばく露のおそれは小さいと考えられることから、一律的な措置は必要

ないと考えられ、事業者による自主的なリスク管理措置を推進する必要がある。

なお、今回のリスク評価は、空気中への飛散によるばく露が中心となっているが、コバルト及びコバルト化合物は、皮膚感作性があり、また、塩化コバルト、硫酸コバルト等は水溶性であることから、経皮ばく露等にも十分注意が必要であり、この観点からも、事業者による自主的なリスク管理が必要である。

有害性総合評価表

物質名：コバルト及びその化合物

有害性の種類	評価結果					
ア 急性毒性	<u>致死性</u>					
	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	
	<p><u>健康影響</u></p> <p>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/m³、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) 4-1, 19。」</p>					
	イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：報告なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：判断できない</p> <p>根拠：眼に対する刺激性の報告は、ダイヤモンド研磨工場（ベルギー）を対象にしたコバルトばく露と呼吸器への影響に関する断面調査の中で、コバルトばく露グループ（空气中平均濃度 0.0151±0.0117 mg/m³）で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、との報告があるのみである(Nemery 1992) (CICAD) 19)。従って眼に対する重篤な損傷性/刺激性は「判断できない」とした。</p>				
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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）⁶⁾¹。

- ・ 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）¹³⁾。
- ・ 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）¹³⁾。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）¹³⁾。
- ・ 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）¹³⁾。
- ・ 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）¹³⁾。
- ・ 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%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）¹³⁾。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。

ところでコバルトとニッケルには交叉感作性が認められることは注意すべきことである。

- ・ 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）¹³⁾。

また、上記の Enders (1988)および Geier (1988) (MAK23) ¹³⁾の報告にあるように、ニッケルに既に感作している若い女性にコバルトへの感受性が頻度高く認められること、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ことなどヒトでも交叉感作性が確かめられている。

呼吸器感作性：あり

根拠：

- ・ 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

	<p>コバルト化合物で報告され、セメントカーバイト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)^{④-1}。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ タングステンカーバイト製造会社で働く 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(FEV₁)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)¹³⁾ ・ 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 FEV₁ 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/m³ であった(Nemery 1992) (MAK23)¹³⁾。 ・ 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/m³)、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)¹³⁾。
<p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>コバルトの吸入ばく露による肺への影響 (変性、間質性肺炎、X 線像異常、肺機能異常など) はヒトで多く報告されている。また動物実験においてもコバルト (金属コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルト) の吸入ばく露で肺障害、心臓障害、気管支への影響、胸腺への影響、そして喉頭部への影響などが数多く報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1979 年～1983 年にかけて、スウェーデンのセメントカーバイト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の違和感を訴えた。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/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}。 <p>何れも ACGIH からの情報であるが、Auchincloss (1992) の報告では 0.14~0.16 mg コバルト/m³ で OSHA 測定の 0.05 mg コバルト/m³ を疑問視していること、また</p>

Alexandersson (1979)による報告 (0.06 mg コバルト/m³) では用量相関性が記述されていない。そこで以下の CICAD の報告を基に評価レベルを求める。

「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±0.0006 mg/m³)、低レベル (平均濃度 0.0053±0.0032 mg/m³)、および高レベル (平均濃度 0.0151±0.0117 mg/m³)。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(FEV₁)、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/m³)として決定した(Nemery 1992) (CICAD) 19)。」

ヒトで得られた NOAEL = 5.3 x 10⁻³ mg/m³ (コバルトとして) (CICAD) 19)

不確実性係数 UF=1 (種差 1、LOAEL からの変換 1)

NOAEL/UF = 5.3 x 10⁻³ mg/m³

労働時間 8 時間への補正：(元が労働者データであり補正不要。)

評価レベル= 5.3 x 10⁻³ × mg/m³

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)。そこで以下の動物実験結果から評価レベルを計算する。

「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/m³ : これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m³ に相当、6 時間/日、5 日/週、13 週間) したところ、30 mg/m³ 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/m³ 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/m³ ばく露で異常精子の増加、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) 17), 19)。」

