

職業暴露硬金屬，如鈷、鎢、鉬、鈦、鎳等引起之職業性
肺病認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國111年9月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託陳逸娟醫師、羅錦泉醫師主筆修訂】

一、導論

本指引得適用於勞工職業災害保險職業病種類表第五類第 5.3 項之硬金屬肺病，如鈷、鎢及其他硬金屬肺病(Hard metal lung disease)。

硬金屬(hard metal)為一群燒結金屬(sintered metals)的統稱，又稱燒結碳化物(cemented carbides、sintered carbides)。其硬度為鑽石的 90~95%、損耗較慢且耐高溫，常加工製成鑽頭或銑刀車刀等小刀片形式，嵌入其他材質的工具柄，用於切割、鑽孔、研磨、拋光或磨削等加工技術；也可用於製造具高耐熱性要求的機械零件、作為金屬模具(metal molds)或建築採礦、基岩道路之破碎機具。

製程通常是將粉末狀的碳化鎢(tungsten carbide, WC)，以高溫熔融的鈷(cobalt)或鎳(nickel)作為粘連(binding)的基質，經過加壓、燒結(sintering)而成。燒結與熔化(melting)不同，前者是一種固體材料加熱壓製成形的過程，利用高溫與壓力使材料顆粒壓實變得更為堅固，通常選擇具有極高熔點的材料，使加熱溫度低於材料的熔點，避免材料熔化，原子穿過顆粒邊界進行擴散，然後融合形成整塊固體。熔化則是加熱溫度高於材料的熔點，而使金屬轉變為液態，常用於將金屬重整為新的形狀。

過程中依需求可加入碳化鈦(titanium carbide, TiC)、碳化鉭(tantalum carbide, TaC)或碳化鈎(vanadium carbide, VC)，少數會用到碳化鈮(niobium carbide)、碳化鉬(molybdenum carbide, MoC)或碳化鉻(chromium carbide, CrC)等金屬碳化物。各種金屬的比例依需求不等，碳化鎢佔的比例最高約 80%~95%，鈷佔約 5%~20%，鎳則佔 0~5%，或含有極少量的鉭(tantalum)、鈦(titanium)、鈮(niobium)和鉻(chrome)等金屬[1,2]。經由控制各種參數，如碳化物顆粒尺寸、碳含量、鈷含量或燒結溫度等，製成不同特性的合金。

鎢具備良好的抗磨損、抗酸蝕及堅硬特性；鎢原子之間有強共價鍵，熱變形係數小故不易受熱膨脹。在自然界中，鎢均以化合物形式存在，對環境土壤及微生物具有相當的影響，也可能在食物鏈中出現。

在硬金屬製程中會先將鎢(tungsten)，碳化形成碳化鎢(tungsten carbides, WC)。目前在工業上較常用的是黑鎢礦(wolframite, (Fe,Mn)WO₄)及白鎢礦(scheelite, CaWO₄)[3, 4]。

鈷是元素週期表上的過渡金屬，室溫下外觀呈銀白略帶淡藍色。有良好的耐腐蝕性及磁導率，質地柔軟具有延展性，作為金屬碳化物粉末的粘連劑可以提高硬質合金的韌性[5]。鈷常應用於陶瓷製品、牙科填補材料、外科植入物、合金工具、研磨或拋光工具、鑽石刀具等。

鎳(nickle)是灰白色帶有光澤的金屬，呈現纖維結構(fibrous structure)，質地堅硬且具有延展性。常應用於電鍍、電池製造、特殊鋼製備等製程。

鈹是灰藍色的金屬，密度及延展性高，導熱及導電性佳。鈹礦物有許多種，其中鈹鐵礦、錫錳鈹礦、黑稀金礦等可做為工業鈹開採的原石。鈹礦石通常含有大量的鈹元素，需要經過化學提煉將鈹分離出來使用。鈹的最大應用是電子元件，如電容器和電阻器；也可用來製造高熔點的可延展合金，做為硬金屬加工工具的材料。碳化鈹(TaC)則與碳化鎢相似，是十分堅硬的陶瓷材料，常用於製造切割工具。

鈮是一種灰色、質地柔軟延展性高的過渡金屬，自然界中出現於燒綠石和鈮鐵礦中，這些礦物中通常也含有鈮。鈮的物化性質與鈹元素接近，兩者不易分離。一般用於製造合金，應用在特殊鋼材，加入極少量的鈮(不超過0.1%)形成碳化鈮，就可以達到強化鋼材的功能。

