

職業性鈷及其化合物中毒認定參考指引

中華民國 107 年 3 月修正

修訂者：黃展慶醫師

一、導論[1-3]

鈷(Cobalt)是元素週期表中第一過渡系之過渡金屬，元素符號為Co，原子序數 27，原子量 58.93，熔點 1768 °K (1495 °C)，沸點 3200 °K (2927 °C)，美國化學文摘社登記號碼(CAS No. 7440-48-4)。室溫下鈷是為銀白色略帶淡藍色的磁鐵性金屬，擁有光澤，質地柔軟具延展性，部分特性類似在元素週期表中位於相鄰位置的鎳或鐵。自然界中已發現的鈷礦物和含鈷礦物共百餘種，多伴生於鎳、銅、鐵、鉛、銀等礦床，以砷化物(arsenides)、硫化物(sulfides)或硫砷化物(sulfoarsenides)的型式存在。鈷化合物主要為正二價(II)以及正三價(III)的氧化態，又以正二價最為穩定。自然界中鈷的放射性同位素可用於商業和醫療用途， ^{60}Co 用於醫療設備和消費產品的消毒、癌症患者的放射治療、塑料製造、以及食品輻照； ^{57}Co 用於醫療和科學研究。 ^{60}Co 和 ^{57}Co 的半衰期各為 5.27 年和 272 天，本文以討論穩定同位素 ^{59}Co 為主。

在西元前 2000 年，人類即以含鈷物質（鈷藍）顏料用於首飾、顏料和陶瓷上，但直到 18 世紀，鈷元素單質才被瑞士化學家 Georg Brandt 自鈷礦物中還原而得，並由 T.O. Bergman 確認為一種新的元素。鈷擁有優異的耐腐蝕性及磁導率，作為粉末冶金中的黏結劑能保證硬質合金有一定的韌性，為工業上耐熱合金、硬質合金、耐腐合金、磁性合金和各種鈷鹽的重要原料。例如：硬金屬或硬質合金，為碳化鎢 (80-95 %)與含有鈷(5-20 %)及鎳(0-5 %)的基質所合成，具耐高溫、高硬度及良好的耐磨特性。鈷也可用於製造飛機發動機、磁鐵、研磨、切割工具、鋰離子等充電電池之正極材料(鈷酸鋰， LiCoO_2)、牙科填補材料和外科植入物如：假牙、人工髖關節與膝關節等；鈷鹽或鈷的氧化物可於有機反應中當作催化劑；鈷的化合物可為玻璃、陶瓷與油漆上色，並作為瓷器瑤瑯與油漆的乾燥劑；自 1930 年代，因鈷的磁性特性，被人們拿來製造永久磁，對後續的電子工業發展、微型化的技術相當重要。

表一、鈷的物化性質

			
名稱	Cobalt		
CAS 編號	7440-48-4	熔點	1495°C
分子式	Co	沸點	2927°C
原子量	58.93	密度(固體)	8.9 g/cm ³
原子序	27	熔點時液體密度	8.86 g/cm ³
元素類別	過渡金屬	熔化熱	16.06 kJ/mol
族/週期/區	9/4/d	汽化熱	377 kJ/mol

二、具潛在暴露的職業[1-3]：

在職業醫學，主要的暴露來源為鋼鐵、硬質合金工業之生產、加工或以硬質合金工具進行切割、鑽孔、研磨或拋光作業時產生之鈷粉末。暴露途徑包括吸入、食入、皮膚接觸和局部接觸(眼耳鼻喉)，吸入、皮膚和局部接觸是職業場所較常見的暴露形式。

具潛在暴露的職業歸結如下：

1. 硬質合金、耐腐合金、耐高溫合金、磁性合金製造加工業
2. 鈷礦開採、冶煉精鍊廠
3. 使用硬質合金之金屬切削或磨削作業
4. 寶石加工業
5. 牙科技師、假牙或醫療類金屬假肢生產製造
6. 玻璃、陶瓷器裝飾染料繪畫顏料等作業
7. 鋰電池或鎳、鎘或鎳金屬氫化物電池等充電電池生產製造業

8. 電鍍業
9. 水泥業(水泥含有氧化鈷)
10. 鎳相關熔煉製造業(氧化鎳礦含有鈷)
11. 聚酯樹脂製造業(環烷酸鈷Cobalt naphthenate是常用催化劑)

三、醫學評估與鑑別診斷

(一) 醫學評估[1-3]

鈷是人體必須的微量元素，維生素 B12 (Hydroxocobalamin) 即為鈷的配位化合物。反芻動物可以在腸道內將攝入的鈷合成為維生素 B12，人類與單胃動物不能將鈷在體內合成 B12，缺乏時會導致惡性貧血。對一般民眾而言，鈷的主要的暴露來源為飲食，平均每日常從食物中鈷攝取約為 5-40 μg ，70 公斤成人約含平均 1.1 mg 的鈷，大部分存在於肝、腎、心臟和脾臟。血清中鈷濃度部份，百分之 95 的人都是低於 0.41 $\mu\text{g/L}$ ，在 2005 年的研究指出在義大利 110 位年齡在 20 歲至 61 歲的人之平均血清中鈷濃度平均值為 0.19 $\mu\text{g/L}$ ，但可能會有地區的差異[4]。另需注意膳食補充劑對鈷濃度的影響，在 2012 年的研究[5]中提出長時間使用營養補充劑(綜合維他命等)會使血液中鈷濃度有所改變，在使用相當於英國飲食標準的 1.4 mg/dl 含鈷營養補充劑一年後，所有參加試驗人口的血液中鈷濃度範圍為 7.9 至 18 $\mu\text{g/L}$ 。

