IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.69 Cobalt and Inorganic Cobalt Compounds(2006)

コバルトおよび無機コバルト化合物

世界保健機関 国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2009

目次

序 言
1. 要 約 …… 4
2. 物質の特定および物理的･化学的性質 …… 8
3. 分析方法 …… 9
4. ヒトおよび環境の暴露源 …… 10
5. 環境中の移動・分布・変換 …… 12
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 …… 16
6.1 環境中の濃度
6.2 ヒトの暴露量
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 …… 20
7.1 吸 収
7.2 分 布
7.3 消 失
7.4 ファーマコキネティクスモデル
7.5 生物学的モニタリング
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 …… 26
8.1 単回暴露
8.2 短期暴露
8.3 中期暴露
8.4 長期暴露と発がん性
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント
8.6 生殖毒性
8.6.1 生殖能への影響
8.6.2 発生毒性
8.7 他の毒性
8.8 作用機序
9. ヒトへの影響 …… 36
10. 実験室および自然界の生物への影響 …… 40
10.1 必須性
10.2 水生環境
10.3 陸生環境
11. 影響評価 …… 47
11.1 健康への影響評価
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

11.1.2　耐容摂取量および耐容濃度の設定基準
11.1.3.　リスクの総合判定例
11.1.3.1　サンプル集団の暴露
11.1.3.2　サンプル集団の健康リスク
11.1.4　ヒトの健康リスク評価における不確実性
11.2　環境への影響評価
11.2.1　環境への影響評価における不確実性
12.　IOMC によるこれまでの評価　…… 53

REFERENCES　…… 55

APPENDIX 1—ACRONYMS AND ABBREVIATIONS　…… 102
APPENDIX 2—SOURCE DOCUMENTS　…… 104
APPENDIX 3—CICAD FINAL REVIEW　…… 105
APPENDIX 4—CICAD FINAL REVIEW BOARD　…… 108
APPENDIX 5 — OUTLINE OF THE SPECIES SENSITIVITY DISTRIBUTION METHOD(DUTCH STATISTICAL EXTRAPOLATION METHOD) USED TO DERIVE GUIDANCE VALUES FOR COBALT FOR THE PROTECTION OF AQUATIC SPECIES　…… 110

国際化学物質安全性カード　コバルト(ICSC 0782)
塩化コバルト(II) (ICSC 0783)
硝酸コバルト(II)六水和物(ICSC 0784)
酸化コバルト(III) (ICSC 0785)
コバルトカルボニル(ICSC 0976)
ナフテン酸コバルト(ICSC 1093)
硫酸コバルト(ICSC 1127)
酢酸コバルト(II)四水和物(ICSC 1128)
硫酸コバルト(II)七水和物(ICSC 1396)
硝酸コバルト(II) (ICSC 1397)
硫化コバルト(ICSC 1529)
酸化コバルト(II) (ICSC 1551)

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.69 Cobalt and Inorganic Cobalt Compounds
コバルトおよび無機コバルト化合物

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htmlを参照

1. 要　約

コバルトおよび無機コバルト化合物に関する本 CICAD[1]は、米国の Sciences International, Inc.と英国の Centre for Ecology and Hydrology によって作成され、毒性物質疾病登録局(ATSDR, 2004) (米国)および国際がん研究機関(IARC, 2005)によって作成された総説に基づくものである。いずれの総説にも含まれていない文献に対処するため、2005 年 4 月に数件のオンラインデータベースの包括的文献検索を行った。原資料およびそれらのピアレビューに関する情報を Appendix 2 に提示する。本 CICAD のピアレビューに関する情報を、Appendix 3 に示す。本 CICAD は、2005 年 10 月 31 日～11 月 3 日にインドの Nagpur で開催された最終検討委員会(Final Review Board)で、国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 4 に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS, 2000, 2001a～e, 2004a～f)によって別のピアレビュー過程で作成された、コバルト、酸化コバルト(II)、酸化コバルト(III)、硫化コバルト(II)、塩化コバルト(II)、硫酸コバルト(II)、硫酸コバルト(II)7 水和物、硝酸コバルト(II)、硝酸コバルト(II)6 水和物、酢酸コバルト(II)4 水和物、ナフテン酸コバルト、コバルトカルボニルの国際安全性カードも本 CICAD に提示する。

コバルト(原子番号 27)は、1 種の安定同位体(^{59}Co)と 26 種の既知の放射性同位体を有する、天然に存在する元素である。コバルトには 3 つの原子価状態(0、+2、+3)がある。コバルトは放射性同位体として存在することがあるため、イオン化放射線を放出する可能性がある。本文書は主として安定コバルトに焦点を当てる。放射性コバルト同位体からのイオン化放射線の影響に関する情報は、ATSDR (2004)など他の情報を参考にすると良い。

コバルト(CAS No. 7440-48-4)は、室温では銀灰色の固体である。33 番目に豊富な元素で、大気、地表水、危険物廃棄場からの浸出液、地下水、土壌、底質などさまざまな媒体中で認められている。コバルトや無機コバルト化合物への暴露源には、自然および人為的の両方がある。自然発生源には、風塵、海水のしぶき、火山、森林火災、陸生および海洋生物

[1] 本報告書に用いられる記号および略語は Appendix 1 を参照のこと。

からの排出がある。人為的発生源には、化石燃料の燃焼、下水汚泥、リン酸肥料、コバルト鉱石の採掘および製錬、コバルト合金加工、コバルト化合物を使用または加工する産業などがある。

コバルトおよび無機コバルト化合物は非揮発性で、大気中には粒子状で放出される。燃焼源から人為的に発生するコバルトは、主として酸化物の形態と想定される。鉱石の抽出や精製過程では、硫化物およびヒ化物の形態でも大気中に放出される。

大気中に放出されたコバルトは土壌に堆積し、水中に放出されると粒子に吸着して底質に集積するか、底質に直接吸着する。コバルトの分配係数(例、水から底質)は、pH、酸化還元電位、イオン強度、溶存有機物質濃度などによって異なる。水、底質、土壌中のコバルトのスペシエーションおよび消長に影響を与える要素は、フミン酸などの有機リガンド、陰イオン、pH、酸化還元電位などである。土壌中の移動性は、土壌成分による吸着力と逆比例する。植物はコバルトを土壌から取り込むが、根から他の部位へ大幅に移行することはない。

コバルトの大気中測定濃度は、発生源以外でおよそ 1 ng/m^3 以下、発生源地域では一般に 10 ng/m^3 未満だが、より高い濃度も報告されている。地表水および地下水中のコバルト濃度は低く、自然の残る地域で 1 µg/L を下回り、人口集中地域で 1～10 µg/L である。地表水および地下水における濃度は鉱山および農業地域ではるかに高く、1L あたり数百ミリグラムにもなる可能性がある。海水中の平均コバルト濃度は 1 µg/L 未満と報告されている。飲料水中では通常＜1～2 µg/L、雨水中の平均濃度は 0.3～1.7 µg/L である。地殻には平均 20～25 mg/kg が含有されている。人為的発生源近傍では、土壌中濃度が 1kg あたり数百ミリグラムに達するところもある。

一般住民にとってのもっとも大規模なコバルト暴露源は食品である。食品からの推定摂取量は 5～40 µg/日で、その大部分が無機コバルトである。数種の産業でコバルトへの職業暴露が発生する。タバコには＜0.3～2.3 µg/g 乾重量が含有され、このうちのおよそ 0.5%が主流煙中に認められる。米国における石炭、原油、燃料油、ガソリン中のコバルト濃度は、それぞれ 5 mg/kg、0.001～10 mg/kg、0.03～0.3 mg/kg、＜0.1 mg/kg であった。

コバルト粒子を吸入すると上下気道に沈着し、溶解後にそこに残留するか血中に吸収され、あるいは粘膜繊毛活性や嚥下によって消化管へと機械的に移送される。消化管に入ったコバルトのおよそ 50%が吸収される。鉄欠乏性の人々ではコバルトの吸収量が増加する。水溶性形態のほうが不溶性形態より良く吸収される。コバルトはビタミン B_{12} の構成要素として不可欠であるため、ほとんどの組織で認められる。体内総負荷量は 1.1～1.5 mg、肝臓

では 0.11 mg と推定される。吸入暴露後には、肺に高レベルが認められている。ヒトで摂取後のコバルト分布について解説した研究はないが、動物試験から主として肝臓に残留することが分かる。ヒトのエーロゾル暴露対照研究では、初期の酸化コバルト肺負荷量の 40%が暴露 6 ヵ月後に残留していた。吸入暴露後、尿への排泄は経時的に増加する。粒子の大きさが吸入したコバルトの消失に影響を与えるのは、粒子が大きいと消化管へと機械的に除去されるコバルト量が多くなるからである。便への排泄がヒトの経口暴露後のおもな排出経路である。

ラットにおけるコバルトヒドロカルボニルの吸入 LC_{50} は、30 分暴露で 165 mg/m^3 であった。可溶性コバルト化合物の経口 LC_{50} は、化合物および検査種によって 42.4～317 mg/kg の範囲であると報告されている。不溶性コバルト化合物の四酸化三コバルトは、ラットで LC_{50} が 3672 mg/kg 体重と報告されている。

硫酸コバルトに短期間(16 日間)吸入暴露したラット(暴露濃度 19 mg/m^3)およびマウス(暴露濃度 1.9 mg/m^3)に、気道上皮の壊死および炎症がみられた。ラットでは胸腺の壊死と精巣の萎縮も生じた。塩化コバルトにコバルト濃度 12.4 mg/kg 体重/日で 3 週間経口暴露した雄ラットに、心臓障害が認められた。コバルト化合物に濃度≥0.3 mg/m^3(コバルト濃度≥0.11 mg/m^3)で 3～4 ヵ月間吸入暴露したラット、ウサギ、マウスに、気道の病変が認められた。2～3 ヵ月間コバルト用量 26～30.2 mg/kg 体重/日で硫酸コバルトを混餌投与または塩化コバルトを飲水投与したラットで、心臓重量の増加と心臓の退行性病変が認められた。コバルト用量 8.4 mg/kg 体重/日で硫酸コバルトを 24 週間混餌投与したラットで、心筋の酵素活性レベルの有意な低下がみられた。塩化コバルトにコバルト用量 10～18 mg/kg 体重/日で 4～5 ヵ月間暴露したラットで腎障害がみられた。

酸化コバルトに生涯吸入暴露したハムスターに(肺)気腫が生じた。硫酸コバルトに 105 週間吸入暴露したマウスとラットに、用量依存性に肺腫瘍が発生した。コバルト(コバルト金属粉末)をラットに筋肉注射すると、肉腫などの腫瘍が生じる。

多くのコバルト化合物は、哺乳類と哺乳類および細菌の試験系に遺伝毒性を示す。コバルト(III)化合物は、細菌の試験系で陽性を示す。コバルト(II)化合物は清酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)の遺伝子変換に陽性を示したが、それ以外では遺伝毒性作用をほとんど示さなかった。

コバルトは動物の生殖および発生に影響をもつことがわかっている。塩化コバルトとして 13.3～58.9 mg/kg 体重/日のコバルトに 2～3 ヵ月暴露したラット、ならびに 43.4 mg/kg 体重/日に 13 週間暴露したマウスに、精巣の変性および萎縮が認められた。雄マウスに 46.9

または 93.0 mg/kg 体重/日の塩化コバルトを暴露し、非暴露の雌マウスと交尾させたところ、精巣上体重量、精子数、精巣重量、および交尾成功数で測定した受精能が低減した。発生試験で、妊娠ラットに母体毒性量の塩化コバルト(コバルト 5.4 または 21.8 mg/kg 体重/日)を暴露したところ、新生仔に発育不全と生存数減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。硫酸コバルトとしてコバルト 7.6 mg/kg 体重/日を暴露したウサギで、胎仔吸収数および体重増加が遅延した胎仔数が増加した。

ヒトがコバルトに吸入および経皮暴露すると、感作が生じる可能性がある。さまざまな形態のコバルトに暴露した作業員で、気管支ぜんそくが報告されている。

塩化コバルト 150 mg/日を 22 日間摂取したヒトで赤血球増加症が発生し、ヘモグロビンが増加した。硫酸コバルト含有のビールを大量に摂取したヒトの調査で、心筋症も報告されている。

金属コバルト含有粒子によって引き起こされる間質性肺疾患は、一般に超硬金属肺と呼ばれる職業性肺疾患である。

硬金属産業の死亡率調査から、肺がん死亡率の上昇が示唆される。コバルトはこの産業で結合剤として用いられ、炭化タングステンおよび、炭化チタン・炭化タンタル・炭化ニオブなどの他金属化合物を含む他の化合物への暴露も発生する。

コバルトに暴露したダイヤモンド研磨職人の横断調査を用いて、肺機能低下に基づく吸入耐容濃度が 1×10^{-4} mg/m^3 と算出された。人為的発生源近傍の大気中コバルト濃度は、一般に耐容濃度のおよそ 10 倍である。

淡水緑藻 *Chlorella vulgaris* の生長に基づくコバルトの 96 時間 EC_{50} は 0.6 mg/L、水生維管束植物では 0.1 および 0.2 mg/L と報告された。海洋珪藻 *Ditylum brightwellii* の生長に基づくコバルトの 5 日間 EC_{50} は 0.3 mg/L であった。淡水無脊椎動物では、短期 LC_{50}(24～96 時間)は 1.1～239 mg/L であった。オオミジンコ(*Daphnia magna*)の生殖に関する試験が数件報告され、21 日間 EC_{50} は 0.01 mg/L、28 日間 NOEC は 0.003 mg/L であったが、その後のさまざまな炭酸カルシウム濃度で行われた試験では、21 日間 NOEC が 0.03～0.05 mg/L であった。水生生物に対する NOEC の最低報告値は、7 日間試験のニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)での＜0.003 mg/L であった。もっとも感受性の高い海洋無脊椎動物はロブスターの幼生で、96 時間 LC_{50} が 4.5～22.7 mg/L であった。淡水魚に対する 96 時間 LC_{50} は 1.4～333 mg/L である。生存に基づく 16 日間 NOEC は 0.06 mg/L と報告された。海洋魚に関する試験結果から、少なくとも試験した種はコバルト感受性が比較

的低いと考えられ、96 時間 LC_{50} は 52.5～＞1000 mg/L であった。天然水試験で、鰓への Co^{2+}の結合を妨げる最重要因子は、Ca^{2+}の競合および溶存有機物質の錯体化であった。しかし、コバルトの取込みおよび毒性への Ca^{2+}イオンの影響は、おそらく報告された毒性試験のいずれで用いられた濃度より極めて低い Ca^{2+}濃度で生じる。

ある程度信頼できる指針値が､海洋環境で 20 µg/L(信頼度 50%で海洋種の 99%を保護)、淡水環境で 8 µg/L(信頼度 50%で淡水種の 95%を保護)と算定された。指針値と環境濃度を比較すると、影響はおもな人為的放出源近傍に限られる可能性があると考えられる。淡水中で Ca^{2+}が極めて低い条件下では､魚の鰓結合部位に対しコバルトとの競合が少ないため、コバルト取込み量が多くなるという若干の証拠がある。したがって、水生生物に対する最大のリスクは、人為的発生源近傍で、硬度の非常に低い水域中(Ca^{2+}イオン濃度が極めて低い)と考えられる。

土壌微生物へのコバルトの毒性に関するデータは少ない。土壌における高い濃度を原因とする植物へのコバルト毒性の証拠はほとんどない。特定の金属濃度が高い土壌で生長する植物群ではその金属への耐性が生じるが、コバルトでも同様に耐性が生じることが認められている。コバルト耐性においてこの金属の排除を示す種もある一方、コバルトが豊富な銅採掘跡地で生長し、コバルトを多量に蓄積する種もある。ミミズの成長およびトビムシの生殖に対する有害影響が、300～400 mg/kg 乾重量で報告されている。陸生環境では、鳥および野生哺乳動物へのコバルトの有害影響の可能性はないようであり、コバルト中毒よりも、反芻動物におけるコバルト欠乏の可能性のほうが高いと考えられる。

2. 物質の特定および物理的･化学的性質

コバルト(CAS No. 7440-48-4)は天然に存在し､元素周期表 9 属で第 1 遷移系列の元素(原子番号 27)である。^{59}Co のみが唯一の安定同位体で､26 種の放射性同位体が知られており、そのうち商業上重要なのは ^{57}Co と ^{60}Co のみである。

コバルトは 0、+2、+3 の原子価状態で存在する。強力なオキシダントで、水を酸化して酸素を遊離させるコバルト(III)より､コバルト(II)のほうが安定である。金属コバルト(0)は、六角形および立方体の 2 つの同素形として存在し、室温で安定である。コバルトは相対分子量 58.93 で、室温では銀灰色の固体である。融点は 1493 °C、室温(20 °C)での密度は 8.9 g/cm^3 である。コバルトは希酸に溶け、超微細金属コバルト粉末は水に 1.1 mg/L で溶解する。

Table 1: Physical and chemical properties of selected cobalt compounds.

Species	CAS No.	Relative molecular mass	Molecular formula	Melting point	Solubility
Cobalt	7440-48-4	58.93	Co	1493 °C	Insoluble in water
Cobalt(II) acetate	71-48-7	177.03	$Co(C_2H_4O_2)_2$	No data	Soluble in water, 2.1 g/100 g methanol
Cobalt(II) acetate tetrahydrate	6147-53-1	249.1	$Co(C_2H_4O_2)_2{\cdot}4H_20$	140 °C	Very soluble in water
Cobalt(III) acetate	917-69-1	236.07	$Co(C_2H_4O_2)_3$	Decomposes at 100 °C	Soluble in water, alcohol, acetic acid
Cobalt(II) carbonate	513-79-1	118.94	$CoCO_3$	Decomposes	0.18 g/100 g water
Cobalt carbonyl	10210-68-1	341.9	$Co_2(CO)_8$	51 °C	Insoluble in water; soluble in ether
Cobalt(II) chloride	7646-79-9	129.84	$CoCl_2$	724 °C	450 g/l water, 544 g/l ethanol, 86 g/l acetone
Cobalt(II) hydroxide	21041-93-0	92.95	$Co(OH)_2$	No data	0.0032 g/l water
Cobalt(II) mesoporphyrin	21158-51-0	621.2	$C_{34}H_{34}CoN_4O_4$	No data	No data
Cobalt(II) naphthenate	61789-51-3	407.0	$Co(C_{11}H_{10}O_2)_2$	140 °C	Insoluble in water
Cobalt(II) nitrate	10141-05-6	182.96	$Co(NO_3)_2$	Decomposes at 100–105 °C	Soluble in water (133.8 g/l), ethanol, acetone
Cobalt(II) nitrate hexahydrate	10026-22-9	291.03	$Co(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$	55 °C	133.8 g/100 ml water at 0 °C
Cobalt(II) oxide	1307-96-6	74.93	CoO	1935 °C	Insoluble in water
Cobalt(III) oxide	1308-04-9	165.86	Co_2O_3	Decomposes at 895 °C	Insoluble
Cobalt(II,III) oxide	1308-06-1	250.80	Co_3O_4	$-O_2$ at 900–950 °C	Insoluble
Cobalt(II) sulfate	10124-43-3	154.99	$CoSO_4$	Decomposes at 735 °C	36.2 g/100 ml water at 20 °C
Cobalt(II) sulfate heptahydrate	10026-24-1	281.1	$CoSO_4{\cdot}7H_2O$	96.8 °C	60.4 g/100 ml water at 3 °C
Cobalt sulfide	1317-42-6	91.0	CoS	>1116 °C	Insoluble in water

コバルトおよび数種の無機コバルト化合物の、代表的な物理化学的性質を Table 1 に示す。さらなる詳細は、本文書の最後に転載した国際化学物質安全性カードに記載されている。

3. 分析方法

尿、血液、血清、組織などのヒト生体サンプル中のコバルトは分析できる。尿中のコバルト分析には通常サンプルのキレート化や酸分解を行い、次いでグラファイト炉原子吸光法(GF-AAS)で分析する(Heinrick & Angerer, 1984; Ichikawa et al., 1985; Bouman et al., 1986; Kimberly et al., 1987; Alexandersson, 1988; Sunderman et al., 1989; Templeton, 1996)。検出限界は 0.1～2.4 µg/L である。全血の場合は、GF-AAS 法、酸分解・キレート化・予備濃縮・抽出後の示差パルスカソーディックストリッピングボルタンメトリー法、

もしくは比色定量法で分析する(Heinrick & Angerer, 1984; Afeworki & Chandravanshi, 1987)。GF-AAS 法および示唆パルスカソーディックストリッピングボルタンメトリー法の検出限界はそれぞれ 2 µg/L および 0.8 µg/L で、比色定量法では 150 µg/L である。血清中のコバルト分析にも GF-AAS が用いられ、検出限界は 0.02 µg/L である(Sunderman et al., 1989)。NIOSH メソッド 8005 は誘導結合プラズマ発光分光分析(ICP-AES)を用い、検出限界は血液で 10 µg/L、組織で 0.2 µg/g である(NIOSH, 1994b)。誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)は 1990 年代以降大幅に利用が可能になり、ヒトの血液、血清、尿の多元素分析に用いられる。

環境サンプルは、原子吸光分析、中性子放射化分析、質量分析にて分析する(USEPA, 1982, 1986; Haddad & Zikovsky, 1985; Nojiri et al., 1985; Fishman et al., 1986; Hansson et al., 1988; Nakashima et al., 1988; NIOSH, 1994a)。これらの方法を用いると、大気中の検出限界は 0.17 ～0.5 µg/m^3 である。作業場空気中のコバルトに対する最近の NIOSH メソッドは、セルロースまたは PVC 膜へのサンプル採取、ICP-AES での分析を用い、サンプル 2 m^3 に対し検出限界は 6 ng/m^3 である(NIOSH, 2003)。水中コバルトの検出限界は 0.004 µg/L(湖水に ICP-AES 使用)～0.05 mg/L(フレーム原子吸光分析使用)である。

4. ヒトおよび環境の暴露源

コバルトは地殻重量の 0.0025%を構成し、33 番目に豊富な元素である(Smith & Carson, 1981; Merian, 1985; Abbasi et al., 1989)。コバルトは主要成分金属として存在するのではなく、さまざまな硫化物、ヒ化物、スルホヒ化物、水和物、酸化物など天然に存在する 70 を越える鉱物の構成成分である。もっとも一般的なコバルト鉱石は、ヒ化物の $CoAs_{2\sim3}$(ヒ化コバルト 2～3)(smeltite)、アルセノ硫化物の CoAsS(輝コバルト鉱)、硫化物の Co_3S_4(リンネ鉱)である(IARC, 1991)。確認された世界のコバルト資源はおよそ 1400 万トンである。これらの資源の大半がニッケル含有のラテライト鉱にあり、それ以外はほとんどが、オーストラリア、カナダ、ロシア連邦の苦鉄質および超苦鉄質岩に内包されるニッケル - 銅硫化物鉱床、ならびにコンゴ民主共和国のキンシャサおよびザンビアの銅鉱層に存在する(USGS, 2005)。また、中央太平洋に存在する深海団塊や地殻にもかなりのコバルト資源があり、250～1000 万トン程度(Cobalt Development Institute、年代不明 a)のコバルトを含有すると推定されている。ハワイ諸島近くの浅水域の鉱床(“コバルトリッチクラスト”)は最大 2.5%のコバルトを含有し、コバルトの重要な潜在源と考えられている(Cobalt Development Institute, 2004)。

環境中のコバルト発生源には自然および人為的の両方がある(Barceloux, 1999)。自然発

生源には、侵食(風で運ばれた大陸粉塵)、岩や土壌の風化、海水しぶき、火山、森林火災、植物による抽出、陸生および海洋性生物からの排出などがある。大気中へのコバルト排出量は、世界で年間 5350～6170 トンと推定される(Lantzy & Mackenzie, 1979; Nriagu, 1989)。コバルト化合物は、海水、地表水、わき水、地下水中に自然に存在することがわかっている(Smith & Carson, 1981)。

一般にコバルトは銅やニッケルと結合しており、採掘した鉱石にはコバルト元素が 0.1%しか含まれないことが多い。世界のコバルト生産高の 44%がニッケル鉱からのものである。コバルトは鉱石中の金属から浮遊選鉱(硫化鉱)および比重選鉱(ヒ化鉱)によって抽出される。濃縮には焙焼や酸浸出が必要である(Barceloux, 1999)。また、鉱石から抽出され、高温冶金法、湿式冶金法、電解法の単独または組み合わせによっても濃縮される(Donaldson et al., 1986)。現在、コバルトは 12 ヵ国で採掘され、23 ヵ国で精製されている。2003 年の世界総産出量は 4 万 6900 トンで、おもな産出国(単位トン)は、コンゴ民主共和国(1 万 1000)、ザンビア(9000)、オーストラリア(7000)、カナダ(5200)、ロシア連邦(4800)、キューバ(3400)、ニューカレドニア(1500)、ブラジル(1300)、モロッコ(1300)の 9 ヵ国で、その他の国々は 2400 トンである(USGS, 2005)。2004 年のコバルト精製量はおよそ 4 万 3000 トンで、最大生産国(単位トン)は、フィンランド(8000)、ザンビア(6500)、カナダ・中国・ロシア連邦・ノルウェー(各 4500)、オーストラリア(3900)、ベルギー・モロッコ・ニューカレドニア・コンゴ民主共和国(各 1200)であった(Cobalt Development Institute, 2004)。金属スクラップのリサイクリングも重要なコバルト源である。1998 年には、米国におけるコバルト供給量の 32%がスクラップから得られ、使用した新旧スクラップの比は 50:50 と推定された。リサイクルに利用できる古いスクラップの総コバルト量のうち、推定 68%が米国で消費されるか、またはリサイクル用に輸出される(Shedd, 2004)。2003 年には、2200 トンが米国でリサイクルされた(USGS, 2004)。

2002 年の米国におけるコバルト金属、有機および無機コバルト化合物、コバルトスクラップの消費量はそれぞれ 3870、1270、2800 トンであった(Shedd, 2002)。利用形態(最終用途、単位トン)は、超合金 3700、合金鋼 555、磁性合金など他の合金 1950、超硬合金 617、化学薬品および陶磁器への使用 1950、その他 63 であった(Shedd, 2002)。コバルト金属は鉄、ニッケル、その他の金属と共に合金に用いられ、並外れた磁力をもつ合金アルニコがつくられる。また、コバルト、クロミウム、タングステンからなるステライト合金に使用され、これが高速・強力・高温の切削工具に用いられる(Cobalt Development Institute, 2004)。コバルト金属は、不均一系および均一系触媒として、石油化学およびプラスチック産業において次の 3 つの主要な用途がある：(1)油とガスの水素化精製および脱硫の触媒、これらの触媒は一般に酸化コバルト(Co_3O_4)3～5%、三酸化マンガン(MnO_3)14%、および平衡性の酸化アルミニウム(Al_2O_3)である、(2)テレフタル酸およびテレフタル酸ジメチル

(dimethyl terephthalate)生産用の、酢酸コバルト／マンガン-ナトリウム臭化物の均一系触媒、(3)プラスチックや洗剤製造用のアルコールおよびアルデヒド製造で、オキソ合成におけるコバルト触媒として、還元したばかりのコバルト金属、カルボニル、またはコバルト塩(*in situ* でカルボニルに変換)を使用する(Cobalt Development Institute, 年代不明 b; USGS, 2005)。

環境中コバルトのおもな人為的発生源は、コバルト含有鉱石の採掘および加工(製錬)、土壌へのコバルト含有汚泥やリン酸肥料の使用、コバルト含有廃棄物の廃棄、および化石燃料の燃焼や金属の製錬と精製などの作業による大気降下などである(Smith & Carson, 1981)。コバルト含有下水汚泥、リン酸肥料、コバルト合金加工、およびコバルト化合物を使用または加工する産業は、大気中へ年間推定 4000 トンのコバルトを排出する(Lantzy & Mackenzie, 1979)。米国では、採掘や鉱物加工によって、石炭生産における 480 トンを含む年間 2000 トン以上のコバルトが放出され、コバルトの化学加工および粉末加工時に失われる量は年間 50～80 トン、合金加工および部品や製品の製造時に失われる量はそれぞれ年間 360 トンおよび 120 トンと推定された(Donaldson, 1986; Donaldson et al., 1986; Shedd, 1993)。有害化学物質放出目録(Toxics Release Inventory)によると、2000 年における米国の産業排出源による環境への総放出量はおよそ 228400 kg で、大気中放出量 16150 kg、水中放出量 1633 kg、陸地への放出量 210600 kg であった。加えて、廃棄物に含まれて運び出された総コバルト量は 2967000 kg であった(USEPA, 2002)。

5. 環境中の移動・分布・変換

コバルトおよび無機コバルト化合物は非揮発性である。したがって、大気中には粒子の形態で放出される。大気中の移動は粒子の大きさと密度、および気象条件に左右される。直径＞2 µm の粗い粒子は排出地点から 10 km 以内に沈降し、小型の粒子はより長距離を移動する。大気中コバルトの質量中央径は、ある調査では 2.6 µm であった(Milford & Davidson, 1985)。大気中での変換に関するデータは限られている。燃焼過程で放出された大気中コバルトは、おもに酸化物と考えられる(Schroeder et al., 1987)。鉱物抽出過程でも，ヒ化物および硫化物形態で大気中に放出される。これらの形態が大気中で変換するかどうかは不明である。酸化物が硫酸塩などのより可溶性の種に変換されると、雨で大気からウォッシュアウトされると考えられる。

コバルトが最終的に集積するのは土壌および底質である。水中に放出されると、粒子に吸着して底質に定着するか、または底質に直接吸着する。溶存有機物質へのコバルトの錯体形成は、底質への吸着を低減させる可能性がある(Albrecht, 2003)。粒子間のコバルトの

移動が、底質における金属イオンの移動に影響を与えると考えられる(Jackman et al., 2001)。さらに、コバルトは溶解した形態または浮遊底質として、河川や海流によって移動することも考えられる。深海におけるコバルトの濃度プロファイルからは、溶存量は深度が増すにつれ減少し、鉄やマンガンの酸化物、およびアルミノケイ酸塩や針鉄鉱などの結晶性底質に吸着した状態で沈殿することが示唆された。深海では、マンガン団塊が形成されると、酸化マンガン(MnO)との相互作用によってコバルトが除去される(Barceloux, 1999)。汚染水の有機汚染物質濃度が高くなると、可溶性有機コバルト錯体の濃度が上昇する(Nriagu & Coker, 1980; Glooschenko et al., 1981; Smith & Carson, 1981; Knauer et al., 1982; Brügmann, 1988; Finney & Huh, 1989; Windom et al., 1989; Shine et al., 1995; Szefer et al., 1996; Bargagli, 2000)。腐敗物質／フミン酸は水生環境に天然に存在し、コバルトと強力に結合する(Burba et al., 1994)。時が経つとこれらの錯体はより強力な錯体に変換され、コバルトは容易に解離しない(Zhang et al., 1990)。

水中コバルトの分配係数は、pH、酸化還元電位、イオン強度、溶存有機物質濃度によって異なる(Mahara & Kudo, 1981)。たとえば、pH の 5 から 7.5 への上昇に伴い、^{60}Co の水から底質への取込みは急激に増加する(Benes et al., 1989a, 1989b)。液相固相比およびイオン強度は、底質への ^{60}Co の取込みに影響を与えなかった。また ^{60}Co は、好気性淡水環境より嫌気性水生環境のほうが高い移動性を示すことが分かっている(Mahara & Kudo, 1981)。たとえば、^{60}Co は、嫌気性海水―底質系では、有酸素淡水―底質系の 250 倍の移動性が認められた。嫌気性状態では、淡水―底質系に加えた ^{60}Co の 30%に移動性がみられたが、好気性状態では 98%が固定したままであった。嫌気性海水系では、移動性の ^{60}Co は、pH 変化に対して安定な低分子量有機物質と結びついた非イオン形態で構成されていた。

水および底質中のコバルトのスペシエーションと消長に影響を与える要素は、フミン酸や EDTA などの有機リガンド、Cl^-、OH^-、CO_3^{2-}、HCO_3^-、SO_4^{2-}などの陰イオンおよび酸化還元電位である。ウェールズの湖におけるコバルト種のモル百分率は、HALTAFALL プログラムと共に用いた安定度定数データに基づくと、遊離 Co^{2+} 76%、$CoCO_3$ 9.8%、$CoHCO_3^+$ 9.6%、フミン酸錯体 4.0%、$CoSO_4$ 0.5%であった(Mantoura et al., 1978)。同様に、Smith と Carson (1981)は、淡水中のコバルト種の濃度順位を遊離 Co^{2+}＞$CoCO_3$＞$CoSO_4$ と報告している。有機廃棄物が高レベルでみられるフランスのローヌ川では、コバルトはほぼ完全に錯体として存在する。フランス、アルルのローヌ川における ^{60}Co の分布は、粒子相 45%、溶存相 30%、コロイド相 25%であった(Eyrolle & Charmasson, 2001)。pH が低下すると、上昇する H^+ 濃度が金属結合部位と競合するため、粒子状物質によるコバルトの吸着も低下する。したがって、溶存コバルトレベルは低い pH で上昇する(ATSDR, 2004)。英国における河川、河口、海洋の表層水の研究で、コバルト炭酸塩錯体(HCO_3^- および CO_3^{2-})が溶存コバルトの 70%を占め、遊離 Co^{2+}は 25%で主要種であった(Tipping et

al., 1998)。水中のアルカリ度が上昇すると遊離 Co^{2+}が減少し、コバルト炭酸塩錯体の比率が上昇する。海水では炭酸塩と遊離コバルト種の比率は類似している。硫酸塩錯体は海水中のコバルトの 20%を占めると推定される(Tipping et al., 1998)。Smith &と Carson (1981)は、海水におけるコバルト種の濃度順位を $CoCl^{+}$＞遊離 Co^{2+}＞$CoCO_3$＞$CoSO_4$ と推定したが、Mantoura ら(1978)は、海水中(35‰)の濃度順位を $CoCO_3$＞遊離 Co^{2+}＞$CoSO_4$＞$CoHCO_3^{+}$＞$CoCl^{+}$＞$CoOH^{+}$と報告した。酸化還元電位もコバルトのスペシエーションに影響する。たとえば、バルト海域の溶存コバルト濃度は、深度が増すと共に数桁上昇することが分かっている。これは、無酸素域で二硫化物イオンや多硫化物イオンとの可溶性錯体が形成されるからである(ATSDR, 2004)。

コバルトの土壌における移動性は、土壌成分による吸着力に反比例する。コバルトは 1～2 時間以内で急速に土壌に吸着する。鉄や酸化マンガンなどの鉱物の酸化物、アルミノケイ酸塩や針鉄鋼などの結晶性物質、および有機物質はコバルトを保持できる。土壌の酸化物は他の物質より多量にコバルトを吸着する。粘土鉱物の吸着量は比較的少ない(McLaren et al., 1986)。土壌酸化物からのコバルトの脱着性は低いが、フミン酸やモンモリロナイトはかなりの量を脱着させる。粘土質土壌への吸着は、土壌と単純なイオン性コバルトまたは加水分解された $CoOH^{+}$などのイオン種との、粘土の陽イオン部位におけるイオン交換による可能性がもっとも高い。鉄やマンガンへの吸着は pH 上昇と共に増大する(Brooks et al., 1998)。pH が上昇すると、不溶性の水酸化物や炭酸塩が生成すると考えられ、これがまたコバルトの移動性を低減させる。逆に、移動性コロイドへの吸着はコバルトの移動性を亢進させると考えられる。一般に、土壌中のコバルトは、鉛、クロミウム(II)、亜鉛、ニッケルなどほかの金属よりも移動性が高いが、カドミウムよりは低い(Mahara & Kudo, 1981; Smith & Carson, 1981; Baes & Sharp, 1983; King, 1988)。さまざまな土壌におけるコバルトの分配係数 K_D は 0.2～3800 L/kg である。日本の 36 ヵ所の農業用土壌では、K_D の平均が 1840 L/kg(最小 130 L/kg、最大 104000 L/kg、中央値 1735 L/kg)であった(Yasuda et al., 1995)。K_D ともっとも高い相関関係を示した土壌の性質は、交換性カルシウム量、pH、水分量、陽イオン交換容量であった。米国の 11 ヵ所の土壌の平均 Freundlich 吸着定数 K_F および吸脱着等温線の指数値 n は、それぞれ 37 L/kg および 0.754 であった(Buchter et al., 1989)。K_F 値は 2.6～363 L/kg で、土壌の pH および陽イオン交換容量と相関していた。別の研究では、米国南東部の 13 ヵ所の土壌の pH は 3.9～6.5、コバルト吸着率は 15%～93%であった(King, 1988)。吸着率変化の 84～95%は、土壌の pH によるものであった。

核施設での汚染除去には EDTA などの有機錯化剤が使用され、これが土壌中のコバルトの移動性を非常に高める(Killey et al., 1984; Toste et al., 1984; McLaren et al., 1986)。コバルトは地方自治体廃棄物および低レベル放射性廃棄物の処理場から浸出することがわかっている(Czyscinski et al., 1982; Cyr et al., 1987; Friedman & Kelmers, 1988)。米国、ネ

バダ州の 2 処理場の土壌では、pH が 7 を超えて固形分濃度が 20 g/L の場合、90%を超えるコバルトが吸着されていた(USDOE, 1996)。pH≦4 またはイオン強度の高い土壌(0.1 mol/L)などの極端な条件下でのみ、コバルトは移動できると考えられる。

土壌および底質中のコバルトのスペシエーションに影響を与える要素には、土壌および底質の性質、キレート剤および錯化剤の濃度、pH、酸化還元電位などがある。溶存コバルトはフルボ酸やフミン酸その他の有機リガンドと錯体を形成するか、またはイオン交換機序によって吸収されると考えられる。しかし、フミン酸およびフルボ酸のコバルト錯体は、銅、鉄、ニッケルの錯体ほど安定していない。連続抽出法を用いて、紅海における 9 ヵ所の底質でコバルトのスペシエーションを調べたところ、交換性コバルト 5.5%、炭酸塩 5%、鉄／マンガン酸化物 24%、有機コバルト 30.4%、硫化物 13%、岩石性コバルト 22%であった(Hanna, 1992)。紅海は常時流入する河川がない点で独特である。平均コバルト濃度は 1934 年の 3 mg/kg から 1984 年には 6 mg/kg に上昇したが、コバルトの分布に変化はなかった。冠水した土壌や深部の低酸素層では、土壌の酸化還元電位の低下が起こると考えられる。土壌 pH の低下もまた沈殿したコバルトの可溶化・脱着・移動性の上昇を引き起こす可能性がある(Smith & Carson, 1981)。