碳化鈦硬度高、化學性質穩定，能與碳化鎢結合，提高碳化鎢合金的耐熱性、耐磨性、抗氧化、抗腐蝕的性能。

鈳是一銀灰色、堅硬具韌性、可延展的過渡金屬。在自然界中絕大多數以化合物存在，例如硫化鈳、鈳鉛礦、鈳雲母等，很少元素金屬。鈳合金常應用於不銹鋼—醫療器械、軸輪等機械，也可做為顏料—鈳鉛藍(或稱土耳其藍)。

鉬是一種灰色金屬，在礦物中以各種氧化物形式存在。其熔點極高，在工業上常應用於高溫高壓製程，如鋼鐵、合金製造。鉬也是人類必須的微量元素，許多酶需要鉬作為活性部位才能作用。

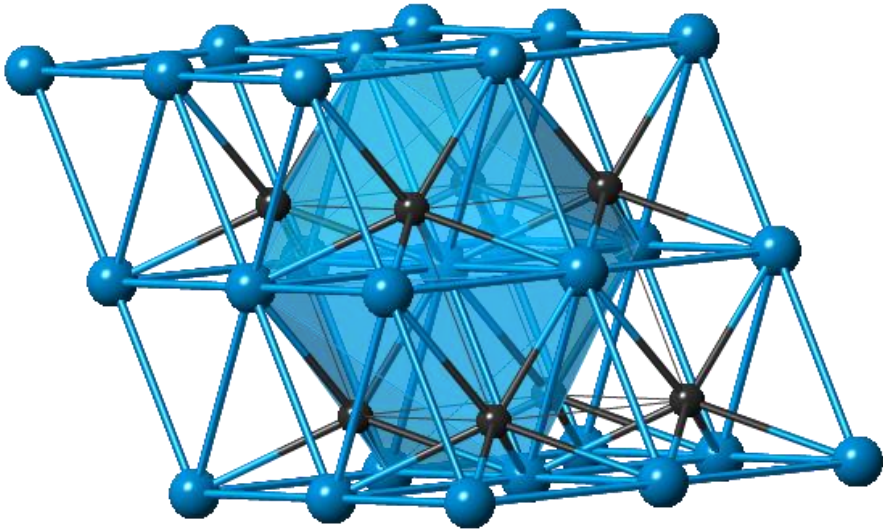
目前鉬、鈮、鈦、鈇、鉬、等微量金屬尚未有明確的毒性數據及職業暴露危害流行病學資料。

「硬金屬肺病(hard metal lung disease, HMLD)」最早是在 1940 年由德國學者報告，硬金屬作業工人發生一種廣泛性、進行性的肺纖維化疾病[6]，亦有學者稱為 hard metal pneumoconiosis, tungsten carbide pneumoconiosis 或 hard metal lung[7]。1950 年代，有學者經由動物實驗提出鈷有呼吸系統毒性，鎢、碳化鎢及鈦等相對惰性較高、對人類應較少危害[8]；1984 年，文獻提到使用含鈷的鑽石研磨工具的工人發生硬金屬肺病[9]，也因此有學者將硬金屬肺病視同為鈷肺症(cobalt lung)[10]。日後的文獻發現鈷和碳化鎢併存時，碳化鎢及其奈米粒子(nanoparticle)可能傳遞電子，加重細胞的氧化壓力，而使得肺部的傷害加重[11-15]，因此硬金屬肺病仍是較常用的診斷。

硬金屬加工的製程或刀具損耗，使得整個工作區域都可偵測到可吸入性(inhalable)、胸腔性(thoracic)、可呼吸性(respirable)粉塵，氣動直徑分別為 100、10、4 μm ；吸入肺部及呼吸道可能造成氣喘、吸入肺泡則可能進一步造成肺實質病變[16]。HMLD 臨床表現包括急性過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)或進展性肺間質性纖維化，最典型的病理表現是巨細胞間質性肺炎(giant cell interstitial pneumonitis, GIP)[17, 18]，其次是尋常性間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)[19, 20]。GIP 是一種以細支氣管為中心(bronchiolocentric)的慢性間質性肺炎，其肺泡內有許多多核巨噬細胞。早期認為 GIP 是鈷暴露特有的病理表現(pathognomonic for cobalt exposure)，但後續逐漸有 GIP 的個案報告沒有鈷的暴露證據[21]。