一般健康人每天可能消耗 $\leq 1000\mu\text{g}$ 鈷的膳食補充品，政府專家建議當補充劑量每日 $\leq 1400\mu\text{g}$ (反應在血鈷值為 $\leq 18\mu\text{g/L}$) 不致於產生不利的健康影響[4]。

生理學[1, 6, 7]部份，雖然鈷相關作用機轉尚未完全了解，但鈷會影響許多酵素的化合反應，例如用來合成 RNA 的酵素多核苷酸磷酸化酶，需要 Mg^{2+} 才能發生作用，但 Co^{2+} 的活性大於 Mg^{2+} 會導致酶的反應無法正常運作，鈷的鹽類(Cobalt salt)亦與 α 硫辛酸及二氫

硫辛酸脫氫酶的硫氫基發生作用，在同時有慢性飲酒、營養不良及鈷暴露的情況下，會有發生心肌病變[8]的風險。除了酵素的抑制作用，氯化亞鈷(Cobalt chloride)引發氧化性肺臟毒性，電子可被鈷所接受，氧原子又會接受鈷所釋放的電子，形成氧化還原反應以及自由基，進而導致肺部遭受氧化傷害；在內分泌系統[9, 10]，鈷會抑制甲狀腺結合碘化物，機轉也未確定，可能是抑制酪氨酸碘化酶(Tyrosine iodinase)，推測過量的鈷會影響甲狀腺素，使 T3 與 T4 不足，甲狀腺機能低下及產生甲狀腺腫；在造血系統[8, 11]方面，動物實驗及人類貧血鈷治療，都發現暴露後有網狀血球增多、紅血球增生與增多的作用，推測是鈷能模擬缺氧誘導因子所導致的缺氧反應(hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF-1 α)，誘導包括促成紅血球生成的基因產生紅血球生成素(Erythropoietin, EPO)，與誘導血管內皮生長因子增加血流與血管生成；在神經系統中，氯化亞鈷可以抑制神經肌肉傳導作用。

(二)動力學[1-3, 12]

1. 吸收

呼吸道(粉塵、煙煙、氣膠、氣體)和消化道是主要吸收途徑。皮膚方面，鈷金屬可經汗水氧化成鈷離子，或鈷奈米微粒(20-500 nm)的暴露[13]，都可能從皮膚滲透吸收，但濃度相對於呼吸和消化道是極低的。鈷顆粒大小，影響其呼吸道沉降位置，大顆粒(直徑 $> 2\mu\text{m}$)沉降於上呼吸道，更小的顆粒則會沉降於下呼吸道。人體幾乎沒有可靠的呼吸道定量數據，從暴露勞工之血鈷及尿鈷生物監測，可溶性含鈷顆粒(鈷金屬、其鹽類與硬金屬顆粒)經吸入後很大比例是經過肺部吸收；相對的暴露於溶解度較差的氧化鈷顆粒，吸收度則較低。動物實驗部份推估經呼吸道吸入之氧化鈷約有 30% 由肺部吸收。

胃腸部份，藉由胃腸道吸收鈷的比率為 25%，但各體間的差異，使此分布在 5% ~ 97%。胃腸道吸收鈷的程度受許多因素影響，

包含食入、化合物的可溶性及個體營養狀態。研究[14]指出缺鐵性的個體會增加鈷的吸收率，女性較男性也有較高的胃腸道吸收。

2. 運送及分佈

人體約含有 1~2 mg 的鈷，除了因吸入不溶性鈷微粒而累積於肺部，鈷一般吸收後會分散至全身，大部分在肝臟(0.01-0.07 mg Co/kg wet weight，以維生素 B12 方式存在)、腎臟、心臟和脾臟，另外骨頭、淋巴、腦和胰臟中也可發現相當低濃度的鈷。研究指出放射性氯化鈷靜脈注射後 3 小時，可於肝臟測得相對其他組織 8 倍高的鈷濃度。目前沒有證據顯示鈷隨著年齡累積於體內。

3. 排泄

尿液是體內清除鈷的主要途徑，但糞便清除也是一個排泄鈷的方式。自願者人體實驗，鈷自靜脈注射後 8 天，其尿中鈷濃度和糞便中鈷濃度各為 56 % 與 11 % 的鈷注射量。動物實驗顯示鈷也可經由膽汁分泌。

(三) 生物監測[1, 2, 12]

非職業鈷暴露者，其尿鈷與血鈷濃度範圍極廣，一般尿鈷正常值約低於 2 µg/L 和血鈷值低於 0.5 µg/L。服用綜合維他命或使用含鈷外科植入物，其尿鈷濃度會上升。一份美國小型研究[15]指出，使用鈷合金人工髖關節置換術的患者，尿液中鈷濃度約比一般大眾高約 15-20 倍。吸菸也會影響尿鈷濃度，研究[16]紀錄非職業暴露吸菸者其尿鈷濃度高於非吸菸者，但血鈷值無明顯變化。

鈷化合物可溶性程度也會影響生物監測值。1994 年研究[17]，使用水溶性瓷盤顏料的勞工，血鈷(0.2-24 µg/L)和尿鈷值(0.4-84.8 µg/L)濃度較為明顯增高，非水溶性顏料組的血鈷(0.05-0.6 µg/L)和尿鈷值(0.05- 7.7 µg/L) 僅輕微增加。

由於缺乏可靠的測量方式以監測鈷在細胞中的生物活性(the level of free intracellular biologically active cobalt)，使得濃度增加與不良的健康影響之相關性一直無法有效界定[8]，不過尿液和血鈷值仍可幫