植物は土壌からコバルトを取り込むが、根からその他の部位へ大幅に移行することはない(Smith & Carson, 1981; Mermut et al., 1996)。植物中と土壌中のコバルト濃度の比率として定義された移動係数は、0.01～0.3 である(Mascanzoni, 1989)。高酸性の土壌(pH 3.3)や一部の植物では、より多量のコバルト移動が認められる(Tolle et al., 1983; Kloke et al., 1984; Watabe et al., 1984; Boikat et al., 1985; Francis et al., 1985; Mejstrik & Svacha, 1988; Palko & Yli-Halla, 1988)。

^{60}Co は単細胞藻類によって取り込まれ、濃縮係数(乾重量)は緑藻類の *Scenedesmus obliquus* で 40000、*Selenastrum capricornutum* で 18000 と報告されている(Nucho et al., 1988; Corisco & Carreiro, 1999)。淡水軟体動物の濃縮係数は 100～14000(軟組織で～1～300)である。水や底質中から軟体動物や甲殻類によって取り込まれるコバルトの多くは殻や外骨格に吸着し、食用部位への蓄積は通常非常に少ない(Amiard & Amiard-Triquet, 1979; Smith & Carson, 1981)。オオミジンコを用いた実験室試験でも同様に、外骨格への吸着がおもな汚染過程であった(Adam et al., 2001)。ヒトデ(*Asterias rubens*)を用いた試験で、^{57}Co の蓄積が食物からではなく主として海水からであることがわかった(Warnau et al., 1999)。海洋魚および淡水魚の生物濃縮係数は、それぞれ 100～4000 および＜10～1000 である(Smith & Carson, 1981)。しかし、ほとんどが食用部位ではなく内臓や皮膚に蓄積する(Smith & Carson, 1981)。コイ(*Cyprinus carpio*)では、水と食物の両方から蓄積された ^{60}Co の 75%が水からの蓄積で、水と食物からの蓄積は付加的なものであった(Baudin & Fritsch,

1989)。浄化半減期は、食物による汚染で 53 日、水による汚染で 87 日であった(Bandin & Fritsch, 1989)。食物連鎖によるコバルトの生物濃縮は起こらない(Smith & Carson, 1981)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

大気中のコバルトが粒子状物質に結合するのは、基本的には土壌粒子が風で分散する範囲までである。非汚染地における平均コバルト濃度は、一般に＜1～2 ng/m^3 である(Smith & Carson, 1981; Hamilton, 1994)。1974～1975 年の南極のコバルト濃度は 0.00049 ± 0.00015 ng/m^3 であった(Maenhaut et al., 1979)。外洋環境の平均コバルト濃度は 0.0004～0.08 ng/m^3 であった(Chester et al., 1991)。都市部におけるコバルト濃度の実例としては、1992～1993 年の米国マサチュセッツ州 Nahant(ボストン近郊)での年間平均濃度が 1.7 ng/m^3 (Golomb et al., 1997)、1996 年スペインのセビリヤでは 0.5 ng/m^3(Espinosa et al., 2001)であった。1985～1986 年、ノルウェー南部の平均コバルト濃度は 0.10 ng/m^3 であった(Amundsen et al., 1992)。発生源地域では、10 ng/m^3 を超える可能性がある。平均大気中濃度の最高値は、ウェールズのニッケル精製工場近傍で 48 ng/m^3 と記録されている(Smith & Carson, 1981)。

安定コバルトの地表水および地下水中濃度は低く、自然の残る地域で＜1 µg/L、人口集中地域で 1～10 µg/L である(Smith & Carson, 1981; Hamilton, 1994)。1962～1967 年に、米国の 1577 ヵ所の未浄化地表水の 2.8%でコバルトが検出され、検出限界 1 µg/L、最高濃度 48 µg/L であった(NAS, 1977)。6805 ヵ所の環境地表水観測拠点に関するアメリカ地質調査所のデータで、コバルト濃度の平均値および中央値がそれぞれ 2.9 および 2.0 µg/L と報告された(Eckel & Jacob, 1988)。1993～1998 年にサンプル採取された英国の河川では、溶存コバルトの平均濃度が 0.1～1.1 µg/L と報告された(Neal et al., 1996, 1998, 2000)。鉱業および農業地域では、水中濃度がはるかに高い可能性がある。たとえば、1880 年代から 1982 年まで鉛および銀が採掘されていた、米国アイダホ州の Blackbird Mine 近傍で採取した地表水および地下水サンプルでは、コバルト濃度がそれぞれ＜1～625000 µg/L および不検出～315000 µg/L であった(ATSDR, 1995)。米国アリゾナ州の Mineral Creek(銅鉱山および製錬所近く)での濃度は 4500 µg/L、米国ミズーリ州の Little St. Francis River(コバルトの採掘および粉砕による廃水が流入)では 6500 µg/L であった(Smith & Carson, 1981)。

海水中の平均コバルト濃度は、カリブ海で 0.078 µg/L、インド洋で 0.17～0.39 µg/L と報告された(Hamilton, 1994)。

コバルトが飲料水中で検出されることはまれである。飲料水中の濃度は低く、0.1～5μg/Lである(Barceloux, 1999)。米国の飲料水製品 380 のうち 1 μg/L を超えるコバルトを含有していたのは 0.5%のみで、最大濃度は 29 μg/L であった(NAS, 1977)。カナダの飲料水製品では、濃度の中央値と最高値はそれぞれ＜2.0 μg/L と 6.0 μg/L であった(Meranger et al., 1981)。米国の 35 の各地域で採取した家庭の水道水では、3834 の鷲掴みサンプルの 9.8%でコバルト濃度が 2.6～107 μg/L であった(Greathouse & Craun, 1978)。米国の National Community Water Supply Study では、2500 のサンプル中 62%の濃度が＜1 μg/L であったが、平均および最大濃度はそれぞれ 2.2 および 19 μg/L であった(Smith & Carson, 1981)。

雨水の平均コバルト濃度は 0.3～1.7 μg/L で、マーシャル諸島のエニウェトク環礁(Enewetak Atoll)における 0.002 μg/L～ウェールズの Swansea Valley における 2.9 μg/L の範囲である(Smith & Carson, 1981; Arimoto et al., 1985; Hansson et al., 1988; Dasch & Wolff, 1989; Heaton et al., 1990; Nimmo & Chester, 1993; Helmers & Schrems, 1995; Nimmo & Fones, 1997)。記録された最高濃度はロシア北極圏の Monchegorsk におけるニッケル製錬所近傍での 68.9 μg/L であった(Reimann et al., 1997)。地中海および英国で採取した雨のデータによれば、33～44%のコバルトが安定有機錯体として認められた(Nimmo & Chester, 1993; Nimmo & Fones, 1997)。

地殻には平均濃度 20～25 mg/kg のコバルトが含有されている(Smith & Carson, 1981; Merian, 1985; Abbasi et al., 1989)。米国の土壌中コバルト濃度は 1～40 mg/kg で、平均 7.2 mg/kg である(Smith & Carson, 1981)。コバルト濃度が＜0.5～3 mg/kg の土壌に育つ植物は、食餌からの牛やヒツジの必要量を満たすにはコバルトが不十分(＜0.08～0.1 mg/kg)であるため、このような土壌はコバルト欠乏土壌と考えられている。一般に、鉱床、リン鉱石、鉱石精錬施設近傍の土壌、および空港交通・幹線道路交通・他の産業などによって汚染した土壌では、最大 800 mg/kg までの濃度が報告されている(Smith & Carson, 1981; Kloke et al., 1984)。しかし、上述した米国アイダホ州の Blackbird Mine 近傍の土壌では、コバルト濃度が 26.5～7410 mg/kg であった(ATSDR, 1995)。シチリアの 2 つの活火山島の表層土壌のコバルト濃度は 5.1～59.0 mg/kg であった(Bargagli et al., 1991)。カナダ、オンタリオ州 Sudbury の大規模な銅 - ニッケル精錬所周辺の土壌では、工場に近いほどコバルト濃度が高くなり、精錬所から 0.8～1.3 km で 42～154 mg/kg、10 km で 33 mg/kg、19 km で 48 mg/kg、50 km で 19 mg/kg であった(Smith & Carson, 1981)。炭化タングステン器具研磨工場周辺の土壌は 12700 mg/kg という高濃度を示したが、工場から 30 および 160 m 離れた近隣の土壌では、12～18 mg/kg であった (Abraham & Hunt, 1995)。

汚染のない淡水の底質は、通常＜20 mg/kg でコバルトが十分な土壌と同程度のコバルト

を含有している。汚染した湖や河川の底質中濃度は 0.16～133 mg/kg であった(Smith & Carson, 1981)。Knutson ら(1978)は、閉鎖されたニッケル - カドミウムバッテリー工場近く(米国ニューヨーク市のハドソン川)の表層底質で、閉鎖 4 年後に最大濃度 700 mg/kg を報告した。ハドソン川河口では、川底の底質中より浮遊底質中のコバルト濃度のほうが 1 桁高かった(Gibbs, 1994)。これは、より微細な浮遊底質粒子や局所的発生源が原因と考えられる。カナダの Upper St. Lawrence River 河口から採取したコアサンプルのコバルト濃度には深度との関係はみられず、近年に重大な人為的放出がなかったことを示している(Coakley et al., 1993)。

生きている植物のコバルト含有量は、植物種、土壌中のコバルト量、および多くの環境要因によって異なる。陸生植物の平均コバルト濃度は 0.48 µg/g と報告された(Bowen, 1966)。淡水の維管束植物における濃度の中央値は、非汚染環境で 0.32 µg/g 乾重量、汚染環境で 0.37 µg/g 乾重量であった(Outridge & Noller, 1991)。草には通常 0.2～0.35 µg/g が含まれるが、コバルト欠乏地域では 0.02～0.06 µg/g しか含まれていない(Hamilton, 1994)。特定の金属濃度が高い土壌で生長する植物群では、その金属への耐性が生じるが、コバルトでも同様に耐性が生じることが認められている。たとえば、ザイールのコバルトが豊富な土壌で生育するある種の植物はコバルトを高濃度に蓄積し、*Haumaniastrum robertii* には平均濃度 4304 mg/kg 乾重量(1368～10222 mg/kg)が含有されている(Brooks, 1977)。

さまざまな水生動物におけるコバルト濃度が報告されている。オランダの 3 ヵ所の干拓地の湖で採取した魚は、2.5～25 mg/kg 湿重量を含有していた(Badsha & Goldspink, 1988)。米国のニューヨーク市、コネチカット州ニューヘーブン、およびデラウェア湾の沖のゴミ捨て場近くで捕獲した海魚に 10～40 µg/kg、岩カニに 16.0 µg/kg が含有されていた(Greig & Jones, 1976)。コバルトは遠隔地でも検出されており、平均濃度は南極の魚で 0.11～0.14 µg/g 乾重量、端脚類で 1.01 µg/g 乾重量であった(Szefer et al., 1993)。カナダ、ニューファンドランド沖でさまざまな商業漁船が捕獲したクロマグロ(*Thunnus thynnus*)14 匹の組織中コバルト濃度は、0.01 ± 0.004 µg/g と基本的に同じであった(Hellou et al., 1992)。米国ジョージア州の Savannah River 下流とサバンナ国立野生動物保護区(Savannah National Wildlife Refuge)の 11 ヵ所で捕獲した 9 種の魚とシオマネキで広域の汚染レベルを調査したところ、平均コバルト濃度(0.1～2.5 mg/kg 湿重量)は、種と捕獲場所が異なっても統計的に相違はなかった(Winger et al., 1990)。これらの調査から、コバルトは食物連鎖の上位でも生物濃縮が生じないことが示唆される(Smith & Carson, 1981)。

海鳥における 14 元素のレベルと分布の調査で、必須元素であるコバルトの濃度は高度に調節されていると考えられ、体内負荷量の 80%が骨格に認められた。11 種の海鳥の肝臓における平均コバルト濃度は 0.048～0.078 µg/g 乾重量で、調査した元素のうち異なる種にお

ける変動係数がもっとも低かったのはコバルトであった(Kim et al., 1998)。ペンギンなど南極の海鳥の組織中平均コバルトレベルは 0.09～0.11 μg/g であった(Szefer et al., 1993)。米国ニュージャージー州沿岸で採取したアジサシの卵のコバルト幾何平均値は、1971 年で 0.48 mg/kg、1982 年で 0.50 mg/kg であった。他の多くの金属とは異なり、コバルトには 11 年間にわたり濃度の低下がみられなかった(Burger & Gochfeld, 1988)。

米国の石炭、原油、燃料油／重油、ガソリン中のコバルト濃度は、それぞれ 5 mg/kg、0.001～10 mg/kg、0.03～0.3 mg/kg、＜0.1 mg/kg である(Smith & Carson, 1981)。

6.2 ヒトの暴露量

一般住民の最大のコバルト暴露源は食物である。摂取されるコバルトはほとんどが無機コバルトである。ビタミン B_{12} はコバルトを含んでいるが、動物由来の食物に存在しており、コバルト摂取量のほんの一部にすぎない。緑色野菜と新鮮な穀物がもっとも豊富なコバルト源(0.2～0.6 μg/g 乾燥質量)であるが、乳製品、精製した穀物、および砂糖にはごく少量(0.01～0.03 μg/g 乾燥質量)しか含まれていない(IARC, 1991; Cobalt Development Institute, 2003)。日本人の食事では、植物製品が総コバルト量の最大 88%に相当すると推定されている(Yamagata et al., 1963; IARC, 1991)。1994 年の英国のトータルダイエットスタディでは、国民の平均コバルト摂取量が 0.12 mg/日と推定された(MAFF, 1997; EVM, 2002)。米国におけるコバルト摂取量は 5～40 μg/日と推定されており、魚や野菜に比較的高濃度のコバルトが存在する(Barceloux, 1999)。カナダでは、推定 1 日摂取量は 11 μg/日である (Dabeka & McKenzie, 1995)。この 1 日摂取量にもっとも寄与しているのはパン製品／穀物と野菜で、それぞれ 29.8%と 21.9%であった。カナダの小児(1～19 歳)のコバルト摂取量は 7～14 μg/日と推定されている(Dabeka & McKenzie, 1995)。フランスでは推定平均摂取量は 29 μg/日である(Biego et al., 1998)。この摂取量中もっとも多くの割合を占める食材は牛乳と乳製品(32%)、魚／甲殻類(20%)、香辛料／砂糖／油(16%)である。1983～1990 年のスウェーデンの調査では、さまざまな食料品中のコバルト濃度が評価され(Jorhem & Sundström, 1993)、最高濃度は種子(アルファルファの種子で 0.86 μg/g 生重量、亜麻仁で 0.56 μg/g)、牛のレバー(0.043 μg/g)、ミルクチョコレート(0.34 μg/g)でみられたが、魚、果物、葉野菜中の濃度は＜0.01 μg/g 生重量であった。スペインでは、20 銘柄のビールの濃度が 0.16～0.56 μg/L で、中央値 0.39 μg/L であった(Cameán et al., 1998)。淹れたお茶 5 種のコバルト含有量は平均 0.2 μg/g(0.16～0.34 μg/g)、淹れたコーヒー7 種の場合は 0.75 μg/g(0.42–2.0 μg/g)であった(Horwitz & van der Linden, 1974)。

タバコには＜0.3～2.3 μg/g 乾重量のコバルトが含有され、そのうち 0.5%が主流煙にみられる(Munita & Mazzilli, 1986; Ostapczuk et al., 1987; Stebbins et al., 1992; Barceloux,

1999)。

コバルトへの職業暴露は、硬金属製造業、溶接業、研削業など、数種の産業で発生する。職場環境における空気中濃度は、通常 1.0×10^4～1.7×10^6 ng/m^3 である(IARC, 1991; Barceloux, 1999)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸 収

コバルト粒子を吸入すると上下気道に沈着する(Casarett & Doull, 1986)。粒子サイズが沈着パターンを決定する主要因である。大型の粒子(直径＞2 μm)は上気道に沈着する。高速気流がこれらの大型粒子の慣性衝突を促進させる。小型粒子はこの慣性衝突を免れやすく、下気道に沈着し、そこから沈降と拡散が起きる可能性がある。沈着率は粒子サイズおよび暴露した個人の年齢と呼吸パターンによって異なる。ヒトにおける酸化コバルトの沈着率は、吸入量のおよそ 50%(幾何平均直径 0.8 μm の粒子)～およそ 75%(幾何平均直径 1.7 μm の粒子)とさまざまに異なる(Foster et al., 1989)。ハムスターを用いた試験では、酸化コバルト吸入量のおよそ 30%を肺が吸収することが示唆される(Wehner et al., 1977)。

^{57}Co を酸化コバルトの形態で用い、ヒトと実験動物における移動経路が調査された(Bailey et al., 1989)。気道に沈着したコバルト粒子は、溶解もしくは粘膜繊毛活動や嚥下によって消化管へ機械的に移送された後、血中に吸収されると考えられる。消化管に入るコバルトのおよそ 50%が吸収される。大型粒子(＞2 μm)は上気道に沈着しやすく、そこでは移動よりも機械的クリアランスのほうが起こりやすい。下気道に沈着する小型粒子は、通常溶解した状態で留まるか、あるいはマクロファージによって貪食されて移動する。ヒトでの移動と機械的クリアランスの比は、粒子の大きさが 0.8～1.7 μm では 5:1 である(Foster et al., 1989)。

暴露当初の肺負荷量の半分の酸化コバルト(^{57}Co で標識)が、6 ヵ月後にもヒトの気道に留まることが分かった(Bailey et al., 1989)。対照的に、ラットは 6 ヵ月後にほぼ完全なクリアランスを示した。コバルトはヒトの肺の細胞成分に結合するため、ヒトの肺における消失半減期は暴露後経時的に延長する(Sedlet et al., 1958; Foster et al., 1989)。

ヒトの消化管によるコバルトの吸収は投与量の 18%～97%とさまざまで、コバルト化合物のタイプと用量、および個人の栄養状態に左右されることがわかっている(Harp &

Scoular, 1952; Valberg et al., 1969; Sorbie et al., 1971; Smith et al., 1972)。自発的被験者での塩化コバルトの吸収に関する調査では、消化管からの吸収率がコバルト用量＜1 μg～1.2 mg に対し 5%～＞20%であった(Smith et al., 1972)。コバルトの吸収率は鉄不足の被験者では高く、コントロールの 18～44%に対し 31～71%であった(Valberg et al., 1969; Sorbie et al., 1971)。ビタミン B_{12} の吸収は、この分子と胃腸の吸収促進因子との相互作用が関わる、複雑だが特異的な経路によって起きる(Russell-Jones & Alpers, 1999)。

消化管による吸収についてのデータは、動物実験から入手できる。いくつかのラット試験で、可溶性の塩化コバルトは 13～34%が吸収されるが、不溶性の酸化コバルトは 1～3%しか吸収されないことが分かった(Taylor, 1962; Barnaby et al., 1968; Schade et al., 1970; Hollins & McCullough, 1971; Bailey et al., 1989; Collier et al., 1989; Patrick et al., 1989; Kirchgessner et al., 1994; Ayala-Fierro et al., 1999)。粒子サイズは、ヒヒ、モルモット、HMT ラット, F-344 ラット、ハムスター、および CBA/H マウスの胃腸管からの吸収に影響を与えなかった(Bailey et al., 1989)。ラットでは、ヒスチジン、リジン、グリシルグリシン、EDTA、カゼイン、またはグリシンと錯体形成した塩化コバルト(^{58}Co で標識)は、遊離塩化コバルトより吸収されにくい(Taylor, 1962)。塩化コバルトを牛乳と併せて投与すると、消化管による吸収が大幅に増大した(～40%)(Taylor, 1962)。水溶性コバルト化合物は、非水溶性の場合より吸収率が高いことが分かっている(Kinoshita & Fujita, 1972; Inaba et al., 1980; Deka et al., 1981; Firriolo et al., 1999)。ヒトの場合と同様、動物でも鉄の欠乏によりコバルトの吸収は増大するが、コバルトと鉄を同時投与するとコバルトの吸収量は少なくなる(Schade et al., 1970; Reuber et al., 1994)。経口コバルト用量の増加に伴い、吸収率は低下する(Houk et al., 1946; Taylor, 1962; Kirchgessner et al., 1994)。1～60 日齢のラットとモルモットの吸収率は、200 日齢以上の成長した動物の場合の 3～15 倍であった(Naylor & Harrison, 1995)。吸収率には種差はみられなかったが、可溶性コバルト化合物の吸収率は、ラット(13～34%)がウシ(1～2%)やモルモット(4～5%)を上回っている(Taylor, 1962; Barnaby et al., 1968; Schade et al., 1970; Hollins & McCullough, 1971; van Bruwaene et al., 1984; Bailey et al., 1989; Kirchgessner et al., 1994; Naylor & Harrison, 1995; Ayala-Fierro et al., 1999)。

7.2 分 布

コバルトは必須金属でビタミン B_{12} の成分であるため、職業暴露していない被験者でも、筋、肺、リンパ節、心臓、皮膚、骨、毛髪、胃、脳、膵液、腎臓、血漿、膀胱、および肝臓(最高レベル)などほとんどの組織で認められている(Forbes et al., 1954; Yamagata et al., 1962; Yukawa et al., 1980; Teraoka, 1981; Collecchi et al., 1986; Ishihara et al., 1987; Hewitt, 1988; Muramatsu & Parr, 1988)。これらの組織中レベルはすべての経路およびす

べての発生源からの暴露を反映している。ヒトの総体内負荷量は 1.1～1.5 mg、肝臓では 0.11 mg と推定されている(Yamagata et al., 1962; ICRP, 1979)。

空気中のコバルトに職業暴露した作業員は、死亡時の検査で組織のコバルト濃度が高かった。非暴露作業員に比較し、職業暴露した銅精錬所作業員、金属作業員、炭坑作業員では、肺のコバルト濃度が有意に高い(Teraoka, 1981; Hillerdal & Hartung, 1983; Gerhardsson et al., 1984; Hewitt, 1988)。銅精錬所作業員では、コントロールに比較した肝臓や腎臓のコバルトレベルの上昇は認められなかった(Gerhardsson et al., 1984)。しかし、金属作業員では、リンパ節、肝臓、脾臓、腎臓で上昇が認められた(Teraoka, 1981; Hillerdal & Hartung, 1983)。

実験動物におけるコバルトの組織内分布は、ヒトの場合と類似している。吸入暴露後、肺で著しい上昇が認められている(Barnes et al., 1976; Brune et al., 1980; Kreyling et al., 1986; Patrick et al., 1989; Talbot & Morgan, 1989; Collier et al., 1991; Kyono et al., 1992)。組織分析によって、コバルト粒子は気管支壁または終末細気管支近くの間質のマクロファージに局在することが判明した(Brune et al., 1980)。コバルトは肝臓、腎臓、気道、脾臓、骨、心臓でもかなりの量が認められており、もっとも高いのは肝臓と腎臓である(Wehner & Craig, 1972; Kerfoot, 1975; Barnes et al., 1976; Brune et al., 1980; Kreyling et al., 1986)。

ヒトの経口暴露後のコバルトの分布を解説した研究はないが、実験動物試験によって、消化管に吸収されたコバルトは、主として肝臓に残留することが示されている(Simesen, 1939; Greenberg et al., 1943; Ayala-Fierro et al., 1999)。コバルトは、腎臓、心臓、胃、および腸でも認められた(Szakmary et al., 2001)。妊娠ラットでは、コバルトへの暴露によって、胎仔血液と羊水が用量依存性に増加した(Szakmary et al., 2001)。ラットの長期経口暴露では、肝臓、腎臓、筋、脳、および精巣のコバルトレベルが有意に上昇した(Barnaby et al., 1968; Thomas et al., 1976; Bourg et al., 1985)。

自発的被験者 2 人に $^{55}CoCl_2$ および $^{56}CoCl_2$ として静脈内投与したコバルトは、主として肝臓と腎臓に分布することが分かった(Jansen et al., 1996)。ラットに $^{57}CoCl_2$ を静脈注射したところ、暴露 2 時間後にコバルトの蓄積が肝臓(22.8%)、腎臓(10.2%)、および腸(3.16%)で認められた(Gregus & Klaassen, 1986)。ラット心臓内に硝酸コバルトを注射したところ、肝臓に 29%、腎臓に 10%、腸に 4.6%蓄積という類似の所見が得られた(Patrick et al., 1989)。ラット試験で、$^{60}CoCl_2$ の静脈注射の 100 日後に組織内コバルトレベルを測定したところ、最高レベルは脾臓、次に心臓、3 番目に骨で認められた(Thomas et al., 1976)。肝臓と腎臓では初期のコバルト濃度がもっとも高かったが、100 日目には比較的低かった。ラットにコ

バルトメソポルフィリンを筋内注射したところ、暴露 7 日後に最高レベルが肝臓と血液で、次いで腎臓、肺、脾臓、副腎、および心臓で認められた(Feng et al., 1998)。コバルトプロトポルフィリンの皮下注射では、暴露 4 週間後に最高レベルが腎臓、次いで脾臓、肝臓、肺、胸腺、および生殖腺で認められた(Rosenberg, 1993)。

7.3 消 失

ヒトの吸入暴露後の可溶性コバルト粒子の消失に関し、入手できるデータはない。吸入暴露後のコバルト粒子の消失は、3 相のキネティクスに従うとみられる。第 1 相は、気管支部位に沈着した粒子の粘膜毛様体クリアランスで、半減期は 2～44 時間である(Apostoli et al., 1994; Mosconi et al., 1994)。第 2 相は肺に沈着した粒子のマクロファージを介したクリアランスで、半減期は 10～78 日である(Beleznay & Osvay, 1994; Mosconi et al., 1994)。第 3 相は長期の肺クリアランスで、半減期は数年に及ぶ(Newton & Rundo, 1971; Bailey et al., 1989; Beleznay & Osvay, 1994; Mosconi et al., 1994)。ヒトのエーロゾル暴露の対照研究では、酸化コバルト(^{57}Co で標識)の初期肺負荷量の 40%が、暴露 6 ヵ月後に残留していた(Foster et al., 1989)。暴露後の最初の週に、初期肺負荷量の 17%が消失し、そのうち 90%は消化管へと機械的に排出されて便へと排泄された。暴露 6 ヵ月後までに、初期肺負荷量の 33%が尿へ、28%が便へと累積的に排泄された。ピーク吸収率と機械的クリアランス率の比は 5 : 1 である。尿による排泄は、暴露後経時的に増大する。粒子が大きいと消化管へと機械的に除去されるコバルトが増加するため、粒子サイズは消失に影響を与える(Bailey et al., 1989; Foster et al., 1989)。コバルトに職業暴露していない喫煙者の尿中平均濃度(0.6 µg/L、SD 0.6)は、非喫煙者の濃度(0.3 µg/L、SD 0.1)より有意に高かった。喫煙の有無に関わらず、血中コバルト濃度に違いはみられなかった(Alexandersson, 1988)。

コバルトの消失に関する動物データから、コバルト化合物の溶解度が長期のクリアランスに著しい影響を与えることが分かる。たとえば、溶解度がより高い酸化コバルト(II)は、より低い酸化コバルト(II、III)より速く肺から消失する(Barnes et al., 1976; Kreyling, 1984)。可溶性コバルト化合物は、溶解度の低い化合物より速く血中に吸収され、尿や便へと排泄される(Barnes et al., 1976)。尿による排泄率は肺から血中への移行率と相関すると考えられるが、便への排泄率は肺から消化管への機械的クリアランス率に相関するようである(Kreyling et al., 1986, 1989; Andre et al., 1989; Bailey et al., 1989; Collier et al., 1989; Patrick et al., 1989; Talbot & Morgan, 1989)。単回吸入暴露もしくは 3 ヵ月の暴露後、便への高い初期排泄率に続き、尿への排泄がコバルト消失の主要経路である(Palmes et al., 1959; Kerfoot, 1975)。

ヒトの経口暴露後では、便への排泄が主要排出経路である。便への排泄率は、投与した

コバルトの量とタイプ、さらには被験者の栄養状態によって異なる(投与量の 3～99%)ことが分かっている(Harp & Scoular, 1952; Paley et al., 1958; Valberg et al., 1969; Sorbie et al., 1971; Smith et al., 1972)。経口暴露の数日後、尿への排泄量の 10 倍のコバルトが便へと排泄された(Paley et al., 1958)。鉄が欠乏していると、便への排泄量が少なく、吸収量が多くなった(Valberg et al., 1969; Sorbie et al., 1971)。

動物の経口投与後でも、糞便への排泄が主要経路となる。コバルト粒子の溶解度が上昇すると、糞便によるクリアランスが減少することが注目されている。数種の動物に対し酸化コバルト(II、III)(^{57}Co で標識)を経口投与したところ、消化管にはほとんど吸収されず、糞便へと急速に排泄された(＞96%)(Bailey et al., 1989)。酸化コバルト(II、III)の消失に有意な種差はみられなかった(Andre et al., 1989; Bailey et al., 1989; Collier et al., 1989; Patrick et al., 1989; Talbot & Morgan, 1989)。ラットでは、溶解度のより高い塩化コバルト(II)はおもに糞便へ排泄され(投与量の 70～83%)、残りが尿へと排泄された(Barnaby et al., 1968; Hollins & McCullough, 1971; Ayala-Fierro et al., 1999)。泌乳牛では、経口投与された塩化コバルトの 97%が暴露 70 日後までに糞便中に回収され、尿および乳汁中の含有量は投与量のそれぞれ 0.26%および 0.012%であった(van Bruwaene et al., 1984)。ビーグル犬の単回暴露で、不溶性の酸化コバルト(II、III)は糞便へと 90%、尿へと 5%が排泄されたが、溶解度のより高い硝酸コバルトは 70%が糞便へ、25%が尿へと排泄された(Kreyling et al., 1986)。ヒトと同様に、ラットにおける鉄欠乏も糞便への排泄量を減少させるが、鉄と共に投与すると糞便への排泄量が増加した(Schade et al., 1970; Reuber et al., 1994)。

ヒトへの塩化コバルトの静脈注射後、24 時間以内に用量の 30%が、48 時間以内に 56～73%が、2 週間以内に 57%が尿へと排泄された(Kent & McCance, 1941; Paley et al., 1958; Smith et al., 1972)。さまざまな動物種で、硝酸コバルトの静脈注射後、尿への排泄も主要消失経路であることが証明されている(Andre et al., 1989; Bailey et al., 1989; Collier et al., 1989; Patrick et al., 1989; Talbot & Morgan, 1989)。動物では、投与量の 80%が 21 日以内に尿を経て排泄された。残りの量のほとんど(総投与量の 5～30%)が糞便へと排泄され、長期の残留はほとんどみられなかった。動物では、注射量の 2～7%の胆汁への排泄も報告されている(Sheline et al., 1945; Cikrt & Tich, 1981; Gregus & Klaassen, 1986)。

7.4 ファーマコキネティクスモデル

ICRP は、コバルトに適用できる 2 種の生理学的ファーマコキネティクス／ファーマコダイナミクスモデル、すなわち放射線防護用のヒトの気道モデル(ICRP, 1994)、およびヒトが摂取したコバルトのバイオキネティクスモデル(ICRP, 1979, 1994)を作成した。ヒト気道の PBPK モデルは、多様な放射性核種とそれらの化学形態に対して作成された。これは気道

におけるエーロゾルと蒸気の挙動をモデルにしたもので、放射性物質の単位取込み量に基づいた器官や組織に関する預託線量当量および実効線量、物質の分布と残留、放射性崩壊、および物質から放射され、組織によって吸収される放射能エネルギーを推定するための吸入用量係数がこれから得られる。このモデルはさまざまな粒子サイズ(粒子径 0.0005～100 μm)に適用され、性、年齢、身体活動レベルなどの集団特性で調整できる。吸入された粒子は、上方の気道へと再分配されるか、または粒子除去機構によってリンパや血液へと再分配されると考えられる。蒸気とガスの沈着は、分配の 1 過程としてモデル化され、生理学的パラメータおよび当該化合物の溶解度と反応性に基づいている。化合物の溶解度と反応性は、SR-0(不溶性で非反応性ガス)、SR-1(取り込まれて気道組織に沈着すると考えられる可溶性で反応性のガスおよび蒸気)、SR-2(完全に気道の胸腔外領域に残留する可溶性で反応性のガスおよび蒸気)の 3 つのカテゴリーに分類される。このモデルは粒子の機械的クリアランスにも対応し、おもにヒトのデータに基づいているが、気道への粒子の残留は実験動物からのデータに基づいている。このモデルは、吸収が生じない鼻腔前部以外のすべての気道域で、血液への吸収が同じ割合で起きると想定している。粒子は分解され、その後溶存分子が毛細血管壁から血中へと拡散する。吸収は、Type V(完全で瞬時の吸収)、Type F(高速吸収、10 分以内で 100%)、Type M(中等度の吸収、10 分以内で 70%)、Type S(ゆっくりした吸収、10 分以内で 0.1%)の 4 タイプに分類される。コバルト化合物は次のように分類される：Type F(コバルトの塩化物および硝酸塩)、Type M または S(コバルト酸化物、コバルト金属、金属合金)、Type M(フライアッシュや火山灰などの鉱物粉塵中のコバルト、および詳細な情報のないすべてのコバルトエーロゾル)、Type S(コバルトを導入したアルミノケイ酸塩またはポリスチレン)。

ICRP のコバルトバイオキネティクスモデル(ICRP, 1994)は、経口摂取されたコバルトの 3 コンパートメントモデルで、乳児、小児、若齢期、および成人に適用できる。経口摂取されたコバルトの吸収率は、3 ヵ月までの乳児で 60%、3 ヵ月～15 歳で 30%、15 歳以上で 10%である。コバルトの分布は、50%が 6：1 の比率で尿および便へ排泄、5%が肝臓、その他の組織に 45%である。組織からの消失は、低速、中速、高速を表す 3 つの一次反応速度定数に従うと想定され、半減期はそれぞれ 600、80、6 日である。これらの半減期は年齢に関係ないと考えられる。このモデルの妥当性を ICRP は記載していないが、3 ヵ月～70 歳によって経口摂取された ^{57}Co、^{58}Co、^{60}Co の線量係数(Sv/Bq)をはっきりさせるために用いられている(ICRP, 1994)。このモデルはヒトの線量測定のために考案され、他種には修正が必要と考えられる。コバルトの放射性核種からすべての主要器官への放射線量は本モデルを用いて推定され、放射性コバルトへの環境および職業暴露の評価に用いられる。

7.5 生物学的モニタリング

作業時のコバルトへの暴露の生物学的モニタリングには、尿中コバルトの分析が推奨されており(Templeton, 1996)、さまざまな研究所がバイオモニタリングによる許容暴露の基準値を提示している(ACGIH, 1999; FIOH, 1999)。週の最後の作業シフト終了時に採取した尿サンプルのコバルト濃度は、その週の週間労働時間全体の暴露を反映しており、月曜の朝採取したサンプル中の濃度は、対照集団に比較した長期職業暴露を反映している(Templeton, 1996)。

尿および血中コバルトレベルは、コバルトへの職業暴露と正の相関関係にある。非暴露のヒトの血中コバルトレベルは 0.05～0.19 µg/dL、尿中では 0.04～2 µg/L である(Ichikawa et al., 1985; Alexandersson, 1988)。濃度 0.1 mg/m^3 に暴露した作業員では、血中濃度が 0.57～0.79 µg/dL(95% CI)で、非暴露の被験者では 0.19 µg/dL と報告された(Ichikawa et al., 1985)。同研究では尿中コバルト量も報告され、非暴露被験者の 2 µg/L に比較し、暴露作業員では 59～78 µg/L であった(Ichikawa et al., 1985)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

ラットの 30 分吸入暴露に対する LC_{50} は、コバルトヒドロカルボニル(cobalt hydrocarbonyl)として 165 mg/m^3 であった(Palmes et al., 1959)。濃度 106 mg/m^3 の酸化コバルトに 3 時間吸入暴露した Syrian golden ハムスター14 匹中 1 匹が 24 時間以内に死亡し、6 時間暴露後 24 時間での死亡率は 2/44 であった(Wehner & Craig, 1972)。経口 LD_{50} は、試験したコバルト化合物の種類と試験種によって異なっていた。Wistar ラットおよび Sprague-Dawley ラットの LD_{50} は、コバルト(塩化コバルトとして)42.4 mg/kg 体重～コバルト(炭酸コバルトとして)317 mg/kg 体重であった(FDRL, 1984a, 1984b, 1984c; Singh & Junnarkar, 1991)。不溶性化合物である四酸化三コバルトの Sprague-Dawley ラットにおける LD_{50} は、コバルト 3672 mg/kg 体重であった(FDRL, 1984c)。Speijers ら(1982)は、Wistar ラットにおける塩化コバルトの LD_{50} を 418 mg/kg 体重と報告している。雄 Swiss マウスに対する LD_{50} は、コバルト(塩化コバルトとして)89.3 mg/kg 体重～コバルト(硫酸コバルトとして)123 mg/kg 体重であった(Singh & Junnarkar, 1991)。

8.2 短期暴露

硫酸コバルト七水和物を 16 日間、ラットおよびマウスにそれぞれコバルト 19 および 1.9 mg/m^3 の濃度で吸入暴露したところ、気道上皮に壊死と炎症が認められた。ラットでは胸

腺の壊死と精巣萎縮もみられた(Bucher et al., 1990; NTP, 1991)。雄 CFY ラットに、塩化コバルト 50 mg/kg 体重/日(コバルト等量 12.4 mg/kg 体重/日)を、エタノール 10%と砂糖 5%を含む飲料水と共に 3 週間経口投与したところ、心臓障害が筋原線維の変性を伴う初期の多発性筋細胞溶解として認められた(Morvai et al., 1993)。超微粒子(直径 20 nm)のコバルトに濃度 2.72 mg/m^3、または 2.12 mg/m^3 で 1 日 5 時間・4 日間暴露したラットは、下気道上皮の局所性過形成または増殖、マクロファージの損傷、肺胞上皮タイプ I の細胞内浮腫、間質浮腫、および肺胞上皮タイプ II の増殖を示した(Kyono et al., 1992)。

8.3 中期暴露

コバルト(コバルトヒドロカルボニルとして)9 mg/m^3 を 6 時間/日・5 日/週で 3 ヵ月間暴露したラット(系不明)、モルモット(系不明)、ビーグル犬に、泡沫細胞の集簇がみられた(Palmes et al., 1959)。泡沫細胞集簇は泡沫状の細胞質を有した大型マクロファージの結節からなり、間質および気管支周囲の中等度の線維形成、軽度の肺気腫、中等度の気管支周囲のリンパ過形成を伴っていた。暴露の 3 または 6 ヵ月後に動物を殺処分し、評価した時点では、これらの集簇は認められなかった。塩化コバルト(0.4～2 mg/m^3)に 1～4 ヵ月間吸入暴露したウサギの気道の肺胞域に、上皮細胞タイプ II の結節性蓄積と間質の炎症を特徴とする病変が認められた(Johansson et al., 1984, 1987, 1991, 1992)。