若臨床醫師發現勞工的胸部 X 光檢查或肺功能檢查有異常時，應多加詢問病人的職業暴露，將硬金屬肺病納入鑑別診斷中，早期診斷及工作調整，避免進展為不可逆的肺纖維化。

表一、碳化鎢的物化性質[22]



IUPAC 名稱	Tungsten Carbide		
CAS 編號	12070-12-1	密度	15.8 g/cm ³
化學式	WC	水中溶解度	不溶於水，可溶於 nitric acid 及 hydrogen fluoride
分子量	195.9 g/mol	蒸氣壓	4 mmHg
1 大氣壓常溫狀態(25°C) 下：		蒸氣密度	N/A
熔點	2870°C	半衰期	N/A
沸點	6000°C		

二、具潛在性暴露之職業

(一)製造硬金屬的勞工、製造硬金屬工具的勞工，又以濕研磨(wet-grinding)、粉末加工(powder processing)或加壓成型(powder pressing)等製程暴露最甚[23, 24]。

(二)使用硬金屬工具加工(切削、鑽孔、研磨、拋光等)的勞工

- 1.汽車工業
- 2.玻璃製造
- 3.鑽石切割
- 4.採礦或鑿岩

(三)鈷礦的開採及冶煉

(四)化學工業、石油精煉(鑽採用的噴嘴)

(五)核子工業(泵活塞)

(六)航太設備

(七)牙科齒模製造

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)醫學評估

職業暴露硬金屬粉塵的主要吸收途徑包含呼吸道及皮膚吸收[25, 26]。吸入硬金屬粉塵的顆粒大小及溶解度會影響其沉降位置，但目前並無可靠的呼吸道定量數據。經皮吸收也會因不同金屬的溶解度不同，有不同的皮膚吸收率——鈷及鎳、鉻鹽可溶於汗水形成離子，穿透皮膚調節內皮細胞附著分子(endothelial adhesion molecules)產生接觸性過敏反應。鉻金屬則無法穿透皮膚，可能是透過細胞調節免疫反應致敏[27]。

鈷化合物的溶解度會影響其生物偵測數值及毒性表現[28]，溶解度低的鈷化合物吸入後沉降累積在肺部，溶解度高的鈷化合物則可能吸收分散致全身，其在血漿中的溶解度約為在水中的 500 倍，進而造成微血管損傷、組織水腫及出血[8]；其在體內沒有長期儲存的部位，會在數日內經由尿液(50~88%)及糞便排除，前 24 小時內排除最多。雖然檢驗暴露勞工血中鈷及尿鈷含量可作為近期硬金屬暴露量之參考[29, 30]，但生物偵測數值與健康危害的劑量效應關係尚無法明確建立。硬金屬肺病的致病機轉尚不明確，文獻中提到可能和免疫、氧化壓力、基因因素、乙型轉化生長因子(Transforming Growth Factor Beta-1, TGF- β 1)[31]、腫瘤壞死因子- α (Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α)[32]、

人類白血球抗原-DP (Human Leukocyte Antigen-DP, HLA-DP)[15, 33, 34]有關。Hiroshi 等人分析了 17 位病人的肺組織切片，發現鎢(tungsten)沉積在細支氣管(peribronchioles)及纖維化病灶中心小葉(centrilobular)的周圍，且附近有許多 CD(Cluster of Differentiation)163+的巨噬細胞及 CD8+淋巴球，顯示 CD163+巨噬細胞及 T 淋巴球可能與反覆的發炎、修復而形成纖維化病灶有關[20]。

和一般的塵肺病不同，除了懸浮微粒(包含 nano-及 micro-particle)的累積之外，還有一部分的過敏反應，因個體之間基因、免疫系統感受性[35]、抗氧化能力的差異大，導致臨床上實際發生肺纖維化的個案數極少，也不像塵肺症有明確的劑量-反應關係，發病者的潛伏期也差異甚大。

(二)臨床表現

硬金屬肺病之臨床表現十分多樣，急性期從輕微的上呼吸道症狀，如流鼻水、鼻塞、鼻炎、喉嚨痛、咳嗽，到嚴重的支氣管刺激、胸悶、氣喘都有可能；如果是硬金屬造成的氣喘，這些症狀可能會在工作時加重，離開工作場所休假一段時間後改善。有些人則表現像類流感的症狀，全身虛弱無力、輕微發燒；有些個案則會出現皮膚紅疹或過敏的情形。