助評估職業鈷暴露的狀況。研究[18]指出，當勞工暴露在 0.1 mg/m^3 鈷濃度時，其血液濃度為 $0.57\text{-}0.79 \text{ }\mu\text{g/L}$ ，尿中鈷含量則為 $59\text{-}78 \text{ }\mu\text{g/L}$ ；對比之下，未暴露者血液濃度則為 $0.05\text{-}0.19 \text{ }\mu\text{g/L}$ ，尿中濃度為 $0.04\text{-}2 \text{ }\mu\text{g/L}$ 。

血鈷尿鈷測量主要能反應近期的暴露，持續的職業暴露會導致尿中較高的鈷濃度。大部分硬合金暴露勞工以尿鈷作為生物監測，於停止暴露後，尿中鈷濃度於 24 小時內會快速下降[16]。

綜上，生物偵測可於工作週結束前 2 小時採集尿液或血液[1, 2]，以評估近期可溶性鈷化合物（鈷金屬，鹽類和硬金屬）的暴露程度；但當暴露於溶解度性較差的氧化鈷時，這些指數則不太能反映最近的暴露水平。

美國政府工業衛生師協會(ACGIH) 2017 年版的生物暴露指標值(BEI)如下：

鈷及其無機化合物，不含碳化鎢(cobalt and inorganic compounds including cobalt but not combined with tungsten carbide)在工作週結束前(end of shift at end of workweek)採集尿液之尿鈷濃度為 $15 \text{ }\mu\text{g/L}$ 。

(四)臨床表現[1-3, 12, 19, 20]

1.急性暴露：

(1)局部接觸：鈷是強皮膚致敏源(strong skin sensitizer)，可以穿透皮膚導致敏化作用(contact sensitization)，特異體質的人會引發細胞性免疫反應產生過敏性接觸皮膚炎(allergic contact dermatitis, ACD)[21]，相關症狀包括紅腫癢、水泡產生，甚至誘發似多型性紅斑(erythema multiforme-like eruption)之表現[22]；另外一般人只要接觸到較高濃度鈷時就可能造成刺激性接觸皮膚炎(irritant contact dermatitis, ICD)[23]，症狀包括：發癢、泛紅、灼熱感等皮膚發炎情形，慢性接觸可能有角質化苔癬狀的變化。刺激性接觸皮膚炎有時可以先於或與過敏性接觸皮膚炎同時診斷[24, 25]。

以上通常是外在皮膚暴露所導致，但一些極特殊暴露狀況如：食用富含鈷的食物(肝臟、魚類、堅果類、穀物麥片、維他命 B12)、皮膚黏膜吸收、呼吸道吸入鈷後，經循環系統會導致系統性接觸性皮膚炎(systemic contact dermatitis, SCD) [26, 27]，表現為狒狒徵候群(baboon syndrome)，在臀部、肛門會陰部、屈側肢體、眼瞼等部位產生對稱性濕疹、紅皮症或血管炎。

過敏反應尚包括一種延遲性過敏反應(delayed type hypersensitivity reaction)，原因可為體內含鈷醫材(血管內支架、人工關節、假牙)的慢性暴露引發皮膚及皮膚外的過敏反應。[27]

(2)甲狀腺內分泌[9]：急性或慢性鈷大量暴露，可能導致後續甲狀腺腫或結節，和甲狀腺功能異常(甲狀腺機能低下，T3與T4不足)。

(3)腸胃道：口服治療劑量的鈷鹽或鈷元素可能導致腸胃不適、噁心、嘔吐、腹痛。

2. 慢性暴露

(1)呼吸系統[1, 7, 19, 28-30]：急慢性鈷暴露可能導致兩種肺部疾病：硬金屬肺病(Hard metal lung disease, HMLD)，及引發免疫性反應，造成職業性氣喘(cobalt asthma)。當吸入含鈷粉塵時，可能造成呼吸道刺激、呼氣短促、咳嗽、喘鳴、換氣功能顯著下降，當職業性氣喘發作時，肺功能呈現阻塞性通氣障礙(FEV1下降，且/或FEV1/FVC下降)。硬金屬肺病症狀則包括運動時加劇的喘、乾咳、喘鳴、亞急性肺泡炎及間質性肺病等，間質性變化主要先發生於雙側中上肺野，當進展到較嚴重階段(如：網狀變化、牽引性支氣管擴張、肺間質纖維化)，可能會觀察到杵狀指(clubbed fingers)和體重減輕。硬金屬肺病的患者有時會併發氣胸，尤其是合併有蜂巢狀變化或多發性肺囊泡。

(2)心血管系統[8]：鈷具有輕微心臟毒性，可能造成心衰竭表現、心肌病變、心電圖異常變化等。

(3)造血系統：鈷曾作為貧血的治療[31]，會造成紅血球增多症(血色素、血比容及紅血球數量增加)，在動物實驗中發現氯化亞鈷可能誘發溶血、變性血紅素血症、變性血紅素尿症[32]

(4)神經[33, 34]：口服氯化亞鈷(CoCl_2)治療貧血或是鈷暴露中毒，可能致本體感降低、神經性耳聾、視神經萎縮，以及其它非特異性週邊神經異常。

(5)致癌性[20]

依據動物實驗資料顯示，局部注射氯化亞鈷可能導致產生惡性肉瘤，但尚未有足夠人類的證據。國際癌症研究機構 IARC (International Agency for Research on Cancer) 將鈷及其化合物認定為對人類懷疑為致癌物質(Group 2B, Possibly carcinogenic to humans for the carcinogenicity of cobalt metal without tungsten carbide)。

但需注意，研究顯示硬金屬作業勞工暴露於鈷和碳化鎢(WC)粉塵時會增加肺癌的風險，IARC 將同時暴露於鈷和碳化鎢的狀況，認定可能為人類致癌物(Group 2A, Probably carcinogenic to humans for the carcinogenicity of cobalt metal with tungsten carbide)。