硫酸コバルト七水和物(0、0.3、1、3、10、30 mg/m^3、コバルト 0、0.11、0.38、1.14、3.80、11.38 mg/m^3 相当)を 6 時間/日、5 日/週で 13 週間吸入暴露した F344/N ラットと B6C3F1 マウスで、気道全体に有害影響が生じた(Bucher et al., 1990; NTP, 1991)。濃度 $\geq$0.3 mg/m^3 (コバルト濃度$\geq$0.11 mg/m^3)では、ラットとマウスの両方に咽頭(もっとも感受性の高い組織)の扁平上皮化生が生じたが、NOAEC を確認できない程度のものであった。ラットでは、濃度$\geq$1 mg/m^3 で咽頭の慢性炎症が生じ、濃度が高くなると鼻部、咽頭、肺にさらに重度の影響がみられた。マウスは$\geq$3 mg/m^3 で鼻部に急性炎症を示し、濃度が高くなると鼻、咽頭、肺により重度の影響が認められた。濃度 30 mg/m^3 では、マウスに縦隔リンパ節の過形成と精巣萎縮がみられ、雌では発情周期が延長した。類似の暴露レベルでマウスとラットの両方に肺の組織球浸潤が認められた。濃度 3 mg/m^3 以上(以下の濃度は評価せず)に暴露したマウスで精子の運動性が低下し、30 mg/m^3.では異常な精子の増加と精巣および精巣上体重量の低減が認められた。

コバルト 26～30.2 mg/kg 体重/日を 2～3 ヵ月間混餌投与(硫酸コバルトとして)または飲水投与(塩化コバルトとして)したラットで、心臓重量の増加および心臓の退行性病変が認められた(Grice et al., 1969; Domingo et al., 1984)。コバルト 8.4 mg/kg 体重/日を 24 週間混餌投与したラットで、マンガンスーパーオキシドジスムターゼ、コハク酸チトクロム c 酸

化酵素、NADH チトクロム c 還元酵素、チトクロム c 酸化酵素などの心筋酵素活性レベルの有意な低下、およびミトコンドリアの ATP 産生低下が認められた(Clyne et al., 2001)。コバルト(塩化コバルトとして)10～18 mg/kg 体重/日に 4～5 ヵ月間暴露したラットで、近位尿細管の組織学的変化などの腎病変がみられた(Holly, 1955; Murdock, 1959)。

8.4 長期暴露と発がん性

NTP のマウス吸入試験で、コバルトの発がん性が調査された(NTP, 1998; Bucher et al., 1999)。B6C3F1 マウスの雄 50 匹群および雌 50 匹群に、硫酸コバルト七水和物 0、0.3、1、3 mg/m^3 を 6 時間/日・5 日/週で 105 週間暴露した。この試験のコバルト濃度は 0、0.11、0.38、1.14、3.80 mg/m^3 である。平均体重は処置した雌すべてで増加し、低下がみられたのは高用量の雄のみであった。投与による生存への有害影響はみられなかった。良性および悪性の肺胞／細気管支腫瘍の発生率は濃度依存性に上昇し、濃度 0、0.3、1、3 mg/m^3 に対し、雄でそれぞれ 11/50、14/50、19/50、28/50、雌で 4/50、7/50、13/50、18/50 であった。他の組織には腫瘍発生率の上昇はみられなかった。NTP は、明らかな発がん性の証拠があると結論した。

ラットを用いた別の NTP 試験で、吸入によるコバルトの発がん性が調査された(NTP, 1998; Bucher et al., 1999)。Fischer 344/N ラットの雄 50 匹群および雌 50 匹群に、硫酸コバルト七水和物 0、0.3、1、3 mg/m^3(コバルト 0、0.11、0.38、1.14、3.80 mg/m^3 相当)を 6 時間/日･6 日/週で 105 週間暴露した。平均体重および生存率は暴露の影響を受けなかった。雌雄の良性および悪性肺胞／細気管支腫瘍の発生率、および雌の良性および悪性褐色細胞腫の発生率が、濃度依存性に上昇した。濃度 0、0.3、1、3 mg/m^3 群における良性および悪性肺胞／細気管支腫瘍の発生率は、雄でそれぞれ 1/50、4/50、4/48、7/50、雌で 0/50、3/49、16/50、16/50 であった。肺胞／細気管支病変の多くは、自然発生のものと形態学的に類似していたが、マウスの場合と異なり、ラットの病変で大勢を占めていたのは線維性、扁平性または両者混合型肺胞／細気管支上皮と、線維成分または扁平成分であった。肺病変に対する一般的反応の肺胞／細気管支上皮の扁平化生が、多くのラットで観察された。雌の副腎髄質における良性および悪性褐色細胞腫の発生率は、0、0.3、1、3 mg/m^3 群でそれぞれ 2/48、1/49、4/50、10/48、雄の場合はそれぞれ 15/50、19/50、25/50、20/50 であった。褐色細胞腫は雄 Fischer F344/N ラットでよくみられる自然発生腫瘍だが、雌では自然発生率は低い。他の組織には腫瘍発生率の上昇はみられなかった。NTP は、雄ラットでは発がん性の証拠がいくらかみられるが、メスでは明確な証拠があると結論した。

コバルト(酸化コバルトとして)10.0 mg/m^3 に 7 時間/日・5 日/週で生涯吸入暴露した Syrian golden ハムスター(51 匹／群)に肺気腫が発生したが、肺腫瘍の発生率はコントロー

ルと変らなかった。タバコ煙への暴露でハムスター51 匹中 14 匹に肺腫瘍が誘発されたが、タバコ煙と酸化コバルトの両方に暴露した場合、発生率は 11/51 であった(Wehner et al., 1977)。

Steinhoff と Mohr (1991)は、Co(II) 0.66、Al 0.7、Cr(III) 0.3、O 3.66 の実験式で表されるコバルト - アルミニウム - クロムスピネル(粒子の 80%は＜1.5 µm)、または酸化コバルト(II)へのラットの暴露試験を行った。雌雄各 50 匹を 1 群とした Sprague-Dawley ラットに、生理食塩水に混入したスピネル 10 mg/kg 体重を 2 週おきに 18 回気道内注入し、次いで 19～30 回目は 4 週おきとして、総計 2 年間暴露した。ラットは自然死まで生存させるか、または瀕死の場合は殺処分とした。非投与のコントロール 100 匹および生理食塩水投与のコントロール 100 匹には肺胞／細気管支増殖はみられなかったが、スピネル投与群では 61/100 のラットにこの影響が認められた。同様に、非投与および生理食塩水投与群では肺腫瘍は発生しなかったが、スピネル投与群では、雄 1 匹と雌 2 匹に扁平上皮がんが発生した。気道内注入により酸化コバルト 2 mg/kg 体重(総用量 78 mg/kg 体重)または 10 mg/kg 体重(総用量 390 mg/kg 体重)を投与すると、低用量群のラット 100 匹に 2 件の良性肺腫瘍が発生し、高用量群では良性 2、悪性 4 の肺腫瘍が認められた。Steinhoff と Mohr (1991)は、生涯試験で 5 × 2 および 1 × 10 mg/kg 体重/週の酸化コバルト(II)の皮下投与も行い、それぞれ 5/10 および 4/10 のラットに局所性悪性腫瘍を認めた。関連した試験で、(Steinhoff & Mohr, 1991)、各群雌雄各 10 匹のラットに、生理食塩水または総量にして 600 mg/kg 体重のコバルト - アルミニウム - クロムスピネルの粉末を、2 ヵ月おきに 3 回の腹腔内注射で投与した。ラットを自然死まで観察するか、または瀕死の場合は殺処分した。悪性腹膜腫瘍が、1/20 のコントロール(組織球腫)および 2/20 のスピネル投与ラット(組織球腫 1、肉腫 1)に発生した。酸化コバルト(II) 3 × 200 mg/kg 体重の腹腔内投与によって、14/20 のラットに悪性の腹腔内腫瘍が認められた。

Heath (1954, 1956, 1960)は、各群雌雄各 10 匹の Hooded ラットに、28 mg のコバルト金属粉末を単回筋内注射した。コバルト金属粒子のサイズは 3.5 µm×3.5 µm～17 µm×12 µm で、10 µm×4 µm の細長い粒子も多数あった。注射はラットの大腿部に行った。観察期間は 122 週で、その間に雄 4/10 と雌 5/10 の注射部位に肉腫が発生し、ほとんどが横紋筋肉腫であった。関連試験で、雌 Hooded ラット 80 匹を 16、14、50 の 3 群に分け、磨耗粒子(コバルト - クロム - モリブデン合金製の人工股関節または人工膝関節の粉砕物)28 mg を筋肉注射した(Heath et al., 1971; Swanson et al., 1973)。コントロール群の報告はない。ラットは最長 29 ヵ月間観察された。注射部位の肉腫発生率は 3/16、4/14、16/50 であった。腫瘍の半数は横紋筋肉腫で、残りは線維肉腫であった。関連試験で、Heath と Daniel (1962)は 10 匹の雌 hooded ラットの 2 群に、コバルト金属粉末(3.5 µm×3.5 µm～17 µm×12 µm、および 10 µm×4 µm の細長い粒子多数)を、第 1 群は右横隔膜のドームから、第 2 群は左

第 4 肋間から注射し、28 ヵ月間観察した。横隔膜投与ラットのうち 6/10 が、肋間投与ラットでは 2/10 が 3 日以内に死亡した。生存ラット 12 匹中 4 匹に胸腔内肉腫が発生した。これらの肉腫のうち 3 件は混合型で、横紋筋肉腫の成分を伴っていたが、4 件目の横紋筋肉腫は肋間筋からの発生であった。

Meachim ら(1982)は、Heath ら(1971)および Swanson ら(1973)の試験の追跡調査を行った。雌 Wistar ラット(n = 51)には粉砕したコバルト - クロム - モリブデン合金の粗粒子(直径 100～250 µm)28 mg を、Wistar ラット 61 匹と Hooded ラット 53 匹には微粒子(0.5～50 µm)を筋肉内に埋め込み、ラットを生涯観察した。2 年目の生存率は、粗粒子埋め込み Wistar ラット 11/41、微粒子埋め込み Wistar ラット 7/61、微粒子埋め込み Hooded ラット 0/53、コントロールの Wistar ラット 5/50 であった。埋め込み部位に腫瘍は認められなかった。Meachim ら(1982)は、46 匹の雌 Dunkin Hartley モルモットにも同様の試験を行ない、粉砕したコバルト - クロム - モリブデン合金の微粒子 28 mg を筋肉内に埋め込んだ。3 年目の生存率は 12/46 であった。腫瘍の報告はないが、8 匹の埋め込み部位に小結節性線維芽細胞性増殖が認められた。

Mitchell ら(1960)は、ペレット状のコバルト - クロム - モリブデン(Vitallium 合金)を、Wistar ラット雌雄各 5 匹の皮下に埋め込んだ。ラットを 27 ヵ月まで観察したが、肉腫は報告されなかった。

Memoli ら(1986)は、クロムとニッケル、モリブデン、タングステン、および／またはジルコニウムとのコバルト合金含有の 7 種の試験物質を、雄 10～17 匹、雌 8～15 匹を 1 群とした Sprague-Dawley ラットの大腿骨に埋め込んだ。試験物質は小棒(直径 1.6 mm 、長さ 4 mm)、粉末、または多孔質の圧縮ワイヤー状である。ラットを最長 30 ヵ月観察した。各群雌雄各 13 匹の未処置および偽手術されたコントロールも観察した。埋め込み部位における肉腫の発現率は、コバルト合金粉末(コバルト 41%)群で 1/18、ニッケル - コバルトベースの粉末(コバルト 51%)群で 3/26 であった。コバルト 69%または 47%の小棒を埋め込まれたラット 25 匹の 2 群、コバルト 0.11%または 33%の小棒を埋め込まれたラット 26 匹の 2 群、または未処置および偽手術のコントロールには、腫瘍は認められなかった。

Vollmann (1938)は、2 群のウサギ(1 群 15～20 匹)の大腿腔に、金属コバルト粉塵を埋め込んだ。処置後 3 年目に腫瘍は観察されなかった。6 年後の生存ウサギの追跡調査で、コバルト処置ウサギ 2 匹の埋め込み部位に肉腫の発生が判明した(Schinz & Uehlinger, 1942)。

Jasmin と Riopelle (1976)は、1 群 20 および 18 匹の雌 Sprague-Dawley ラットの右腎極に、金属粉末(20 匹群)または硫化コバルト粉末(18 匹群)各 5 mg を注射した。12 ヵ月後の

剖検で、処置ラットまたはコントロールラットの腎臓に腫瘍はみられなかった。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

吸入暴露した動物における遺伝毒性に関する試験は公表されていない。雄 Swiss マウスにコバルト(塩化コバルトとして) 0、4.96、9.92、19.8 mg/kg 体重を単回経口投与したところ、骨髄細胞で染色体切断および染色体異常の割合が用量依存性に上昇した(Palit et al., 1991a, 1991b, 1991c, 1991d)。BALB/c マウスへのコバルト(塩化コバルト[II]として)の単回腹腔内注射で、12.4 または 22.3 mg/kg 体重では 30 時間後に微小核形成が増加したが、6.19 mg/kg では増加しなかった(Suzuki et al., 1993)。3 または 6 mg/kg 体重のコバルトを腹腔内注射した F344 ラットで、2 および 10 日後の肝臓、腎臓、肺で、酸化傷害を受けた DNA 塩基レベルの上昇が認められた(Kasprzak et al., 1994)。

+2 価コバルトの化合物は、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)、大腸菌(*Escherichia coli*,)、酵母で行われた突然変異試験で大半が陰性であったが、枯草菌(*Bacillus subtilis*)では弱陽性を示した(Kanematsu et al., 1980; Tso & Fung, 1981; Fukunaga et al., 1982; Singh, 1983; Arlauskas et al., 1985; Kharab & Singh, 1985; Ogawa et al., 1986)。コバルト(II)に関し唯一の陽性報告は、肝 S9 代謝酵素の有無にかかわらずネズミチフス菌 TA100 によるものであった(NTP, 1998)。ネズミチフス菌 TA98 および TA1535 では陰性であった。コバルト(II)化合物は、酵母菌(*S. cerevisiae*)で遺伝子変換を引き起こした(Fukunaga et al., 1982; Singh, 1983; Kharab & Singh, 1985)。酵母におけるこの相反する所見の理由は不明である。+3 価のコバルト化合物は、ネズミチフス菌および大腸菌で陽性を示した(Schultz et al., 1982)。

哺乳類の試験系では、多くのコバルトの化合物および金属が遺伝毒性を示す。コバルト化合物やコバルト金属は、ヒトリンパ球などの哺乳類細胞で染色体異常誘発を(Painter & Howard, 1982; Hamilton-Koch et al., 1986; Anard et al., 1997)、ハムスターで細胞変換を(Costa et al., 1982)、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換を(Andersen, 1983)、さらに小核形成を、マウス骨髄細胞(Suzuki et al., 1993)、ヒトリンパ球(Capomazza & Botta, 1991; Olivero et al., 1995; van Goethem et al., 1997)、およびラットの II 型肺上皮細胞(DeBoeck et al., 2003)で引き起こすと報告されている。コバルト粒子は、*in vitro* のヒト末梢血単核細胞で遺伝毒性を示す(Anard et al., 1997; van Goethem et al., 1997; De Boeck et al., 1998, 2003)。*in vitro* 試験系では、コバルトの超硬合金のほうが他のコバルト化合物より概して高い遺伝毒性を示す。

B6C3F1 マウスの吸入による硫酸コバルト七水和物の発がん性を調べた NTP の試験

(NTP, 1998; Bucher et al., 1999)(§8.4 参照)でも、肺腫瘍における K-*ras* 変異の頻度とスペクトルを調べた。K-*ras* 遺伝子のコドン 12 で検出された G から T への塩基転換の出現頻度(5/9、55%)は、チャンバ対照 chamber control(0/1)や歴史対照(1/24)より高かった。G から T への塩基転換は、活性酸素種と関連した一般的 DNA 変化である。このことから、硫酸コバルト七水和物が酸化ストレスによって間接的に DNA を損傷するという、裏付けとなる証拠が得られる。

8.6 生殖毒性

8.6.1 生殖能への影響

塩化コバルトとしてコバルト 13.3～58.9 mg/kg 体重/日を 2～3 ヵ月間飲水または混餌投与したラット(Nation et al., 1983; Domingo et al., 1984; Corrier et al., 1985; Mollenhauer et al., 1985; Pedigo et al., 1988; Pedigo & Vernon, 1993)、および 43.4 mg/kg 体重/日を 13 週間飲水投与したマウス(Anderson et al., 1992, 1993)の両方に、精巣の変性と萎縮が認められた。

Elbetieha ら(2004)が報告した要約によると、濃度 200、400、800 mg/L の塩化コバルト(II)を 12 週間飲水投与した、性的に成熟した雄マウスを非暴露の雌と交配させ、雄の生殖能への影響を評価した。交尾の成功数で評価すると、塩化コバルト 400 および 800 mg/L(体内用量はそれぞれ 46.91 ± 4.78 および 93.01 ± 6.76 mg/kg 体重/日)に暴露したマウスで、生殖能の低下がみられた。400 および 800 mg/L に暴露の雄と交尾した雌で、着床数が有意に低減した。すべての暴露レベルの雄と交尾した雌で、生存能力のある胎仔数が減少した。800 mg/L の雄で精巣上体絶対重量が有意に低下し、400 および 800 mg/L 暴露の雄では精巣の相対および絶対重量が低下した。精巣上体の精子数の低下がすべての暴露レベルでみられた。400 および 800 mg/L の雄では、精巣の精子数ならびに毎日産生する精子数の減少もみられた。精巣は、ライディッヒ間質細胞の腫大、血管のうっ血、精原細胞の変性、精細管および間質組織の壊死など、重度の異常を示した。

B6C3F1 マウスを硫酸コバルト七水和物 0、0.3、1, 3、10、30 mg/m^3(コバルト濃度 0、0.11、0.38、1.14、3.80、11.38 mg/m^3 相当)に 6 時間/日・5 日/週で 13 週間吸入暴露した試験で、30 mg/m^3 群の雄に精巣萎縮、雌に発情周期の延長が認められた。濃度 3 mg/m^3 以上に暴露した雄(低濃度群は評価せず)で精子の運動性が低下し、30 mg/m^3 群では異常な精子の増加と精巣および精巣上体重量の減少が観察された(Bucher et al., 1990; NTP, 1991)(§8.3 も参照)。

8.6.2　発生毒性

用量 5.4 または 21.8 mg/kg 体重/日のコバルト(塩化コバルトとして)を、妊娠 14 日目から授乳 21 日目まで雌ラットに経口投与したところ、新生仔に発育不全と生存率の低下がみられた。しかし、これらの影響を発生させたのは、体重減、食物摂取量の減少、血液学的測定値の変化など、母体毒性も引き起こす濃度であった。催奇形性は認められなかった(Domingo et al., 1985)。別の試験の報告によると、妊娠ラットに 0～38 mg/kg 体重/日のコバルト(硫酸コバルトとして)を暴露したところ、胎仔死亡率、母体の体重増加、平均同腹仔数、胎仔および胎盤平均重量などに影響はみられなかった。しかし、体重増加不良の胎仔の割合が用量依存性に増加した(Szakmary et al., 2001)。対照的に、Paternain ら(1988)は、コバルト(塩化コバルトとして)24.8 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に暴露したラットで、胎仔の成長または生存に影響を認めなかった。妊娠マウスにコバルト(硫酸コバルトとして)19 mg/kg 体重/日を暴露した試験でも、同腹仔数、着床後死亡数、胎仔および胎盤の平均重量に影響はみられなかった(Szakmary et al., 2001)。硫酸コバルトとして用量≥38 mg/kg 体重/日のコバルトを暴露したウサギで、母獣の全数死亡および胎仔死亡が認められた。7.6 mg/kg 体重/日では、死亡数、胎仔吸収数、および体重増加不良の胎仔数が増加した(Szakmary et al., 2001)。

8.7　他の毒性

リンパ節アッセイで、塩化コバルト(II)(ジメチルスルホキシド中)に 3 日連続して皮膚暴露したところ、マウス(コバルト 10.8、27、54.1 mg/kg 体重/日)、ラット(コバルト 9.6 または 19.2 mg/kg 体重/日)、およびモルモット(14.7 mg/kg 体重/日)で細胞増殖の増大がみられた(Ikarashi et al., 1992a, 1992b)。

8.8　作用機序

炭化タングステンとコバルトマトリクスの超硬合金は、炭化タングステンまたはコバルトそのものより毒性が高いことが、数件の試験によって実証されている。提唱されたメカニズムは、炭化タングステンがコバルト原子から酸素分子へ電子を移動させることによって、コバルトイオン(Co^{2+})へのコバルト金属の酸化を促進するというものである(Lison et al., 1995, 1996)。これにより、コバルト金属に比較してコバルトの溶解度が上昇し、活性酸素種の発生が増大する。コバルトイオンは血液によって全身に輸送され、活性酸素種を発生させて有害影響を引き起こす。*In vitro* の証拠は、超硬金属粒子がかなりのレベルのオキシダント種を生成し、脂質過酸化反応を引き起こすことを裏付けており(Lison et al., 1995; Zanetti & Fubini, 1997)、これはコバルトまたは炭化タングステンのみでは発生しな

い。加えて、超硬金属粒子は、酸化ストレスに反応する誘導型一酸化窒素合成酵素レベルを上昇させることが証明されている(Rengasamy et al., 1999)。

コバルトの毒性は、オキシダントおよびフリーラジカルをベースにしたプロセスによっても引き起こされる。可溶性コバルトへの暴露は、酸化的ストレスの指数上昇、還元グルタチオンレベルの低下、酸化型グルタチオンレベル・ヘキソースモノリン酸短絡酵素活性化・フリーラジカル誘発性 DNA 損傷などの増大を引き起こす(Lewis et al., 1991; Kasprzak et al., 1994; Zhang et al., 1998; Hoet et al., 2002)。過酸化水素が存在すると、コバルト(II)は *in vitro* で 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)の生成を促進する(Ivancsits et al., 2002)。Fenton 型のメカニズムにより、コバルトは *in vitro* と *in vivo* 試験の両方で、スーパーオキシドなどの酸素ラジカルを発生させる(Moorhouse et al., 1985; Kadiiska et al., 1989; Kawanishi et al., 1994; Lloyd et al., 1997)。ラットとモルモットにコバルトを暴露すると、肝脂質の過酸化、およびグルタチオン・スーパーオキシドジスムターゼ・カタラーゼ・ヘムオキシゲナーゼ・グルタチオンペルオキシダーゼレベルの低下が起こる(Sunderman & Zaharia, 1988; Christova et al., 2001, 2002)。心臓組織にコバルトが蓄積すると頚動脈小体化学受容器を刺激し、これが低酸素時と類似した作用を示すと考えられている(Di Giulio et al., 1990, 1991; Hatori et al., 1993; Morelli et al., 1994)。コバルトへの暴露はまた、低酸素誘導因子 1、赤血球生成促進因子、血管内皮増殖因子、カタラーゼ、モノオキシゲナーゼ酵素など、酸化状態に対し感受性の強い遺伝子に影響を与える(Yasukochi et al., 1974; Dalvi & Robbins, 1978; Legrum et al., 1979; Goldberg et al., 1988; Di Giulio et al., 1991; Goldberg & Schneider, 1994; Ladoux & Frelin, 1994; Semenza et al., 1994; Ho & Bunn, 1996; Bunn et al., 1998; Daghman et al., 1999; Hoet et al., 2002)。これらの影響は、これらの遺伝子や他の経路によってアポトーシスも誘発すると考えられる(Zou et al., 2001)。

可溶性コバルトは無機カルシウムチャンネルを遮断することが証明されている(Henquin et al., 1983; Moger, 1983; Yamatani et al., 1998)。このことによって、分離されたマウスライディッヒ細胞のステロイド産生が低減することがわかっている(Moger, 1983)。可溶性コバルトは、肝細胞、膵臓ベータ細胞、およびラットの分離膵島へのカルシウムの流入を変化させる(Henquin & Lambert, 1975; Henquin et al., 1983; Yamatani et al., 1998)。コバルトはカルシウムと拮抗することによって、神経筋伝達にも影響を与える(Weakly, 1973)。

かつてコバルトは消泡剤としてビールに添加されていたため、ビールを習慣的に大量に飲むとコバルトが心臓に蓄積し、心筋症を引き起こすことが判明した(§9 参照)。顕微鏡分析で、心筋線維の崩壊と変性、および異常なミトコンドリアの集簇が認められた(Ferrans et al., 1964)。ミトコンドリアへの影響によってエネルギーの産生と利用に混乱が生じ、この

ことが好気条件下でのコバルトによるリポ酸の不可逆的キレート化につながると考えられる(Webb, 1962)。リポ酸は、ピルビン酸からアセチル CoA への、さらにはα ケトグルタル酸からコハク酸への酸化的脱カルボキシル化の補因子である(Lehninger, 1982)。コバルトを投与したラットでは、心筋におけるピルビン酸と脂肪酸の酸化に障害がみられる(Wiberg, 1968)。

紫外線放射や過酸化水素などのオキシダントの存在下では、コバルトイオンは *in vitro* で DNA 損傷レベルを上昇させる(Hartwig et al., 1991; Nackerdien et al., 1991; De Boeck et al., 1998)。仮説によれば、コバルトは、ジンクフィンガーDNA 修復タンパク質との相互作用によって、DNA 修復でもとくに切断と重合の段階を抑制する(Sarkar, 1995; Kasten et al., 1997; Asmuß et al., 2000)。

コバルトはヘムとヘム含有酵素に影響を与えるという仮説がたてられている。生合成経路の 2 ヵ所、すなわち 5 - アミノレブリン酸の合成と 5 - アミノレブリン酸のヘムへの変換が、コバルトの標的と考えられている(de Matteis & Gibbs, 1977)。この結果、ヘムではなくコバルトプロトポルフィリンが生成される可能性がある(Sinclair et al., 1979)。コバルトはまた、器官においてヘムオキシゲナーゼを誘導し、ヘムの酸化を引き起こすことによって作用するとも考えられる(Sunderman, 1987)。影響を受けると考えられるヘム含有タンパク質には、モノオキシゲナーゼ酵素(シトクロム P450)およびカタラーゼがある(Yasukochi et al., 1974; Legrum et al., 1979)。コバルトはまたエリスロポエチンも増加させ、これにより赤血球の産生が増大する(Smith & Fisher, 1973; Goldberg et al., 1988; Di Giulio et al., 1991)。

グルコースの代謝もコバルトの影響を受けることが証明されている。コバルトを投与した動物では、血清および組織のグルコースレベル低下がみられる(Wiberg, 1968; Eaton & Pommer, 1973; Ybarra et al., 1997)。コバルトによるグルコース低下は、(ストレプトゾトシンで前処理した)糖尿病ラットでは持続したが、正常ラットでは一過性であった(Ybarra et al., 1997)。コバルトは、インスリン非依存性グルコース輸送を仲介する Na^+非依存性タンパク質である、グルコース輸送タンパク質 GLUT ファミリーの発現を変化させる。可溶性コバルトは、肝臓、腎皮質、心筋、骨格筋、および大脳で、これらの遺伝子、とくに GLUT-1 の発現を増加させることが判明している(Behrooz & Ismail-Beigi, 1997; Ybarra et al., 1997)。さらに、グルカゴンの作用を受けた肝細胞におけるグルコース産生量、およびラット分離膵島におけるインスリン放出量を低減させることが判明している(Eaton & Pommer, 1973; Henquin & Lambert, 1975; Yamatani et al., 1998)。

9. ヒトへの影響

1960 年代初期から中期にかけて、米国、カナダ、およびヨーロッパの醸造所は、気泡安定剤として硫酸コバルトをビールに添加した。数件の調査で、硫酸コバルト含有ビールを多量に消費した人々における致死的な心筋症が報告された(Morin & Daniel, 1967; Kesteloot et al., 1968; Alexander, 1969, 1972; Bonenfant et al., 1969; Sullivan et al., 1969; Morin et al., 1971)。致死的なコバルト暴露量は数年間にわたる 0.04～0.14 mg/kg 体重/日(およそ 8～30 pint/日)で、急性死亡率は 18%であった(Alexander, 1972)。心筋症で入院した患者のおよそ 40～50%が、診断後数年以内に死亡した(Alexander, 1972)。コバルト誘発性心筋症に対して考えられる交絡因子は、大量のビールを飲むが食事にタンパク質が乏しい場合やアルコール依存症による心臓障害の場合などである。ビール中のコバルトによる心筋症は、急激な発症以外はアルコール性心筋症や脚気と類似していた。これらの患者には、肝中心性壊死と血清ビリルビンや血清酵素値の上昇を特徴とする肝障害もみられた。

Davis と Fields (1958)による調査では、塩化コバルト(150 mg/日)に最大 22 日間、毎日経口暴露した 20～47 歳の正常男性 6 人に赤血球増加症が認められた。赤血球数は、初期値から 50～119 万増加し、暴露前の値のおよそ 16～20%上昇した。ヘモグロビン値も上昇し、暴露前の値を 6～11%上回っていた。

ヒトでは、吸入および経皮暴露によるコバルトへの感作が認められている(Marcussen, 1963; Valer et al., 1967; Dooms-Goossens et al., 1980; Bencko et al., 1983; Fischer & Rystedt, 1983; Alomar et al., 1985; Goh et al., 1986; Kanerva et al., 1988; Shirakawa et al., 1988, 1989)。1.0%の塩化コバルトによるパッチテストで検査した看護師 223 人中 22 人(9.9%)(Kieć-Świerczyńska & Kręcisz, 2000)、ならびに調査した歯科医師 79 人中 16 人(20.3%)(Kieć-Świerczyńska & Kręcisz, 2002)で、接触アレルギーが報告された。Nielsen ら(2000)によれば、コバルト塩水溶液への毎日の反復暴露では、コバルトアレルギーの患者に手湿疹の発症は認められず、コバルトのアレルギー性はコバルト塩ではなく、金属自体への暴露の結果であることが示唆された。Shirakawa ら(1989)の報告によれば、感作された人々が塩化コバルトのエーロゾルを吸入すると、喘息発作を突然引き起こす可能性がある。感作が認められているのは、作業に関連した喘息があり、0.007～ 0.893 mg/m^3 に 3 年以上暴露した超硬金属作業員である (Shirakawa et al., 1988, 1989)。さまざまな形態のコバルト、すなわち超硬金属粉塵だけではなく、“純”コバルト粒子に暴露した作業員でも、気管支喘息が報告されている(Swennen et al., 1993; Linna et al., 2003)。コバルト特異性 IgE および IgA 抗体がヒトで報告されている(Bencko et al., 1983; Shirakawa et al., 1988, 1989)。

コバルト精錬所の作業員 82 人の横断的研究で、血液および尿中のコバルト、赤血球産生レベル、甲状腺代謝、肺機能、皮膚病変、および数種の血清酵素が検査された(Swennen et al., 1993)。血液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た。コバルトの金属、塩類、または酸化物(空気中濃度 0.001～7.7 mg/m^3、平均 0.125 mg/m^3)に暴露した作業員では、コントロールに比較して呼吸困難および喘鳴の有病率の有意な上昇が認められ、湿疹や紅斑などの皮膚病変も有意に多くみられた。FEV_1 の低下と、血液、尿、または空気中コバルト濃度で評価したコバルト暴露の間に、用量反応関係が認められた。Verougstraete ら(2004)は、13 年間(1988～2001)の追跡調査で、コバルト生産工場の作業員 122 人の肺機能を調べた。FEV_1 は経時的に低減していたが、それは喫煙と関係のある場合のみであった。

ベルギーのダイヤモンド研磨作業所 10 ヵ所の研磨技術者 194 人と、ダイヤモンド産業の他の作業所 3 ヵ所の作業員 59 人(コントロール)の横断的研究で、コバルト暴露と呼吸への影響が調べられた(Nemery et al., 1992)。ダイヤモンド研磨技術者のコバルト暴露は、コバルト含有研磨盤の使用による空気中コバルト発生の結果であった。空気サンプルの分析によってコバルトは検出されたが、タングステンは検出されなかった。たまに他金属が微量に認められた。職歴、労働条件、病歴、呼吸器症状、喫煙習慣について、作業員への質問調査が行われた。作業員の尿サンプルを採取し、コバルトが分析された。作業域および個人の空気サンプルが採取された。1 ヵ所を除きすべての作業所の作業域と個人のサンプルの所見に十分な相関関係がみられた。例外の 1 ヵ所を除くと、尿中と空気中のコバルトにも十分な相関関係が認められた。作業員は 3 つの暴露カテゴリー、すなわちコントロール(個人サンプル平均濃度 0.0004 ± 0.0006 mg/m^3)、低暴露(0.0053 ± 0.0032 mg/m^3)、高暴露(0.0151 ± 0.0117 mg/m^3)に分類された。高暴露群は呼吸器症状を訴える傾向が強く、眼・鼻・喉の刺激感および咳の有病率が有意に高かった。咳、痰など低暴露群の有病率がコントロールより高い症状もあったが、有意に($P < 0.05$)高くはなかった。FVC、FEV_1、MMEF(FVC の 25%と 75%の間の努力呼気流量)および平均 PEFR で評価した肺機能は、低暴露およびコントロール群に比較し、高暴露群で有意に低下していた。女性は男性より強い影響を受けたが、性別と暴露の相互作用は統計的に有意ではなかった。低暴露群の肺機能はコントロールに比べて低くはなかった。喫煙習慣は、高暴露、低暴露、およびコントロール群で類似していた。低暴露群の平均濃度が NOAEC(0.0053 mg/m^3)とされた。

職業的に半可溶性コバルト釉薬(コバルト - ケイ酸亜鉛、推定コバルト濃度 0.05 mg/m^3)に暴露した女性作業員のグループで、有意に高いレベルの血清チロキシンおよび遊離チロキシンが認められたが、トリヨードチロニン(triiodothyronine)レベルは変化しなかった(Prescott et al., 1992)。対照的に、Swennen ら(1993)の報告では、酸化コバルト、コバル

ト塩類、コバルト金属に職業暴露した作業員で、血清チロキシンレベルに有意な変化はなかったが、血清トリヨードチロニンが有意に減少した。

金属コバルト含有粒子を原因とする間質性肺疾患は、稀な職業性肺疾患である。通常超硬合金肺と呼ばれるこの線維化肺胞炎については、いくつかのレビューが公表されている(Bech et al., 1962; Anthoine et al., 1982; Hartung, 1986; Balmes, 1987; Van Den Eeckhout et al., 1988; Cugell, 1992; Seghizzi et al., 1994; Lison, 1996; Newman et al., 1998; Nemery et al., 2001a, 2001b)。Potolicchio ら(1997, 1999)によると、HLA-DP 遺伝子に多形性がみられる(β鎖 69 位にグルタミン酸残基がある)場合は、超硬合金肺を発症しやすいと考えられる。呼吸器疾患の患者もまた、吸入したコバルトの影響を受けやすいと考えられる。

硬金属は、コバルトを結合剤として用い、タングステン、炭素(炭化タングステン)、および数種の他金属化合物(炭化チタン[titanium carbide]、炭化タンタル[tantalium carbide]、炭化ニオブ[niobium carbide]など)少量の粉末冶金によって製造される。スウェーデンとフランスで、硬金属産業の死亡率研究が 4 件実施された。Hogstedt と Alexandersson (1990)は、1940～1982 年にスウェーデンの硬金属製造工場で少なくとも 1 年間職業暴露し、1951 年 から 1982 まで追跡調査した男性作業員 3163 人に関して報告した。暴露には、硬金属生産に用いられる炭化タングステンなど他の数物質も含まれていた。肺がんの SMR は 1.34 (95% CI = 0.77～2.13)で、すべての死因に対する SMR はわずかに 1 を下回った。雇用歴 10 年以上で最初の暴露から 20 年を超える作業員では、肺がん死亡率の有意な過剰が認められた(SMR = 2.78、95% CI = 1.11～5.72)。硬金属作業員の喫煙習慣は、一般のスウェーデン人男性の場合と類似していると報告された。

Lasfargues ら(1994)は、フランス中部の硬金属工場(2 作業所を含む)で 1 年以上働く男性作業員 709 人に関し、コホート死亡率調査を実施した。追跡調査は 1956 ～1989 年である。暴露のカテゴリーは、1983 年に行ったコバルト粉末および尿の測定値に基づき定めた。さまざまな暴露程度の業務に従事していた作業員は、それぞれの最高暴露濃度に基づき分類された。職歴は社内記録から得られたが、1970 年以前の記録は紛失しているものが多かった。全体の死亡率に期待値との相違はなかった(SMR = 1.05、95% CI = 0.82～1.31)。肺がんによる死亡率は過剰を示し、もっとも高かったのはコバルトへの最高暴露域の作業員であった(SMR = 5.03、95% CI = 1.85～10.95)。

フランス硬金属産業の業界全体にわたるコホート死亡率調査が Moulin ら(1998)によって実施され、肺がんリスクとコバルトおよび炭化タングステンへの職業暴露の関係がさらに評価された。コホートには、Lasfargues ら(1994)が調査した工場を含む 10 工場(大半がフ

ランス東部)の、男性 5777 人と女性 1682 人が含まれた。コホートに含まれたのは、9 工場では 3 ヵ月、Lasfargues ら(1994)が調査した工場では 1 年就業し、各工場の開業時(1945～1965 年)から 1991 年 12 月 31 日までに雇用された作業員であった。追跡期間は 1968～1991 年である。追跡不能の作業員は 1131 人であった(15%)。すべての死因による SMR は 0.93、肺がんの SMR は 1.30(95% CI = 1.00～1.66)であった。コホートにおける肺がん死亡数 63 中 61 が、コホート内症例対照研究に含まれた。症例の死亡時に生存していた対照 3 人を、性および年齢に基づき各症例にマッチさせた。症例および対照の職業暴露は、320 の就業期間および暴露強度スコア 0～9 からなる作業 - 暴露マトリクスに基づき評価した。喫煙データは症例および対照の 80%に関して得られた。コバルトおよび炭化タングステンに暴露した作業員に関するオッズ比は、暴露レベル 2～9 と 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、暴露期間と累積量に関しては上昇したが、暴露レベルに関してはそれ程上昇しなかった。既知の発がん性物質または発がん性が疑われる物質への暴露と喫煙で補正しても、結果は変らなかった。

Moulin ら(1998)の多施設コホート中最大規模の工場の調査が、Wild ら(2000)によって実施された。著者らは Moulin ら(1998)と同じ作業 - 暴露マトリクスを用いたが、職歴に関してはより詳細なものを使用した。追跡期間は 1968～1992 年とした。すべての原因による死亡の SMR は 1.02 (95% CI = 0.92～1.13)で、男性の肺がんに対する SMR は 1.70 と高かった(95% CI = 1.24～2.26)。硬金属粉塵への暴露強度スコア$\geq$2 の暴露では、肺がんの SMR は 2.02 (95% CI = 1.32～2.96)であった。喫煙ならびに他の職業性発がん物質を加味したポアソン回帰モデルでは、焼結前のコバルトおよびタングステンへの暴露期間に伴い肺がんのリスクが上昇したが、焼結した硬金属粉塵への暴露では、リスクの証拠は認められなかった。