若進展到慢性的間質肺纖維化，則會出現久咳、漸進性的呼吸急促、體重下降，最後會出現類似肺動脈高壓或肺心症的症狀；甚至有文獻指出硬金屬中鈷合併碳化鎢粉塵與肺癌有相關性，整理硬金屬相關 IARC 分類資料如表二。[36]。在影像學上有蜂巢狀變化的個案有時會併發氣胸[37]。

表二、硬金屬相關成分之 IARC 分類

項目	分類
Cobalt metal with tungsten carbide	2A
Cobalt metal without tungsten carbide	2B

Cobalt sulfate and other soluble cobalt	2B
Nickel, metallic	2B

(三) 診斷

1. 職業暴露史

詳細詢問並紀錄病患之工作史，包括工作項目、工作特性、環境、可能的硬金屬暴露來源及個人防護具之使用情形等。

2. 病史與理學檢查

病史詢問是否有前述臨床表現，症狀輕重是否與工作日及休假日具相關性；是否有慢性呼吸道阻塞疾病、過敏體質、皮膚疾病及吸菸史等。

理學檢查可能聽診發現細囉音(fine crackles)；在較嚴重的肺纖維化病人可能發現杵狀指(clubbing finger)甚至體重減輕。

3. 實驗診斷

(1) 生物偵測

大部分硬合金暴露勞工以尿鈷及血鈷作為生物偵測，於工作結束前兩小時採集檢體。但不同的鈷暴露來源會影響其溶解度、半衰期等特性，導致關於生物偵測的文獻結論不十分一致[38]。且不是所有暴露個案都能偵測到，陽性反應只能間接說明個案近期有暴露到硬金屬或其他可溶性鈷化合物；可用於已發病且疑似硬金屬肺病的個案，評估其暴露情形。

美國政府工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)2020年版的生物暴露指標(biological Exposure Indices, BEI)為—鈷及其無機化合物(不含碳化鎢)在工作週結束前(end of shift at end of workweek)，採集之尿鈷濃度為 15 μ g/L；雖然 ACGIH 並未針對「硬金屬」或「包含碳化鎢的鈷」訂定 BEI，仍可做為臨床參考。另外，針對鉻訂定之 BEI 則是工作週結束前採集之尿鉻 0.7 μ g/L。

德國研究基金會(Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG)出版之德國工作場所化學物質最高容許濃度《List of MAK and BAT values》列出鈷及其化合物之 EKA 值(Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe, Exposure equivalents for carcinogenic substances)—在工作場所空氣中鈷濃度達 0.025 mg/m^3 時，工作週結束前(end of shift after several shifts)，採集之尿鈷濃度為 $15 \mu\text{g/L}$ ；BLW (biological guidance value)則為 $35 \mu\text{g/L}$ [39]。

日本產業衛生學會針對鈷及其無機化合物建議之 BEI 值為工作週結束前兩小時採集之血鈷 $3 \mu\text{g/L}$ 、尿鈷 $35 \mu\text{g/L}$ [40]。

美國職業安全衛生署 (Occupational Safety and Health Administration, OSHA)則沒有訂定血鈷、尿鈷或其他硬金屬的職業暴露 BEI 值。

針對與硬金屬相關的成份，我國勞工健康保護規則已將尿中鉻及尿中鎳納入特殊健康檢查項目，勞動部勞動及職業安全衛生研究所的生物偵測分析方法資料庫中亦有相關資料。

(2)肺功能檢查

若懷疑硬金屬造成之職業性氣喘，可在工作日結束後兩小時內進行支氣管激發試驗(methacholine provocation challenge)，試驗陰性則可排除。若有禁忌症無法執行激發試驗者(如用力呼氣一秒量 $\text{FEV}_1 < 60\%$ 、高血壓控制不佳、主動脈瘤疾病、三個月內曾發生心肌梗塞或中風、有腦壓高之風險)，可做尖峰呼氣流速(peak expiratory flow rates)輔助診斷。

硬金屬造成之職業性氣喘黃金診斷條件為吸入鈷的微粒來做激發試驗(cobalt provocation challenge)。但此檢查危險性高，且已經終止暴露一段時間、支氣管過敏(hyper-responsiveness)已緩解的個案可能正常。