3.治療[15]

治療方式主要是支持性療法。急性口服暴露時，腸胃道的除污仍為優先步驟，雖然目前並沒有研究顯示洗胃、給予活性炭吸附或洗腸具有好處，但若腸胃道殘留不透光 (radiopaque)的鈷時，仍建議給予洗腸，併考慮以內視鏡或外科手術方式移除。腸胃道除污後，方可進行螯合治療 (chelating therapy)。目前僅有一位人類口服中毒的案例報告使用 CaNa_2EDTA 後發現可以增加鈷的腎臟排除、改善代謝性酸中毒與個案心臟功能；依治療鉛中毒的經驗，建議劑量為 $1000 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 連續注射 5 天，若診斷確立、且代謝性酸中毒與心臟衰竭持續 5 天以上，可考慮再用 succimer or DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic acid)來治療；此外依據動物實驗，亦

可考慮使用含硫氫基的蛋白質或胺機酸治療，例如 N-acetylcysteine (NAC)，劑量則可參考治療 acetaminophen 中毒的 20 小時 protocol。

(五)鑑別診斷

工作暴露史相當重要，臨床上須與肺結核、癌症、類肉瘤症、其他間質性肺病、其他硬金屬肺病(詳見硬金屬肺病診斷基準)與鉍肺症(berylliosis)作鑑別。

(六)實驗室檢查[1]

工作場所呼吸道為主要暴露途徑，因此建議可安排胸部X光及肺功能檢查作為監測。由於鈷及其化合物之急慢性毒性，另可監測血紅素濃度、心電圖、心臟超音波、肝腎功能、甲狀腺功能(TSH、T3、T4)、皮膚檢查、神經學檢查等。

目前仍無法定義急性或慢性中毒區間濃度，且需注意飲食中的維生素 B12、綜合維他命或醫療類金屬假肢等因素仔細區分。一般尿鈷正常值約低於2 µg/L和血鈷值低於0.5 µg/L，實驗室檢驗部分，血鈷濃度參考區間0.1-1.2 µg/L、尿中鈷濃度參考區間 0.1-2.2 µg/L。

四、流行病學證據

約在1960年代，多篇文獻均紀錄了於歐美國家，因啤酒中添加硫酸鈷作為泡沫穩定劑，導致心肌病變的案例(Beer drinker's cardiomyopathy) [35-37]。此症候群包括：呼吸困難、運動耐受力下降、心電圖異常、和左心衰竭、心臟擴大及心因性休克；這些死亡案例中，約有18%為急性死亡，近40-50%則因心肌病變住院於幾年後過世；但是否由鈷所造成，目前仍有許多爭議，可能也與大量飲酒、維他命B1缺乏症、甲狀腺功能低下或不良飲食習慣有關；研究也指出酒精可能加重鈷對心臟的毒性；這些病患同時也有中心性肝壞死，肝功能、血清膽紅素增加的表現，但推測可能為心肌病變後造成的影響[1]。在一職業性鈷暴露的工廠，勞工有較高比例的心臟舒張異常情形 (diastolic dysfunction)，但並未發現心臟衰竭個案[38]。

鈷於天竺鼠之動物實驗[39]造成的心臟毒性結果和人類類似，表現為心肌病變和心電圖異常(bradycardia, decreased QRS voltage, repolarization abnormalities)。

2016年美國心臟協會[8]一篇整理並回顧鈷對心肌病變相關的研究，認為因藥物或工業導致鈷的暴露，會引起可逆性的心臟收縮功能障礙，這容易與其他形式的非缺血性擴張型心肌病區分。當具有快速發作的心肌病變，合併紅血球過多症，心包積液或甲狀腺腫的患者可進行鈷暴露評估(血清或全血中鈷的濃度)，但濃度高低不一定能反應在臨床心臟毒性。通常鈷所致心肌病變常與一種或多種輔助因子共存，特別是低蛋白飲食，維生素B1缺乏，酒精中毒和甲狀腺低下。隨著鈷用於藥物用途的減少以及工業環境的改善，相關鈷暴露引起之心肌病變已不多見，反而需注意裝有醫療類金屬假肢(金屬髖關節)慢性鈷暴露導致疾病之可能。

鈷曾經用於貧血的治療，Davis和Fields於1958年，讓6位年紀20-47歲的男性每日口服150 mg氯化鈷進行的22天實驗，顯示紅血球數較治療前增加16-20%，血色素也增加約6-11%[40]；鈷與紅血球生成相關機轉，推測是鈷能模擬缺氧誘導因子所導致的缺氧反應(hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF-1 α)，誘導包括促成紅血球生成的基因產生紅血球生成素(Erythropoietin, EPO)，也會誘導血管內皮生長因子來增加血流與血管生成[8]。

內分泌系統部分[31, 41]，上述貧血鈷治療時，就發現會影響到甲狀腺功能(黏液性水腫、甲狀腺功能低下)；Beer drinker's cardiomyopathy 個案也發現有甲狀腺組織異常(濾泡細胞異常、膠質減少)。但職業鈷暴露影響甲狀腺功能及紅血球證據力仍未明確。Prescott等人於1992年研究指出暴露於鈷鋅鹽類的勞工Thyroxine(T4)顯著升高，但Triiodothyronine(T3)無明顯變化，無甲狀腺腫的狀況[42]；與此相反的為Swennen等人於1993年[29]，職業暴露於鈷金屬及其鹽類、氧化物會使TSH輕微升高，T3，T4顯著下降。