マウスで得られた NOAEL = 3.8 x 10⁻¹ mg/m³ (コバルトとして) (NTP, CICAD)

不確実性係数 UF=50 (種差 10、LOAEL からの変換 1、試験期間 5)

NOAEL/UF = 7.6 x 10⁻³ mg/m³

労働時間 8 時間への補正：時間(8/6)、労働日数(5/5)で補正。

評価レベル= 3.8 x 10⁻¹ × 1/50 / (8/6 × 5/5) = 5.7 × 10⁻³ mg/m³

カ 遺伝毒性
(変異原性を
含む)

遺伝毒性：あり

根拠：

- ・ 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)¹⁷⁾。
- ・ 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)¹³⁾。
- ・ 哺乳類細胞を用いた系では硫酸コバルトの遺伝子毒性が認められ、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 11th, 2004)。その他、IARC vol 86 (2006)⁶⁾⁻¹⁾、MAK Value Documentations vol. 23 (2005)¹³⁾に系統立てて整理して報告されている。
- ・ 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)¹⁹⁾。
- ・ 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 mgk コバルト/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)¹³⁾。
- ・ 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)¹⁹⁾。
- ・ 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)¹⁹⁾。
- ・ コバルトの経口および経皮ばく露によるヒトの遺伝子毒性に関する報告は無いと記載されている(CICAD)¹⁹⁾。
- ・ しかし、1999 年に以下の報告がなされている。「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 g/m³)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)」。ただし、この報告では用量相関性が得られない。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$）、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) 19)。
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる。</p> <p>コバルトと炭化タングステン合金については「人に対しておそらく発がん性がある」 根拠：IARC は発がん性を 2B に分類し、コバルトと炭化タングステン合金については 2A に分類している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cobalt and cobalt compounds, Cobalt metal without tungsten carbide, Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts : 「人に対する発がん性が疑われる」 ・ Cobalt metal with tungsten carbide : 「人に対しておそらく発がん性がある」 <p>閾値の有無：閾値なし</p> <p>根拠：コバルトおよびその塩について、エイムス試験陽性であり、また種々の哺乳類細胞や昆虫細胞を用いた系で小核形成、DNA 一本鎖切断、姉妹染色分体交換、遺伝子変異などの変異原性および遺伝子障害性を示す数多くの報告がある。従って閾値がないと考える。</p> <p>閾値なしの場合の評価</p> <p>ユニットリスクに関し、US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values (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 (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。</p> <p>閾値があると仮定した場合の評価（参考）</p> <p>金属コバルト、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現時点では存在しないため(IARC, 2006)、硫酸コバルトの吸入ばく露による発がんデータを参考として評価値を算出する。0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m^3 の硫酸コバルトで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露したところ、肺胞/気管支腫瘍（アデノーマ、カルシノーマ）が B6C3F1 マウスで雌雄共に 3.0 mg/m^3 の投与量で、また F344/N ラットでは肺胞/気管支腫瘍、扁平上皮がん、悪性褐色性細胞腫が雌雄で 1.0 または 3.0 mg/m^3 の投与量で認められた(NTP; TR-471, 1998)。従って NOAEL を 0.3 mg/m^3 とし算定する。</p> <p>動物試験で得られた NOAEL=0.3 mg/m^3 (NTP; TR-471, 1998) 10)</p> <p>不確実性係数 UF=100 (種差 10, 発がんの重要性 10, NOAEL 1)</p> <p>NOAEL/UF = $3 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{m}^3$</p> <p>労働補正：時間 8 時間への補正：時間(8/6)、労働日数(5/5)、45/75 年で補正（6 時間の 5 日/週ばく露のため）。</p>

	<p>評価レベル= $0.3 \times 1/100 / (8/6 \times 5/5) \times 1/(45/75) = 3.7 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ --- 参考値</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH <u>TLV-TWA : 0.02 mg/m^3 ($8.2 \times 10^{-3} \text{ ppm}$), as Co (コバルトおよび無機化合物) (1994) ⁴⁾¹</u> 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。 根拠： 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。 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、ミニプタに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 ($8.2 \times 10^{-3} \text{ ppm}$)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。</p> <p>日本産業衛生学会 <u>0.05mg/m³ ($2.05 \times 10^{-2} \text{ ppm}$), as Co (コバルトおよび無機化合物) (1993) ⁷⁾</u> 根拠： 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/m³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/m³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/m³として提案している ⁸⁾</p>