硬金屬造成肺實質病變的肺功能檢查結果如同其他間質性肺病，以限制型居多。文獻回顧 forced vital capacity, FVC 介於

39~79%，forced expiratory volume at one second (FEV1)與 FVC 比值的介於 0.75~0.94，合併一氧化碳肺瀰散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DL_{CO})下降介於 20%~72%[41, 42]；若同時合併有職業性氣喘，可能呈現混合型。因肺功能可能有多種表現，故無法用於診斷。臨床上若有明確職業暴露史，應特別留意追蹤其肺功能變化。

(3)貼膚試驗(skin path testing)

若從事硬金屬相關工作的勞工出現皮膚紅疹症狀，貼膚試驗可用以驗證對鈷的過敏反應(allergic hyperreactivity)；然而硬金屬造成職業性氣喘的個案，其貼膚試驗也可能為陰性。

(4)胸部 X 光

初期可能呈無明顯異常或輕微間質浸潤增加，逐漸進展至全肺瀰漫性網狀結節狀(reticular nodular)變化[43]，也可能合併肺門淋巴結腫大[44]。

(5)肺部電腦斷層

斷層的表現經常是非特異性，與其他間質性肺病無法單從斷層上區分——可能呈現多處纖維化實質病變(multifocal fibrotic consolidations)、毛玻璃樣陰影(ground-glass opacity, GGO)、網狀結節狀(reticulonodular)病灶、囊狀變化、牽拉性支氣管擴張(traction bronchiectasis)、蜂巢狀變化(honeycombing)、纖維化(fibrosis)、肺門及縱膈淋巴結腫大等[44-46]

(6)支氣管肺泡灌洗術(bronchoalveolar lavage, BAL)

肺泡灌洗術的結果亦為非特異性的——在硬金屬造成職業性氣喘的個案 BAL 可發現多為嗜伊紅性球，在硬金屬造成肺實質病變的個案 BAL 為淋巴球居多。有些研究發現 CD4/CD8 的比值可能偏低。Mizutani 等人分析 5 位確診個案，其中 4 位的 BAL 中可見巨細胞[41]。

(7)肺組織切片

如個案有臨床症狀且及明確的暴露史，應進一步由病理檢查來確診是否為硬金屬造成肺實質病變—典型可見多核的巨細胞肺炎(typical giant cell pneumonia)約佔 60%[18]，伴有中心小葉的纖維化病灶(centrilobular fibrotic lesions)；肺泡內可能有巨噬細胞及怪異吞噬型態(bizarre cannibalistic features)的巨細胞。然而必須注意的是，巨細胞間質性肺炎並不僅出現在硬金屬肺病的個案[47]。

其他如尋常性間質性肺炎或脫屑性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia without giant cell)、急性過敏性肺泡炎(acute allergic alveolitis, hypersensitivity pneumonitis) 也曾被報告過。如果已進展到肺纖維化階段，則病理可見肺泡壁的纖維化(alveoli mural fibrosis)。

隨著電子微探儀(electron probe microanalyzers, EPMA)技術的進步，可以進一步分析肺組織內的元素組成。碳化鎢不可溶且傾向聚集在肺組織內，容易在 EPMA 下被偵測到；鈷在體液內可溶性高，因此較少聚集在肺部組織，不容易被偵測到。

4.ICD-10 診斷碼

J63.6 Pneumoconiosis due to other specified inorganic dusts

5.鑑別診斷

- (1)感染性肺炎、肺結核
- (2)煤礦工塵肺症
- (3)慢性鈹病(berylliosis)
- (4)石棉肺症(asbestosis)
- (5)膠原血管疾病(collagen vascular disease)
- (6)其他結締組織疾病相關的間質性肺病
- (7)特發性纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)
- (8)閉塞性細支氣管炎機化性肺炎(bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, BOOP)

(9)藥物毒性(drug toxicity)

(四)治療

硬金屬造成的氣喘中，大約 30%的個案在調離原工作場所、終止危害暴露之後可以改善或痊癒。症狀嚴重的氣喘及肺實質病變，應使用類固醇療法[42]；如治療效果不佳，則應考慮使用免疫抑制劑如 azathioprine 或 cyclosporine。若 CT 已可見纖維化病灶，則類固醇治療效果較差，會有永久性肺損傷。