2011年的一篇探討職業性鈷暴露對甲狀腺功能及紅血球影響的研究[43]，發現職業暴露低於尿中建議生物暴露指標值(recommended biological limit of occupational exposure) 15 µg Co/g creatinine，不影響甲狀腺與紅血球功能；此篇文獻也整理過去職業性鈷暴露與甲狀腺影響之資料，發現鈷對甲狀腺的抑制似乎在相當於平均尿鈷生物暴露指標約70µg/ g creatinine的暴露才發生。雖然鈷對甲狀腺功能機轉尚未明確，但現行職業鈷暴露之生物暴露指標值 15 µg/ g creatinine 對於甲狀腺及紅血球功能應該有足夠的保護。

Kieć-Świerczyńska和Kręcisz於2000年及2002年的研究，護理師和牙醫以1% 氯化鈷進行貼膚測驗，各有9.9%和20.3%的接觸性過敏發生[44]；Nielsen等人於2000年的研究，卻發現對鈷過敏的患者，每天重複暴露於含水鈷鹽未發生手部濕疹[45]。推測主要的過敏來源為鈷金屬本身，非鈷鹽暴露引起。但是相較其他金屬導致的過敏性接觸皮膚炎，鈷過敏會更難診斷，許多情況下過敏反應不單只由鈷引發的[25, 26]，例如鈷鎳常共存且一起用於合金，一般金屬物體也幾乎含有鎳，鎳本身是強致敏物質且較鈷過敏常見；Rystedt和Fischer的研究發現同時鎳和鈷過敏會有更嚴重的汗皰疹 (Dyshidrosis) [46]，其他研究也認為鈷所致過敏反應常續發於與鎳共致敏性有關 (cobalt-specific allergic reactions are often secondary to co-sensitization with nickel and) [47]。診斷上需使用不含鎳之純鈷(pure sample of nickel-free cobalt) 做皮膚貼膚試驗(Patch test)、與皮內試驗 (Intradermal testing) 確定鈷是致敏因子[23, 25, 26]。職業上硬質金屬粉末接觸的鈷暴露導致系統性接觸性皮膚炎(SCD)則是相對罕見的。文獻[48]報告了一位於硬質合金廠操作研磨機的19歲男性，所使用的硬質合金含鈷，開始工作2週後手上出現紅斑，此後進展為廣泛性濕疹(generalized eczematous eruption)，使用1%氯化鈷做貼膚試驗呈陽性反應，在改變工作場所後，皮膚症狀消失，因手部反覆性濕疹且

與全身性皮膚炎相關，被高度懷疑是由吸入鈷所所引起的系統性接觸性皮膚炎。

神經部分，鈷職業暴露造成影響證據相對有限，Meecham 和 Humphrey 於 1991 年的研究，記載每日口服 100mg 氯化鈷 6 個月療程的治療造成雙側神經性耳聾、視神經萎縮等影響，並於停止暴露後部份回復[33]。

腎臟部份，一些動物實驗顯示，鈷暴露後，腎臟組織有變化[49]；在 26 位暴露硬金屬的工人，檢測其尿中的白蛋白、視醇結合蛋白 (retinol binding protein)、 β 2-microglobulin、tubular brush border antigens，均未發現異於控制組[49, 50]；推測鈷急性或慢性暴露對腎臟影響可能並不顯著。

生殖系統部分，小鼠實驗[51]中發現，慢性鈷暴露可能導致精子生成不良與受孕成功率下降；但人類尚無致畸胎或影響受孕的報告[52]。

呼吸道部份，Shirakawa 等人於 1989 年的報告[28]，敏感個案吸入氯化鈷的氣霧會誘發氣喘發作，這可能與鈷相關之 IgE 免疫抗體有關，證實鈷應可獨立導致職業性氣喘，並為一種免疫性反應 (Type I allergic reaction)，後續相關研究也發現勞工暴露於不同形式鈷時會有支氣管氣喘的表現。一份於鈷精鍊廠 82 位勞工的橫斷面研究[29]，顯示血液和尿液鈷的濃度與空氣中的鈷含量是顯著相關，當工人暴露於平均空氣濃度為 0.125 mg/m^3 之金屬鈷、鈷鹽或鈷氧化物時，呼吸困難、呼吸喘鳴、皮膚疾病(如濕疹和紅斑)於統計上會顯著增加，FEV1 下降和鈷暴露也存在劑量反應的關係。許多文獻[1, 7, 19, 28-30]都有記載職業性鈷暴露造成的間質性肺病(硬金屬肺病)。有一研究[30]顯示 290 位暴露勞工，其中 3.8 % 的勞工胸部 X 光顯示有間質性浸潤，但僅有 0.7 % 有肺功能下降情形。在這些間質性肺病患者以支氣管灌洗術，可發現多核性巨細胞；且即使暴露後四年，仍可發現肺組織中鈷濃度較高情形。Potolicchio 等人於

1999 年的研究[53]，帶有 HLA-DP 基因可能對硬金屬肺病更有感受性。大部分實驗都未顯示暴露時間長短和硬金屬肺病發病的關係，推測鈷暴露造成的肺部疾病可能與個人的易感受性密切相關[1, 2]。

五、暴露證據收集之方法

(一)作業經歷之調查

個人工作史、職業變遷、工作時間、休假、工作特性、作業環境(如作業地點、位置、風向、空調設備、風扇、窗戶和門戶)、個人衛生習慣、飲食習慣、飲食地點、食物污染、工廠安全和職業安全教育的實施。

(二)既往病歷之調查

心智精神、神經、聽力、視力、皮膚、心血管、胃腸、呼吸、肌肉骨骼、內分泌系統等疾病史、家庭病史、含鈷醫材(血管內支架、人工關節、假牙)使用之調查。

(三)環境偵測

在可能受污染環境中，依據作業種類，在不同地點做定點之空氣採樣，若懷疑為食入中毒之案例可輔以食物、土壤、水質的採樣，加以偵測。對於工廠進料、出貨和產品可定量或定性之分析，亦可經由原料製作製造商、供應商或雇主提供之原始資料來幫助判定。