Moulin ら(1993)は、Mur ら(1987)による先の研究の追跡調査を拡張し、電気化学によってコバルトとナトリウムを生産するフランスのコバルト電気化学工場の、作業員 1148 人からなるコホートの死亡率を調査した。コホートには 1950～1980 年に最低 1 年間工場で作業した男性全員が含まれた。1988 年末まで追跡調査を行い、フランス生まれの作業員の 99%に関するデータが得られた。フランス人以外の作業員の追跡が困難だったため、フランス生まれの作業員 870 人(追跡不能例 24%)のみの結果が明らかにされた。すべての死因に対する SMR は 0.95 (95% CI = 0.78～1.26)、肺がんに対する SMR は、コバルト生産のみに携わった作業員で 1.16 (95% CI = 0.24～3.40)、コバルト生産にかつて携わったことのある作業員の場合は 1.18 (95% CI = 0.32～3.03)であった。

Tüchsen ら(1996)は、デンマーク女性の全国比に基づき予想される肺がんリスクに比較し、陶磁器生産会社 2 社で難溶性のコバルト - アルミン酸塩スピネルに職業暴露した女性

874 人からなるコホートで、肺がんリスク上昇の証拠を認めなかった。

コバルトへの経口・経皮暴露によるヒトへの遺伝毒性に関する研究で公表されたものはない。コバルト、クロム、ニッケル、および鉄に職業暴露した男性作業員 26 人のコホートで、金属暴露と喫煙習慣に関連した姉妹染色分体交換ランク値の上昇(分散分析による)が認められた(Gennart et al., 1993)。De Boeck ら(2000)は、コバルトまたは硬金属の粉塵に職業暴露した非喫煙作業員のリンパ球でコメットアッセイを行い、有意な影響はみられないと報告した。この研究では、硬金属暴露と微小核形成増加との明らかな関係が、喫煙者のみに関し報告された。Hengstler ら(2003)は、22 人の非暴露対照作業員と比較し、カドミウム(空気中濃度 0.05～138 µg/m^3)、コバルト(0～10 µg/m^3)、鉛(0～125 µg/m^3)に職業暴露した作業員 78 人の単核血球で、DNA の一本鎖切断の誘発が確認された。ノンパラメトリック相関分析によって、DNA 一本鎖切断とコバルト($P < 0.001$; $r = 0.401$)およびカドミウム($P < 0.001$; $r = 0.371$)との間に有意な相関関係が認められたが、鉛との関係は認められなかった。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 必須性

コバルトは、自由生活性細菌、青緑藻、および共生システム(マメ科根粒菌リゾビウム[*Rhizobium*]など)による窒素固定には不可欠である(Adriano, 1986)。さらに、珪藻、黄藻植物、渦鞭毛藻など、多くの海藻類の生長にとっての必須元素である(McLachlan, 1973; Bruland et al., 1991)。高等植物では、窒素固定細菌含有の根粒を有するマメ科植物にとっての必須元素であることが分かっている(Ozanne et al., 1963; Gladstones et al., 1977)。マメ科以外の植物にとっては、不可欠ではないが有益であると報告されている。Smith と Carson (1981)は、決定的ではないが、低濃度のコバルトがマメ科以外の植物にとっても有益であるという証拠を示した一方、コバルトの補充によりゴムの木やトマトの生長、ならびにエンドウの茎の部分の伸長が促進されるとの報告もある(Adriano, 1986)。

シマミミズ(*Eisenia foetida*)を用いた試験で低コバルトの餌に塩化コバルトを補ったところ、コバルト濃度 9.4 mg/kg 乾重量に暴露したコントロールに比較し、17.6 および 25.9 mg/kg 乾重量では産生される繭の最大重量および数が有意に増加した(Neuhauser et al., 1984)。コバルトは動物の栄養に不可欠であるが、必要とされるのはイオンの形態ではない。しかし、消化管微生物によってビタミン B_{12} 分子に取り入れる反芻動物や馬にとって、これは食餌に不可欠な元素である(Smith, 1987)。低コバルトの飼料は反芻動物に対し、たとえ

ばウシやヒツジの“ブッシュ病”やヒツジの“やせ病”などの栄養疾患を引き起こす可能性がある(Adriano, 1986)。自然環境においては、反芻動物のコバルト欠乏症のほうがコバルト中毒より可能性が高いことに、NAS (1980)は注目している。コバルトの“植物利用性”ひいては欠乏土壌の予測因子として酢酸抽出性コバルトを用いた試験で、Suttle ら(2003)は、分析した英国の土壌 103 のうち 29%が牧畜にとって不完全である(酢酸抽出性コバルト＜0.4 mg/kg 乾重量)ことを認めた。Frank ら (2004)は、北米東部に生息する野生のヘラジカ(*Alces alces americana*)を襲う消耗性･衰弱性疾患は、コバルト/ビタミン B_{12} 不足による可能性があるとの考えを示した。

10.2 水生環境

濃度 5～20 mg/L のコバルトへの急性暴露(≤96 時間)の結果、シアノバクテリアのアナベナ・バリアビリス(*Anabaena variabilis*)の増殖抑制された(Ahluwalia & Kaur, 1988)。濃度 15 mg/L のコバルトへの 17 日間の暴露後、アナベナ・バリアビリスの対数増殖期開始の遅延が報告され、30 mg/L では増殖が完全に停止した(Lee et al., 1992)。水生生物に対するコバルトの毒性を Table 2 にまとめる。淡水緑藻 *Chlorella vulgaris* の生長に基づく 96 時間 EC_{50} は 0.6 mg/L と報告された(Rachlin & Grosso, 1993)が、水生維管束植物に対する EC_{50} は 0.1 および 0.2 mg/L であった(Gaur et al., 1994)。海洋性珪藻 *Ditylum brightwellii* の生長に基づく 5 日間 EC_{50} は、0.3 mg/L と報告された(Canterford & Canterford, 1980)。

淡水無脊椎動物の急性 LC_{50}(24～96 時間)は、1.1 mg/L(オオミジンコ[*Daphnia magna*])～239 mg/L(イトミミズ[*Tubifex tubifex*])である。オオミジンコの生殖に関する数件の試験報告では、21 日間 EC_{50} が 0.01 mg/L、28 日間 NOEC が 0.003 mg/L(Biesinger & Christensen, 1972; Kimball, 1978)で、その後の試験では、さまざまな炭酸カルシウム濃度に対し 21 日間 NOEC が 0.03～0.05 mg/L であった(Nagpal, 2004)。水生生物で報告されたもっとも低い NOEC は 7 日間検査におけるニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)の＜0.003 mg/L であった(Nagpal, 2004)。もっとも感受性の高い海洋無脊椎動物はヨーロピアンロブスター(*Homarus vulgaris*)の幼生で、96 時間 LC_{50} が 4.5～22.7 mg/L であった(Amiard, 1976)。淡水魚の 96 時間 LC_{50} は 1.4～333 mg/L である。ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)の生存に基づく 16 日間 NOEC は、0.06 mg/L と報告された(Dave & Xiu, 1991)。海洋魚に関する試験の結果、96 時間 LC_{50} が 52.5～＞1000 mg/L であることから、少なくとも検査した種はコバルトに対し比較的感受性が低いと考えられる。

Marr ら(1998)は、コバルト毒性に対するニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の時間的ぱたーんを報告した。最終的に 100%の死亡を引き起こすコバルト濃度では、少なくとも 72 時間暴露までは死亡例が認められなかった。1 コンパートメントの取込み - 浄化モデルを用い

Table 2: Toxicity of cobalt to aquatic organisms.

Organism	End-point	Salt	Cobalt concentration (mg/l)	Reference
Microorganisms				
Freshwater				
Blue-green alga (*Spirulina platensis*)	96-h EC_{50} (biomass)	Chloride	10.8	Sharma et al. (1987)
Green alga (*Chlorella vulgaris*)	96-h EC_{50} (growth)	Chloride	0.6	Rachlin & Grosso (1993)
	21-day NOEC (growth)	Nitrate	0.6	Coleman et al. (1971)
	21-day LOEC (growth)	Nitrate	1.6	Coleman et al. (1971)
Green alga (*Euglena viridis*)	21-day LOEC (growth)	Nitrate	0.6	Coleman et al. (1971)
Green alga (*Pediastrum tetras*)	21-day LOEC (growth)	Nitrate	0.6	Coleman et al. (1971)
Protozoan (*Tetrahymena pyriformis*)	9-h IC_{50} (growth)	Chloride	56	Sauvant et al. (1995b)
	36-h IC_{50} (growth)	Chloride	24	Sauvant et al. (1995a)
Ciliated protozoan (*Spirostomum ambiguum*)	24-h LC_{50}	Nitrate	11.8	Nalecz-Jawecki & Sawicki (1998)
Marine				
Diatom (*Ditylum brightwellii*)	5-day EC_{50} (growth)	Chloride	0.3	Canterford & Canterford (1980)
Diatom (*Nitzschia closterium*)	96-h EC_{50} (growth)	Not given	10.2	Rosko & Rachlin (1975)
Vascular plants				
Greater duckweed (*Spirodela polyrhiza*)	96-h EC_{50} (growth)	Chloride	0.1	Gaur et al. (1994)
Water velvet (*Azolla pinnata*)	96-h EC_{50} (growth)	Chloride	0.2	Gaur et al. (1994)
Invertebrates				
Freshwater				
Water flea (*Daphnia magna*)	48-h LC_{50}	Chloride	1.5	Khangarot & Ray (1989a)
	48-h LC_{50}	Chloride	1.1	Biesinger & Christensen (1972)
	48-h LC_{50}	Sulfate	6	Kimball (1978)
	96-h LC_{50}	Chloride	1.5	Ewell et al. (1986)
	21-day LC_{50}	Chloride	0.02	Biesinger & Christensen (1972)
	21-day EC_{50} (reproduction)	Chloride	0.01	Biesinger & Christensen (1972)
	21-day NOEC (reproduction and survival)	Not given	0.03–0.05[a]	Nagpal (2004)
	28-day LC_{50}	Sulfate	0.03	Kimball (1978)
	28-day NOEC (reproduction)	Sulfate	0.003	Kimball (1978)
Water flea (*Daphnia hyalina*)	48-h LC_{50}	Chloride	1.3	Baudouin & Scoppa (1974)
Water flea (*Ceriodaphnia dubia*)	24-h LC_{50}	Chloride	2.4–>5.3[b]	Diamond et al. (1992)
	7-day NOEC (reproduction)	Not given	<0.003–0.013[a]	Nagpal (2004)
Rotifer (*Philodina acuticornis*)	24-h LC_{50}	Chloride	27.8	Buikema et al. (1984)
Copepod (*Diaptomus forbesi*)	96-h LC_{50}	Chloride	3.4	Das & Kaviraj (1994)
Copepod (*Cyclops abyssorum*)	48-h LC_{50}	Chloride	15.5	Baudouin & Scoppa (1974)
Copepod (*Eudiaptomus padanus*)	48-h LC_{50}	Chloride	4	Baudouin & Scoppa (1974)
Crayfish (*Austropotamobius pallipes*)	96-h LC_{50}	Chloride	8.8	Boutet & Chaisemartin (1973)

Table 2 (Contd)

Organism	End-point	Salt	Cobalt concentration (mg/l)	Reference
Crayfish (*Orconectes limosus*)	96-h LC_{50}	Chloride	10.2	Boutet & Chaisemartin (1973)
Amphipod (*Crangonyx pseudogracilis*)	96-h LC_{50}	Chloride	39.2	Martin & Holdich (1986)
Flatworm (*Dugesia tigrina*)	96-h LC_{50}	Chloride	11.3	Ewell et al. (1986)
Snail (*Helisoma trivolvis*)	96-h LC_{50}	Chloride	>45	Ewell et al. (1986)
Sideswimmer (*Gammarus fasciatus*)	96-h LC_{50}	Chloride	>45	Ewell et al. (1986)
Pillbug (*Asellus intermedius*)	96-h LC_{50}	Chloride	>45	Ewell et al. (1986)
Segmented worm (*Lumbriculus variegatus*)	96-h LC_{50}	Chloride	>45	Ewell et al. (1986)
Tubificid worm (*Tubifex tubifex*)	96-h LC_{50}	Chloride	95.4–239[c]	Rathore & Khangarot (2002)
Oligochaete (*Branchiura sowerbyi*)	96-h LC_{50}	Chloride	133	Das & Kaviraj (1994)
Midge (*Chironomus tentans*)	48-h LC_{50}	Chloride	57	Khangarot & Ray (1989b)
Mayfly (*Ephemerella subvaria*)	96-h LC_{50}	Sulfate	16	Warnick & Bell (1969)
Marine				
Nematode (*Monhystera disjuncta*)	96-h LC_{50}	Not given	94	Vranken et al. (1991)
Brown mussel (*Perna perna*)	1-h EC_{50} (filtering rate)	Chloride	1.7	Watling & Watling (1982)
Brine shrimp (*Artemia salina*)	48-h LC_{50}	Nitrate	172	Kissa et al. (1984)
	48-h EC_{50} (hatching rate)	Nitrate	10.3	Kissa et al. (1984)
Common prawn (*Palaemon serratus*)	96-h LC_{50}	Chloride	227–454 (adult)	Amiard (1976)
	96-h LC_{50}	Chloride	22.7–45.4 (larva)	Amiard (1976)
Shore crab (*Carcinus maenus*)	96-h LC_{50}	Chloride	227–454 (adult)	Amiard (1976)
	96-h LC_{50}	Chloride	22.7 (larva)	Amiard (1976)
Lobster (*Homarus vulgaris*)	96-h LC_{50}	Chloride	4.5–22.7 (larva)	Amiard (1976)
Isopod (*Idotea baltica*)	52-day LC_{50}	Chloride	10	El-Nady & Atta (1996)
Fish				
Freshwater				
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	96-h LC_{50}	Chloride	1.4	Marr et al. (1998)
	14-day NOEC (growth)	Chloride	0.1	Marr et al. (1998)
	28-day LC_{50}[d]	Nitrate	0.49	Birge et al. (1980)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	96-h LC_{50}	Formate	12.8	Curtis & Ward (1981)
	96-h LC_{50}	Bromide	24.8	Curtis & Ward (1981)
	96-h LC_{50}	Sulfate	3.6	Kimball (1978)
	96-h LC_{50}	Chloride	21.8	Ewell et al. (1986)
	7-day NOEC* (survival)	Chloride	1.2–3.8[b]	Diamond et al. (1992)
Goldfish (*Carassius auratus*)	96-h LC_{50}	Chloride	333	Das & Kaviraj (1994)
	7-day LC_{50}[d]	Nitrate	0.8	Birge et al. (1979)
Zebrafish (*Danio rerio*)	16-day NOEC[d] (hatching rate)	Chloride	3.8	Dave & Xiu (1991)
	16-day NOEC[d] (survival)	Chloride	0.06	Dave & Xiu (1991)
Giant gourami (*Colisa fasciata*)	96-h LC_{50}	Chloride	102	Srivastava & Agrawal (1979)
Marine				
Plaice (*Pleuronectes platessa*)	96-h LC_{50}	Chloride	454–681	Amiard (1976)
Shanny (*Blennius pholis*)	96-h LC_{50}	Chloride	454–681	Amiard (1976)

Table 2 (Contd)

Organism	End-point	Salt	Cobalt concentration (mg/l)	Reference
Mummichog (*Fundulus heteroclitus*)	96-h LC_{50}	Chloride	275[f]	Dorfman (1977)
	96-h LC_{50}	Carbonic acid	>1000[g]	Dorfman (1977)
Crescent perch (*Therapon jarbua*)	96-h LC_{50}	Sulfate	52.5	Krishnakumari et al. (1983)
Amphibians				
Freshwater				
Frog (*Rana hexadactyla*)	96-h LC_{50}	Chloride	18	Khangarot et al. (1985)
Narrow-mouthed toad (*Gastrophryne carolinensis*)	7-day LC_{50}[d]	Nitrate	0.05	Birge et al. (1979)

[a] Hardness ranging from 50 to 200 mg of calcium carbonate per litre.
[b] Hardness ranging from 50 to 800 mg of calcium carbonate per litre.
[c] Temperature ranging from 30 °C to 15 °C.
[d] Embryo–larval toxicity test.
[e] Early life stage toxicity test (larvae <24 h old).
[f] Salinity 5–25‰.
[g] Salinity 8–19‰.

て初期の 50%致死濃度(時間非依存性濃度)を推定した。著者らは、大半の死亡が 72～192 時間に発生していることから、標準的な短期の 96 時間 LC_{50} ではコバルト毒性がかなり過小評価される可能性があると指摘した。96 時間 LC_{50} は 1.4 mg/L、初期の 50%致死濃度は 0.4 mg/L であったことに注目する必要がある。

淡水や海水などほとんどの環境条件下では、コバルトの大半は炭酸コバルトまたは Co^{2+} イオンとして溶存している(Tipping et al., 1998)。しかし、実際のバイオアベイラビリティは、水化学でもとくに Ca^{2+}イオン濃度と溶存有機物質の錯体化に依存しているとみられる。Diamond ら(1992)は、水生毒性に対し水硬度が影響を与える可能性があるとの考えを示した。その報告によれば、ニセネコゼミジンコの 24 時間 LC_{50} は、炭酸カルシウム 50～800 mg/L の硬度の水中で 2.4 mg/L～＞5.3 mg/L であり、ニセネコゼミジンコの生存に基づく 7 日間 NOEC は、炭酸カルシウム 50 mg/L の硬度の水中で＜0.05 mg/L、炭酸カルシウム 800 mg/L では 0.6 mg/L であった。ファットヘッドミノウ(*Pimephales promelas*)の生存に基づく 48 時間 NOEC は、1.3 mg/L(水の硬度が炭酸カルシウム 50 mg/L の場合)～13.7 mg/L(炭酸カルシウム 400 mg/L の場合)とさまざまに異なる一方、7 日間 NOEC は 1.2～3.8 mg/L であった(Diamond et al., 1992)。しかし、Nagpal (2004)によって報告された 7 日間のニセネコゼミジンコ、および 21 日間のオオミジンコの部分的ライフサイクル毒性試験の結果は、Diamond ら(1992)が示唆したコバルト毒性 - 水硬度の関連性とは一致しなかった。試験エンドポイントに対する 95%信頼限界は、検査した 3 つの各水硬度(炭酸カルシウム 50、100、200 mg/L)に関して共通性がみられた。

Ca^{2+}イオンとコバルトの取込みの相互作用に関するその後の試験から、コバルトイオンは魚の鰓と水の接触面で Ca^{2+}イオンと競合すると考えられる(Comhaire et al., 1994;

Richards & Playle, 1998)。Comhaire ら(1994)によれば、Ca^{2+} 濃度 0.4 および 14 mg/L では、コイ(*Cyprinus carpio*)による Co^{2+}取込み量が明らかに減少したが、40 mg/L 以上ではそれ以上の影響はみられなかった。鰓および血液による Ca^{2+} の取込み率は、水中のカルシウム量にかかわりはなかった。この結果から、Co^{2+}の取込みへのカルシウムの影響には、これらの金属イオンの鰓上皮を通した移行に関与する組織との直接の相互作用が関わると考えられる。Richards と Playle (1998)によれば、人工軟水(Ca^{2}＜1 mg/L)ではコバルトの取込みは顕著であったが、Ca^{2+} 濃度 20～100 mg/L の天然軟水では顕著な取込みはみられなかった。彼らは鰓 - コバルト結合モデルを使用し、カナダのオンタリオ州全域の異なる 9 水域から採取した、Ca^{2+}と Na^{+}、pH (4.2～7.6)、および溶存有機物質のレベルが広範囲に及ぶ天然水では、鰓にはコバルトが蓄積しないことを予測することができた。全体としてこのモデルの分析により、Ca^{2+} の競合および溶存有機物質の錯体化が、これらの天然水試験で鰓への Co^{2+} 結合を妨げる最大の要因であることがわかった。しかし、コバルト取込みへの Ca^{2+} イオンの影響とコバルトの毒性は、おそらく報告された毒性試験のいずれで使用されたものより低い、ごく低濃度の Ca^{2+}で生じると考えられる。データから、Co^{2+}の鰓部位への結合力は、Cd^{2+}の 1000 分の 1、Pb^{2+}の 10 分の 1、Zn^{2+}の 6 分の 1 であることがわかる(Niyogi & Wood, 2004)。

Rathore と Khangarot (2002)は、汚泥中のぜん虫であるイトミミズ(*Tubifex tubifex*)の感受性への気温の影響について報告した。96 時間試験で、概してイトミミズは 15°C より 30°C のほうが高い感受性を示したが、気温と急性毒性の間に明確な関連性はみられず、LC_{50} は 15°C、20°C、25°C、30°C でそれぞれ 239、180、247、95.4 mg/L であった。さらに、暴露時間が短くなると、気温の変化への感受性のパターンにはばらつきがみられた。

軟水中でコバルトによって生じる行動回避は、ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)とキングサーモン(*O. tshawytscha*)の間で大幅に異なっていた。キングサーモンは最低 0.02 mg/L でコバルトを回避したが、ニジマスは最低 0.2 mg/L で回避した(Hansen et al., 1999)。

10.3 陸生環境

土壌微生物へのコバルトの毒性に関するデータは少ない。Lighthart ら(1977)は、土壌／リターマイクロコズムに生息する土壌微生物の呼吸に対し、コバルトなど数種の金属が及ぼす影響を、単一濃度で試験した。1362 mg/L のコバルト溶液をマイクロコズムの土壌およびリターに混入したところ、呼吸作用が 23%低下した。

土壌中の濃度上昇による植物へのコバルト毒性の証拠は少ない。Vanselow (1966)は、土壌中濃度 100 mg/kg までのコバルトは、かんきつ類の収穫高にほとんど影響を与えないと

報告した。USEPA (2005)の報告によれば、アルファルファ(*Medicago sativa*)、オオムギ(*Hordeum vulgare*)、ラディッシュの生長に基づく EC_{20} 平均値は、0.6～45.2 mg/kg 乾重量である。

数々の栄養液調査からのデータを用い、コバルト含有の灌漑水による植物への毒性を評価した。Wallace ら(1977)の報告によれば、濃度 0.06 mg/L のコバルト含有栄養液で 21 日間育てたツルナシインゲンマメ(*Phaseolus vulgaris*)で、葉の乾重量が減少した。濃度 0.06 mg/L のコバルト含有栄養液で 21 日間育てたキク(*Chrysanthemum morifolium*)の苗で、根重量の減少が Patel ら(1976)によって報告された。リョクトウ(*Vigna radiata*)の苗の生長抑制が 295 mg/L でみられ、若葉のクロロシスと関連していた(Liu et al., 2000)。Misra ら(1994)は、コバルトを含む重金属の単独および組み合わせが、ソラマメ(*Vicia faba*)の発芽および根の伸長に及ぼす影響を調査したところ、発芽はコバルト暴露の影響を受けず、8000 および 10000 mg/L で根の伸長は低減したが有意ではなかった。さらに、低コバルト濃度では根の伸長増大が認められ、調査した最低濃度(2000 mg/L)では有意に増大した。Patterson と Olsen (1983)は、カナダトウヒ(*Picea glauca*)、マリアナトウヒ(*Picea mariana*)、ペーパーバーチ(*Betula papyrifera*)、バンクスマツ(*Pinus banksiana*)、ストローブマツ(*Pinus strobus*)、レッドパイン(*Pinus resinosa*)、タタールスイカズラ(*Lonicera tatarica*)で、苗木へのコバルト溶液の毒性を調べた。毒性濃度は 5 mg/L(タタールスイカズラ、ペーパーバーチ)～100 mg/L(ストローブマツ)であった。NAS/NAE (1973)は、濃度およそ 0.1～5 mg/L のコバルト含有栄養液の適用によって、さまざまな食用作物への毒性が認められると報告した。

特定の金属濃度の高い土壌で生育した植物集団では、その金属への耐性が生ずるが、コバルトでも同様に耐性が生じることが認められている。たとえば、カナダ・オンタリオ州の鉱山尾鉱に生育するシラタマソウ(*Silene vulgaris*)やコヌカグサ(*Agrostis gigantean*)(Hogan & Rauser, 1979; Paliouris & Hutchinson, 1991)、カナダ･オンタリオ州の Sudbury 精錬所周辺のヒロハノコメススキ(*Deschampsia cespitosa*) (Cox & Hutchinson, 1979)、ザイールでみられるなでしこ科の多年草 *Silene cobalticola* などである(Baker et al., 1983)。*Silene cobalticola* のコバルト耐性ではこの金属の排除が実証されているが、コバルトが豊富な銅採掘跡地で生長する他の種は、コバルトを多量に蓄積する(Brooks, 1977; Malaisse et al., 1979; Morrison et al., 1979)。

Hartenstein ら(1981)は、さまざまな濃度のコバルト混入活性汚泥で覆ったシルトロームにシマミミズ(*Eisenia foetida*)を暴露し、8 週間後に濃度 300 mg/kg で成長への有意な影響を認めたが、30 mg/kg では認めなかった。Neuhauser ら(1984)がさまざまな濃度のコバルト混入馬糞で覆った土壌にシマミミズを暴露したところ、4 週間後に 91.9 mg/kg 乾重量ま

では成長への有意な影響が認められなかった。Fischer と Molnár(1997)によれば、泥炭質の湿地帯の土壌とさまざまな濃度のコバルト混入馬糞の混合物に、シマミミズを 10 週間暴露したところ、4720 mg/kg 乾重量で生殖能の完全抑制と、最終的には 77%の死亡が認められた。生殖に基づくトビムシ(*Folsomia candida*)の 28 日間 EC_{50} は、標準的 OECD 人工土壌で 1480 mg/kg 乾重量、標準的畑土壌で 409 mg/kg であった。この 2 つの土壌の毒性の差は、pH と陽イオン交換能によるものと報告された(Lock et al., 2004)。Tatara ら(1998)は、硝酸コバルトに暴露した自由生活性土壌線虫 C.エレガンス(*Caenorhabditis elegans*)における 24 時間 LC_{50} を、総コバルトで 1274 mg/L、遊離イオンで 1210 mg/L と報告している。

食餌中の濃度 125、250、500 mg/kg のコバルトが、1 日齢の雛鶏に 14 日間与えられた。全濃度で摂餌量、体重増加、体重増加に対する摂餌量の比率が低減し、死亡率が用量依存性に上昇した(Diaz et al., 1994)。Hill (1974)の報告によれば、食餌中濃度 100 mg/kg のコバルト(塩化コバルトとして)で、2 週齢のニワトリの成長に有意な有害影響がみられたが、50 mg/kg では影響は認められなかった。5 週後、200 mg/kg で有意な死亡率がみられた。Van Vleet ら (1981)は White Peking ダックの雛(*Anas* 種)に、食餌中濃度 200 または 500 mg/kg のコバルト(塩化コバルトとして)を 15～28 日間暴露した。濃度 200 mg/kg のコバルトを 15 日間摂取した雛には、骨格筋や心筋、ならびに砂嚢や小腸の平滑筋の壊死など、セレン - ビタミン E 欠乏に特徴的な病変が生じたが、有意な死亡率は報告されていない。500 mg/kg に 28 日間の暴露で、有意な死亡率が認められた。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

コバルト金属の吸入は、ダイヤモンド研磨職人の横断研究で認められた呼吸器症状、ならびに FVC、FEV_1、MMEF、および平均 PEFR で測定した肺機能への影響など、ヒトの呼吸器への影響と関連がある(Nemery et al., 1992)。NOAEC は 0.0053 mg/m^3 と算定された。

コバルトへの吸入および皮膚暴露で、感作が生じることが分かっている。さまざまな形態のコバルトに暴露した作業員で、気管支喘息が報告されている。

金属コバルト含有粒子によって引き起こされる間質性肺疾患は、一般に超硬金属肺といわれる職業性肺疾患である。

炭化タングステン、コバルト、および少量の他金属に暴露した硬金属産業作業員の死亡率調査 4 件(スウェーデン 1、フランス 3)で、肺がんによる高い死亡リスクが認められた。フランスの 3 調査は個別に行われたものではない。コバルト製造作業員および磁器製造時にコバルトに暴露した作業員の死亡率調査では、肺がんリスクは高くなかった。硫酸コバルト七水和物に吸入暴露したラットとマウスで、用量依存性の肺腫瘍反応が認められ、注射によるコバルト金属投与では、注射部位に肉腫が生じた。

1960 年代初期～中期に、硫酸コバルトが気泡安定剤としてビールに添加された。硫酸コバルト 0.04～0.14 mg/kg 体重/日(8～30 パイント/日)の数年にわたる摂取で、ヒトに心筋症が引き起こされることがわかった。質の悪い食事と多量のアルコール摂取が、この影響を複雑にしたと考えられる。高用量の硫酸コバルトを混餌投与したラットでも、心臓に有害影響が認められた。

コバルトに関しての長期給餌試験は実施されておらず、ヒトのコバルト摂取に関する長期調査も行われていない。自発的被験者によるコバルト 150 mg/日の短期(22 日)摂取で、赤血球増加症とヘモグロビンの増加が認められた。

コバルトは、*in vivo* および *in vitro* 試験で、体細胞および胚細胞に対し変異原性をもつことが明らかにされている。コバルトおよび他金属に暴露した男性作業員で、姉妹染色分体交換の増加が認められた。コバルトに経口暴露したマウスで、骨髄細胞への染色体異常誘発性が認められた。コバルト腹腔内注射で、マウスに微小核の増加が、ラットに酸化的 DNA 損傷が生じた。コバルトは哺乳動物試験系に遺伝毒性を引き起こすことが分かっている。細菌の変異原性試験で、コバルト(III)は陽性であったが、コバルト(II)は複雑な反応を示した。オキシダント存在下のコバルトイオンは、*in vitro* で高レベルの DNA 損傷を引き起こす可能性がある。

高用量の塩化コバルトに 2～3 ヵ月経口暴露したマウスとラットに、精巣の変性および萎縮が認められた。ある試験で、母体毒性を引き起こした用量で、ラット新生仔に成長遅延と生存率の低下がみられた。ラットを用いた別の試験、あるいはマウスの試験では、類似した用量でもそのような影響は生じなかった。ウサギに高用量を暴露したところ、死亡率、胎仔吸収、および体重が減少した胎仔数が増大した。いずれの試験でも、催奇形性は報告されなかった。

コバルトは、動物の糖代謝を低下させることが分かっている。

コバルト毒性は、オキシダントおよびフレーラジカルをベースとしたプロセスの結果であるという仮説が立てられている。コバルトへの暴露によって、酸化的状態に感受性の強い遺伝子が影響を受け、アポトーシスにいたる可能性がある。可溶性コバルトも無機カルシウムチャンネルを遮断することが分かっており、これが神経筋の伝達に影響を与る可能性がある。コバルトはヘム合成に影響を与えるという仮説が立てられている。

11.1.2　耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

Nemery ら(1992)によるダイヤモンド研磨職人の調査から、吸入コバルトの耐容濃度設定の適切なベースが得られる。この調査の NOAEC は 0.0053 mg/m^3 であった。就労時間を 1 日 8 時間で週 5 日暴露と想定し、この調査の NOAEC を補正すると、一般住民の NOAEC は 0.0013 mg/m^3 (0.0053 mg/m^3 × 8/24 × 5/7)と算出される。この NOAEC をヒトの個人差に対する不確実係数 10 で除すると、耐容濃度は 0.000 13 mg/m^3 となり、この端数を切り捨てて一般住民に対する 1×10^{-4} mg/m^3 が得られる。

過去のピアレビュー文書で、コバルトに関するがんリスクを量的に推定したものはない。耐容濃度はがん以外のエンドポイントに基づくものである。少なくともがんに関して、耐容濃度を確実に安全側にたった数値とするため、BMC 法(USEPA, 2003)を用い、耐容濃度 1×10^{-4} mg/m^3 での肺がんリスクが推定された。この方法[2]によって、Nemery ら(1992)の調査で算出された耐容濃度でのがん生涯リスクが 3×10^{-5} と推定された。

コバルトの長期摂取に対する耐容摂取量算定の基準となる適切なデータはない。[3]

11.1.3.　リスクの総合判定例

11.1.3.1　サンプル集団の暴露

---

[2] $BMCL_{10}$ は、信頼水準 95%で β が 0 以上に限定された二者択一データの多段階モデルを用い、NTP 試験(NTP, 1998; Bucher et al., 1999)のラットとマウスのデータに基づき推定された。$BMCL_{10}$ は、10%に影響を引き起こす物質濃度の片側 95%信頼区間の下限値である。最大のリスクを示す $BMCL_{10}$ は、雄マウスの腫瘍に関するもの($BMCL_{10}$ = 0.358 361 mg/m^3)である。Nemery ら(1992)の試験から得られる耐容濃度は 1×10^{-4} mg/m^3 である。方程式 1×10^{-4} mg/m^3 ÷ 0.358 361 mg/m^3 = 0.10 ÷ x で x を求めると、がん生涯リスク 3×10^{-5} が得られる。

[3] 自発的被験者 6 人の短期調査から、ATSDR(2004)は中期(15～364 日)最小リスクレベルを 50 µg/kg 体重/日と算定した。

非汚染地域での大気中平均コバルト濃度は一般に＜1～2 ng/m³ である。1992～1993 年における米国マサチュセッツ州ボストン近郊の大気中コバルト濃度は 1.7 ng/m³、ノルウェー南部の 1985～1986 年の平均濃度は 0.10 ng/m³ であった。汚染源地域のコバルト濃度は 10 ng/m³ を超えると考えられる。

一般住民は主として食物を通してコバルトに暴露しており、食事からの推定取込み量は 5～40 µg/日である。摂取したコバルトの大半は無機コバルトである。

11.1.3.2　サンプル集団の健康リスク

耐容濃度 1×10^{-4} mg/m³ は、コバルトの人為的発生源周辺の暴露レベルのおよそ 10 倍である。

11.1.4　ヒトの健康リスク評価における不確実性

吸入耐容濃度算出に用いられる研究は、肺機能および呼吸器症状の横断研究である。これらの症状は長期ではなく最近の暴露を反映すると考えられ、したがってこの耐容濃度が慢性影響に対しても安全であるかは不明である。コバルトおよび炭化タングステンに暴露した硬金属作業員のコホート研究では、一貫して高い肺がんリスクが認められている。硫酸コバルトはラットとマウスに肺腫瘍を誘発することが分かっている。コバルトは感作物質であり遺伝毒性があることも知られている。動物に対する発がん物質、感作物質であり遺伝毒性を有することから、耐容濃度を下回る暴露でも健康リスクが生じると考えられる。

吸入耐容濃度は、コバルトを用いる多くの産業中、特定の形態のコバルトを用いる 1 産業で、世界中の数千人の作業員中 192 人のコホートに基づいたものであり、コバルトを用いるすべての産業で作業員が暴露する形態のコバルトを反映していない可能性がある。

11.2　環境への影響評価

コバルトおよび無機コバルト化合物は非揮発性であり、粒子形態で大気中に放出される。燃焼によって発生源から放出される人為的コバルトは、主として酸化物形態であると想定される。鉱石の抽出および精製過程で、ヒ化物および硫化物の形態でも大気中に放出される。

大気中に放出されたコバルトは土壌に沈着し、水中に放出されると粒子に吸着して底質に集積するか、または底質に直接吸着すると考えられる。コバルトの分配係数(水対底質な

ど)は、pH、酸化還元電位、イオン強度、溶存有機物質濃度などによって異なる。水、底質、および土壌中のコバルトのスペシエーションおよび消長に影響を与える要素には、フミン酸などの有機リガンド、陰イオン、pH、酸化還元電位などがある。淡水中では、炭酸塩(HCO_3^-およびCO_3^{2-})と錯体形成したコバルトが溶存コバルトのおよそ 70%を占めていたが、残る 25%は遊離 Co^{2+} イオンとして存在していた。炭酸塩と錯体形成したコバルトの割合は、水のアルカリ度上昇に伴い上昇し、遊離 Co^{2+}濃度は低下する。河川水に遊離イオンや炭酸塩錯体として存在するコバルトの割合は、水中のフルボ酸レベルとは関係ないが、濃度はその限りではない。海水では、炭酸塩種と遊離アクア種の重要性は大体等しい。フルボ酸と錯体形成した溶存コバルトの割合は、塩分上昇に伴い減少する。海水中のコバルトのおよそ 20%は、硫酸塩錯体として存在すると推定された。土壌中の移動性は土壌成分による吸着力に逆比例する。植物は土壌からコバルトを取り込むが、根から他部位への移行は重要ではない。

大気中コバルト濃度測定値は、発生源以外の地域でおよそ 1 ng/m^3 以下、発生源地域でおよそ 10 ng/m^3 である。地表水および地下水中の安定コバルト濃度は、自然が残る地域で 1 µg/L を下回り、人口集中地域で 1～10 µg/L である。鉱区や農業地域における地表水および地下水中の濃度ははるかに高く、最大数百 mg/L と考えられる。海水中の平均コバルト濃度は、1 µg/L 未満と報告されている。雨水中の平均濃度は 0.3～1.7 µg/L である。地殻には平均 20～25 mg/kg が含有されている。人為的発生源近辺には、土壌中コバルト濃度が 1kg あたり数百ミリグラムのところもあると考えられる。

コバルトは、自由生活細菌、青緑藻、共生系(マメ科植物の根粒におけるリゾビウムなど)にとって不可欠である。動物の栄養にとっても不可欠であるが、イオン形態では必要とされない。しかし、反すう動物や馬の食餌には必須の元素で、消化器細菌によってビタミン B_{12} 分子に組み込まれる。

淡水緑藻 *Chlorella vulgaris* の生長に基づく 96 時間 EC_{50} は 0.6 mg/L と報告されたが、維管束植物の EC_{50} は 0.1 および 0.2 mg/L であった。海洋珪藻 *Ditylum brightwellii* の生長に基づく EC_{50} は 0.3 mg/L であった。淡水無脊椎動物では、急性 LC_{50}(24～96 時間)が 1.1～239 mg/L である。オオミジンコの生殖に基づく研究が数件報告され、21 日間 EC_{50} が 0.01 mg/L、28 日間 NOEC が 0.003 mg/L であったが、その後の研究での 21 日間 NOEC は、さまざまな炭酸カルシウム濃度に対して 0.03～0.05 mg/L であった。水生生物で報告された NOEC 最低値は、7 日間試験でのニセネコゼミジンコに対する＜0.003 mg/L であった。もっとも感受性の高い海洋無脊椎動物はロブスターの幼生で、96 時間 LC_{50} が 4.5～22.7 mg/L であった。淡水魚の 96 時間 LC_{50} は 1.4～333 mg/L である。生存に基づく 16 日間 NOEC は 0.06 mg/L と報告された。海洋魚に関する試験結果から、少なくとも試験した種