一篇文獻回顧針對 18 名接受類固醇治療的硬金屬肺病個案進行分析，將 18 位病患依據治療反應分為反應組(77.8%，n=14)及無反應組(22.2%，n=4)。反應組的 DL_{CO} 中位數為 60%，CT 上以毛玻璃樣變化(GGO)及微小結節佔多數；而非反應組的 DL_{CO} 中位數為 20%，CT 上以網狀陰影為主要表現。共 14 位患者接受 BAL 檢查，其中 7 位(50%)發現巨細胞；11 位患者的病理診斷為 GIP，其中 10 位為反應組，一位為無反應組；年資(硬金屬暴露時間長短)和治療效果則沒有明顯的線性關係，可能與個體免疫反應差異有關[42]。

四、流行病學證據

硬金屬肺病是一種罕見的肺部疾病，目前多為個案系列報告[48]或是橫斷性分析，仍缺乏大規模的流行病學資料—可能原因包含現場勞工不清楚自身作業的危害來源，且發病與否牽涉到個人體質、臨床表現多樣性、健康工人效應等。

症狀部分，Sprince 等人對 1039 名碳化鎢相關產品製造的勞工進行橫斷性研究，有 113 人(10.9%)有與工作相關的哮鳴(work-related wheeze)，7 人(0.7%)有間質性肺病。[49]。Fischbein 等人分析 41 名硬金屬工作的勞工，17 位(41.5%)有喘鳴、34 位(82.9%)有活動時喘(dyspnea on exertion)、23 位(56.1%)有咳嗽、17 位(41.5%)有痰[50]。李西西等人發表了一篇 21 名硬金屬肺病的個案系列報告—20 位(95%)有咳嗽症狀，10 位(48%)有漸進性的呼吸喘(progressive dyspnea)[51]。

肺功能檢查部分—Fischbein 等人研究中有 18 位(43.9%)無異常、10 位(24.4%)顯示阻塞或限制型肺病、13 位(31.7%)為合併兩種型態的異常[50]。李西西等人的 21 名硬金屬肺病個案肺功能檢查均為限制型[51]。Mizutani 等人發表的回溯性病例系列報告，分析 5 名硬金屬肺病確診個案，肺功能檢查均為限制型、其中 3 位合併 DL_{CO} 下降[41]。

X 光檢查部分，Fischbein 等人研究發現 13 位(31%)的 X 光片顯示間質性肺部疾病，依據 ILO 分級—5 位是 1/0、7 位是 1/1、1 位是 1/2 等級的網狀結節狀(reticulonodular)陰影[50]。

影像學部分，李西西等人的 21 名硬金屬肺病個案顯示雙側毛玻璃樣變化及廣泛性小結節、牽拉性支氣管擴張等異常[51]。巴西的回溯性的病例系列報告，肺部斷層表徵以毛玻璃樣變化(GGO)為最大宗(80%)、其次為網狀陰影及牽拉性支氣管擴張(60%)、微小結節(40%)及氣管壁增厚(40%)[41]。

肺泡灌洗及病理組織部分—Mizutani 等人的 5 名硬金屬肺病確診個案，其中 4 位個案的肺泡灌洗檢查發現多核巨細胞。肺部切片則有 3 位個案診斷為為巨細胞間質性肺炎、1 位脫屑性間質性肺炎及 1 位過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)[41]。李西西等人的 21 名硬金屬肺病個案其中 16 位(76.2%)病理檢查結果為 GIP [51]。

過去有學者提出 UIP 可能是 GIP 進展惡化所致，Tanaka 等人所進行的觀察性研究收入 19 位已有病理確診的硬金屬肺病個案，其中 14 位為 GIP，5 位為 UIP。比較兩組別特徵發現，GIP 組的個案年紀較輕(43.1 vs 58.6 years)、暴露期間較短(73.0 vs 285.6 months)、血中 KL-6 較低(398.7 vs 710.8 U/mL)、BAL 中的淋巴球比例較高(31.5 vs 8.4%)；並且發現 UIP 的個案，其鈎沉積於動脈周圍(periarteriolar area)，和 GIP 個案的鈎沉積在中心小葉周圍截然不同。因此認為 UIP 與 GIP 並非在同一光譜，GIP 並不會進展惡化為 UIP[52]；兩者的差異可能是源自於個體吸入硬金屬成分之後的免疫感受性(immune susceptibility)不同，感