(四)生物偵測

尿液和血液中鈷含量與職業鈷暴露呈正相關，可搭配實驗室檢驗參考區間進行評估，但需注意飲食、維生素 B12 之營養補充劑或含鈷醫材(血管內支架、人工關節、假牙)使用造成的影響。

(五)相關標準

1. 美國職業安全衛生署(Occupational Safety and Health Administration, OSHA) 規定每日工作時數 8 小時，一週工作時數 40 小時的工作場所，其空氣中非放射性鈷的含量限制(PEL-TWA)為 0.1 mg/m^3 。
2. 美國國家職業安全衛生研究所(NIOSH)建議之鈷粉塵及金屬燻煙(以鈷計)容許暴露界限值(REL-TWA) 為 0.05 mg/m^3 。

- 3.美國政府工業衛生師協會 (ACGIH)建議之鈷粉塵及金屬燻煙（以鈷計）空氣中有害物質濃度容許值(TLV-TWA) 為 0.02 mg/m^3 ；另外，硬金屬同時含鈷和碳化鎢（以鈷計）之空氣中有害物質濃度容許值(TLV-TWA) 為 0.005 mg/m^3
- 4.台灣勞工作業環境空氣中有害物容許濃度標準規定，鈷、金屬燻煙及粉塵（以鈷計）的工作場所中八小時日時量平均容許濃度 (PEL-TWA)為 0.05 mg/m^3 。

六、總結

鈷及其化合物，職業的暴露主要為吸入或局部接觸。局部接觸可能造成刺激性接觸皮膚炎(irritant contact dermatitis)與過敏性接觸皮膚炎(allergic contact dermatitis)。呼吸系統為暴露後主要的影響，可能誘發職業性氣喘(cobalt asthma)，或硬金屬肺症(Hard metal lung disease)的發生，其餘部份包括內分泌甲狀腺功能抑制、心臟毒性、神經系統影響等。由於缺乏可靠方式監測鈷在細胞中的生物活性，使得濃度增加與不良的健康影響之相關性一直無法有效界定，但尿液和血鈷值仍可幫助評估職業鈷暴露的狀況。診斷原則必須根據明確的職業接觸史及相關疾病證據，結合作業環境調查及現場空氣中鈷濃度資料，綜合分析，排除其他疾病及可能後才可診斷。

(一) 鈷及其化合物中毒認定參考基準

1. 主要基準

(1) 疾病的診斷

A. 急性暴露

(A) 刺激性接觸皮膚炎(irritant contact dermatitis)、過敏性接觸皮膚炎(allergic contact dermatitis) 或系統性接觸性皮膚炎(systemic contact dermatitis, SCD)之表現

B. 慢性暴露

(A) 呼吸系統：呼吸道症狀，喘、乾咳、喘鳴、換氣功能下降等

(B) 心血管系統：心衰竭表現、心電圖異常、心肌病變

(C)造血系統：紅血球增多症，血色素、血比容及紅血球數量增加

(D)內分泌系統：甲狀腺增生或結節，和甲狀腺功能異常

(E)神經系統：本體感降低、神經性耳聾、視神經萎縮、以及其它
非特異性週邊神經異常

(2)職業暴露證據：參考病患之詳細個人史、工作史、臨床所見、相關
檢查結果、作業環境、環測資料等證實有鈷及其化合物暴露。

(3)排除其他非職業性致病因素所造成，例如含鈷合金之金屬假肢使用。

2.輔助基準

(1)在同一工作場所，其他勞工有類似疾病發生且亦排除其他職業或非
職業性致病因素所造成。

(2)追蹤觀察離開作業環境或作業環境改善後症狀消除、減輕或改善

(3)實驗室檢查血鈷及尿鈷濃度超過正常範圍。

參考：美國政府工業衛生師協會(ACGIH) 2017年版的生物暴露
指標值(BEI)如下：

鈷及其無機化合物，不含碳化鎢(cobalt and inorganic compounds
including cobalt but not combined with tungsten carbide)在工作週結束
前(end of shift at end of workweek)採集尿液之尿鈷濃度為 15 µg/L。

(二)鈷所致過敏性接觸皮膚炎(allergic contact dermatitis)

1.主要基準

(1)有職業暴露史

(2)皮膚病變是工作之後，才發生或惡化

(3)皮膚病變位置與工作環境之鈷暴露有關

(4)可用貼膚試驗(Patch test，使用不含鎳之純鈷樣本 pure sample of
nickel-free cobalt)、皮內試驗(Intradermal testing)等確認鈷為致因物
質

-Positive patch test to 2% cobalt chloride in aqueous solution

-Intracutaneous test with 1:1000 cobalt chloride gives a delayed
tuberculin reaction in a nonatopic individual

(5)排除其他非職業性致病因素所造成之皮膚病

2.輔助基準

(1)追蹤觀察休假或調換工作時病況是否有改善

(2)同一工作場所，其他勞工有類似疾病發生且亦排除其他職業或非職業性致病因素所造成

(3)實驗室檢查血鈷及尿鈷濃度超過正常範圍

3.附註：2009 年歐盟診斷指引「過敏性接觸皮膚炎」

(1)最低暴露強度 (Minimum intensity of exposure)：沒有明確的最低暴露強度，每個人的易感度有所差異，可能存在劑量/效應關係

(2)最短暴露時間(Minimum duration of exposure):時間變化很大，致敏期約為第一次接觸後 10-15 天以上。經過這段時期，後續暴露導致症狀迅速出現。如果致敏期發生於職業暴露之前，則最短暴露時間可能會變短。