はコバルトに対し比較的感受性が低いと考えられ、96 時間 LC_{50} は 52.5 mg/L(硫酸塩として)～＞1000 mg/L(炭酸塩として)であった。

天然水中の試験で、Co^{2+}の鰓への結合を妨げる最重要因子は、Ca^{2+}の競合および溶存有機物質の錯体化である。しかし、コバルトの取込みおよび毒性に対する Ca^{2+}イオンの影響は、おそらく報告された毒性試験のいずれで用いられた Ca^{2+}濃度より低い、ごく低濃度の Ca^{2+}で生じると考えられる。Richards と Playle (1998)が作成した鰓 - コバルト結合モデルから基本的枠組みは得られるが、Niyogi と Wood (2004)は、水生生物によるコバルト取り込みに関する理解を高めるため、生物的リガンドモデルの作成を提言している。彼らは、鰓への問題となるコバルト量を定量化するため、モデルでシミュレートされた水化学が鰓へのコバルト蓄積に及ぼす影響と、十分定義された水化学下での魚の急性毒性測定値(96 時間 LC_{50})の相関関係を示すことに将来は力を注ぐ必要があるとしている。アルカリ度やMg^{2+}など、他の水化学も同様に調べる必要がある。さらにこの方法を拡大し、ミジンコなどの水生無脊椎動物をモデルとすることができると考えられる。

海洋および淡水環境におけるコバルト毒性の指針値が確率論的アプローチを用いて算出できるのは、データセットが十分大きく、それを保証できるからである。用いた方法論を 1 例として Appendix 5 に詳述する。

海洋環境に関しては、指針値の算出に 12 の毒性値が選択された。毒性値選択基準と毒性値を Appendix 5 に提示する。これらの急性値が推定慢性値に変換される(Table A5～1、Appendix 5 参照)。信頼度 50%で海洋種の 99%を保護するある程度信頼できる指針値は、0.02 mg/L(20 μg/L)と算出された(Figure A5～2、Appendix 5 参照)。この値と環境濃度の比較から、影響はおもな人為的発生源近傍のみに限定される可能性があると考えられる。

淡水環境に関しては、同様の算出に 28 のデータポイントが用いられた。詳細については Appendix 5 と Table A5-2 を参照のこと。信頼度 50%で淡水種の 95%を保護するある程度信頼できる指針値は、0.008 mg/L(8 μg/L)と算出された(Figure A5-3、Appendix 5 参照)。この値は、同じ試験期間だが異なる試験条件下で、同一種に関して実施された試験の平均値に基づいている。この値と環境濃度の比較から、影響がおもな人為的放出源近傍に限定される可能性が考えられる。Ca^{2+}イオン濃度がきわめて低い場合、結合部位でのコバルトとの競合が少ないため、コバルトの取込み量が多くなるという証拠がいくらかある。したがって、水生生物に対する最大のリスクは、人為的放出源近傍で硬度が非常に低い水域中(Ca^{2+} イオン濃度＜10 mg/L)と考えられる。

土壌微生物に対するコバルトの毒性に関するデータは少ない。高濃度土壌による植物へ

のコバルト毒性の証拠は少ない。特定金属の濃度が高い土壌で生長する植物群では、その金属への耐性が生じるが、コバルトでも同様に耐性が生じることが認められている。コバルトの耐性を調べたところ、一部の種ではコバルトを排除することが実証されているが、コバルトが豊富な銅採掘跡地で生長し、コバルトを高濃度に蓄積する種もある。

シマミミズの生長への有意な有害影響は 300 mg/kg で生じると報告されたが、91.9 mg/kg 乾重量までは影響がみられなかった。生殖の完全抑制と最終的に 77%の死亡が 4720 mg/kg 乾重量で報告された。トビムシ(*Folsomia candida*)の生殖に基づく 28 日間 EC_{50} は、野外の標準的土壌で 409 mg/kg、自由生活土壌線虫の C.エレガンスに対する 24 時間 LC_{50} は、遊離コバルトイオンベースで 1210 mg/L であった。

陸生環境では、鳥および野生哺乳動物へのコバルトの有害影響の可能性はないと考えられ、コバルト中毒より反芻動物におけるコバルト欠乏の可能性のほうが高い。

11.2.1 環境への影響評価における不確実性

確率論的アプローチの 1 例として、オーストラリアのプロトコルが用いられた。OECD ガイドラインの方法など、別の確率論的および決定論的アプローチも利用でき、異なる指針値が得られる可能性がある。

12. IOMC によるこれまでの評価

IARC(2005)は、コバルトおよびコバルト化合物の発がんの危険性を評価し、以下の結論に達した。

- 炭化タングステンを含むコバルト金属のヒトでの発がん性の*証拠は限定的である*。
- 炭化タングステンを含まないコバルト金属のヒトでの発がん性の*証拠は不十分*である。
- 硫酸コバルトの実験動物での発がん性の*証拠は十分*である。
- コバルト金属粉末の実験動物での発がん性の*証拠は十分*である。
- コバルト含有合金の実験動物での発がん性の*証拠は限定的*である。
- コバルト - アルミニウム - クロムスピネルの実験動物での発がん性の*証拠は不十分である*。

全体的評価は以下の通りである。

- 炭化タングステンを含むコバルト金属は、*おそらくはヒトへの発がん物質*である(Group 2A)。作業グループの複数のメンバーが Group 1 の評価を支持した。理由は、(1)　疫学的証拠が十分であると判断したため、Group 1 の総合的評価となる、あるいは(2)メカニズムによる証拠の強さは十分であり、規定の評価を 2A から 1 へと修正するのが正当と判断したからである。Group 2A の評価を支持したメンバーの大半は、ヒトでの十分な証拠、もしくは暴露したヒトでのメカニズムによる強い証拠の必要性をその理由としてあげた。
- 炭化タングステンを含まないコバルト金属は、ヒトへの*発がん物質の可能性*がある(Group 2B)。
- 硫酸コバルトおよび他の可溶性コバルト(II)塩は、ヒトへの*発がん物質の可能性*がある(Group 2B)。

REFERENCES

Abbasi SA, Nipaney PC, Soni R (1989) Environmental status of cobalt and its micro determination with 7-nitroso-8-hydroxyquinoline-5-sulfonic acid in waters, aquatic weeds and animal tissues. *Analytical Letters*, 22(1):225–235.

Abraham JL, Hunt A (1995) Environmental contamination by cobalt in the vicinity of a cemented tungsten carbide tool grinding plant. *Environmental Research*, 69:67–74.

ACGIH (1999) *1999 TLVs and BEIs. Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Biological exposure indices.* Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 184 pp.

Adam C, Baudin JP, Garnier-Laplace J (2001) Kinetics of ^{110m}Ag, ^{60}Co, ^{137}Cs and ^{54}Mn bioaccumulation from water and depuration by the crustacean *Daphnia magna*. *Water, Air, and Soil Pollution*, 125:171–188.

Adriano DC (1986) *Trace elements in the terrestrial environment*. New York, NY, Springer-Verlag.

Afeworki S, Chandravanshi BS (1987) Simultaneous determination of iron(III) and cobalt(II) with *N*-phenylcinnamohydroxamic acid and thiocyanate by extraction and spectrophotometry. *Mikrochimica Acta*, 92:143–152.

Ahluwalia AS, Kaur M (1988) Effect of some heavy metal compounds on growth and differentiation in a blue-green and a green alga. *Microbios*, 53:37–45.

Albrecht A (2003) Validating riverine transport and speciation models using nuclear reactor-derived radiocobalt. *Journal of Environmental Radioactivity*, 66:295–307.

Aldenberg T, Slob W (1993) Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 25:48–63.

Alexander CS (1969) Cobalt and the heart. *Annals of Internal Medicine*, 70:411–413.

Alexander CS (1972) Cobalt–beer cardiomyopathy: A clinical and pathological study of twenty-eight cases. *American Journal of Medicine*, 53:395–417.

Alexandersson R (1988) Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Archives of Environmental Health*, 43(4):299–303.

Alomar A, Conde-Salazar L, Romaguera C (1985) Occupational dermatosis from cutting oils. *Contact Dermatitis*, 12:129–138.

Amiard JC (1976) Experimental study on the acute toxicity of cobalt, antimony, strontium and silver salts in some crustacea and their larvae and some teleostei. *Revue Internationale d'Océanographie Médicale*, 43:79–95.

Amiard JC, Amiard-Triquet C (1979) Distribution of cobalt 60 in a mollusc, a crustacean and freshwater teleost: Variations as a function of the source of pollution and during elimination. *Environmental Pollution*, 20(3):199–213.

Amundsen CE, Hanssen JE, Semb A, Steinnes E (1992) Long-range atmospheric transport of trace elements to southern Norway. *Atmospheric Environment*, 26A(7):1309–1324.

Anard D, Kirsch-Volders M, Elhajouji A, Belpaeme K, Lison D (1997) In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell gel and elution assays. *Carcinogenesis*, 18(1):177–184.

Andersen O (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage like cell line. *Environmental Health Perspectives*, 47:239–253.

Anderson MB, Pedigo NG, Katz RP, George WJ (1992) Histopathology of testes from mice chronically treated with cobalt. *Reproductive Toxicology*, 6:41–50.

Anderson MB, Lepak K, Farinas V, George WJ (1993) Protective action of zinc against cobalt-induced testicular damage in the mouse. *Reproductive Toxicology*, 7:49–54.

Andre S, Metivier H, Masse R (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part III: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in baboons. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):205–217.

Anthoine D, Petiet G, Wurtz MC, Simon B, Stefani F, François MC (1982) [Hard metal pulmonary fibroses and their distribution in France.] *Médecine et Hygiene*, 40:4280–4286 (in French).

ANZECC/ARMCANZ (2000) *Australian and New Zealand guidelines for fresh and marine water quality*. Canberra, Australian and New Zealand Environment Conservation Council, Agriculture and Resource Management Council of Australia and New Zealand, National Water Quality Management Strategy (http://www.deh.gov.au/water/publications/index.html).

Apostoli P, Porru S, Alessio L (1994) Urinary cobalt excretion in short time occupational exposure to cobalt powders. *Science of the Total Environment*, 150:129–132.

Arimoto R, Duce RA, Ray BJ, Uni CK (1985) Atmospheric trace elements at Enewetak Atoll: 2. Transport to the ocean by wet and dry deposition. *Journal of Geophysical Research*, 90(D1):2391–2408.

Arlauskas A, Baker RS, Bonin AM, Tandon RK, Crisp PT, Ellis J (1985) Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environmental Research*, 36:379–388.

Asmuß M, Mullenders LH, Hartwig A (2000) Interference by toxic metal compounds with isolated zinc finger DNA repair proteins. *Toxicology Letters*, 112–113:227–231.

ATSDR (1995) *Public health assessment, Blackbird Mine, Cobalt, Lemhi County, Idaho. CERCLIS No. IDD980725832.* Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 12 January (http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/PHA/blackbird/bla_toc.html).

ATSDR (2004) *Toxicological profile for cobalt*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Ayala-Fierro F, Firriolo JM, Carter DE (1999) Disposition, toxicity, and intestinal absorption of cobaltous chloride in male Fischer 344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, *Part A*, 56:571–591.

Badsha KS, Goldspink CR (1988) Heavy metal levels in three species of fish in Tjeukemeer, a Dutch polder lake. *Chemosphere*, 17(2):459–463.

Baes CF, Sharp RD (1983) A proposal for estimation of soil leaching and leaching constants for use in assessment models. *Journal of Environmental Quality*, 12(1):17–28.

Bailey MR, Kreyling WG, Andre S, Batchelor A, Collier CG, Drosselmeyer E, Ferron GA, Foster P, Haider B, Hodgson A, Masse R, Métivier H, Morgan A, Müller H-L, Patrick G, Pearman I, Pickering S, Ramsden D, Stirling C, Talbot RJ (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part 1: Objectives and summary of results. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):169–188.

Baker AJM, Brooks RR, Pease AJ, Malaisse F (1983) Studies on copper and cobalt tolerance in three closely related taxa within the genus *Silene* L. (Caryophyllaceae) from Zaire. *Plant and Soil*, 73:377–385.

Balmes JR (1987) Respiratory effects of hard-metal dust exposure. *Occupational Medicine*, 2:327–344.

Barceloux DG (1999) Cobalt. *Clinical Toxicology*, 37(2):201–216.

Bargagli R (2000) Trace metals in Antarctica related to climate changes and increasing human impact. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 166:129–173.

Bargagli R, Barghigiani C, Siegel BZ, Siegel SM (1991) Trace metal anomalies in surface soils and vegetation on two active island volcanos: Stromboli and Vulcano (Italy). *Science of the Total Environment*, 102:209–222.

Barnaby CF, Smith T, Thompson BD (1968) Dosimetry of the radioisotopes of cobalt. *Physics in Medicine and Biology*, 13(3):421–433.

Barnes JE, Kanapilly GM, Newton GJ (1976) Cobalt-60 oxide aerosols: Methods of production and short-term retention and distribution kinetics in the beagle dog. *Health Physics*, 30:391–398.

Baudin JP, Fritsch AF (1989) Relative contributions of food and water in the accumulation of ^{60}Co by a freshwater fish. *Water Research*, 23(7):817–823.

Baudouin MF, Scoppa P (1974) Acute toxicity of various metals to freshwater zooplankton. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 12(6):745–751.

Bech AO, Kipling MD, Heather JC (1962) Hard metal disease. *British Journal of Industrial Medicine*, 19:239–252.

Behrooz A, Ismail-Beigi F (1997) Dual control of *glut1* glucose transporter gene expression by hypoxia and by inhibition of oxidative phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 272(9):5555–5562.

Beleznay E, Osvay M (1994) Long-term clearance of accidentally inhaled ^{60}Co aerosols in humans. *Health Physics*, 66:392–399.

Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, Reichrtova E (1983) Immuno-biochemical findings in groups of individuals occupationally and non-occupationally exposed to emissions containing nickel and cobalt. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology*, 27(4):387–394.

Benes P, Jurak M, Crenik M (1989a) Factors affecting interaction of radiocobalt with river sediments: II. Composition and concentration of sediment temperature. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters*, 132(2):225–239.

Benes P, Jurak M, Kunkova M (1989b) Factors affecting interaction of radiocobalt with river sediments: I. pH and composition of water and contact time. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters*, 132(2):209–223.

Biego GH, Joyeux M, Hartemann P, Debry G (1998) Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Science of the Total Environment*, 217:27–36.

Biesinger KE, Christensen GM (1972) Effects of various metals on survival, growth, reproduction, and metabolism of *Daphnia magna*. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 29:1691–1700.

Birge WJ, Black JA, Westerman AG (1979) Evaluation of aquatic pollutants using fish and amphibian eggs as bioassay organisms. In: Nielsen SW, Migaki G, Scarpelli DG, eds. *Animals as monitors of environmental pollutants*. Washington, DC, National Academy of Sciences, pp. 108–118.

Birge WJ, Black JA, Westerman AG, Hudson JE (1980) Aquatic toxicity tests on inorganic elements occurring in oil shale. In: Gale C, ed. *Oil shale symposium. Sampling,*

analysis and quality assurance. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, pp. 519–534 (EPA-600/9-80-022; NTIS PB80 221435).

Boikat U, Fink A, Bleck-Neuhaus J (1985) Cesium and cobalt transfer from soil to vegetation on permanent pastures. *Radiation and Environmental Biophysics*, 24:287–301.

Bonenfant JL, Auger C, Miller G, Chenard J, Roy PE (1969) Quebec beer-drinkers' myocardosis: pathological aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 156(1):577–582.

Bouman AA, Platenkamp AJ, Posma FD (1986) Determination of cobalt in urine by flameless atomic absorption spectrometry. Comparison of direct analysis using Zeeman background correction and indirect analysis using extraction in organic solution. *Annals of Clinical Biochemistry*, 23:346–350.

Bourg WJ, Nation JR, Clark DE (1985) The effects of chronic cobalt exposure on passive-avoidance performance in the adult rat. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 23(6):527–530.

Boutet C, Chaisemartin C (1973) Specific toxic properties of metallic salts in *Austropotamobius pallipes pallipes* and *Orconectes limosus*. *Compte Rendu des Séances de la Société de Biologie (Paris)*, 167(12):1933–1938.

Bowen HJM (1966) *Trace elements in biochemistry*. New York, NY, Academic Press.

Brooks RR (1977) Copper and cobalt uptake by *Haumaniastrum* species. *Plant and Soil*, 48:541–544.

Brooks SC, Herman JS, Hornberger GM, Mills AL (1998) Biodegradation of cobalt–citrate complexes: Implications for cobalt mobility in groundwater. *Journal of Contaminant Hydrology*, 32:99–115.

Brügmann L (1988) Some peculiarities of the trace-metal distribution in Baltic waters and sediments. *Marine Chemistry*, 23:425–440.

Bruland KW, Donat JR, Hutchins DA (1991) Interactive influences of bioactive trace metals on biological production in oceanic waters. *Limnology and Oceanography*, 36(8):1555–1577.

Brune D, Kjaerheim A, Paulsen G, Beltesbrekke H (1980) Pulmonary deposition following inhalation of chromium–cobalt grinding dust in rats and distribution in other tissues. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 88:543–551.

Bucher JR, Elwell MR, Thompson MB, Chou BJ, Renne R, Ragan HA (1990) Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15:357–372.

Bucher JR, Hailey JR, Roycroft JR, Haseman JK, Sills RC, Grumbein SL, Mellick PW, Chou BJ (1999) Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicological Sciences*, 49:56–67.

Buchter B, Davidoff B, Amacher MC, Hinz C, Iskandar IK, Selim HM (1989) Correlation of Freundlich K_d and n retention parameters with soils and elements. *Soil Science*, 148(5):370–379.

Buikema AL, Cairns J, Sullivan GW (1984) Evaluation of *Philodina acuticornis* (Rotifera) as bioassay organisms for heavy metals. *Water Resources Bulletin*, 10:648–661.

Bunn HF, Gu J, Huang LE, Park JW, Zhu H (1998) Erythropoietin: A model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *Journal of Experimental Biology*, 201:1197–1201.

Burba P, Rocha J, Klockow D (1994) Labile complexes of trace metals in aquatic humic substances: Investigations by means of an ion exchange-based flow procedure. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 349:800–807.

Burger J, Gochfeld M (1988) Metals in tern eggs in a New Jersey estuary: A decade of change. *Environmental Monitoring and Assessment*, 11:127–135.

Cameán A, Lopez-Artiguez M, Roca I, Herce-Pagliai C, Menendez M, Repetto M (1998) Determination of cobalt, manganese, and alcohol content in beers. *Journal of Food Protection*, 61(1):129–131.

Canterford GS, Canterford DR (1980) Toxicity of heavy metals to the marine diatom *Ditylum brightwellii* (West) Grunow: Correlation between toxicity and metal speciation. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 60:227–242.

Capomazza C, Botta A (1991) Cobalt chloride induces micronuclei in human lymphocytes. *Medical Science Research*, 19:219–220.

Casarett LJ, Doull J (1986) *Toxicology: The basic science of poisons*, 3rd ed. New York, NY, Macmillan Publishing Company, pp. 56–57.

Chapman PM, Fairbrother A, Brown D (1998) A critical evaluation of safety (uncertainty) factors for ecological risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17:99–108.

Chester R, Berry AS, Murphy KJT (1991) The distributions of particulate atmospheric trace metals and mineral aerosols over the Indian Ocean. *Marine Chemistry*, 34:261–290.

Christova T, Duridanova D, Braykova A, Setchenska M, Bolton T (2001) Heme oxygenase is the main protective enzyme in rat liver upon 6-day administration of cobalt chloride. *Archives of Toxicology*, 75(8):445–451.

Christova TY, Duridanova DB, Setchenska MS (2002) Enhanced heme oxygenase activity increases the antioxidant defense capacity of guinea pig liver upon acute cobalt chloride loading: comparison with rat liver. *Comparative Biochemistry and Physiology C — Pharmacology, Toxicology & Endocrinology*, 131(2):177–184.

Cikrt M, Tich M (1981) Biliary excretion of cobalt in rats. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology*, 25(4):364–368.

Clyne N, Hofman-Bang C, Haga Y, Hatori N, Marklund SL, Pehrsson SK, Wibom R (2001) Chronic cobalt exposure affects antioxidants and ATP production in rat myocardium. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 61(8):609–614.

Coakley JP, Nagy E, Serodes JB (1993) Spatial and vertical trends in sediment-phase contaminants in the upper estuary of the St. Lawrence River. *Estuaries*, 16(3B):653–669.

Cobalt Development Institute (undated a) *About cobalt.* Guildford, Surrey, Cobalt Development Institute (http://www.thecdi.com/general.php?r=aboutcobalt).

Cobalt Development Institute (undated b) *Cobalt facts.* Guildford, Surrey, Cobalt Development Institute (http://www.thecdi.com/cobaltfacts.php).

Cobalt Development Institute (2003) *Cobalt occurrence, supply and demand*. Guildford, Surrey, Cobalt Development Institute.

Cobalt Development Institute (2004) *Cobalt supply & demand 2004.* Guildford, Surrey, Cobalt Development Institute (http://www.thecdi.com/cdi/images/documents/facts/Cobalt_Facts_Supply-Demand_000.pdf).

Coleman RD, Coleman RL, Rice EL (1971) Zinc and cobalt bioconcentration and toxicity in selected algal species. *Botanical Gazette*, 132(2):102–109.

Collecchi P, Esposito M, Brera S, Mora E, Mazzucotelli A, Oddone M (1986) The distribution of arsenic and cobalt in patients with laryngeal carcinoma. *Journal of Applied Toxicology*, 6(4):287–289.

Collier CG, Bailey MR, Hodgson A (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part V: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in hamsters, rats and guinea-pigs. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):233–247.

Collier CG, Hodgson A, Gray SA, Moody JC, Ball A (1991) The lung clearance kinetics of $^{57}Co_3O_4$. *Journal of Aerosol Science*, 22(4):537–549.

Comhaire S, Blust R, Vanginneken L, Vanderborght OLJ (1994) Cobalt uptake across the gills of the common carp, *Cyprinus carpio*, as a function of calcium concentration in the water of acclimation and exposure. *Comparative Biochemistry and Physiology C — Pharmacology, Toxicology & Endocrinology*, 109(1):63–76.

Corisco JAG, Carreiro MCV (1999) Co-60 transfer from water to the freshwater planktonic algae *Selenastrum capricornutum* Prinz. In: Anagnostoopoulos P, Brebbia CA, eds. *Water pollution V: Modeling, measuring, and prediction*. Boston, MA, WIT Press, pp. 427–436 (Progress in Water Resources, Vol. 1).

Corrier DE, Mollenhauer HH, Clark DE, Hare MF, Elissalde MH (1985) Testicular degeneration and necrosis induced by dietary cobalt. *Veterinary Pathology*, 22:610–616.

Costa M, Heck JD, Robison S (1982) Selective phagocytosis of crystalline metal sulfide particles and DNA strand breaks as a mechanism for the induction of cellular transformation. *Cancer Research*, 42:2757–2763.

Cox RM, Hutchinson TC (1979) Metal co-tolerances in the grass *Deschampsia cespitosa*. *Nature*, 297:231–233.

Cugell DW (1992) The hard metal diseases. *Clinical Chest Medicine*, 13:269–279.

Curtis MW, Ward CH (1981) Aquatic toxicity of forty industrial chemicals: testing in support of hazardous substance spill prevention regulation. *Journal of Hydrology*, 51:359–367.

Cyr F, Mehra MC, Mallet VN (1987) Leaching of chemical contaminants from a municipal landfill site. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 38:775–782.

Czyscinski KS, Pietrzak RF, Weiss AJ (1982) *Evaluation of isotope migration — land burial: Water chemistry at commercially operated low-level radioactive waste disposal sites*. Washington, DC, Nuclear Regulatory Commission, Office of Nuclear Regulatory Research (NTIS/NUREG/CR-2124).

Dabeka RW, McKenzie AD (1995) Survey of lead, cadmium, fluoride, nickel, and cobalt in food composites and estimation of dietary intakes of these elements by Canadians in 1986–1988. *Journal of AOAC International*, 78(4):897–909.

Daghman NA, Elder GE, Savage GA, Winter PC, Maxwell AP, Lappin TR (1999) Erythropoietin production: evidence for multiple oxygen sensing pathways. *Annals of Hematology*, 78:275–278.

Dalvi RR, Robbins TJ (1978) Comparative studies on the effect of cadmium, cobalt, lead, and selenium on hepatic microsomal monooxygenase enzymes and glutathione levels in mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 1:601–607.

Das BK, Kaviraj A (1994) Individual and interactive lethal toxicity of cadmium, potassium permanganate and cobalt chloride to fish, worm and plankton. *Geobios*, 21(4):223–227.

Dasch JM, Wolff GT (1989) Trace inorganic species in precipitation and their potential use in source apportionment studies. *Water, Air, and Soil Pollution*, 43:401–412.

Dave G, Xiu RQ (1991) Toxicity of mercury, copper, nickel, lead, and cobalt to embryos and larvae of zebrafish, *Brachydanio rerio*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 21(1):126–134.

Davis JE, Fields JP (1958) Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 99:493–495.

De Boeck M, Lison D, Kirsh-Volders M (1998) Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis*, 19:2021–2129.

De Boeck M, Lardau S, Buchet JP, Kirsch-Volders M, Lison D (2000) Absence of significant genotoxicity in lymphocytes and urine from workers exposed to moderate levels of cobalt-containing dust: a cross-sectional study. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 36(2):151–160.

De Boeck M, Hoet P, Lombaert N, Nemery B, Kirsch-Volders M, Lison D (2003) In vivo genotoxicity of hard metal dust: Induction of micronuclei in rat type II epithelial lung cells. *Carcinogenesis*, 24:1793–1800.

Deka NC, Sehgal AK, Chhuttani PN (1981) Absorption and transport of radioactive ^{57}cobalt vitamin B_{12} in experimental giardiasis in rats. *Indian Journal of Medical Research*, 74:675–679.

de Matteis F, Gibbs AH (1977) Inhibition of haem synthesis caused by cobalt in rat liver. *Biochemical Journal*, 162:213–216.

Diamond JM, Winchester EL, Mackler DG, Rasnake WJ, Fanelli JK, Gruber D (1992) Toxicity of cobalt to fresh-water indicator species as a function of water hardness. *Aquatic Toxicology*, 22(3):163–179.

Diaz GJ, Julian RJ, Squires EJ (1994) Lesions in broiler chickens following experimental intoxication with cobalt. *Avian Diseases*, 38(2):308–316.

Di Guilio C, Huang WX, Lahiri S, Mokashi A, Buerk DG (1990) Cobalt stimulates carotid body chemoreceptors. *Journal of Applied Physiology*, 68(5):1844–1849.

Di Giulio C, Data PG, Lahiri S (1991) Chronic cobalt causes hypertrophy of glomus cells in the rat carotid body. *American Journal of Physiology, Cell Physiology*, 261:102–105.

Domingo JL, Llobet JM, Bernat R (1984) A study of the effects of cobalt administered orally to rats. *Archivos de Farmacologia y Toxicologia*, 10:13–20.

Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J (1985) Effects of cobalt on postnatal development and late gestation in rats upon oral administration. *Revista Espanola de Fisiologia*, 41:293–298.

Donaldson JD (1986) Cobalt in the environment. In: *Proceedings of the first congress on cobalt and the environment, Toronto, Ontario, 2–3 April 1986*. Guildford, Surrey, Cobalt Development Institute, pp.1–21.

Donaldson JD, Clark SJ, Grimes SM (1986) *Cobalt in medicine, agriculture and environment*. Guildford, Surrey, Cobalt Development Institute.

Dooms-Goossens A, Ceuterick A, Vanmaele N, Degreef H (1980) Follow-up study of patients with contact dermatitis caused by chromates, nickel, and cobalt. *Dermatologica*, 160:249–260.

Dorfman D (1977) Tolerance of *Fundulus heteroclitus* to different metals in salt waters. *Bulletin of the New Jersey Academy of Sciences*, 22(2):21–23.

Eaton RP, Pommer I (1973) Glucagon secretion and activity in the cobalt chloride-treated rat. *American Journal of Physiology*, 225:67–72.

Eckel WP, Jacob TA (1988) Ambient levels of 24 dissolved metals in U.S. surface and ground waters. In: *Proceedings of the 196th meeting of the American Chemical Society, Division of Environmental Chemistry*. New York, NY, American Chemical Society, pp. 317–372.

Elbetieha A, Al-Thani AS, Al-Thani RK, Darmani H, Owais W (2004) Chronic exposure to cobaltous chloride caused adverse effects on fertility of male mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 197(3):351 (abstract).

El-Nady FE, Atta MM (1996) Toxicity and bioaccumulation of heavy metals to some marine biota from the Egyptian coastal waters. *Journal of Environmental Science and Health, Part A, Environmental Science and Engineering & Toxic and Hazardous Substance Control*, 31(7):1529–1545.

Espinosa AJF, Ternero-Rodriguez M, Barragan de la Rosa FJ, Jimenez-Sanchez JC (2001) Size distribution of metals in urban aerosols in Seville (Spain). *Atmospheric Environment*, 35(14):2595–2601.

EVM (2002) *Review of cobalt*. Expert Group on Vitamins and Minerals Secretariat, revised August (EVM/00/07; http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm0007p.pdf).

Ewell WS, Gorsuch JW, Kringle RO, Robillard KA, Spiegel RC (1986) Simultaneous evaluation of the acute effects of chemicals on seven aquatic species. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 5(9):831–840.

Eyrolle F, Charmasson S (2001) Distribution of organic carbon, selected stable elements and artificial radionuclides among dissolved, colloidal and particulate phases in the Rhone River (France): preliminary results. *Journal of Environmental Radioactivity*, 55(2):145–155.

FDRL (1984a) *Acute oral LD50 study of cobalt sulphate lot no. S88336/A in Sprague-Dawley rats*. Waverly, NY, Food and Drug Research Laboratories, Inc., 11 April 1984 (FDRL Study No. 8005D).

FDRL (1984b) *Study of cobalt (II) carbonate tech gr. $CoCO_3$, lot #030383 in Sprague-Dawley rats*. Waverly, NY, Food and Drug Research Laboratories, Inc., 12 April 1984.

FDRL (1984c) *Acute oral toxicity study of cobalt oxide tricobalt tetraoxide in Sprague-Dawley rats*. Waverly, NY, Food and Drug Research Laboratories, Inc., 5 April 1984.

Feng MR, Rossi DT, Strenkoski C, Black A, Dehart P, Lovdahl M, McNally W (1998) Disposition kinetics of cobalt mesoporphyrin in mouse, rat, monkey and dog. *Xenobiotica*, 28(4):413–426.

Ferrans VJ, Hibbs RG, Weilbaecher DG (1964) Alcoholic cardiomyopathy: a histochemical and electron microscopic study. *American Journal of Cardiology*, 13:106–107.

Finney BP, Huh C-A (1989) History of metal pollution in the southern California bight: An update. *Environmental Science & Technology*, 23:294–303.

FIOH (1999) [*Biomonitoring of exposure to chemicals 2000. Guidelines for sample collection*.] Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, 128 pp. (in Finnish).

Firriolo JM, Ayala-Fierro F, Sipes IG, Carter DE (1999) Absorption and disposition of cobalt naphthenate in rats after a single oral dose. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 58:383–395.

Fischer E, Molnár L (1997) Growth and reproduction of *Eisenia fetida* (Oligochaeta, Lumbricidae) in semi-natural soil containing various metal chlorides. *Soil Biology and Biochemistry*, 29:667–670.

Fischer T, Rystedt I (1983) Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis*, 9:115–121.

Fishman MJ, Perryman GR, Schroder LJ, Matthews EW (1986) Determination of trace metals in low ionic strength waters using Zeeman and deuterium background correction for graphite furnace absorption spectrometry. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 69(4):704–708.

Forbes RM, Cooper AR, Mitchell HH (1954) On the occurrence of beryllium, boron, cobalt, and mercury in human tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 209:857–865.

Foster PP, Pearman I, Ramsden D (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part II: Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):189–204.

Francis CW, Davis EC, Goyert JC (1985) Plant uptake of trace elements from coal gasification ashes. *Journal of Environmental Quality*, 14(4):561–569.

Frank A, McPartlin J, Danielsson R (2004) Nova Scotia moose mystery — a moose sickness related to cobalt and vitamin B_{12} deficiency. *Science of the Total Environment*, 318:89–100.

Friedman HA, Kelmers AD (1988) *Investigation of leaching of radionuclides and hazardous materials from low-level wastes at Oak Ridge National Laboratory*. Washington, DC, United States Department of Energy (NTIS/DE87013363).

Fukunaga M, Kurachi Y, Mizuguchi Y (1982) Action of some metal ions on yeast chromosomes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 30(8):3017–3019.

Gaur JP, Noraho N, Cauhan YS (1994) Relationship between heavy metal accumulation and toxicity in *Spirodella polyrhiza* and *Azolla pinnata*. *Aquatic Botany*, 49:183–192.

Gennart JP, Baleux C, Verellen-Dumoulin C, Buchet JP, De Meyer R, Lauwerys R (1993) Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-, cobalt- and nickel-containing dusts. *Mutation Research*, 299:55–61.

Gerhardsson L, Wester PO, Nordberg GF, Brune D (1984) Chromium, cobalt and lanthanum in lung, liver and kidney tissue from deceased workers. *Science of the Total Environment*, 37:233–246.

Gibbs RJ (1994) Metals in the sediments along the Hudson River estuary. *Environment International*, 20(4):507–516.

Gladstones JS, Loneragan JF, Goodchild NA (1977) Field responses to cobalt and molybdenum by different legume species, with inferences on the role of cobalt in legume growth. *Australian Journal of Agricultural Research*, 28(4):619–628.

Glooschenko WA, Capocianco J, Coburn J, Glooschenko V (1981) Geochemical distribution of trace metals and organochlorine contaminants of a Lake Ontario shoreline marsh. *Water, Air, and Soil Pollution*, 15:197–213.

Goh CL, Gan SL, Ngui SJ (1986) Occupational dermatitis in a prefabrication construction factory. *Contact Dermatitis*, 15:235–240.

Goldberg MA, Schneider TJ (1994) Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *Journal of Biological Chemistry*, 269(6):4355–4359.

Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF (1988) Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*, 242:1412–1415.

Golomb D, Ryan D, Eby N, Underhill J, Zemba S (1997) Atmospheric deposition of toxics onto Massachusetts Bay — I. Metals. *Atmospheric Environment*, 31(9):1349–1359.

Greathouse DG, Craun GF (1978) Cardiovascular disease study — occurrence of inorganics in household tap water and relationships to cardiovascular mortality rates. In: *Proceedings of the 12th annual conference on trace substances in environmental health*. Columbia, MO, University of Missouri, pp. 31–39.

Greenberg DM, Copp DH, Cuthbertson EM (1943) Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes: VII. The distribution and excretion, particularly by way of the bile, of iron, cobalt, and manganese. *Journal of Biological Chemistry*, 147:749–756.

Gregus Z, Klaassen CD (1986) Disposition of metals in rats: A comparative study of fecal, urinary, and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 85:24–38.

Greig RA, Jones J (1976) Nondestructive neutron activation analysis of marine organisms collected from ocean dump sites of the middle eastern United States. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 4(4):420–434.

Grice HC, Goodman T, Munro IC, Wiberg GS, Morrison AB (1969) Myocardial toxicity of cobalt in the rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 156:189–194.

Haddad E, Zikovsky L (1985) Determination of Al, As, Cr, Cs, Fe, Mn, Sb, Sc, W and Zn in the workroom air by instrumental neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters*, 93(6):371–378.

Hamilton EI (1994) The geobiochemistry of cobalt. *Science of the Total Environment*, 150:7–39.

Hamilton-Koch W, Snyder RD, Lavelle JM (1986) Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Chemico-Biological Interactions*, 59:17–28.

Hanna RGM (1992) The level of heavy metals in the Red Sea after 50 years. *Science of the Total Environment*, 125:417–448.

Hansen JA, Marr JCA, Lipton J, Cacela D, Bergman HL (1999) Differences in neurobehavioral responses of chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to copper and cobalt: Behavioral avoidance. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18(9):1972–1978.

Hansson H-C, Ekholm A-KP, Ross HB (1988) Rainwater analysis: A comparison between proton-induced x-ray emission and graphite furnace atomic absorption spectroscopy. *Environmental Science & Technology*, 22:527–531.

Harp MJ, Scoular FI (1952) Cobalt metabolism of young college women on self-selected diets. *Journal of Nutrition*, 47:67–72.

Hartenstein R, Neuhauser EF, Narahara A (1981) Effects of heavy metal and other elemental additives to activated sludge on growth of *Eisenia foetida*. *Journal of Environmental Quality*, 10:372–376.

Hartung M (1986) *Lungenfibrosen bei Hartmetallschleifern. Bedeutung der Cobalteinwirkung*. Sankt Augustin, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften.

Hartwig A, Snyder RD, Schlepegrell R, Beyersmann D (1991) Modulation by Co(II) of UV-induced DNA repair, mutagenesis and sister-chromatid exchanges in mammalian cells. *Mutation Research*, 248:177–185.

Hatori N, Pehrsson SK, Clyne N, Hansson G, Hofman-Bang C, Marklund SL, Ryden L, Sjoqvist PO, Svensson L (1993) Acute exposure and oxygen radical scavengers in the rat myocardium. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1181:257–260.

Heath JC (1954) Cobalt as a carcinogen. *Nature*, 173:822–823.

Heath JC (1956) The production of malignant tumours by cobalt in the rat. *British Journal of Cancer*, 10:668–673.

Heath JC (1960) The histogenesis of malignant tumors induced by cobalt in the rat. *British Journal of Cancer*, 15:478–482.

Heath JC, Daniel MR (1962) The production of malignant tumors by cobalt in the rat: Intrathoracic tumors. *British Journal of Cancer*, 16:473–478.

Heath JC, Freeman MA, Swanson SA (1971) Carcinogenic properties of wear particles from prostheses made in cobalt–chromium alloy. *Lancet*, 1(7699):564–566.

Heaton RW, Rahn KA, Lowenthal DH (1990) Determination of trace elements, including regional tracers, in Rhode Island precipitation. *Atmospheric Environment*, 24A(1):147–153.

Heinrich R, Angerer J (1984) Determination of cobalt in biological materials by voltammetry and electrothermal atomic absorption spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 16:305–314.

Hellou J, Fancey LL, Payne JF (1992) Concentrations of twenty-four elements in bluefin tuna, *Thunnus thynnus* from the northwest Atlantic. *Chemosphere*, 24(2):211–218.