受性較高的可能在較低程度或較短時間的暴露之下產生 GIP、反之則形成 UIP。

Yosuke 等人於 2019 年發表了一篇個案報告，一位 68 歲男性以硬金屬工具從事研磨工作約 18 年。其肺部切片(transbronchial lung biopsy, TBLB)以電子顯微鏡可發現鎢(tungsten)、鈦(titanium)及鐵(iron)，但在工作環境的粉塵中還發現了鈷(cobalt)及鎳(nickle)[42]。推測可能與不同金屬在肺部內的生物持久性(bio-persistence)不同有關。鈦、鎳[53]、鈷[54, 55]在肺部組織內的半衰期分別約為 1.8~2.2 個月、4.9~9.5 個月、2~44 小時。

許多學者致力於生物偵測(bio-monitoring)及環境測定的分析，希望找出能夠評估勞工暴露程度的指標；但尚未有明確證據顯示生物暴露指標值(biological exposure indices)及硬金屬肺病發病的劑量效應關係。

De Palma 等人研究收入 55 位硬金屬工作的勞工，採集工作週的最後一天(end of the workweek on Friday)輪班前(before shift, BS)及輪班後(end of the shift, ES)的檢體。發現全體勞工在輪班前(BS)的尿中鎢平均 4.12 $\mu\text{g/L}$ ，高於無暴露(對照)組的 0.06 $\mu\text{g/L}$ ，輪班後(ES)尿鎢平均 6.29 $\mu\text{g/L}$ ；在濕研磨(wet-grinding)部門的勞工甚至高達 10.07 $\mu\text{g/L}$ (BS)、20.27 $\mu\text{g/L}$ (ES)。工作前後的尿中鈷平均分別為 3.95 $\mu\text{g/L}$ (BS)、4.31 $\mu\text{g/L}$ (ES)，均高於對照組的 0.34 $\mu\text{g/L}$ ，尤其在前燒結(pre-sintering)製程的勞工上升最多(BS: 7.03 $\mu\text{g/L}$ 、ES: 8.38 $\mu\text{g/L}$)[23]。

Hutter 的研究團隊分析奧地利工業衛生的環測資料及勞工的尿鈷數值，鈷的環測(n=147)濃度中位數為 0.02 mg/m^3 、鎢(n=141)的環測濃度中位數為 0.1 mg/m^3 ；尿鈷(n=253)的中位數為 3.7 $\mu\text{g/L}$ 。空氣中每增加 1 mg/m^3 的粉塵，空氣中鈷濃度增加 0.11 mg/m^3 、鎢濃度增加 0.21 mg/m^3 。暴露於 1 mg/m^3 的鈷，約會排出 200 $\mu\text{g/L}$ 的尿鈷[56]。

Princivalle 等人分析了 34 名有暴露於硬金屬(包含金屬鈷及氧化鈷)的勞工，連續 16 週在每週四工作結束後採集尿液，發現尿鈷的檢

驗值個體間差異性高，最小值及最大值分別為 1.1 及 649.9 $\mu\text{g/L}$ ，中位數最小為 8.5(第 12 週)、最大為 17.6(第 6 週) $\mu\text{g/L}$ ；以腎功能校正之後的尿鈷最小值及最大值分別為 0.7 及 464.2 $\mu\text{g/g creatinine}$ ；尿鈷的數值在追蹤期間反覆波動，但整體仍呈現隨著工作日逐漸增加的趨勢(註：根據 Washington State Department of Health 統計美國 National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)2009 至 2010 年的數據，非職業暴露的 20 歲以上一般族群，其尿鈷以 creatinine 校正，50%低於 0.34 $\mu\text{g/g}$ 、95%低於 1.29 $\mu\text{g/g}$)；研究團隊推算尿液排除鈷的半衰期約為 12.7~29 小時，顯示尿液排除的速度雖快，但無法 100%排出，逐漸累積在體內，較適用於近期暴露的評估[57]。

Princivalle 等人也分析 22 位勞工的全血及血漿中的鈷濃度，發現在工作週結束時測得的數值為 3.77 及 3.85 $\mu\text{g/L}$ ，在經過 18 天的休假日之後，全血及血漿中鈷的濃度分別降為 1.37 及 0.98 $\mu\text{g/L}$ 。推算全血及血漿中鈷的半衰期為 12.3 及 9.1 天，較適合用於評估長期的暴露情況[57]。