(3)最長潛伏期 (Maximum latent period)：幾天

(三)鈷所致職業性氣喘(cobalt asthma)

1.主要基準

(1)有職業暴露史

(2)在特定工作開始之後發生氣喘或明顯惡化

(3)肺功能檢查呈阻塞性變化(FEV1 下降，且/或 FEV1/FVC 下降)

(4)合理排除其他常見阻塞性之肺部疾病或其他非職業性致病因素，如慢性支氣管炎、肺氣腫及非工作環境所引起之氣喘

2.輔助基準

(1)可由氣管誘發試驗證實暴露與發病之關係

(2)追蹤觀察離開作業環境或作業環境改善後症狀消除、減輕或改善，或同一工作場所，其他勞工有有類似疾病發生且亦排除其他職業或非職業性致病因素所造成

(3)實驗室檢查血鈷及尿鈷濃度超過正常範圍

3.附註：2009 年歐盟診斷指引「鈷所致職業性氣喘」(cobalt asthma)

- (1)最低暴露強度 (Minimum intensity of exposure)：鈷粉塵或燻煙空氣採樣濃度大於 0.05 mg/m^3
- (2)最短暴露時間(Minimum duration of exposure): 約一個月。
- (3)最長潛伏期 (Maximum latent period)：約一個月

(四)硬金屬肺病(Hard metal lung disease, HMLD)

1. 主要基準

- (1)有職業暴露史
- (2)影像學檢查上，胸部 X 光及電腦斷層的檢查發現瀰漫性肺部變化，初期以網狀病灶(reticular)，後期以微顆粒(micronodular)型表現
- (3)肺功能檢查呈現限制性變化，一氧化碳擴散能力(DLco)減少
- (4)合理排除其他非職業性致病因素如感染性肺炎、外源性過敏性肺炎、結核病、其他類型的慢性瀰漫性肺間質纖維化等

2. 輔助基準：

- (1)活體或解剖的肺切片病理檢查含鈷及其化合物
- (2)追蹤觀察休假或調換工作時病況是否有改善
- (3)同一工作場所，其他勞工有類似疾病發生且亦排除其他職業或非職業性致病因素所造成
- (4)實驗室檢查血鈷及尿鈷濃度超過正常範圍

3.附註：2009 年歐盟診斷指引「鈷所致硬金屬肺病」(hard metal lung disease, HMLD)

- (1)最低暴露強度 (Minimum intensity of exposure)：鈷粉塵或燻煙空氣採樣濃度大於 0.05 mg/m^3
- (2)最短暴露時間(Minimum duration of exposure): 數個月。
- (3)最長潛伏期 (Maximum latent period)：無

七、参考文献

1. Lison, D., *Chapter 34 - Cobalt A2 - Nordberg, Gunnar F*, in *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)*, B.A. Fowler and M. Nordberg, Editors. 2015, Academic Press: San Diego. p. 743-763.
2. Kim, J.H., et al., *Cobalt and inorganic cobalt compounds*. Geneva : World Health Organization, 2006.
3. EPA), U.S.E.P.A.U.S., *Cobalt Compounds*. January 2000.
4. Unice, K.M., et al., *Inorganic cobalt supplementation: prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model*. *Food Chem Toxicol*, 2012. 50(7): p. 2456-61.
5. Tvermoes, B.E., et al., *Cobalt whole blood concentrations in healthy adult male volunteers following two-weeks of ingesting a cobalt supplement*. *Food and Chemical Toxicology*, 2013. 53(Supplement C): p. 432-439.
6. Alimonti, A., et al., *Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population*. *Ann Ist Super Sanita*, 2005. 41(2): p. 181-7.
7. Nelson LS, L.N., Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Ninth Edition*. 2011.
8. Packer, M., *Cobalt Cardiomyopathy: A Critical Reappraisal in Light of a Recent Resurgence*. *Circ Heart Fail*, 2016. 9(12).
9. David Sarne, M.D., *Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function*. September 27, 2016., *Endocrinology and Metabolism Clinics University of Chicago*.
10. Stangl, G.I., F.J. Schwarz, and M. Kirchgessner, *Cobalt deficiency effects on trace elements, hormones and enzymes involved in energy metabolism of cattle*. *Int J Vitam Nutr Res*, 1999. 69(2): p. 120-6.
11. Chun, Y.S., et al., *Hypoxic activation of the atrial natriuretic peptide gene promoter through direct and indirect actions of hypoxia-inducible factor-1*. *Biochem J*, 2003. 370(Pt 1): p. 149-57.
12. Palmén, N., *Criteria Document for Swedish Occupational Standards : Cobalt and Cobalt Compounds*. 2005.
13. Larese Filon, F., et al., *Human skin penetration of cobalt nanoparticles through intact and damaged skin*. *Toxicol In Vitro*, 2013. 27(1): p. 121-7.
14. A Moshtaghie, A., A. Badii, and T. Mohammadian, *The Comparative*