Helmers E, Schrems O (1995) Wet deposition of metals to the tropical north and the south Atlantic Ocean. *Atmospheric Environment*, 29(18):2475–2484.

Hengstler JG, Bolm-Audorff U, Faldum A, Janssen K, Reifenrath M, Gotte W, Jung D, Mayer-Popken O, Fuchs J, Gebhard S, Bienfait HG, Schlink K, Dietrich C, Faust D, Epe B, Oesch F (2003) Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis*, 24:63–73.

Henquin J-C, Lambert AE (1975) Cobalt inhibition of insulin secretion and calcium uptake by isolated rat islets. *American Journal of Physiology*, 228(6):1669–1677.

Henquin J-C, Schmeer W, Meissner HP (1983) Forskolin, an activator of adenylate cyclase, increases Ca^{2+}-dependent electrical activity induced by glucose in mouse pancreatic B cells. *Endocrinology*, 112(6):2218–2220.

Hewitt PJ (1988) Accumulation of metals in the tissues of occupationally exposed workers. *Environmental Geochemistry and Health*, 10(3–4):113–116.

Hill CH (1974) Influence of high levels of minerals on the susceptibility of chicks to *Salmonella gallinarum*. *Journal of Nutrition*, 104(10):1221–1226.

Hillerdal G, Hartung M (1983) Short communication on cobalt in tissues from hard metal workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53:89–90.

Ho VT, Bunn HF (1996) Effects of transition metals on the expression of the erythropoietin gene: further evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 223:175–180.

Hoet PMH, Roesems G, Demedts MG, Nemery B (2002) Activation of the hexose monophosphate shunt in rat type II pneumocytes as an early marker of oxidative stress caused by cobalt particles. *Archives of Toxicology*, 76(1):1–7.

Hogan GD, Rauser WE (1979) Tolerance and toxicity of cobalt, copper, nickel and zinc in clones of *Agrostis gigantes*. *New Phytologist*, 83:665–670.

Hogstedt C, Alexandersson R (1990) [*Mortality among hard metal workers*.] Solna, National Institute of Occupational Health, pp. 1–16 (Arbete och Hälsa 21) (in Swedish with English abstract).

Hollins JG, McCullough RS (1971) Radiation dosimetry of internal contamination by inorganic compounds of cobalt: An analysis of cobalt metabolism in rats. *Health Physics*, 21:233–246.

Holly RG (1955) Studies on iron and cobalt metabolism. *Journal of the American Medical Association*, 158:1349–1352.

Horwitz C, van der Linden SE (1974) Cadmium and cobalt in tea and coffee and their relationship to cardiovascular disease. *South African Medical Journal*, 48:230–233.

Houk AEH, Thomas AW, Sherman HC (1946) Some interrelationships of dietary iron, copper and cobalt in metabolism. *Journal of Nutrition*, 31:609–620.

IARC (1991) *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 52).

IARC (2005) Metallic cobalt particles. In: *Cobalt in hard-metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide (draft)*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 86).

Ichikawa Y, Kusaka Y, Goto S (1985) Biological monitoring of cobalt concentrations in blood and urine. *International Archives of Occupational and Environmental Health,* 55:269–276.

ICRP (1979) *Limits for intakes of radionuclides by workers*. New York, NY, Pergamon Press on behalf of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 30; Annals of the ICRP, Vol. 2, No. 3/4).

ICRP (1994) *Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients.* New York, NY, Pergamon Press on behalf of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 67; Annals of the ICRP, Vol. 23, No. 3–4).

Ikarashi Y, Ohno K, Tsuchiya T, Nakamura A (1992a) Differences of draining lymph node cell proliferation among mice, rats and guinea pigs following exposure to metal allergens. *Toxicology*, 76:283–292.

Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A (1992b) Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicology Letters*, 62:53–61.

Inaba J, Nishimura Y, Ichikawa R (1980) Comparative metabolism of ^{54}Mn, ^{59}Fe, ^{60}Co and ^{65}Zn incorporated into *Chlorella* and in inorganic form in rats. *Health Physics*, 39:611–617.

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Cobalt naphthenate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1093; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc10/icsc1093.htm).

IPCS (2001a) *International Chemical Safety Card — Cobalt(II) nitrate hexahydrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0784; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc07/icsc0784.htm).

IPCS (2001b) *International Chemical Safety Card — Cobalt sulfate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1127; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc11/icsc1127.htm).

IPCS (2001c) *International Chemical Safety Card — Cobalt(II) acetate tetrahydrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1128; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc11/icsc1128.htm).

IPCS (2001d) *International Chemical Safety Card — Cobalt(II) sulfate heptahydrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1396; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc13/icsc1396.htm).

IPCS (2001e) *International Chemical Safety Card — Cobalt(II) nitrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1397; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc13/icsc1397.htm).

IPCS (2004a) *International Chemical Safety Card — Cobalt*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0782; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc07/icsc0782.htm).

IPCS (2004b) *International Chemical Safety Card — Cobalt(II) chloride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0783; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc07/icsc0783.htm).

IPCS (2004c) *International Chemical Safety Card — Cobalt(III) oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0785; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc07/icsc0785.htm).

IPCS (2004d) *International Chemical Safety Card — Cobalt carbonyl*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0976; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0976.htm).

IPCS (2004e) *International Chemical Safety Card — Cobalt sulfide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1529; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc15/icsc1529.htm).

IPCS (2004f) *International Chemical Safety Card — Cobalt(II) oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1551; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc15/icsc1551.htm).

Ishihara N, Koizumi M, Yoshida A (1987) Metal concentrations in human pancreatic juice. *Archives of Environmental Health*, 42(6):356–360.

Ivancsits S, Diem E, Pilger A, Rudiger HW (2002) Induction of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by cobalt(II) and hydrogen peroxide in vitro. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 65(9):665–676.

Jackman AP, Kennedy VC, Bhatia N (2001) Interparticle migration of metal cations in stream sediments as a factor in toxics transport. *Journal of Hazardous Materials*, B82:27–41.

Jansen HML, Knollema S, van der Duin LV, Willemsen AT, Wiersma A, Franssen EJ, Russel FG, Korf J, Paans AM (1996) Pharmacokinetics and dosimetry of cobalt-55 and cobalt-57. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(12):2082–2086.

Jasmin G, Riopelle JL (1976) Renal carcinomas and erythrocytosis in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Laboratory Investigations*, 35:71–78.

Jenkins DW (1980) *Biological monitoring of toxic trace metals: Vol. 1. Biological monitoring and surveillance.* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, September (NTIS PB81-103475).

Johansson A, Curstedt T, Robertson B, Camner P (1984) Lung morphology and phospholipids after experimental inhalation of soluble cadmium, copper, and cobalt. *Environmental Research*, 34:295–309.

Johansson A, Robertson B, Camner P (1987) Nodular accumulation of type II cells and inflammatory lesions caused by inhalation of low cobalt concentrations. *Environmental Research*, 43:227–243.

Johansson A, Curstedt T, Camner P (1991) Lung lesions after combined inhalation of cobalt and nickel. *Environmental Research*, 54:24–38.

Johansson A, Curstedt T, Rasool O, Jarstrand C, Camner P (1992) Rabbit lung after combined exposure to soluble cobalt and trivalent chromium. *Environmental Research*, 58:80–96.

Jorhem L, Sundström B (1993) Levels of lead, cadmium, zinc, copper, nickel, chromium, manganese, and cobalt in foods on the Swedish market, 1983–1990. *Journal of Food Composition and Analysis*, 6:223–241.

Kadiiska MB, Maples KR, Mason RP (1989) A comparison of cobalt(II) and iron(II) hydroxyl and superoxide free radical formation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 275(1):98–111.

Kanematsu N, Hara M, Kada T (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research*, 77:109–116.

Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1988) Occupational skin disease in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 60:89–94.

Kasprzak KS, Zastawny TH, North SL, Riggs CW, Diwan BA, Rice JM, Dizdaroglu M (1994) Oxidative DNA base damage in renal, hepatic, and pulmonary chromatin of rats after intraperitoneal injection of cobalt(II) acetate. *Chemical Research in Toxicology*, 7:329–335.

Kasten U, Mullenders LH, Hartwig A (1997) Cobalt(II) inhibits the incision and the polymerization step of nucleotide excision repair in human fibroblasts. *Mutation Research*, 383:81–90.

Kawanishi S, Inoue S, Yamamoto K (1994) Active oxygen species in DNA damage induced by carcinogenic metal compounds. *Environmental Health Perspectives*, 102(Suppl. 3):17–20.

Kent NL, McCance RA (1941) The absorption and excretion of "minor" elements by man. *Biochemical Journal*, 35:877–883.

Kerfoot EJ (1975) Semi-chronic inhalation study on cobalt. *Dissertation Abstracts International B*, 35:6054–6055.

Kesteloot H, Roelandt J, Willems J, Claes JH, Joosens JV (1968) An inquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. *Circulation*, 37:854–864.

Khangarot BS, Ray PK (1989a) Investigation of correlation between physicochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 18(2):109–120.

Khangarot BS, Ray PK (1989b) Sensitivity of midge larvae of *Chironomus tentans* Fabricius (Diptera Chironomidae) to heavy metals. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 42:325–330.

Khangarot BS, Sehgal A, Bhasin MK (1985) "Man and biosphere" — Studies on the Sikkim Himalayas. Part 5: Acute toxicity of selected heavy metals on the tadpoles of *Rana hexadactyla*. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 13(2):259–263.

Kharab P, Singh I (1985) Genotoxic effects of potassium dichromate, sodium arsenite, cobalt chloride and lead nitrate in diploid yeast. *Mutation Research*, 155:117–120.

Kieć-Swierczyńska M, Kręcisz B (2000) Occupational skin diseases among the nurses in the region of Lodz. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health,* 13(3):179–184.

Kieć-Swierczyńska M, Kręcisz B (2002) Allergic contact dermatitis in dentists and dental nurses. *Exogenous Dermatology*, 1(1):27–31.

Killey RWD, McHugh JO, Champ DR, Cooper EL, Young JL (1984) Subsurface cobalt-60 migration from a low-level waste disposal site. *Environmental Science & Technology*, 18(3):148–157.

Kim EY, Goto R, Tanabe S, Tanaka H, Tatsukawa R (1998) Distribution of 14 elements in tissues and organs of oceanic seabirds. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 35(4):638–645.

Kimball G (1978) *The effects of lesser known metals and one organic to fathead minnows (*Pimephales promelas*) and* Daphnia magna. Minneapolis, MN, University of Minnesota, Department of Entomology, Fisheries and Wildlife (Report No. N: 88).

Kimberly MM, Bailey GG, Paschal DC (1987) Determination of urinary cobalt using matrix modification and graphite furnace atomic absorption spectrometry with Zeeman-effect background correction. *Analyst*, 112:287–290.

King LD (1988) Retention of metals by several soils of the southeastern United States. *Journal of Environmental Quality*, 17(2):239–246.

Kinoshita K, Fujita T (1972) Metabolism of ^{57}Co-methylcobalamin in rat and guinea pig. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(12):2561–2569.

Kirchgessner M, Reuber S, Kreuzer M (1994) Endogenous excretion and true absorption of cobalt as affected by the oral supply of cobalt. *Biological Trace Element Research*, 41:175–189.

Kissa E, Moraitou-Apostolopoulou M, Kiortsis V (1984) Effects of four heavy metals on survival and hatching rate of *Artemia salina* (L.). *Archiv für Hydrobiologie*, 102(2):255–264.

Kloke A, Sauerbeck DR, Vetter H (1984) The contamination of plants and soils with heavy metals and the transport of metals in terrestrial food chains. In: Nriagu JO, ed. *Changing metal cycles and human health*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 113–141.

Knauer GA, Martin JH, Gordon RM (1982) Cobalt in north-east Pacific waters. *Nature*, 297:49–51.

Knutson AB, Klerks PL, Levinton JS (1987) The fate of metal contaminated sediments in Foundry Cove, New York. *Environmental Pollution*, 45:291–304.

Kreyling WG, Ferron GA, Haider B (1984) The dependency of the lung retention on cobalt aerosol parameters. *Journal of Aerosol Science*, 15(3):229–232.

Kreyling WG, Ferron GA, Haider B (1986) Metabolic fate of inhaled Co aerosols in beagle dogs. *Health Physics*, 51(6):773–795.

Kreyling WG, Ferron GA, Haider B (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part IV: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in beagle dogs. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):219–232.

Krishnakumari L, Varshney PK, Gajbhiye SN, Govindan K, Nair VR (1983) Toxicity of some metals on the fish *Therapon jarbua* (Forsskal, 1775). *Indian Journal of Marine Sciences*, 12:64–66.

Kyono H, Kusaka Y, Homma K, Kubota H, Endo-Ichikawa Y (1992) Reversible lung lesions in rats due to short-term exposure to ultrafine cobalt particles. *Industrial Health*, 30:103–118.

Ladoux A, Frelin C (1994) Cobalt stimulates the expression of vascular endothelial growth factor and mRNA in rat cardiac cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 204(2):794–798.

Lantzy RJ, Mackenzie FT (1979) Atmospheric trace metals: Global cycles and assessment of man's impact. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 43:511–525.

Lasfargues G, Wild P, Moulin JJ, Hammon B, Rosmorduc B, Rondeau du Noyer C, Lavandier M, Moline J (1994) Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 26:585–595.

Lee LH, Lustigman B, Chu IY, Hsu S (1992) Effect of lead and cobalt on the growth of *Anacystis nidulans*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48:230–236.

Legrum W, Stuehmeier G, Netter KJ (1979) Cobalt as a modifier of microsomal monooxygenases in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48:195–204.

Lehninger AL (1982) *Principles of biochemistry*. New York, NY, Worth Publishers, pp. 361–466.

Lewis CPL, Demedts M, Nemery B (1991) Indices of oxidative stress in hamster lung following exposure to cobalt(II) ions: In vivo and in vitro studies. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 5:163–169.

Lighthart B, Bond H, Ricard M (1977) *Trace elements research using coniferous forest soil/litter microcosms*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (Report No. EPA-600/3-77-091).

Linna A, Oksa P, Palmroos P, Roto P, Laippala P, Uitti J (2003) Respiratory health of cobalt production workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 44:124–132.

Lison D (1996) Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Critical Reviews in Toxicology*, 26:585–616.

Lison D, Carbonnelle P, Mollo L, Lauwerys R, Fubini B (1995) Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chemical Research in Toxicology*, 8:600–606.

Lison D, Lauwerys R, Demedts M, Nemery B (1996) Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *European Respiratory Journal*, 9:1024–1028.

Liu J, Reid RJ, Smith FA (2000) The mechanism of cobalt toxicity in mung beans. *Physiologia Plantarum*, 110(1):104–110.

Lloyd DR, Phillips DH, Carmichael PL (1997) Generation of putative intrastrand cross-links and strand breaks in DNA by transition metal ion-mediated oxygen radical attack. *Chemical Research in Toxicology*, 10:393–400.

Lock K, Because S, Criel P, Van Eeckhout H, Janssen CR (2004) Ecotoxicity of cobalt to the springtail *Folsomia candida*. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, Pharmacology, Toxicology & Endocrinology*, 139:195–199.

Maenhaut W, Zoller WH, Duce RA, Hoffman GL (1979) Concentration and size distribution of particulate trace elements in the south polar atmosphere. *Journal of Geophysical Research*, 84:2421–2431.

MAFF (1997) *1994 Total Diet Study: Metals and other elements*. London, United Kingdom Ministry of Agriculture, Food and Fisheries, Food Standards Agency (Food Surveillance Information Sheet No. 131; http://archive.food.gov.uk/maff/archive/food/infsheet/1997/no131/131tds.htm).

Mahara Y, Kudo A (1981) Interaction and mobility of cobalt-60 between water and sediments in marine environments possible effects by acid rain. *Water Research*, 15(4):413–419.

Malaisse F, Gregoire J, Morrison RS, Brooks RR, Reeves RD (1979) Copper and cobalt in vegetation of Fungurume, Shaba Province, Zaire. *Oikos*, 33:472–478.

Mantoura RFC, Dickson A, Riley JP (1978) The complexation of metals with humic materials in natural waters. *Estuarine Coastal Shelf Science*, 6:387–408.

Marcussen PV (1963) Cobalt dermatitis. Clinical picture. *Acta Dermato-Venereologica*, 43:231–234.

Marr JCA, Hansen JA, Meyer JS, Cacela D, Podrabsky T, Lipton J, Bergman HL (1998) Toxicity of cobalt and copper to rainbow trout: application of a mechanistic model for predicting survival. *Aquatic Toxicology*, 43(4):225–238.

Martin TR, Holdich DM (1986) The acute lethal toxicity of heavy metals to peracarid crustaceans (with particular reference to fresh-water asellids and gammarids). *Water Research*, 20(9):1137–1147.

Mascanzoni D (1989) Long-term transfer from soil to plant of radioactive corrosion products. *Environmental Pollution*, 57:49–62.

McLachlan J (1973) Growth media — marine. In: Stein JR, ed. *Handbook of phycological methods, culture methods and growth measurements*. Cambridge, Cambridge University Press, pp. 25–51.

McLaren RG, Lawson DM, Swift RS (1986) Sorption and desorption of cobalt by soils and soil components. *Soil Sciences*, 37:413–426.

Meachim G, Pedley RB, Williams DF (1982) A study of sarcogenicity associated with Co–Cr–Mo particles implanted in animal muscle. *Journal of Biomedical Materials Research*, 16:407–416.

Mejstrik V, Svacha J (1988) Concentrations of Co, Cd, Ni, and Zn in crop plants cultivated in the vicinity of coal-fired power plants. *Science of the Total Environment*, 72:57–67.

Memoli VA, Urban RM, Alroy J, Galante JO (1986) Malignant neoplasms associated with orthopedic implant materials in rats. *Journal of Orthopaedic Research*, 4: 346–355.

Meranger JC, Subramanian KS, Chalifoux C (1981) Metals and other elements: Survey for cadmium, cobalt, chromium, copper, nickel, lead, zinc, calcium, and magnesium in Canadian drinking water supplies. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 64(1):44–53.

Merian E (1985) Introduction on environmental chemistry and global cycles of chromium, nickel, cobalt, beryllium, arsenic, cadmium and selenium, and their derivatives. *Current Topics in Environmental Toxicology and Chemistry*, 8:3–32.

Mermut AR, Jain JC, Song L, Kerrich R, Kozak L, Jana S (1996) Trace element concentrations of selected soils and fertilizers in Saskatchewan, Canada. *Journal of Environmental Quality*, 25:845–853.

Milford JB, Davidson CI (1985) The size of particulate trace elements in the atmosphere — a review. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 35(12):1249–1260.

Misra J, Pandey V, Singh N (1994) Effects of some heavy metals on root growth of germinating seeds of *Vicia faba*. *Journal of Environmental Science and Health, Part A, Environmental Science and Engineering & Toxic and Hazardous Substance Control*, 29(10):2229–2234.

Mitchell DF, Shankwalker GB, Shazer S (1960) Determining the tumorigenicity of dental materials. *Journal of Dental Research*, 39:1023–1028.

Moger WH (1983) Effects of the calcium-channel blockers cobalt, verapamil, and D600 on Leydig cell steroidogenesis. *Biology of Reproduction*, 28:528–535.

Mollenhauer HH, Corrier DE, Clark DE, Hare MF, Elissalde MH (1985) Effects of dietary cobalt on testicular structure. *Virchows Archiv B: Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 49:241–248.

Moorhouse CP, Halliwell B, Grootveld M, Gutteridge JM (1985) Cobalt(II) ion as a promoter of hydroxyl radical and possible "crypto-hydroxyl" radical formation under physiological conditions. Differential effects of hydroxyl radical scavengers. *Biochimica et Biophysica Acta*, 843(3):261–268.

Morelli L, Di Giulio C, Iezzi M, Data PG (1994) Effect of acute and chronic cobalt administration on carotid body chemoreceptors responses. *Science of the Total Environment*, 150:215–216.

Morin Y, Daniel P (1967) Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: etiological considerations. *Canadian Medical Association Journal*, 97:926–928.

Morin Y, Tetu A, Mercier G (1971) Cobalt cardiomyopathy: Clinical aspects. *British Heart Journal*, 33:175–178.

Morrison RS, Brooks RR, Reeves RDM, Malaisse F (1979) Copper and cobalt uptake by metallophytes from Zaire [short communication]. *Plant and Soil*, 53:535–539.

Morvai V, Szakmary E, Tatrai E, Ungvary G, Folly G (1993) The effects of simultaneous alcohol and cobalt chloride administration on the cardiovascular system of rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 81(3):253–261.

Mosconi G, Bacis M, Vitali MT, Leghissa P, Sabbioni E (1994) Cobalt excretion in urine: Results of a study on workers producing diamond grinding tools and on a control group. *Science of the Total Environment*, 150:133–139.

Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Fournier-Betz M, Mercier-Gallay M (1993) A mortality study of cobalt production workers: An extension of the follow-up. *American Journal of Industrial Medicine*, 23:281–288.

Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, Deguerry P, Pellet F, Perdrix A (1998) Lung cancer risk in hard-metal workers. *American Journal of Epidemiology*, 148(3):241–248.

Munita CS, Mazzilli BP (1986) Determination of trace elements in Brazilian cigarette tobacco by neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters,* 108(4):217–227.

Mur JM, Moulin JJ, Charruyer-Seinerra MP, Lafitte J (1987) A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *American Journal of Industrial Medicine*, 11:75–81.

Muramatsu Y, Parr RM (1988) Concentrations of some trace elements in hair, liver and kidney from autopsy subjects — relationship between hair and internal organs. *Science of the Total Environment*, 76:29–40.

Murdock HR (1959) Studies on the pharmacology of cobalt chloride. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 48:140–142.

Nackerdien Z, Kasprak KS, Rao G, Halliwell B, Dizdaroglu M (1991) Nickle(II)- and cobalt(II)-dependent damage by hydrogen peroxide to the DNA bases in isolated human chromatin. *Cancer Research*, 51:5837–5842.

Nagpal NK (2004) *Technical report — water quality guidelines for cobalt.* Victoria, British Columbia, Ministry of Water, Land, and Air Protection, Water, Air and Climate

Change Branch, Water Protection Section
(http://www.env.gov.bc.ca/wat/wq/BCguidelines/cobalt/cobalt_tech.pdf).

Nakashima S, Sturgeon RE, Willie SN, Berman SS (1988) Determination of trace metals in seawater by graphite furnace atomic absorption spectrometry with preconcentration on silica-immobilized 8-hydroxyquinoline in a flow-system. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 330(7):592–595.

Nalecz-Jawecki G, Sawicki J (1998) Toxicity of inorganic compounds in the spirotox test: A miniaturized version of the *Spirostomum ambiguum* test. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 34(1):1–5.

NAS (1977) *Drinking water and health*. Washington, DC, National Academy of Sciences, pp. 209–211, 247.

NAS (1980) *Mineral tolerance of domestic animals. A publication by the National Reseach Council's Subcommittee on Mineral Toxicity in Animals.* Washington, DC, National Academy of Sciences.

NAS/NAE (1973) *Water quality criteria 1972*. Washington, DC, National Academy of Sciences and National Academy of Engineering; funded by the United States Environmental Protection Agency (Report No. EPA-R3-73-033).

Nation JR, Bourgeois AE, Clark DE, Hare MF (1983) The effects of chronic cobalt exposure on behavior and metallothionein levels in the adult rat. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 5:9–15.

Naylor GPL, Harrison JD (1995) Gastrointestinal iron and cobalt absorption and iron status in young rats and guinea pigs. *Human and Experimental Toxicology*, 14:949–954.

Neal C, Smith CJ, Jeffery HA, Jarvie HP, Robson AJ (1996) Trace element concentrations in the major rivers entering the Humber estuary, NE England. *Journal of Hydrology*, 182:37–64.

Neal C, Robson AJ, Wass P, Wade AJ, Ryland GP, Leach DV, Leeks GJL (1998) Major, minor, trace element and suspended sediment variations in the River Derwent. *Science of the Total Environment*, 210/211:163–172.

Neal C, Jarvie HP, Whitton BA, Gemmell J (2000) The water quality of the River Wear, north-east England. *Science of the Total Environment*, 251/252:153–172.

Nemery B, Casier P, Roosels D, Lahaye D, Demedts M (1992) Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *American Review of Respiratory Disease*, 145:610–616.

Nemery B, Bast A, Behr J, Borm PJA, Bourke SJ, Camus P, De Vuyst P, Jansen HM, Kinnula VL, Lison D, Pelkonen O, Saltini C (2001a) Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *European Respiratory Journal*, 32(Suppl.):30S–42S.

Nemery B, Verbeken EK, Demedts M (2001b) Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 22:435–447.

Neuhauser EF, Meyer JA, Malecki MR, Thomas JM (1984) Dietary cobalt supplements and the growth and reproduction of the earthworm *Eisenia foetida*. *Soil Biology and Biochemistry*, 16:521–523.

Newman LS, Maier LA, Nemery B (1998) Interstitial lung disorders due to beryllium and cobalt. In: Schwartz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease.* St Louis, MO, Mosby, pp. 367–392.

Newton D, Rundo J (1971) The long term retention of inhaled cobalt-60. *Health Physics*, 21(3):377–384.

Nielsen NH, Kristiansen J, Borg L, Christensen JM, Poulsen LK, Menne T (2000) Repeated exposures to cobalt or chromate on the hands of patients with hand eczema and contact allergy to that metal. *Contact Dermatitis*, 43(4):212–215.

Nimmo M, Chester R (1993) The chemical speciation of dissolved nickel and cobalt in Mediterranean rainwaters. *Science of the Total Environment*, 135:153–160.

Nimmo M, Fones GR (1997) The potential pool of Co, Ni, Cu, Pb and Cd organic complexing ligands in coastal and urban rain waters. *Atmospheric Environment*, 31(5):693–702.

NIOSH (1994a) Method 7027: Cobalt and cobalt compounds, as Co. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/7027.pdf).

NIOSH (1994b) Method 8005: Elements in blood or tissue. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/8005.pdf).

NIOSH (2003) Method 7300: Elements by ICP. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/7300.pdf).

Niyogi S, Wood CM (2004) Biotic ligand model, a flexible tool for developing site-specific water quality guidelines for metals. *Environmental Science & Technology*, 38(23):6177–6192.

Nojiri Y, Kawai T, Otsuki A, Fuwa K (1985) Simultaneous multielement determinations of trace metals in lake waters by ICP emission spectrometry with preconcentration and their background levels in Japan. *Water Research*, 19(4):503–509.

Nriagu JO (1989) A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. *Nature*, 338:47–49.

Nriagu JO, Coker RD (1980) Trace metals in humic and fulvic acids from Lake Ontario sediments. *Environmental Science & Technology*, 14:443–446.

NTP (1991) *Toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).* Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 91-3124).

NTP (1998) *Report on the toxicology and carcinogenesis studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).* Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 471).

Nucho R, Rambaud A, Foulquier L, Baudin JP (1988) Bioaccumulation du ^{60}Co par une algue planctonique, *Scenedesmus obliquus*. Influence du stade de développement de la culture sur la fixation du radionucléide. *Acta Oecologica Oecologia Applicata*, 9(2):111–125.

OECD (1992) *Report of the OECD workshop on extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment.* Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Environment Monograph No. 59).

OECD (1995) *Guidance document for aquatic effects assessment.* Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Environment Monograph No. 92).

Ogawa HI, Sakata K, Inouye T, Jyosui S, Niyitani Y, Kakimoto K, Morishita M, Tsuruta S, Kato Y (1986) Combined mutagenicity of cobalt(II) salt and heteroaromatic compounds in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 172:97–104.

Olivero S, Villani P, Botta A (1995) Genotoxic effects of cobalt chloride, sulfate and nitrate on cultured human lymphocytes. *Medical Science Research*, 23:339–341.

Ostapczuk P, Valenta P, Rutzel H, Nürnberg HW (1987) Application of differential pulse anodic stripping voltammetry to the determination of heavy metals in environmental samples. *Science of the Total Environment*, 60:1–16.

Outridge PM, Noller BN (1991) Accumulation of toxic trace elements by freshwater vascular plants. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 121:1–63.

Ozanne PG, Greenwood EAN, Shaw TC (1963) The cobalt requirement of subterranean clover in the field. *Australian Journal of Agricultural Research*, 14(1):39–50.

Painter RB, Howard R (1982) The hela DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutation Research*, 92:427–437.

Paley KR, Sobel ES, Yalow RS (1958) Effect of oral and intravenous cobaltous chloride on thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 18:850–859.

Paliouris G, Hutchinson TC (1991) Arsenic, cobalt and nickel tolerances in two populations of *Silene vulgaris* (Moench) Garcke from Ontario, Canada. *New Phytologist*, 117:449–459.

Palit S, Ghosh AK, Sharma A, Talukder G (1991a) Modification of the clastogenic effects of cobalt by calcium in bone marrow cells of mice in vivo. *Cytologia*, 56:373–377.

Palit S, Sharma A, Talukder G (1991b) Chromosomal aberrations induced by cobaltous chloride in mice in vivo. *Biological Trace Element Research*, 29:139–145.

Palit S, Sharma A, Talukder G (1991c) Cytotoxic effects of cobalt chloride on mouse bone marrow cells in vivo. *Cytobios*, 65:85–89.

Palit S, Sharma A, Talukder G (1991d) Protection by chlorophyllin against induction of chromosomal aberrations by cobalt in bone marrow cells of mice in vivo. *Fitoterapia*, 62(5):425–428.

Palko J, Yli-Halla M (1988) Solubility of Co, Ni, and Mn in some extractants in a Finnish acid sulphate soil area. *Acta Agriculturae Scandinavica*, 38:153–158.

Palmes ED, Nelson N, Laskin S, Kuschner M (1959) Inhalation toxicity of cobalt hydrocarbonyl. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 20:453–468.

Patel PM, Wallace A, Mueller RT (1976) Some effects of copper, cobalt, cadmium, zinc, nickel, and chromium on growth and mineral element concentration in chrysanthemum. *Journal of the American Society of Horticultural Science*, 101(5):553–556.

Paternain JL, Domingo JL, Corbella J (1988) Developmental toxicity of cobalt in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health,* 24:193–200.

Patrick G, Batchelor AL, Stirling C (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part VI: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in SPF Fischer rats. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):249–255.

Patterson WA, Olsen JJ (1983) Effects of heavy metals on radicle growth of selected woody species germinated on filter paper, mineral and organic substrates. *Canadian Journal of Forest Research*, 13:233–238.

Pedigo NG, Vernon MW (1993) Embryonic losses after 10-week administration of cobalt to male mice. *Reproductive Toxicology*, 7:111–116.

Pedigo NG, George WJ, Anderson MB (1988) Effects of acute and chronic exposure to cobalt in male reproduction in mice. *Reproductive Toxicology*, 2:45–53.

Persson B, Carlenor E, Clyne N, Hultman E, Lins LE, Pehrsson SK, Rydstrom J (1992) Binding of dietary cobalt to sarcoplasmic reticulum proteins. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 52:137–140.

Potolicchio I, Mosconi G, Forni A, Nemery B, Seghizzi P, Sorrentino R (1997) Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain. *European Journal of Immunology*, 27:2741–2743.

Potolicchio I, Festucci A, Hausler P, Sorrentino R (1999) HLA-DP molecules bind cobalt: a possible explanation for the genetic association with hard metal disease. *European Journal of Immunology*, 29:2140–2147.

Prescott E, Netterstrom B, Faber J, Hegedus L, Suadicani P, Christensen JM (1992) Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 18:101–104.

Rachlin JW, Grosso A (1993) The growth response of the green alga *Chlorella vulgaris* to combined divalent cation exposure. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:16–20.

Rathore RS, Khangarot BS (2002) Effects of temperature on the sensitivity of sludge worm *Tubifex tubifex* Muller to selected heavy metals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 53(1):27–36.

Reimann C, De Caritat P, Halleraker JH, Volden T, Äyräs M, Niskavaara H, Chekushin VA, Pavlov VA (1997) Rainwater composition in eight Arctic catchments in northern Europe (Finland, Norway and Russia). *Atmospheric Environment*, 31(2):159–170.

Rengasamy A, Kommineni C, Jones JA, Fedan JS (1999) Effects of hard metal on nitric oxide pathways and airway reactivity to methacholine in rat lungs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 157:178–191.

Reuber S, Krcuzer M, Kirchgessner M (1994) Interactions of cobalt and iron in absorption and retention. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 8:151–158.

Richards JG, Playle RC (1998) Cobalt binding to gills of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): An equilibrium model. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, Pharmacology, Toxicology & Endocrinology*, 119(2):185–197.

Rosenberg DW (1993) Pharmacokinetics of cobalt chloride and cobalt-protoporphyrin. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 21(5):846–849.

Rosko JJ, Rachlin JW (1975) The effect of copper, zinc, cobalt and manganese on the growth of the marine diatom *Nitzschia closterium*. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 102(3):100–106.

Russell-Jones GJ, Alpers DH (1999) Vitamin B_{12} transporters. In: Amidon GL, Sadee W, eds. *Pharmaceutical biotechnology*. New York, NY, Kluwer Academic/Plenum Publishers, pp. 493–520.

Sarkar B (1995) Metal replacement in DNA-binding zinc finger proteins and its relevance to mutagenicity and carcinogenicity through free radical generation. *Nutrition*, 11(5):646–649.

Sauvant MP, Pepin D, Bohatier J, Groliere CA (1995a) Microplate technique for screening and assessing cytotoxicity of xenobiotics with *Tetrahymena pyriformis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 32(2):159–165.

Sauvant MP, Pepin D, Groliere CA, Bohatier J (1995b) Effects of organic and inorganic substances on the cell proliferation of L-929 fibroblasts and *Tetrahymena pyriformis* GL protozoa used for toxicological bioassays. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 55(2):171–178.

Schade SG, Felsher BF, Bernier GM, Conrad ME (1970) Interrelationship of cobalt and iron absorption. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 75:435–441.

Schinz HR, Uehlinger E (1942) Metals: A new principle of carcinogenesis. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 52:425–437.

Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: A review. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 37(11):1267–1285.

Schultz PN, Warren G, Kosso C, Rogers S (1982) Mutagenicity of a series of hexacoordinate cobalt(III) compounds. *Mutation Research*, 102:393–400.

Sedlet J, Robinson J, Fairman W (1958) A cobalt and a tritium incident at Argonne National Laboratory. In: *Proceedings of the fourth annual meeting on bioassay and analytical chemistry.* Washington, DC, Atomic Energy Commission, Office of Technical Services, pp. 101–106 (AEC Report No. WASH-1023).

Seghizzi P, D'Adda F, Borleri D, Barbic F, Mosconi G (1994) Cobalt myocardiopathy. A critical review of literature. *Science of the Total Environment*, 150:105–109.

Semenza GL, Roth PH, Fang H-M, Wang GL (1994) Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *Journal of Biological Chemistry*, 269(38):23757–23763.

Sharma RM, Panigrahi S, Azeez PA (1987) Effect of cobalt on the primary productivity of *Spirulina platensis*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 39(4):716–720.

Shedd KB (1993) *The materials flow of cobalt in the United States.* Reston, VA, United States Geological Survey, Bureau of Mines (Circular 9350).

Shedd KB (2002) Cobalt. In: *USGS minerals yearbook. Vol. 1. Metals and minerals, 2002*. Reston, VA, United States Geological Survey (http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/cobalt/cobalmyb02.pdf).

Shedd KB (2004) Cobalt recyling in the United States in 1998. In: Shipley SF, ed. *Flow studies for recycling metal commodities in the United States*. Reston, VA, United States Geological Survey (Circular 1196-A-M; http://pubs.usgs.gov/circ/2004/1196am/c1196a-m.pdf).

Sheline GE, Chaikoff IL, Montgomery ML (1945) The elimination of administered cobalt in pancreatic juice and bile of the dog, as measured with its radioactive isotopes. *American Journal of Physiology*, 145:285–290.

Shine JP, Ika RV, Ford TE (1995) Multivariate statistical examination of spatial and temporal patterns of heavy metal equipment in New Bedford Harbor marine sediments. *Environmental Science & Technology*, 29:1781–1788.

Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Goto S, Morimoto K (1988) The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. *Clinical Allergy*, 18:451–460.

Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Goto S, Kato M, Heki S, Morimoto K (1989) Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest*, 95(1):29–37.

Simesen M (1939) The fate of cobalt after oral administration of metallic cobalt and subcutaneous injection of carbonatotetraminecobalt chloride, with remarks on the quantitative estimation of cobalt in organic materials. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 62:347–356.

Sinclair P, Gibbs AH, Sinclair JF, de Matteis F (1979) Formation of cobalt protoporphyrin in the liver of rats. *Biochemical Journal*, 178:529–538.

Singh I (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 117:149–152.

Singh PP, Junnarkar AY (1991) Behavioral and toxic profile of some essential trace metal salts in mice and rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 23:153–159.

Smith IC, Carson BL (1981) *Trace metals in the environment*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers.

Smith RJ, Fisher JW (1973) Effects of cobalt on the renal erythropoietic factor kidney hydrolase activity in the rat. *Blood*, 42(2):893–905.

Smith RM (1987) Cobalt. In: Mertz W, ed. *Trace elements in human and animal nutrition.* San Diego, CA, Academic Press, pp. 143–183.

Smith T, Edmonds CJ, Barnaby CF (1972) Absorption and retention of cobalt in man by whole-body counting. *Health Physics*, 22:359–367.

Sorbie J, Olatunbosun D, Corbett WE, Valberg LS (1971) Cobalt excretion test for the assessment of body iron stores. *Canadian Medical Association Journal*, 104(9):777–782.

Speijers GJA, Krajnc EI, Berkvens JM, van Logten MJ (1982) Acute oral toxicity of inorganic cobalt compounds in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 20:311–314.

Srivastava RN, Agrawal SJ (1979) Haematological anomalies in a fresh water teleost, *Colisa fasciatus*, on acute exposure to cobalt. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 44(3):197–199.

Stebbins AI, Horstman SW, Daniell WE, Atallah R (1992) Cobalt exposure in a carbide tip grinding process. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 53(3):186–192.

Steinhoff D, Mohr U (1991) On the question of a carcinogenic action of cobalt-containing compounds. *Experimental Pathology*, 41:169–174.

Sullivan JF, Egan JD, George RP (1969) A distinctive myocardiopathy occurring in Omaha, Nebraska: Clinical aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 156:526–543.

Sunderman FW (1987) Metal induction of heme oxygenase. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 514:65–80.

Sunderman FW, Zaharia O (1988) Hepatic lipid peroxidation in $CoCl_2$-treated rats, evidenced by elevated concentrations of thiobarbituric acid chromogens. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 59(1):69–78.

Sunderman FW, Hopfer SM, Swift T, Rezuke WN, Ziebka L, Highman P, Edwards B, Folcik M, Gossling HR (1989) Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses. *Journal of Orthopaedic Research*, 7(3):307–315.