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 1)

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 1)-1~1)-5

	コバルト 1)-1	酸化コバルト (II) 1)-2	酸化コバルト (III) 1)-3	塩化コバルト 1)-4	硫酸コバルト 1)-5
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 ³	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
オクターブ/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 1)-5

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 2)

コバルト

生産量：2009年 1,332 t 輸出量：2009年 1,205 t

輸入量：2009年 10,260 t(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、伊勢化学工業、田中化学研究所

硫酸コバルト

生産量：2009年 4000 t (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/m³、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)。^{4)1, 19)}

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、LD₅₀ 値は>10 mg/Lとしている(Union Mineiere Bruxelles) (IUCLID 7440)¹¹⁾²⁾。

ラットに水酸化コバルトを30分間吸入ばく露した時のLC₅₀ 値は165 mg/m³であった(Palmes 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)^{4)2, 19)}。

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LD₅₀ 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LD₅₀ 値は>7,000 mg/kg bwとの報告がある(OMG Kokkola Chemicals) (IUCLID 7440)¹¹⁾²⁾。

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)⁴⁾¹⁾。

ラットにおけるコバルト経口投与時のLD₅₀ 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)⁶⁾²⁾。

RTECS に、各種コバルト化合物の経口投与によるLD₅₀ 値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD₅₀ 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LD₅₀ 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LD₅₀ 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)^{12)1, 2, 3)}。

コバルトを経口投与した場合、そのLD₅₀ 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LD₅₀ 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LD₅₀ 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LD₅₀ 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LD₅₀ 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)¹⁹⁾。

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LD₅₀で100-200 mg/kg bwと報告されている(Fredrick 1946) (ACGIH) ⁴⁾¹。ラットにコバルトを腹腔内投与した時のLD₅₀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) ¹¹⁾²。

RTECSに、各種コバルト化合物の腹腔内投与によるLD₅₀値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD₅₀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LD₅₀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LD₅₀値：ラット(100 mg/kg bw；細動脈拡張あるいは静脈拡張) ^{12)1, 2, 3}。

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) ⁴⁾¹。

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LD₅₀値は768 mg/kg bwとの報告がある(IUCLID 10124) ¹¹⁾¹。

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LD₅₀値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD₅₀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LD₅₀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 ^{12)1, 2, 3}。

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5%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) ¹³⁾。

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)¹³⁾。

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)¹⁸⁾。

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)¹³⁾。

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)¹⁹⁾。

呼吸器感受性

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/m³)、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)¹³⁾。

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)⁴⁾¹⁾。

ミニプタに金属コバルト粉末を吸入ばく露 (0.1 または 1.0 mg/m³、6 時間/日、5 日/週で 3 ヶ月間) して亜慢性実験を行った。ミニプ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 α 型 (立方体)、50%が β 型 (六方晶体) であり、粒子サイズは 0.4~3.6 μm 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/m³ で認められた(Kerfoot 1975) (ACGIH)⁴⁾¹⁾。

ハムスターに酸化コバルト (10 mg/m³、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/m³ または 2.0 mg/m³、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)⁶⁾²⁾。

ラットおよびマウスに硫酸コバルトを吸入ばく露 (19 mg/m³ および 1.9 mg/m³、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) 17), 19)。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/m³を5時間、あるいは2.12 mg/m³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) 19)。

ウサギ雄に塩化コバルト(0.5 mg コバルト/m³、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) 17), 19)。

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/m³; これは0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m³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/m³ (0.11 mg コバルト/m³)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は求めていない。F344/Nラットでは1 mg/m³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/m³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/m³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性浸潤物を観察した(Bucher 1990) (NTP, CICAD) 17), 19)。

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 10⁶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 10⁶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(10⁶粒子/立法フィート)から重量比(mg/m³)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) 4)1)。