- Study of Binding Characteristics of Cobalt and Iron to Human Serum Transferrin*. 2004, 2004. **9**(6): p. 250-254.
15. Registry, A.f.T.S.a.D., *Toxicological Profile for Cobalt*. April 2004.
 16. Alexandersson, R., *Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure*. Arch Environ Health, 1988. **43**(4): p. 299-303.
 17. Christensen, J.M., O.M. Poulsen, and M. Thomsen, *A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels*. Int Arch Occup Environ Health, 1993. **65**(4): p. 233-40.
 18. Ichikawa, Y., Y. Kusaka, and S. Goto, *Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine*. Int Arch Occup Environ Health, 1985. **55**(4): p. 269-76.
 19. European Communities, D.-G.f.E., Social Affairs and Equal Opportunities F4 unit, *Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis*. January 2009: p. 158-159, 176, 184-186.
 20. *Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 86. 2006: WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.
 21. Wahlberg, J.E. and A. Boman, *Sensitization and testing of guinea pigs with cobalt chloride*. Contact Dermatitis, 1978. **4**(3): p. 128-32.
 22. Cook, L.J., *Associated nickel and cobalt contact dermatitis presenting as erythema multiforme*. Contact Dermatitis, 1982. **8**(4): p. 280-1.
 23. Vanessa Ngan, S.W. *Allergy to cobalt*. 2002.
 24. Militello, G., S.E. Jacob, and G.H. Crawford, *Allergic contact dermatitis in children*. Curr Opin Pediatr, 2006. **18**(4): p. 385-90.
 25. Jacob, M. *A Review of Cobalt*. 2014.
 26. Yoshihisa, Y. and T. Shimizu, *Metal Allergy and Systemic Contact Dermatitis: An Overview*. Dermatology Research and Practice, 2012. **2012**: p. 5.
 27. Basko-Plluska, J.L., J.P. Thyssen, and P.C. Schalock, *Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants*. Dermatitis, 2011. **22**(2): p. 65-79.
 28. Shirakawa, T., et al., *Occupational asthma from cobalt sensitivity in*

- workers exposed to hard metal dust.* Chest, 1989. **95**(1): p. 29-37.
29. Swennen, B., et al., *Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal.* Br J Ind Med, 1993. **50**(9): p. 835-42.
30. Sprince, N.L., et al., *Respiratory disease in tungsten carbide production workers.* Chest, 1984. **86**(4): p. 549-57.
31. Gross, R.T., J.P. Kriss, and T.H. Spaet, *THE HEMATOPOIETIC AND GOITROGENIC EFFECTS OF COBALTOUS CHLORIDE IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA.* Pediatrics, 1955. **15**(3): p. 284-371.
32. Horiguchi, H., et al., *Acute exposure to cobalt induces transient methemoglobinuria in rats.* Toxicology Letters, 2004. **151**(3): p. 459-466.
33. Meecham, H.M. and P. Humphrey, *Industrial exposure to cobalt causing optic atrophy and nerve deafness: a case report.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. **54**(4): p. 374-5.
34. Schirmacher, U.O., *Case of cobalt poisoning.* Br Med J, 1967. **1**(5539): p. 544-5.
35. Morin, Y. and P. Daniel, *Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: etiological considerations.* Can Med Assoc J, 1967. **97**(15): p. 926-8.
36. Morin, Y.L., et al., *Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: forty-eight cases.* Can Med Assoc J, 1967. **97**(15): p. 881-3.
37. Sullivan, J., M. Parker, and S.B. Carson, *Tissue cobalt content in "beer drinkers' myocardopathy".* J Lab Clin Med, 1968. **71**(6): p. 893-911.
38. Linna, A., et al., *Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart.* Occup Environ Med, 2004. **61**(11): p. 877-85.
39. Rona, G., *Experimental aspects of cobalt cardiomyopathy.* Br Heart J, 1971. **33**(Suppl): p. 171-4.
40. Davis, J.E. and J.P. Fields, *Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride.* Proc Soc Exp Biol Med, 1958. **99**(2): p. 493-5.
41. Roy, P.E., J.L. Bonenfant, and L. Turcot, *Thyroid changes in cases of Quebec beer drinkers myocardosis.* Am J Clin Pathol, 1968. **50**(2): p. 234-9.
42. Prescott, E., et al., *Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters.* Scand J Work

- Environ Health, 1992. **18**(2): p. 101-4.
43. Lantin, A.C., et al., *Absence of adverse effect on thyroid function and red blood cells in a population of workers exposed to cobalt compounds.* Toxicology Letters, 2011. **201**(1): p. 42-46.
44. Kieć-Swierczyńska, M. and B. Krecisz, *Occupational skin diseases among the nurses in the region of Łódź.* International journal of occupational medicine and environmental health, 2000. **13**(3): p. 179-184.
45. Nielsen, N.H., et al., *Repeated exposures to cobalt or chromate on the hands of patients with hand eczema and contact allergy to that metal.* Contact Dermatitis, 2000. **43**(4): p. 212-5.
46. Rystedt, I. and T. Fischer, *Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers.* Contact Dermatitis, 1983. **9**(3): p. 195-200.
47. Hildebrand, H.F., C. Veron, and P. Martin, *Nickel, chromium, cobalt dental alloys and allergic reactions: an overview.* Biomaterials, 1989. **10**(8): p. 545-8.
48. Asano, Y., et al., *Occupational cobalt induced systemic contact dermatitis.* Vol. 19. 2009. 166-7.
49. Greenberg, S.R., *The beer drinker's kidney.* Nephron, 1981. **27**(3): p. 155.
50. Franchini, I., et al., *Does occupational cobalt exposure determine early renal changes?* Sci Total Environ, 1994. **150**(1-3): p. 149-52.
51. Pedigo, N.G., W.J. George, and M.B. Anderson, *Effects of acute and chronic exposure to cobalt on male reproduction in mice.* Reprod Toxicol, 1988. **2**(1): p. 45-53.
52. Ratto, D., et al., *Pregnancy in a woman with severe pulmonary fibrosis secondary to hard metal disease.* Chest, 1988. **93**(3): p. 663-5.
53. Potolicchio, I., et al., *HLA-DP molecules bind cobalt: a possible explanation for the genetic association with hard metal disease.* Eur J Immunol, 1999. **29**(7): p. 2140-7.