Suttle NF, Bell J, Thornton I, Agyriaki A (2003) Predicting the risk of cobalt deprivation in grazing livestock from soil composition data. *Environmental Geochemistry and Health*, 25:33–39.

Suzuki Y, Shimizu H, Nagae Y, Fukumoto M, Okonogi H, Kadokura M (1993) Micronucleus test and erythropoiesis: Effect of cobalt on the induction of micronuclei by mutagens. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 22:101–106.

Swanson SAV, Freeman MAR, Heath JC (1973) Laboratory tests on total joint replacement prostheses. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 55B:759–773.

Swennen B, Buchet J-P, Stanescu D, Lison D, Lauwerys R (1993) Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:835–842.

Szakmary E, Ungvary G, Hudak A, Tatrai E, Naray M, Morvai V (2001) Effects of cobalt sulfate on prenatal development of mice, rats, and rabbits, and on early postnatal development of rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 62:367–386.

Szefer P, Pempkowiak J, Skwarzec B, Bojanowski R, Holm E (1993) Concentration of selected metals in penguins and other representative fauna of the Antarctica. *Science of the Total Environment*, 138:281–288.

Szefer P, Szefer K, Glasby GP, Pempkowiak J, Kaliszan R

(1996) Heavy-metal pollution in surficial sediments from the southern Baltic Sea off Poland. *Journal of Environmental Science and Health, Part A, Environmental Science and Engineering & Toxic and Hazardous Substance Control*, 31(10):2723–2754.

Talbot RJ, Morgan A (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles — Part VIII: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in mice. *Journal of Aerosol Science*, 20(2):261–265.

Tatara CP, Newman MC, McCloskey JT, Williams PL (1998) Use of ion characteristics to predict relative toxicity of mono-, di- and trivalent metal ions: *Caenorhabditis elegans* LC50. *Aquatic Toxicology*, 42(4):255–269.

Taylor DM (1962) The absorption of cobalt from the gastro-intestinal tract of the rat. *Physics in Medicine and Biology*, 6:445–451.

Templeton D (1996) Cobalt. In: *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 2*. Geneva, World Health Organization, pp. 35–50.

Teraoka H (1981) Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Archives of Environmental Health*, 36(4):155–165.

Thomas RG, Furchner JE, London JE, Drake GA, Wilson JS, Richmond CR (1976) Comparative metabolism of radionuclides in mammals — X. Retention of tracer-level cobalt in the mouse, rat, monkey, and dog. *Health Physics*, 31:323–333.

Tipping E, Lofts S, Lawlor AJ (1998) Modelling the chemical speciation of trace metals in the surface waters of the Humber system. *Science of the Total Environment*, 210/211:63–77.

Tolle DA, Arthur MF, Van Voris P (1983) Microcosm/field comparison of trace element uptake in crops grown in fly ash-amended soil. *Science of the Total Environment*, 31:243–261.

Toste AP, Kirby LJ, Pahl TR (1984) Role of organics in the subsurface migration of radionuclides in groundwater. In: Barney GS, Navratil JD, Schulz WW, eds. *Geochemical behavior of disposed radioactive waste*. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 251–270.

Tso W-W, Fung W-P (1981) Mutagenicity of metallic cations. *Toxicology Letters*, 8:195–200.

Tüchsen F, Jensen MV, Villadsen E, Lynge E (1996) Incidence of lung cancer among cobalt-exposed women. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 22:444–450.

USDOE (1996) *Evaluation of cobalt mobility in soils from the Nevada test site*. Reno, NV, United States Department of Energy (DOE/NV/10845-58).

USEPA (1982) *Methods for chemical analysis of water and wastes: Method 219.1*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, December (EPA-600/4-82-055).

USEPA (1986) Method 7200: Cobalt (atomic absorption, direct aspiration). In: *Test methods for evaluating solid waste, physical/chemical methods*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (EPA Publication SW-846; http://www.epa.gov/SW-846/pdfs/7200.pdf).

USEPA (2002) *Toxics Release Inventory report (TRI Explorer database).* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (http://www.epa.gov/tri/tridata).

USEPA (2003) *Benchmark dose software*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment (http://cfpub2.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=20167).

USEPA (2005) *Ecological soil screening levels for cobalt. Interim final report.* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response, 57 pp. (OSWER Directive 9285.7-67; http://www.epa.gov/ecotox/ecossl/pdf/eco-ssl_cobalt.pdf).

USGS (2004) *Mineral commodity summaries 2004*. Reston, VA, United States Geological Survey (http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/2004/mcs2004.pdf).

USGS (2005) *Mineral industry surveys*. Reston, VA, United States Geological Survey.

Valberg LS, Ludwig J, Olatunbosun D (1969) Alteration in cobalt absorption in patients with disorders of iron metabolism. *Gastroenterology,* 56(2):241–251.

Valer M, Somogyi Z, Racz I (1967) Studies concerning the sensitizing effect of cobalt. *Dermatologica*, 134:36–50.

van Bruwaene R, Gerber GB, Kirchmann R, Colard J, Van Kerkom J (1984) Metabolism of ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{59}Fe and ^{60}Co in lactating dairy cows. *Health Physics*, 46(5):1069–1082.

van den Eeckhout A, Verbeken E, Demedts M (1988) [Pulmonary pathology due to cobalt and heavy metals.] *Revue des Maladies Respiratoires*, 5:201–207 (in French).

van Goethem F, Lison D, Kirsch-Volders M (1997) Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: Genotoxic effects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt–tungsten carbide. *Mutation Research*, 392:31–43.

Vanselow AP (1966) Cobalt. In: Chaptam HD, ed. *Diagnostic criteria for plants and soils*. Berkeley, CA, University of Berkeley, Division of Agricultural Sciences, pp. 141–156.

Van Vleet JF, Boon GD, Ferrans VJ (1981) Induction of lesions of selenium–vitamin E deficiency in ducklings fed silver, copper, cobalt, tellurium, cadmium, or zinc: protection by selenium or vitamin E supplements. *American Journal of Veterinary Research*, 42(7):1206–1217.

Verougstraete V, Mallants A, Buchet J, Swennen B, Lison D (2004) Lung function changes in workers exposed to cobalt compounds — a 13-year followup. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170:162–166.

Vollmann J (1938) [Animal experiments with intraosseous arsenic, chromium and cobalt implants.] *Schweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bakteriologie*, 1:440–443 (in German).

Vranken G, Vanderhaeghen R, Heip C (1991) Effects of pollutants on life-history parameters of the marine nematode *Monhystera disjuncta. ICES Journal of Marine Science*, 48(3):325–334.

Wallace A, Alexander G, Chaudhry FM (1977) Phytotoxicity of cobalt, vanadium, titanium, silver and chromium. *Communications in Soil Science*, 8(9):751–756.

Warnau M, Fowler SW, Teyssie J-L (1999) Biokinetics of radiocobalt in the asteroid *Asterias rubens* (Echinodermata): Sea water and food exposures. *Marine Pollution Bulletin*, 39(1–12):159–164.

Warne MS (1998) *Critical review of methods to derive water quality guidelines for toxicants and a proposal for a new framework*. Canberra, Environment Australia (Supervising Scientist Report 135).

Warnick S, Bell H (1969) The acute toxicity of some heavy metals to different species of aquatic insects. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 41(2):280–284.

Watabe T, Uchida S, Kamada H (1984) Transfer of radionuclides through soil–plant pathway. *Journal of Radiation Research*, 25:274–282.

Watling HR, Watling RJ (1982) Comparative effects of metals on the filtering rate of the brown mussel (*Perna perna*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 29:651–657.

Weakly JN (1973) The action of cobalt ions on neuromuscular transmission in the frog. *Journal of Physiology*, 234:597–612.

Webb M (1962) The biological action of cobalt and other metals. III. Chelation of cations by dihydrolipoic acid. *Biochimica et Biophysica Acta*, 65:47–65.

Wehner AP, Craig DK (1972) Toxicology of inhaled NiO and CoO in Syrian golden hamsters. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 33:146–155.

Wehner AP, Busch RH, Olson RJ, Craig DK (1977) Chronic inhalation of cobalt oxide and cigarette smoke by hamsters. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 38:338–346.

Wiberg GS (1968) The effect of cobalt ions on energy metabolism in the rat. *Canadian Journal of Biochemistry*, 46:549–554.

Wild P, Perdrix A, Romazini S, Moulin JJ, Pellet F (2000) Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occupational and Environmental Medicine*, 57:568–573.

Windom HL, Schropp SJ, Calder FD, Ryan JD, Smith RG, Burney LC, Lewis FG, Rawlinson CH (1989) Natural trace metal concentrations in estuarine and coastal marine sediments of the southeastern United States. *Environmental Science & Technology*, 23(3):314–320.

Winger PV, Schultz DP, Johnson WW (1990) Environmental contamination concentrations in biota from the lower Savannah River, Georgia and South Carolina. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 19:101–117.

Yamagata N, Murata S, Torii T (1962) The cobalt content of human body. *Journal of Radiation Research*, 5:4–8.

Yamagata N, Kurioka W, Shimizu T (1963) Balance of cobalt in Japanese people and diet. *Journal of Radiation Research*, 4:8–15.

Yamatani K, Saito K, Ikezawa Y, Ohnuma H, Sugiyama K, Manaka H, Takahashi K, Sasaki H (1998) Relative contribution of Ca^{2+}-dependent mechanism in glucagon-induced glucose output from the liver. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 355(2):175–180.

Yasuda H, Uchida S, Muramatsu Y, Yoshida S (1995) Sorption of manganese, cobalt, zinc, strontium, and cesium onto agricultural soils: Statistical analysis on effects of soil properties. *Water, Air, and Soil Pollution*, 83:85–96.

Yasukochi Y, Nakamura M, Minakami S (1974) Effect of cobalt on the synthesis and degradation of hepatic catalase in vivo. *Biochemical Journal*, 144:455–464.

Ybarra J, Behrooz A, Gabriel A, Koseoglu MH, Ismail-Beigi F (1997) Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: increased GLUT1 mRNA expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 133:151–160.

Yukawa M, Amano K, Suzuki-Yasumoto M, Terai M (1980) Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Archives of Environmental Health*, 35:36–44.

Zanetti G, Fubini B (1997) Surface interaction between metallic cobalt and tungsten carbide particles as a primary cause of hard metal lung disease. *Chemistry of Materials*, 7(8):1647–1654.

Zhang C, Cai W, Li Y, Huang WQ, Su HC (1998) Quantitative analysis of calcitonin gene-related peptide- and neuropeptide Y-immunoreactive nerve fibers in mesenteric blood vessels of rats irradiated with cobalt-60 gamma rays. *Radiation Research*, 149:19–26.

Zhang H, Van Den Berg CMG, Wollast R (1990) The determination of interactions of cobalt (II) with organic compounds in seawater using cathodic stripping voltammetry. *Marine Chemistry*, 28:285–300.

Zou W, Yan M, Xu W, Huo H, Sun L, Zheng Z, Liu X (2001) Cobalt chloride induces PC12 cells apoptosis through reactive oxygen species and accompanied by AP-1 activation. *Journal of Neuroscience Research*, 64(6):646–653.

APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

ATP	adenosine triphosphate
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)
BMC	benchmark concentration
$BMCL_{10}$	lower limit of the benchmark concentration associated with a 10% incidence of an effect
CAS	Chemical Abstracts Service
CI	confidence interval
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CoA	coenzyme A
DNA	deoxyribonucleic acid
EC_{50}	median effective concentration
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second
FVC	forced vital capacity
GF-AAS	graphite furnace atomic absorption spectrometry
HC_p	hazardous concentration for *p*% of the species
$HC_p(50)$	hazardous concentration for *p*% of the species with a 50% confidence level
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC_{50}	median inhibitory concentration
ICP-AES	inductively coupled plasma atomic emission spectrometry
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry
ICRP	International Commission on Radiological Protection

Ig	immunoglobulin
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
K_D	partition coefficient in soil
K_F	Freundlich adsorption constant
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MMEF	maximal mid-expiratory flow rate
NADH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration
NOEC	no-observed-effect concentration
NTP	National Toxicology Program (USA)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PBPK	physiologically based pharmacokinetic
PEFR	peak expiratory flow rate
PVC	polyvinyl chloride
SD	standard deviation
SMR	standardized mortality ratio
UV	ultraviolet

APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS

Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Copies of the ATSDR toxicological profile for cobalt (ATSDR, 2004) can be obtained from:

Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Division of Toxicology/Toxicology Information Branch
1600 Clifton Road NE
Mailstop F-32
Atlanta, Georgia 30333
USA

The document is also available on the web at:

http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.html

The profile has undergone the following ATSDR internal reviews: Health Effects Review, Minimal Risk Level Review, and Data Needs Review. In addition, a peer review panel, which included Dr Herman Cember (Purdue University, USA), Dr James Hansen (United States Fish and Wildlife Service), Dr Dominique Lison (Catholic University of Louvain, Belgium), and Dr Nancy Pedigo (University of Kentucky Medical Center, USA), was assembled.

International Agency for Research on Cancer

Copies of the IARC (2005) monograph for cobalt particles may be obtained from:

IARC Press
150 Cours Albert Thomas
69008 Lyon, France

APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on cobalt and inorganic cobalt compounds was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

H. Ahlers, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, USA

L. Alessio, Institute of Occupational Health, University of Brescia, Brescia, Italy

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, Canada

R. Benson, United States Environmental Protection Agency Region 8, Denver, CO, USA

T. Brock, Cobalt Development Institute, Surrey, United Kingdom

J. Caley, Environment Agency, Wallingford, United Kingdom

J. Chapman, Department of Environment & Conservation, Lidcombe, New South Wales, Australia

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

V. Foà, University of Milan, Milan, Italy

E. Frantik, Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

G. Harvey, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, New South Wales, Australia

J. Högberg, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

M. Hoover, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, USA

G. Hsu, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

M. Keane, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, USA

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology & Experimental Medicine, Hanover, Germany

D. Lison, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium

I. Mangelsdorf, Fraunhofer Institute of Toxicology & Experimental Medicine, Hanover, Germany

M. Nordberg, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

N. Sahakian, National Institute for Occupational Safety and Health, Washington, DC, USA

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs & Health, Tampere, Finland

J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

T. Stedeford, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

A. Stefaniak, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, USA

U. Stenius, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

M.H. Sweeney, United States Department of Health and Human Services, Hanoi, Viet Nam

S. Tao, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

G. Ungvary, Fodor József National Center for Public Health, Budapest, Hungary

R. Welton, Cobalt Development Institute, Surrey, United Kingdom

K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Nagpur, India
31 October – 3 November 2005

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Ms K. Hughes, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New Delhi, India

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison Control, Beijing, People's Republic of China

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

Observer

Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge, Gloucestershire, United Kingdom

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 5 — OUTLINE OF THE SPECIES SENSITIVITY DISTRIBUTION METHOD

(DUTCH STATISTICAL EXTRAPOLATION METHOD) USED TO DERIVE GUIDANCE VALUES FOR COBALT FOR THE PROTECTION OF AQUATIC SPECIES

Introduction

The traditional approach to using single-species toxicity data to protect field ecosystems has been to apply standardized assessment factors, safety factors, or application factors to the lowest toxicity figure for a particular chemical. The magnitude of these safety factors depends on whether acute or chronic toxicity figures are available and the degree of confidence that one has in whether the figures reflect the field situation. Most of the factors are multiples of 10, and larger factors are applied where there is less certainty in the data. For example, a factor of 1000 is generally used for acute data, except for essential elements, including cobalt, where a factor of 200 is applied. This factor of 200 includes a factor of 10 for extrapolating from laboratory to field, a further factor of 10 for a limited data set, and a factor of 2 for conversion of an acute end-point to a chronic end-point for an essential metal.

Concerns have often been raised as to the arbitrary nature of assessment factors (Chapman et al., 1998) and the fact that they do not conform to risk assessment principles. OECD (1992) recommended that assessment factors be used only when there are inadequate data to allow statistical extrapolation methods to be used.

The following sections briefly outline the statistical extrapolation method used to derive the cobalt guidance values for the protection of marine and freshwater aquatic organisms for this CICAD. Much of the text is taken directly from the *Australian and New Zealand guidelines for fresh and marine water quality* (ANZECC/ARMCANZ, 2000).

Use of statistical extrapolation methods

New methods using statistical risk-based approaches have been developed over the last decade for deriving guideline (trigger) values. These are based on calculations of a statistical distribution of laboratory ecotoxicity data and attempt to offer a predetermined level of protection, usually 95%. The approach of Aldenberg & Slob

(1993) has been adopted in the Netherlands, Australia, and New Zealand for guideline derivation and is recommended for use by the OECD. It was chosen because of its theoretical basis, its ease of use, and the fact that it has been extensively evaluated. Warne (1998) compared in detail the risk-based and assessment factor approaches used in various countries.

The Aldenberg & Slob (1993) method uses a statistical approach to protect 95% of species with a predetermined level of confidence, provided there is an adequate data set. This approach uses available data from all tested species (not just the most sensitive species) and considers these data to be a subsample of the range of concentrations at which effects would occur in all species in the environment. The method may be applied if toxicity data, usually chronic NOEC values, are available for at least five different species from at least four taxonomic groups. Data are entered into a computer program and generally fitted to a log-logistic distribution. A hazardous concentration for *p* per cent of the species (HC_p) is derived. HC_p is a value such that the probability of selecting a species from the community with a NOEC lower than HC_p is equal to *p* (e.g. 5%, HC_5). HC_5 is the estimated concentration that should protect 95% of species. A level of uncertainty is associated with this derived value, and so values with a given confidence level (e.g. 50% or 95%) are computed in the program by attaching a distribution to the error in the tail (Figure A5-1). The ANZECC/ ARMCANZ (2000) guidelines use the median of 50% confidence.

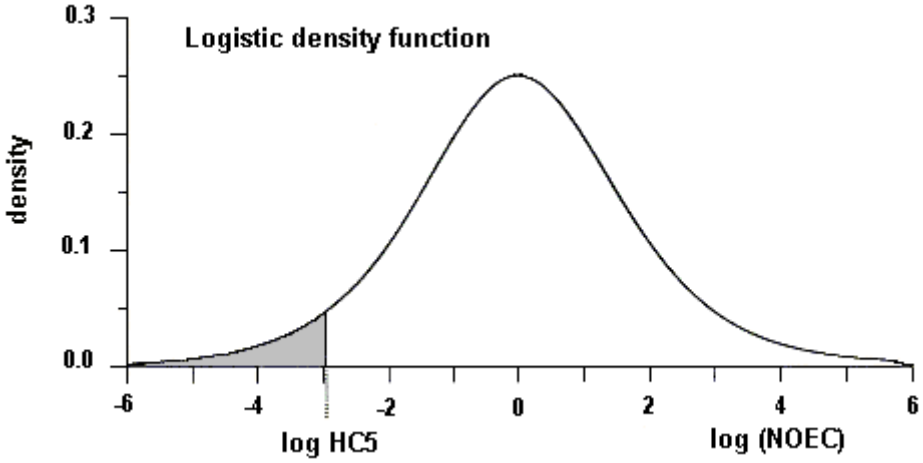


Fig. A5-1: The Dutch statistical approach for the derivation of trigger values (from Aldenberg & Slob, 1993)

HC_5 is estimated by dividing the geometric mean of the NOEC values for m species by an extrapolation factor K (OECD, 1995), where:

$K = \exp^{(s_m \times k)}$

and where:

- s_m is the sample standard deviation of the natural logarithm of the NOEC values for m species,
- k is the one-sided tolerance limit factor for a logistic or normal distribution (from computer simulations).

The Aldenberg & Slob (1993) extrapolation method is based on several critical assumptions, outlined below. Many of these are common to other statistical distribution methods:

- The ecosystem is sufficiently protected if theoretically 95% of the species in the system are fully protected.
- The distribution of the NOECs is symmetrical (not required in the ANZECC/ARMCANZ [2000] modification).
- The available data are derived from independent random trials of the total distribution of sensitivities in the ecosystem.
- Toxicity data are distributed log-logistically, i.e. a logistic distribution is the most appropriate to use.
- There are no interactions between species in the ecosystem.
- NOEC data are the most appropriate data to use to set ambient environmental guidelines.
- NOEC data for five species are a sufficient data set.

Modification of the Aldenberg & Slob (1993) approach

The Aldenberg & Slob (1993) approach assumes that the data are best fitted to a log-logistic distribution. For some data sets, however, a better fit is obtained with other models. By using a program developed by CSIRO Biometrics, the data are compared with a range of statistical distributions called the Burr family of distributions, of which the log-logistic distribution is one case. The program determines the distribution that best fits the available toxicity data and calculates the HC_5 with 50% confidence (ANZECC/ARMCANZ, 2000); this method has been used to calculate the HC_5 for cobalt.

Application to the data set for cobalt

For both the marine and freshwater risk assessments, acute LC_{50} values were converted to chronic values using a default acute to chronic ratio of 10. In cases where chronic values were reported as EC_{50}s, these were then converted to chronic NOECs by applying a factor of 5, according to ANZECC/ ARMCANZ (2000) guidelines, prior to the species sensitivity distribution being undertaken. It would be better to use experimentally derived acute to chronic conversion factors, but these were not available for cobalt.

Marine guidance value

Twelve marine data were used from Table 2 (see section 10.2), and from these data were calculated chronic NOECs (see Table A5-1). Non-standard test end-points or end-points of uncertain significance were not included.

Table A5-1: Toxicity end-points and calculated chronic NOECs used in the derivation of a marine guidance value.

Organism	End-point	Cobalt concentration (mg/l)	Calculated chronic NOEC (mg/l)
Algae			
Diatom (*Ditylum brightwellii*)	5-day EC_{50}	0.3	0.06
Diatom (*Nitzschia closterium*)	96-h EC_{50}	10.2	2
Invertebrates			
Nematode (*Monhystera disjuncta*)	96-h LC_{50}	94	9.4
Brine shrimp (*Artemia salina*)	48-h EC_{50}	10.3	1
Common prawn (*Palaemon serratus*)	96-h LC_{50} (larvae)	22.7	2.3
Shore crab (*Carcinus maenus*)	96-h LC_{50} (larvae)	22.7	2.3
Lobster (*Homarus vulgaris*)	96-h LC_{50}	4.5	0.5
Isopod (*Idotea baltica*)	52-day LC_{50}	10	2
Fish			
Plaice (*Pleuronectes platessa*)	96-h LC_{50}	454	45.4
Shanny (*Blennius pholis*)	96-h LC_{50}	454	45.4
Mummichog (*Fundulus heteroclitus*)	96-h LC_{50}	275	27.5
Crescent perch (*Therapon jarbua*)	96-h LC_{50}	52.5	5.3

Using the calculated chronic NOECs, the $HC_5(50)$, i.e. the hazardous concentration to protect 95% of species with 50% confidence, was 0.14 mg/l. However, a guidance value of 0.14 mg/l is not sufficiently protective of the most sensitive marine species. To account

for this, the HC_1 50% value has been used to recalculate a moderate-reliability

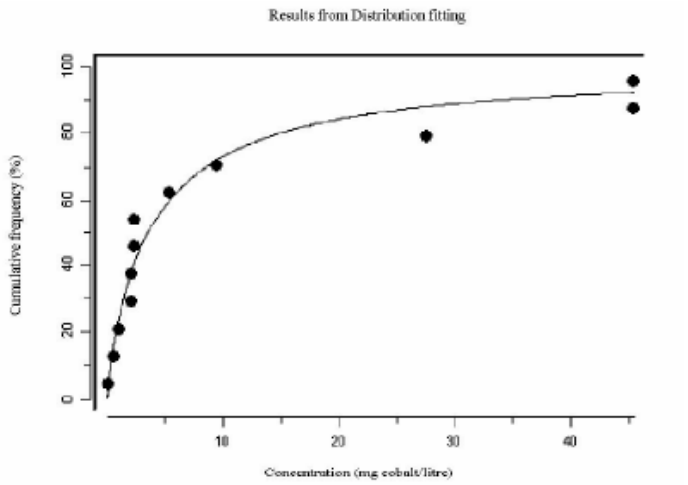


Fig. A5-2: Probability curve for cobalt in the marine environment using actual and derived data from Table A5-1

guidance value. Using the calculated chronic NOECs, the $HC_1(50)$ — i.e. the hazardous concentration to protect 99% of species with 50% confidence — was 0.02 mg/l. This is a "safe" value to ensure protection against chronic toxicity for most species (see Figure A5-2).

Freshwater guidance value

Twenty-eight freshwater data were used from Table 2 (see section 10.2), and from these data, chronic NOECs were calculated (see Table A5-2). Non-standard test end-points or end-points of uncertain significance were not included. Geometric means of multiple test results from the same species over the same time period were calculated.

Table A5-2: Toxicity end-points and calculated chronic NOECs used in the derivation of a freshwater guidance value.

Organism	End-point	Cobalt concentration (mg/l)	Calculated chronic NOEC (mg/l)
Microalgae			
Green alga (*Chlorella vulgaris*)	21-day NOEC	0.6	0.6
Protozoa			
Ciliated protozoan (*Spirostomum ambiguum*)	24-h LC_{50}	11.8	1.2
Invertebrates			
Water flea (*Daphnia magna*)	28-day NOEC	0.003	0.003
Water flea (*Daphnia hyalina*)	48-h LC_{50}	1.3	0.1
Water flea (*Ceriodaphnia dubia*)	7-day NOEC	0.007[a]	0.007
Rotifer (*Philodina acuticornis*)	24-h LC_{50}	27.8	2.8
Copepod (*Diaptomus forbesi*)	96-h LC_{50}	3.4	0.3
Copepod (*Cyclops abyssorum*)	48-h LC_{50}	15.5	1.6
Copepod (*Eudiaptomus padanus*)	48-h LC_{50}	4	0.4
Crayfish (*Austropotamobius pallipes*)	96-h LC_{50}	8.8	0.9
Crayfish (*Orconectes limosus*)	96-h LC_{50}	10.2	1
Amphipod (*Crangonyx pseudogracilis*)	96-h LC_{50}	39.2	3.9
Flatworm (*Dugesia tigrina*)	96-h LC_{50}	11.3	1.1
Snail (*Helisoma trivolvis*)	96-h LC_{50}	45	4.5
Pillbug (*Asellus intermedius*)	96-h LC_{50}	45	4.5
Sideswimmer (*Gammarus fasciatus*)	96-h LC_{50}	45	4.5
Segmented worm (*Lumbriculus variegatus*)	96-h LC_{50}	45	4.5
Tubificid worm (*Tubifex tubifex*)	96-h LC_{50}	178.5[b]	17.9
Oligochaete (*Branchiura sowerbyi*)	96-h LC_{50}	133	13.3
Midge (*Chironomus tentans*)	48-h LC_{50}	57	5.7
Mayfly (*Ephemerella subvaria*)	96-h LC_{50}	16	1.6
Fish			
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	14-day NOEC	0.1	0.1
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	7-day NOEC	2[a]	2
Goldfish (*Carassius auratus*)	7-day LC_{50}	0.8	0.2
Zebrafish (*Danio rerio*)	16-day NOEC (survival)	0.06	0.06
Giant gourami (*Colisa fasciata*)	96-h LC_{50}	102	10.2
Amphibians			
Frog (*Rana hexadactyla*)	96-h LC_{50}	18	1.8
Narrow-mouthed toad (*Gastrophryne carolinensis*)	7-day LC_{50}	0.05	0.01

[a] Geometric mean of NOECs for this species for the same time period.
[b] Geometric mean of LC_{50} values for this species for the same time period.

Using the calculated chronic NOECs, the $HC_5(50)$, i.e. the hazardous concentration to protect 95% of species with 50% confidence — a "safe" value to ensure protection against chronic toxicity for most freshwater species — was 0.008 mg/l (see Figure A5-3).

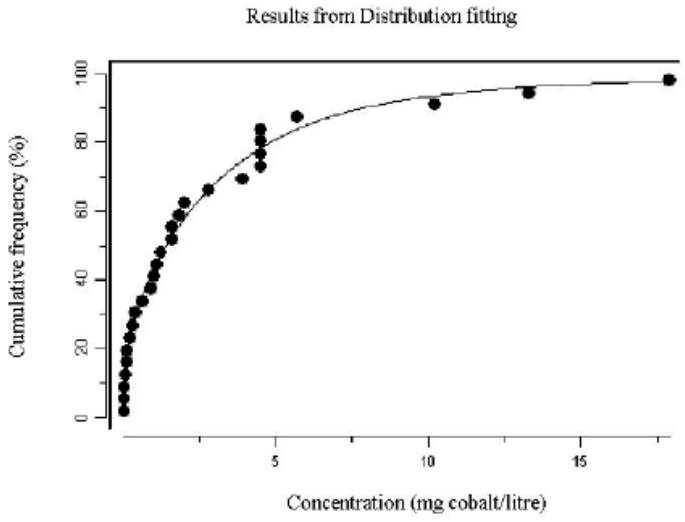
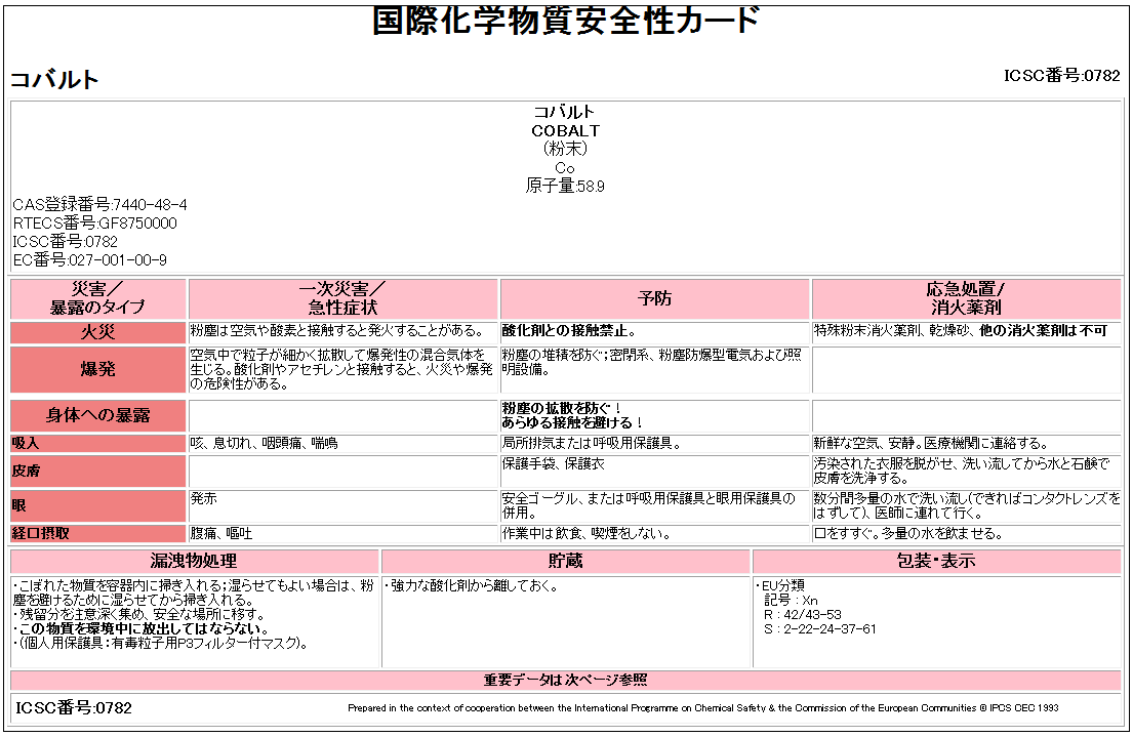


Fig. A5-3: Probability curve for cobalt in the freshwater environment using actual and derived data from Table A5-2



国際化学物質安全性カード

コバルト

ICSC番号:0782

コバルト
COBALT
(粉末)
Co
原子量:58.9

CAS登録番号:7440-48-4
RTECS番号:GF8750000
ICSC番号:0782
EC番号:027-001-00-9

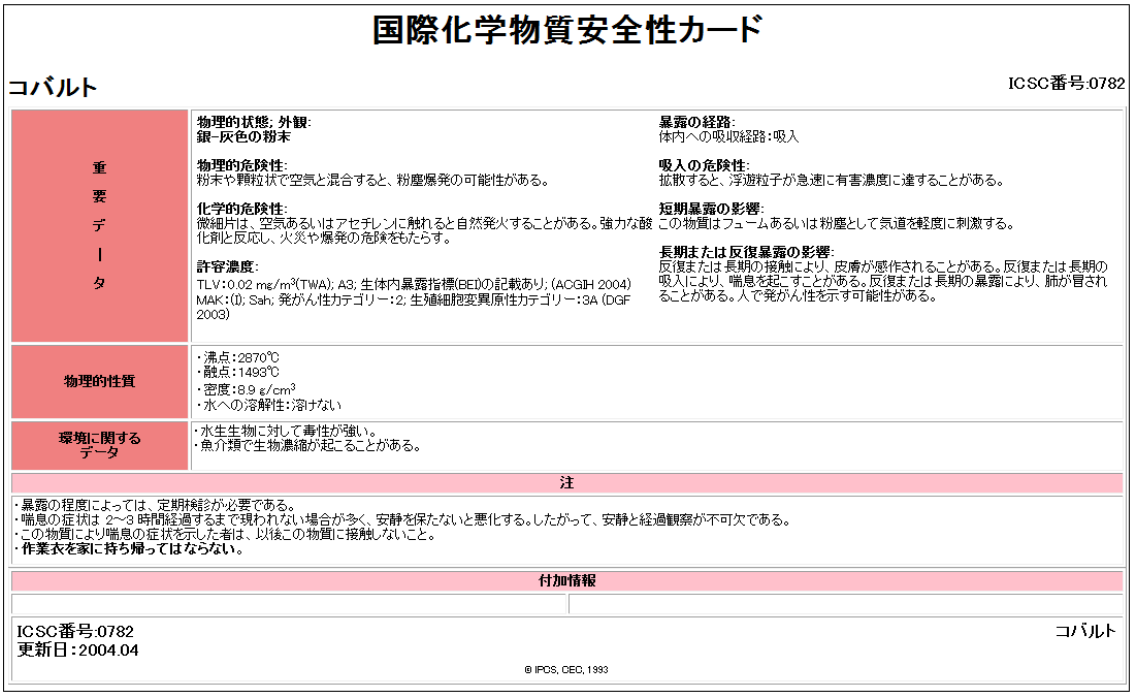
災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	粉塵は空気や酸素と接触すると発火することがある。	**酸化剤との接触禁止。**	特殊粉末消火薬剤、乾燥砂、**他の消火薬剤は不可**
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。酸化剤やアセチレンと接触すると、火災や爆発の危険性がある。	粉塵の堆積を防ぐ；密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。	
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！**	
吸入	咳、息切れ、咽頭痛、喘鳴	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせ、洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、嘔吐	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる；濡らせてもよい場合は、粉塵を避けるために濡らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具：有毒粒子用P3フィルター付マスク)。	・強力な酸化剤から離しておく。	・EU分類 記号：Xn R：42/43-53 S：2-22-24-37-61

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:0782

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



国際化学物質安全性カード

コバルト

ICSC番号:0782

重要データ

物理的状態; 外観:
銀-灰色の粉末

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

化学的危険性:
微細片は、空気あるいはアセチレンに触れると自然発火することがある。強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV：0.02 mg/m³(TWA); A3; 生体内暴露指標(BEI)の記載あり; (ACGIH 2004)
MAK：(I); Sah; 発がん性カテゴリー：2; 生殖細胞変異原性カテゴリー：3A (DGF 2003)

暴露の経路:
体内への吸収経路：吸入

吸入の危険性:
拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
この物質はフュームあるいは粉塵として気道を軽度に刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。反復または長期の暴露により、肺が冒されることがある。人で発がん性を示す可能性がある。

物理的性質

・沸点：2870℃
・融点：1493℃
・密度：8.9 g/cm³
・水への溶解性：溶けない

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が強い。
・魚介類で生物濃縮が起こることがある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・喘息の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

付加情報

ICSC番号:0782
更新日：2004.04

コバルト

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

塩化コバルト(II) ICSC番号:0783

塩化コバルト(II)
COBALT (II) CHLORIDE
Cobalt dichloride
Cobalt muriate
Cobaltous chloride
$CoCl_2$
分子量:129.8

CAS登録番号:7646-79-9
RTECS番号:GF9800000
ICSC番号:0783
国連番号:3288
EC番号:027-004-00-5

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ 作業環境管理を厳密に！**	
吸入	咳、息切れ、喘鳴	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせ、多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、下痢、吐き気、嘔吐	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を飛ばすために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具：有毒粒子用P3フィルター付マスク)。	・乾燥。 ・強力な酸化剤から離しておく。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T, N R：49-22-42/43-50/53 S：2-22-53-45-60-61 Note：E, 1 ・国連危険物分類(UN Hazard Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Packing Group)：III

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

塩化コバルト(II) ICSC番号:0783

重要データ

物理的状態; 外観:
淡青色、吸湿性の粉末。空気や湿気に暴露するとピンクになる。

物理的危険性:

化学的危険性:
酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV：(Coとして)0.02 mg/m³(TWA); A3; 生体内暴露指標(BEI)の記載あり; (ACGIH 2004)
MAK は設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経口摂取

吸入の危険性:
拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。心臓、甲状腺、骨髄に影響を与えることがある。人で発がん性を示す可能性がある。動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質	環境に関するデータ
・沸点：1049℃ ・融点：735℃ ・密度：3.4 g/cm³ ・水への溶解度：53 g/100 ml(20℃) ・蒸気圧：5.33 kPa(770℃) ・log Pow (オクタノール/水分配係数)：0.85	・水生生物に対して毒性が強い。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・喘息の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**
・このカードに記載された勧告事項は、塩化コバルト(II)水和物(塩化コバルト(II)六水和物[CAS番号7791-13-1]、塩化コバルト(II)二水和物[CAS番号14216-74-1])にも適用される。
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード): TEC (R)-[61GT5-III]

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硝酸コバルト(II)六水和物

ICSC番号:0784

硝酸コバルト(II)六水和物
COBALT(II) NITRATE HEXAHYDRATE
Cobaltous nitrate hexahydrate
$Co(NO_3)_2 . 6H_2O$
分子量:291.03

CAS登録番号:10026-22-9
RTECS番号:QU7355500
ICSC番号:0784

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性だが、他の物質の燃焼を助長する。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	**可燃物、還元剤との接触禁止。**	周辺の火災時:全ての消火薬剤の使用可。
爆発	可燃性物質と接触すると、火災および爆発の危険性がある。		
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咽頭痛、咳、息切れ。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	多量の水で洗い流した後、汚染された衣服を脱がせ、再度洗い流す。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または粉末の場合には眼用保護具と呼吸用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。コップ1、2杯の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**おかくず他可燃性吸収剤に吸収させてはならない。** ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・個人用保護具:有毒粒子用P3フィルター付マスク。	・可燃性物質、還元性物質から離しておく。 ・密封。	