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) 17)。

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) 19)。

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(Schepers 1955) (ACGIH) 4)1)。

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) 4)1)。

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) 4)1)。

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/m³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) 17)。

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/m³：これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m³に相当、6 時間/日、5 日/週、13 週間）したところ、30 mg/m³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/m³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/m³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) 17), 19)。

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) 13), 17)。

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) 13)。

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) 13)。

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) 17)。

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) 17), 19)。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) 17)。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) 17)。

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) 19)。

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) 19)。

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) 13)。

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) 17)。

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) 13)

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) 13)。

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) 13)。

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 11th, 2004)。その他、IARC vol 86 (2006) ①、MAK Value Documentations vol. 23 (2005) 13) 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) 17)。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) 19)。

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) 19)。

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髓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) 19)。

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、骨髓細胞に異数体、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) 13)。

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) 19)。

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) 6-1 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) 10), 17) で報告されている (IARC モノグラフ 6-1 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/m³ 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/m³ 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/m³ 投与群の雄で、限局性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³ 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/m³

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/m³）の発生率、肺胞／気管支カルシノーマ（雄、3.0 mg/m³）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)^{10), 17)}。

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/m³ 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、肉芽腫性肺炎、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/m³ 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/m³ および 3.0 mg/m³ 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/m³ ばく露群で有意に増加していた。一方、雌では 1.0 mg/m³ および 3.0 mg/m³ 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/m³ ばく露群で 1 匹、3.0 mg/m³ 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/m³ ばく露群および雌の 3.0 mg/m³ 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/m³ ばく露群で対照群よりも有意に増加した(NTP, 1998)^{10), 17)}。

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 Co²⁺ 0.66, Al⁺ 0.7, Cr³⁺ 0.3, O²⁺ 3.66 の組成（実験式）を持ち、CaO, Al(OH)₃, Cr₂O₃ 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)⁶⁾¹⁾。

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)⁴⁾¹⁾。

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)⁶⁾¹⁾。

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ヵ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)⁶⁾¹⁾。

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ヵ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)⁶⁾¹⁾

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)⁶⁾¹⁾。

筋肉内投与

Heath ら(1954, 1956)はラット（10ヵ月齢、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)⁶⁾¹⁾。

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ヵ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)⁶⁾¹⁾。

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、発がん性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)⁴⁾¹⁾。

(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）⁶⁻¹。

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）¹³。

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）¹³。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）¹³。

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）¹³。

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）¹³。

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）¹³。

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)¹⁸⁾。

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)¹⁹⁾。

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)¹⁹⁾。

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、セメントカーバイト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)⁶⁾¹⁾。

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(FEV₁)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)¹³⁾。

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FEV₁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/m³であった(Nemery 1992) (MAK23)¹³⁾。

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)¹⁹⁾。FEV₁レベルの低下と、血中・尿中コバルト濃度および空気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、FEV₁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)¹⁹⁾。

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10⁻⁵~1%濃度(塩化コバルト)であった。これは0.007~0.893 mg/m³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)¹⁹⁾。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

一吸着テスト(RAST)に反応し、コバルト特異的 IgE および IgA が検出された(CICAD)¹⁹⁾。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)^{13), 19)}。

コバルト精製工場働く 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 mg/m³ (0.001~7.7 mg/m³ 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)¹⁹⁾。

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)⁴⁾¹⁾。

タングステンカーバイド製造・研磨工場働く 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 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の違和感を訴えた。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⁾。

セメントカーバイト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⁾。

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/m³としている(Fischbein 1992) (ACGIH) ⁴⁾。

セメントカーバイト製造工場に働いていた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/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⁾。

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削盤は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(研削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て45 µg コバルト/m³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) ⁴⁾。

フィンランドのコバルトおよび亜鉛製造工場に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 ± 0.0006 mg/m³)、低レベル(平均濃度 0.0053 ± 0.0032 mg/m³)、および高レベル(平均濃度 0.0151 ± 0.0117 mg/m³)。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/m³)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/m³)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⁾。

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⁾。

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、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) ¹⁹⁾。