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

硝酸コバルト(II)六水和物

ICSC番号:0784

重要データ

物理的状態; 外観:
赤色の結晶。

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると分解し、有毒な気体(窒素酸化物など)を生じる。可燃性物質と反応し、火災の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV (Coとして):0.02 mg/m³ (TWA);A3(動物実験では 発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質); BEI(生物学的暴露指標)記載あり (ACGIH 2007)。
(訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)

MAK (CoおよびCo化合物):(吸引性画分) 気道および皮膚感作(Sah); 発がん性カテゴリー:2 ; 生殖細胞変異原性グループ:3A (DFG 2007)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない。しかし拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。心臓、甲状腺、骨髄に影響を与え、心筋障害、甲状腺腫、赤血球増加症を生じることがある。人で発がん性を示す可能性がある。動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。動物試験では人の赤ん坊に奇形を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点以下74℃で分解する
・融点:55℃
・密度:1.88 g/cm³
・水への溶解度:133.8 g/100 ml(0℃)

環境に関するデータ

注

・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・暴露の程度によっては、定期検診を勧める。
・この物質の環境への影響は調べられていない。しかしコバルトイオンについて、水生生物に対して有害であるかもしれないことを示唆するデータがある。
・コバルト塩(塩化コバルト(II)[ICSC番号 0783]など)も参照のこと。

付加情報

ICSC番号:0784
作成日:2001.03

硝酸コバルト(II)六水和物

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

国際化学物質安全性カード

酸化コバルト(III)　　ICSC番号:0785

酸化コバルト(III)
COBALT (III) OXIDE
Dicobalt trioxide
Cobalt sesquioxide
Cobalt trioxide
Cobaltic oxide
Co_2O_3
分子量:165.9

CAS登録番号:1308-04-9
RTECS番号:GG2900000
ICSC番号:0785

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ 作業環境管理を厳密に！**	
吸入	咳、咽頭痛、息切れ、喘鳴	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせ、洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質をふた付容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・(個人用保護具：有害粒子用P2フィルター付マスク)。	・還元剤、過酸化水素から離しておく。	

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0785　　Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

酸化コバルト(III)　　ICSC番号:0785

重要データ	**物理的状態; 外観:** 黒−灰色の結晶性粉末	**暴露の経路:** 体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経口摂取
	物理的危険性:	**吸入の危険性:** 拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。
	化学的危険性: 過酸化水素と激しく反応する。還元剤と反応する。	**短期暴露の影響:** 機械的刺激を引き起こすことがある。
	許容濃度: TLV：(Coとして)0.02 mg/m³(TWA); A3; 生体内暴露指標(BEI)の記載あり; (ACGIH 2004) MAKは設定されていない。	**長期または反復暴露の影響:** 反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。この物質の発がん性については調べられていないが、類似の他のコバルト化合物のデータから人で発がん性を示す可能性があることが指摘されている。
物理的性質	・融点(分解する):895℃ ・密度：5.2 g/cm³ ・水への溶解性：溶けない	
環境に関するデータ		

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。

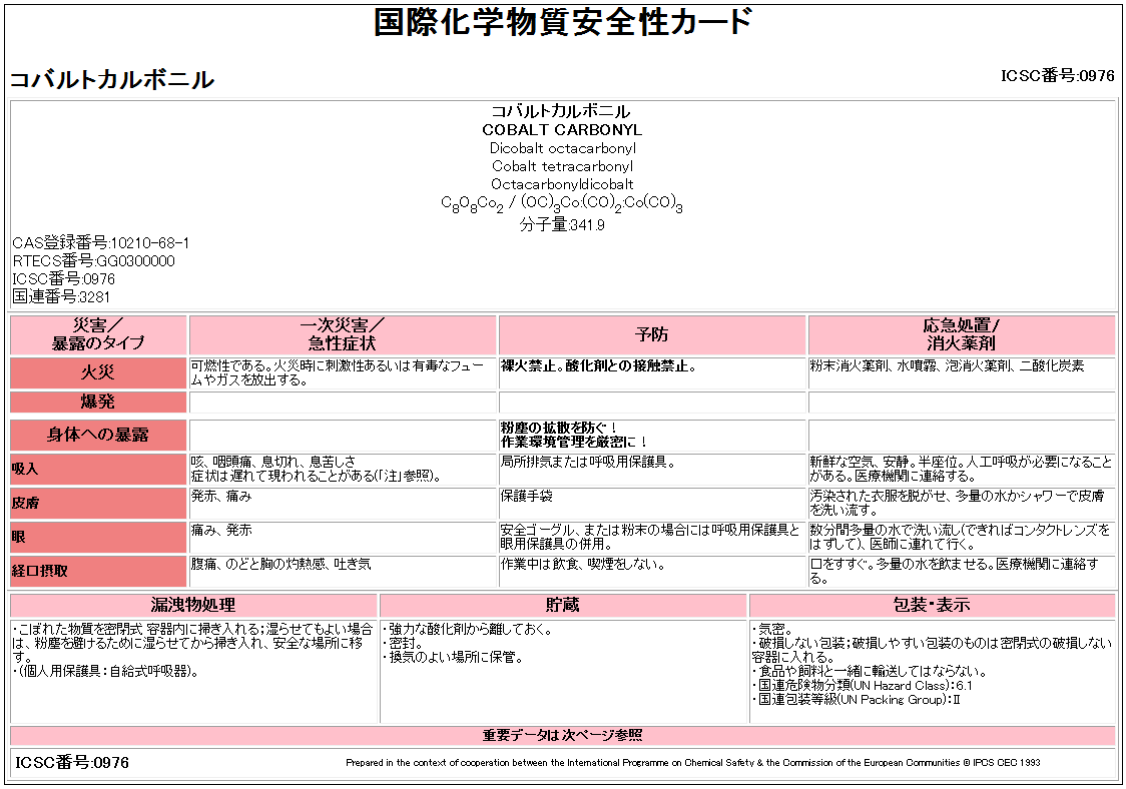
付加情報

ICSC番号:0785
更新日：2004.04

酸化コバルト(III)

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。



国際化学物質安全性カード

コバルトカルボニル

ICSC番号:0976

コバルトカルボニル
COBALT CARBONYL
Dicobalt octacarbonyl
Cobalt tetracarbonyl
Octacarbonyldicobalt
$C_8O_8Co_2$ / $(OC)_3Co(CO)_2Co(CO)_3$
分子量:341.9

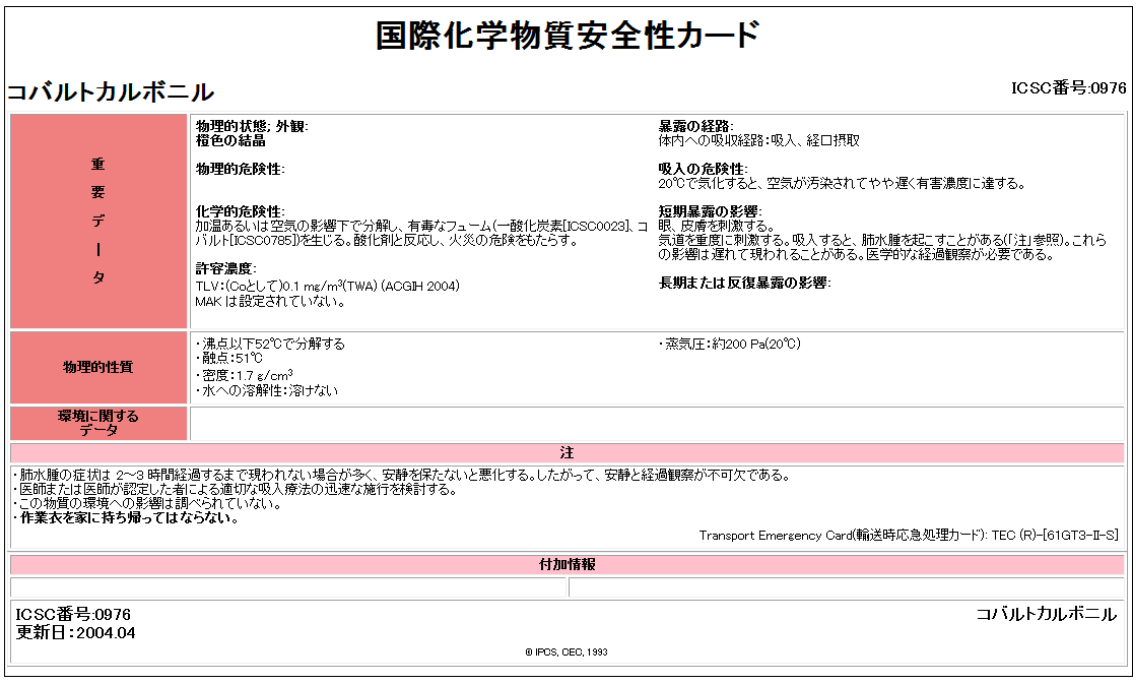
CAS登録番号:10210-68-1
RTECS番号:GG0300000
ICSC番号:0976
国連番号:3281

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止。酸化剤との接触禁止。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ 作業環境管理を厳密に！**	
吸入	咳、咽頭痛、息切れ、息苦しさ 症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。人工呼吸が必要になることがある。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み	保護手袋	汚染された衣服を脱がせ、多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	痛み、発赤	安全ゴーグル、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、のどと胸の灼熱感、吐き気	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れ、安全な場所に移す。 ・(個人用保護具：自給式呼吸器)。	・強力な酸化剤から離しておく。 ・密封。 ・換気のよい場所に保管。	・気密。 ・破損しない包装；破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・国連危険物分類(UN Hazard Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Packing Group)：II

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



国際化学物質安全性カード

コバルトカルボニル

ICSC番号:0976

重要データ

物理的状態; 外観:
橙色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
加温あるいは空気の影響下で分解し、有毒なフューム(一酸化炭素[ICSC0023]、コバルト[ICSC0785])を生じる。酸化剤と反応し、火災の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV：(Coとして)0.1 mg/m³(TWA) (ACGIH 2004)
MAK は設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路：吸入、経口摂取

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、皮膚を刺激する。
気道を重度に刺激する。吸入すると、肺水腫を起こすことがある(「注」参照)。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:

物理的性質
・沸点以下52℃で分解する
・融点：51℃
・密度：1.7 g/cm³
・水への溶解性：溶けない
・蒸気圧：約200 Pa(20℃)

環境に関するデータ

注

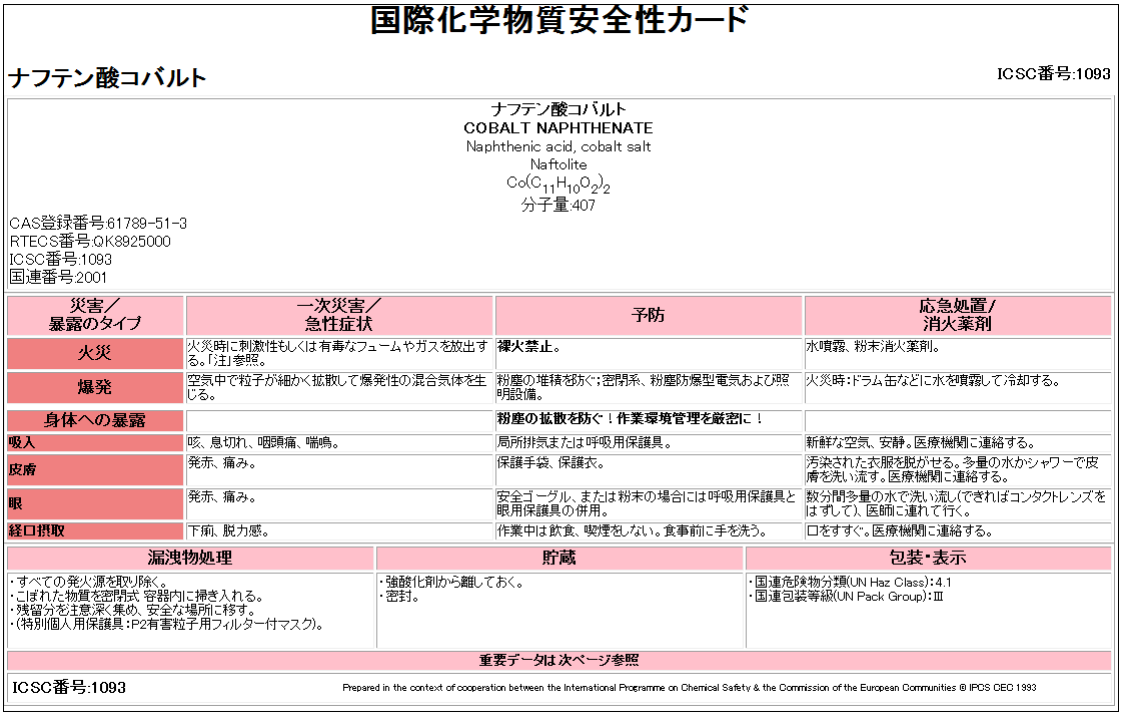
・肺水腫の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・医師または医師が認定した者による適切な吸入療法の迅速な施行を検討する。
・この物質の環境への影響は調べられていない。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード): TEC (R)-[61GT3-II-S]

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。



国際化学物質安全性カード

ナフテン酸コバルト

ICSC番号:1093

ナフテン酸コバルト
COBALT NAPHTHENATE
Naphthenic acid, cobalt salt
Naftolite
$Co(C_{11}H_{10}O_2)_2$
分子量:407

CAS登録番号:61789-51-3
RTECS番号:QK8925000
ICSC番号:1093
国連番号:2001

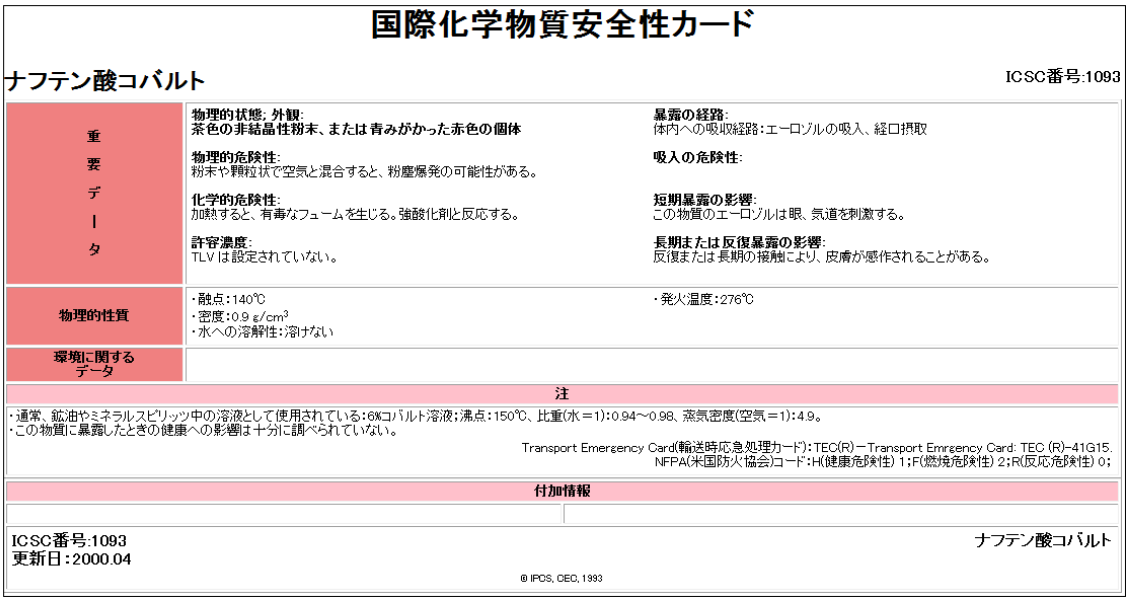
災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。「注」参照。	**裸火禁止。**	水噴霧、粉末消火薬剤。
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。	粉塵の堆積を防ぐ；密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。	火災時：ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！作業環境管理を厳密に！**	
吸入	咳、息切れ、咽頭痛、喘鳴。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	下痢、脱力感。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・すべての発火源を取り除く。 ・こぼれた物質を密閉式 容器内に掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・(特別個人用保護具：P2有害粒子用フィルター付マスク)。	・強酸化剤から離しておく。 ・密封。	・国連危険物分類(UN Haz Class)：4.1 ・国連包装等級(UN Pack Group)：Ⅲ

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:1093

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



国際化学物質安全性カード

ナフテン酸コバルト

ICSC番号:1093

重要データ

物理的状態; 外観:
茶色の非結晶性粉末、または青みがかった赤色の個体

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

化学的危険性:
加熱すると、有毒なフュームを生じる。強酸化剤と反応する。

許容濃度:
TLVは設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経口摂取

吸入の危険性:

短期暴露の影響:
この物質のエーロゾルは眼、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。

物理的性質

・融点：140℃
・密度：0.9 g/cm^3
・水への溶解性：溶けない
・発火温度：276℃

環境に関するデータ

注

・通常、鉱油やミネラルスピリッツ中の溶液として使用されている：6%コバルト溶液；沸点：150℃、比重(水＝1)：0.94～0.98、蒸気密度(空気＝1)：4.9。
・この物質に暴露したときの健康への影響は十分に調べられていない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－Transport Emrgency Card: TEC (R)-41G15.
NFPA(米国防火協会)コード：H(健康危険性) 1；F(燃焼危険性) 2；R(反応危険性) 0；

付加情報

ICSC番号:1093
更新日：2000.04

ナフテン酸コバルト

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硫酸コバルト

ICSC番号:1127

硫酸コバルト
COBALT SULFATE
Cobaltous sulfate
Cobalt (II) sulfate
Sulfuric acid, cobalt (2+) salt
$CoSO_4$
分子量:155.0

CAS登録番号:10124-43-3
RTECS番号:GG3100000
ICSC番号:1127
EC番号:027-005-00-0

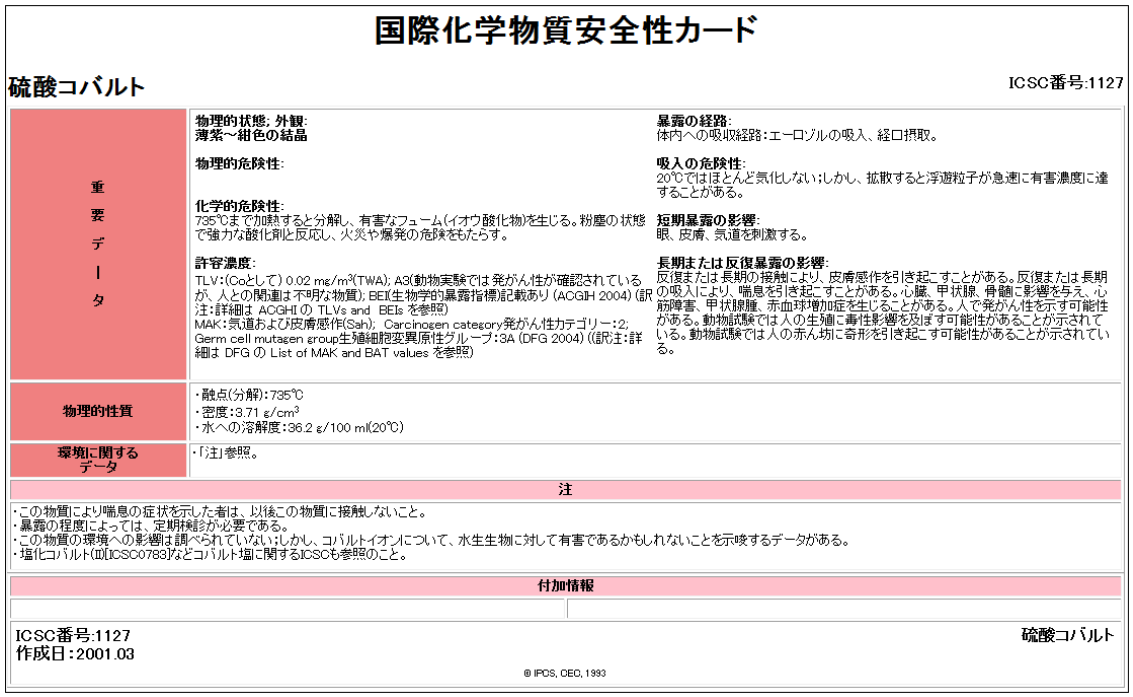
災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		あらゆる接触を避ける！	いずれの場合も医師に相談！
吸入	咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。人工呼吸が必要なことがある。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み、	安全ゴーグル、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具：有毒粒子用P3フィルター付マスク)。	・強力な酸化剤から離しておく。	・EU分類 記号：T, N R：49-22-42/43-50-53 S：(2-)22-53-45-60-61 Note：E

重要データは次ページ参照

ICSC番号:1127

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



国際化学物質安全性カード

硫酸コバルト

ICSC番号:1127

重要データ

物理的状態; 外観:
薄紫～紺色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
735℃まで加熱すると分解し、有害なフューム(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。

許容濃度:
TLV：(Coとして) 0.02 mg/m³(TWA); A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質); BEI(生物学的暴露指標)記載あり (ACGIH 2004) (訳注：詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)
MAK：気道および皮膚感作(Sah); Carcinogen category発がん性カテゴリー：2; Germ cell mutagen group生殖細胞変異原性グループ：3A (DFG 2004) ((訳注：詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない；しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。心臓、甲状腺、骨髄に影響を与え、心筋障害、甲状腺腫、赤血球増加症を生じることがある。人で発がん性を示す可能性がある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。動物試験では人の赤ん坊に奇形を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質
・融点(分解)：735℃
・密度：3.71 g/cm³
・水への溶解度：36.2 g/100 ml(20℃)

環境に関するデータ
・「注」参照。

注
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質の環境への影響は調べられていないしかし、コバルトイオンについて、水生生物に対して有害であるかもしれないことを示唆するデータがある。
・塩化コバルト(II)[ICSC0783]などコバルト塩に関するICSCも参照のこと。

付加情報

ICSC番号:1127
作成日：2001.03

硫酸コバルト

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

酢酸コバルト(II)、四水和物

ICSC番号:1128

酢酸コバルト(II)、四水和物
COBALT(II) ACETATE TETRAHYDRATE
Acetic acid, cobalt(+2) salt
Cobaltous acetate (tetrahydrate)
Cobaltous diacetate tetrahydrate
$C_4H_6CoO_4 4H_2O$
分子量:249.1

CAS登録番号:6147-53-1
RTECS番号:AG3325000
ICSC番号:1128

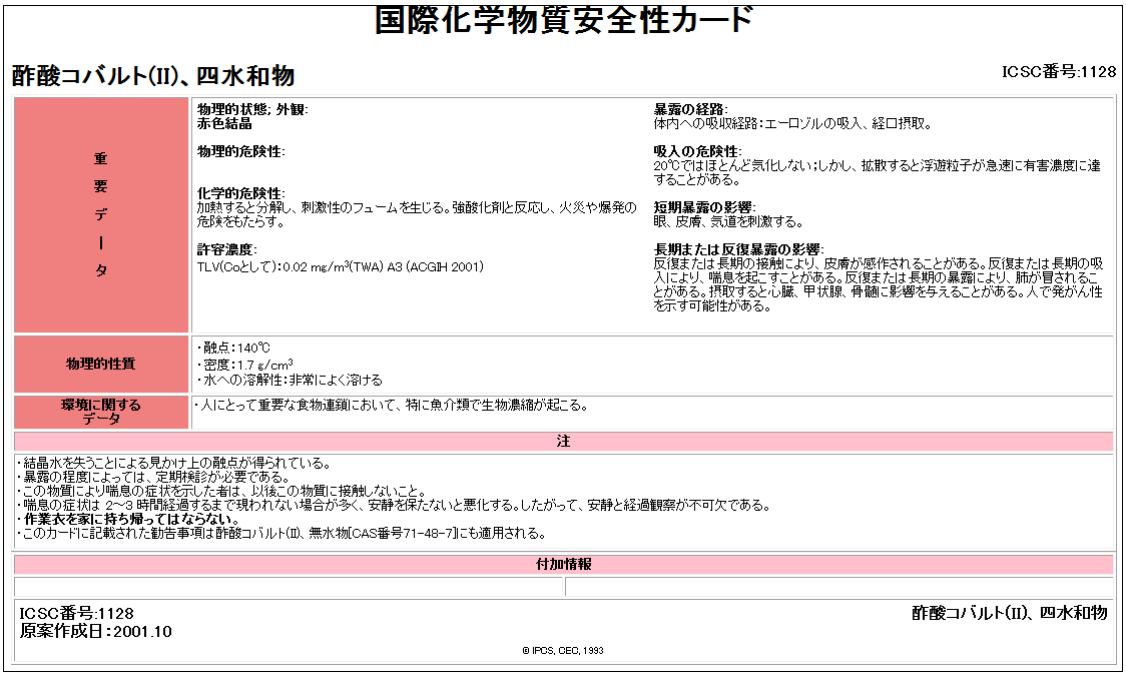
災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時:適切な消火薬剤を使用する。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ!あらゆる接触を避ける!**	
吸入	咳、息切れ、咽頭痛。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、下痢、吐き気、嘔吐、脱力感。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・(特別個人用保護具:有害粒子用P2フィルター付マスク)。 **・この物質を環境中に放出してはならない。**	・強酸化剤から離しておく。 ・密封。	

重要データは次ページ参照

ICSC番号:1128

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



国際化学物質安全性カード

酢酸コバルト(II)、四水和物

ICSC番号:1128

重要データ

物理的状態; 外観:
赤色結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると分解し、刺激性のフュームを生じる。強酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV(Coとして):0.02 mg/m³(TWA) A3 (ACGIH 2001)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない;しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。反復または長期の暴露により、肺が冒されることがある。摂取すると心臓、甲状腺、骨髄に影響を与えることがある。人で発がん性を示す可能性がある。

物理的性質
・融点:140℃
・密度:1.7 g/cm³
・水への溶解性:非常によく溶ける

環境に関するデータ
・人にとって重要な食物連鎖において、特に魚介類で生物濃縮が起こる。

注
・結晶水を失うことによる見かけ上の融点が得られている。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・喘息の症状は 2~3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。
・このカードに記載された勧告事項は酢酸コバルト(II)、無水物[CAS番号71-48-7]にも適用される。

付加情報

ICSC番号:1128
原案作成日:2001.10

酢酸コバルト(II)、四水和物

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硫酸コバルト(II)七水和物

ICSC番号:1396

硫酸コバルト(II)七水和物
COBALT(II) SULFATE HEPTAHYDRATE
$CoSO_4 . 7H_2O$
分子量:281.1

CAS登録番号:10026-24-1
RTECS番号:GG3200000
ICSC番号:1396
EC番号:027-005-00-0

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		あらゆる接触を避ける！	いずれの場合も医師に相談！
吸入	咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。人工呼吸が必要なことがある。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具：有毒粒子用P3フィルター付マスク)。	・強力な酸化剤から離しておく。	・EU分類 記号：T, N R：49-22-42/43-50-53 S：(2-)22-53-45-60-61 Note：E

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

硫酸コバルト(II)七水和物

ICSC番号:1396

重要データ

物理的状態; 外観:
ピンク～赤色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
100℃以上に加熱すると分解し、有毒なフューム(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。

許容濃度:
TLV：(Coとして) 0.02mg/m³(TWA); A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質); BEI(生物学的暴露指標)記載あり (ACGIH 2004) (訳注：詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)
MAK：気道および皮膚感作(Sah); Carcinogen category発がん性カテゴリー：2; Germ cell mutagen group生殖細胞変異原性グループ：3A (DFG 2004) ((訳注：詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない；しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。心臓、甲状腺、骨髄に影響を与え、心筋症、甲状腺腫、赤血球増加症を生じることがある。人で発がん性を示す可能性がある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。動物試験では人の赤ん坊に奇形を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点：420℃
・融点：96.8℃
・密度：1.95 g/cm³
・水への溶解度：60.4 g/100 ml(3℃)

環境に関するデータ

注

・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質の環境への影響は調べられていない；しかし、コバルトイオンに関するデータは水生生物に対して有害であるかもしれないことを示唆している。
・塩化コバルト(II)[ICSC0783]などコバルト塩に関するICSCも参照のこと。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硝酸コバルト(II)

ICSC番号:1397

硝酸コバルト(II)
COBALT(II) NITRATE
Cobaltous nitrate
Cobalt dinitrate
Nitric acid, cobalt(2+) salt
$Co(NO_3)_2$
分子量:182.96

CAS登録番号:10141-05-6
RTECS番号:GG1109000
ICSC番号:1397

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性だが、他の物質の燃焼を助長する。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**可燃性物質、還元性物質との接触禁止。**	周辺の火災時：全ての消火薬剤の使用可。
爆発	可燃性物質との接触により、火災や爆発の危険性がある。		
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咽頭痛、咳、息切れ。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	多量の水で洗い流した後、汚染された衣服を脱がせ、再度洗い流す。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。コップ1、2杯の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 **・おがくず他可燃性吸収物質に吸収させてはならない。** **・この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具：P3有毒粒子用フィルター付マスク)。	・可燃性物質、還元性物質から離しておく。 ・密封。	

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

硝酸コバルト(II)

ICSC番号:1397

重要データ

物理的状態; 外観:
淡赤色の粉末。

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると分解し、有毒なガス(窒素酸化物など)を生じる。可燃性物質と反応し、火災の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV:(Coとして) 0.02 mg/m³(TWA);A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質);BEI(生物学的暴露指標)記載あり。(ACGIH 2008)。

MAK:(Coとして) (吸引性画分);皮膚吸収(H);気道および皮膚感作(Sah);発がん性カテゴリー2;生殖細胞変異原性グループ3A (DFG 2008)。

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない。しかし、浮遊粒子が急速に不快濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。心臓、甲状腺、骨髄に影響を与え、心筋症、甲状腺腫、赤血球増加症を生じることがある。人で発がん性を示す可能性がある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。動物試験では人の赤ん坊に奇形を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質
・融点(分解):100～105℃
・密度:2.49 g/cm³
・水への溶解性:溶ける。

環境に関するデータ

注
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質の環境への影響は調べられていないしかし、コバルトイオンに関するデータは、水生生物に対して有害であるかもしれないことを示唆している。
・コバルト塩(塩化コバルト(II) [ICSC番号 0783]など)も参照のこと。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硫化コバルト ICSC番号:1529

硫化コバルト
COBALT SULFIDE
Cobalt monosulfide
Cobalt(II) sulfide
CoS
分子量:91.0

CAS登録番号:1317-42-6
RTECS番号:GG3325000
ICSC番号:1529
EC番号:027-003-00-X

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火薬剤を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ 作業環境管理を厳密に！**	
吸入	咳、咽頭痛、息切れ、喘鳴	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤	保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質をふた付容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・(個人用保護具：有毒粒子用P3フィルター付マスク)。	・強力な酸化剤から離しておく。	・EU分類 記号：Xi, N R：43-50/53 S：2-24-37-60-61

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

硫化コバルト ICSC番号:1529

重要データ

物理的状態; 外観:
灰色の粉末または帯赤銀色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると分解し、有毒な気体や刺激性 フューム(硫化水素、イオウ酸化物など)を生じる。強力な酸化剤と反応する。

許容濃度:
TLV：(Coとして) 0.02 mg/m³(TWA); A3; 生体内暴露指標(BEI)の記載あり; (ACGIH 2004)
MAK：(I); Sah; 発がん性カテゴリー：2; 生殖細胞変異原性カテゴリー：3A; (DGF 2003)

暴露の経路:
体内への吸収経路：吸入

吸入の危険性:
とくに粉末の場合、拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
機械的刺激を引き起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。

物理的性質
・融点：>1116℃
・密度：5.5 g/cm³
・水への溶解性：溶けない

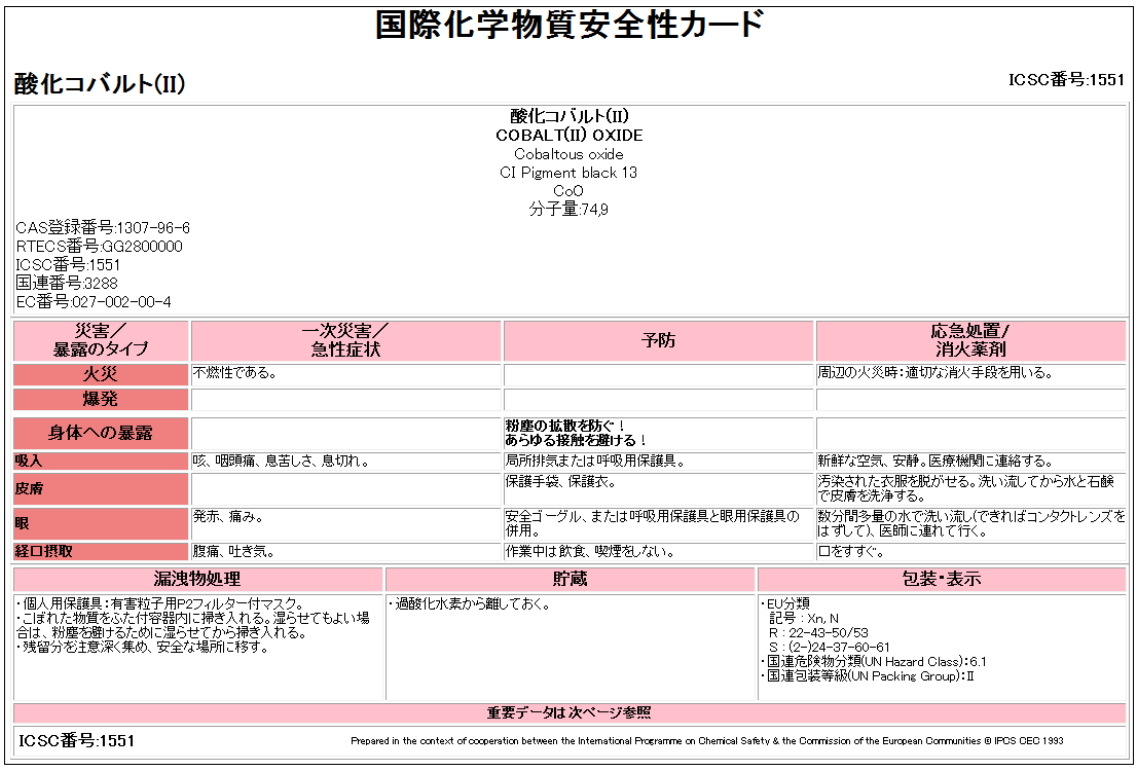
環境に関するデータ

注
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・喘息の症状は 2~3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。



国際化学物質安全性カード

酸化コバルト(II)

ICSC番号:1551

酸化コバルト(II)
COBALT(II) OXIDE
Cobaltous oxide
CI Pigment black 13
CoO
分子量:74.9

CAS登録番号:1307-96-6
RTECS番号:GG2800000
ICSC番号:1551
国連番号:3288
EC番号:027-002-00-4

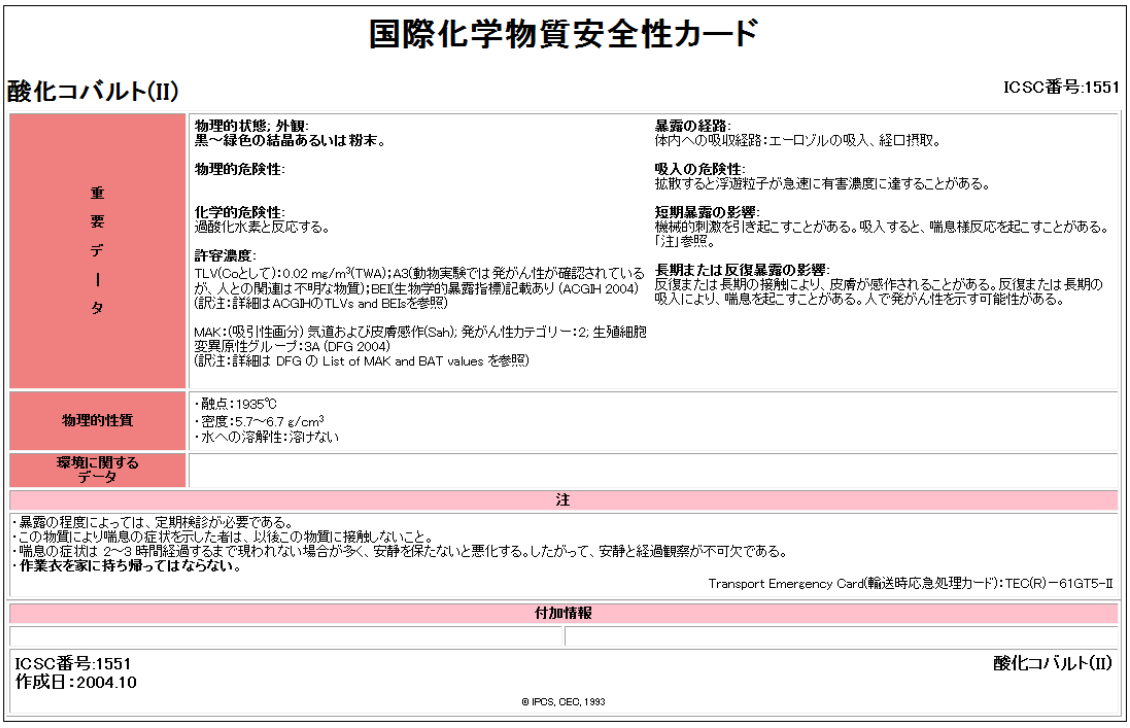
災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！	
吸入	咳、咽頭痛、息苦しさ、息切れ。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・個人用保護具：有害粒子用P2フィルター付マスク。 ・こぼれた物質をふた付容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。	・過酸化水素から離しておく。	・EU分類 記号：Xn, N R：22-43-50/53 S：(2-)24-37-60-61 ・国連危険物分類(UN Hazard Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Packing Group)：II

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:1551

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



国際化学物質安全性カード

酸化コバルト(II)

ICSC番号:1551

重要データ

物理的状態; 外観:
黒～緑色の結晶あるいは粉末。

物理的危険性:

化学的危険性:
過酸化水素と反応する。

許容濃度:
TLV(Coとして):0.02 mg/m³(TWA);A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質);BEI(生物学的暴露指標)記載あり (ACGIH 2004)
(訳注:詳細はACGIHのTLVs and BEIsを参照)

MAK:(吸引性画分) 気道および皮膚感作(Sah); 発がん性カテゴリー:2; 生殖細胞変異原性グループ:3A (DFG 2004)
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
機械的刺激を引き起こすことがある。吸入すると、喘息様反応を起こすことがある。「注」参照。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。人で発がん性を示す可能性がある。

物理的性質
・融点:1935℃
・密度:5.7～6.7 g/cm³
・水への溶解性:溶けない

環境に関するデータ

注
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・喘息の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－61GT5－II

付加情報

ICSC番号:1551
作成日:2004.10

酸化コバルト(II)

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。