キ 発がん性

吸入ばく露

Wegner ら(1986)はドイツのゴスラー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 ± 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 (農業部局でのばく露) 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)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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、尿中コバルト濃度, 0.01-0.02 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、中程度ばく露群 (粉じん中コバルト濃度, 15-40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、尿中コバルト濃度, 0.01-0.10 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、高濃度ばく露群 (気中平均コバルト濃度, > 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、尿中コバルト濃度, 0.02-0.28 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。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 ヶ所の工場から 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) 同じ性であり誕生日が ± 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 \times 継続期間 \times 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者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)⁶¹

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)⁶¹。

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)¹⁹。

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 compounds⁶⁾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) (1994)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。

日本産業衛生学会：0.05mg/m³（2.05 x 10⁻² ppm），as Co（コバルトおよび無機化合物）（1993）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/m³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/m³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/m³（2.05 x 10⁻² 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) 「15911の化学商品」化学工業日報社(2011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>

コバルト、酸化コバルト、コバルト合金の標準測定分析法

構造式:Co (CAS 7440-48-4) Co ₃ SO ₄ (CAS 1308-06-1) Co-Cr-W-C (CAS -) (1C-29Cr-4.5W-65.5Co)	
許容濃度等: 日本産業衛生学会: 0.05mg/m ³ ACGIH 金属: 0.02mg/m ³	物性等(Coとして) 分子量: Co、Co ₃ O ₄ 、Co-Cr-W-C 比重: Co 8.9 Co ₃ O ₄ 6.1 Co-Cr-W-Ni-C 8.4 沸点: Co 2927 °C Co ₃ O ₄ °C Co-Cr-W-Ni-C °C 融点: Co 1495 °C Co ₃ O ₄ 895 °C Co-Cr-W-Ni-C 1290 °C
別名 -	
サンプリング	分析
サンプラー: 37 mm φ 及び 47mm φ メンブラン フィルター (AAWP03700・04700 日本ミリポア(株)) サンプリング流量: 2.0~10.0L/min サンプリング時間: 2.0L/min 150min(2.5h) 10.0L/min 10min 採気量: 100L 以上 保存性: 溶解後 7 日間程度まで常温で変化ない 事を確認 ブランク: 分析時はブランクフィルターが必要	分析方法: 黒鉛炉原子吸光法 溶解: 金属コバルト、酸化コバルト、: 試料を採取したメン ブランフィルターに塩酸 3 mL・硝酸 1 mL+硝酸 6mL を 加え 140°Cホットプレート上で加熱、冷却後、硝酸 1%溶液で 10ml に定容 Co-Cr-W-C: 試料を採取したメンブランフィルターに 塩酸 3 mL・硝酸 1 mL+硝酸 6mL を加え 140°Cホットプレ ート上で乾固直前まで加熱する。濃塩酸 3ml とフッ化 水素酸 1ml を加えて 140°Cで加熱しながら、過酸化水 素水を滴下して合金を溶解し、乾固直前まで蒸発濃縮 する。この操作を 4 回繰り返した後、濃塩酸 0.3ml を加えて残渣を溶解し塩酸溶液 (2%) で 10ml に定容。
精度	
回収率 Co 97.2%、Co ₃ O ₄ 87.3%、C-Cr-W-Co 88.1 %、 定量下限 (10σ) 0.8 ng/mL(最終試料液濃度) 検出下限 (3σ) 0.2 ng/mL(最終試料液濃度) 定量下限濃度 0.017 μg/m ³ (採気量 480L・最終試料液量 10mL) 0.08 μg/m ³ (採気量 100L・最終試料液量 10mL)	機器: HITACHI Z-5010 HITACHI コバルト中空陰極管 パイロチューブ A 測定条件: 測定波長 240.7nm 試料注入量 20μl 乾燥温度 80-140°C 70 秒 灰化温度 700°C 10 秒 原子化温度 2400°C 5 秒 検量線: 酸溶液(硝酸 1%)で調整 0ng/mL、1.0ng/mL、5.0ng/mL、10.0ng/mL 定量法: 簡易標準添加法
適用	
妨害	