我國目前本土個案數量稀少，羅錦泉醫師於近年確診兩例個案——首例為一名 43 歲女性，於電子科技公司印刷電路板(Printed Circuit Boards)擔任鑽頭研磨作業員，每天約研磨 2800 支鑽頭 (PCB 鑽頭成分即為硬金屬)。工作中需時常觀看機台上鑽頭研磨情形，且未配戴特殊防護口罩，下班後鼻孔經常清出黑色粉末。任職此工作約四年後出現咳嗽、呼吸喘等症狀而求診。肺功能顯示中度侷限性肺病(FVC 47.5%，FEV1/FVC 95.5%)，胸部 X 光呈現雙肺葉對稱網狀結節狀浸潤(符合 ILO 塵肺症 X 光型別第三型)，病理切片發現多核巨細胞浸潤；符合職業暴露、疾病證據及時序性等要件而確診硬金屬肺病[58]。

第二例個案則是一名模具工程師，有吸菸史約 20 年，其工作內容為沖壓模具，過程需要研磨、切邊及鑽孔；使用 SKD-11 合成鋼原料及碳化鎢鑽頭。工作中有佩戴活性碳口罩但下班後鼻孔內仍有許多黑色粉塵。個案擔任此工作約 20 年後，因呼吸喘胸悶等症狀就醫檢查，

肺功能檢查為中度氣道阻塞、肺部切片發現多核巨細胞浸潤及許多外來物質，亦確診為硬金屬肺病[59]。

五、暴露證據收集之方法

- (一)個人工作史、年資、作業情形(工時、輪班休假狀況等)。
- (二)作業環境中之危害物質及其安全資料表。
- (三)作業環境通風設施及個人呼吸防護措施。
- (四)作業環境測定：以空氣採樣來測定硬金屬粉塵或燻煙之濃度[4, 5]。除鎳以外的項目，並未包含在「勞工作業環境監測實施辦法」要求每半年檢測項目之內，故實務上事業單位較難具備完整硬金屬相關的作業環境測定資料。

整理我國勞工作業場所容許暴露標準規定之空氣中有害物容許濃度八小時日時量平均容許濃度(PEL-TWA)、美國職業安全衛生署(OSHA)、國家職業安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)以及 ACGIH 建議之暴露標準(mg/m^3)如表三：

表三、硬金屬相關成分之容許暴露標準整理

	中華民國(PEL-TWA)	OSHA(PEL)	NIOSH(REL)	ACGIH(TLV)
Hard metals containing Cobalt and Tungsten carbide, as Co	N/A	N/A	N/A	0.005 註①②
Tungsten and its compounds, insoluble, as W	5	TWA 5 ST 10	TWA 5 ST 10	5 10 (STEL)
Tungsten and its compounds, soluble, as W	1	N/A	TWA 1 ST 3	N/A
Tungsten and compounds, in	N/A	N/A	N/A	3

the absence of Cobalt, as W				
Cemented tungsten carbide	N/A	N/A	TWA 5 (W) ST 10 (W) 0,05 (Co) 1 (Ni)	N/A
Cobalt and inorganic compounds, as Co	金屬燻煙及粉塵 0.05 mg/m ³	0.1	0.05 (dust, fume)	0.2 (dust, fume) 註②
鎳 Nickel (Ni)	金屬及非溶性化合物 1 mg/m ³ 可溶性化合物 0.1 mg/m ³	1	0.015 (致癌)	0.1(可溶) 1(不可溶、金屬)
鉭 Tantalum (Ta)	金屬及氧化性粉塵: 5 mg/m ³	N/A	N/A	N/A
釩 Vanadium (V)	N/A	N/A	0.05 (致癌)	N/A
鉬 Molybdenum (Mo)	可溶性化合物 (以鉬計): 5	5(可溶) 15(不可溶)	5(可溶) 10(不可溶)	10(可溶) 3(金屬及不可溶化合物)
鉻 Chromium (Cr)	金屬: 1 mg/m ³	0.5	0.5	0.5 (金屬)

註① Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle, Grenswaarde beroepsmatige blootstelling, Belgium (VLEP/GWBB, BE) 亦有針對 Hard metal containing cobalt and tungsten carbide 訂有 PEL 為 0.005 mg/m³(as Co)。

註② ACGIH 對硬金屬(以鈷計)訂定之容許濃度遠低於鈷及其無機化合物之容許濃度。

註③ 目前勞動部勞動及職業安全衛生研究所有公告對作業環境中鈷、鎢、鎳、釩、鉬、鉻、鈦等元素採樣分析建議方法，可參考查詢網頁

<https://oemd.osha.gov.tw/exposure/content/tools/Analysis.aspx>；但並無公告鉍、鈮的採樣分析方法，故如有需求，應另行參考 OSHA 之公告採樣分析方法。未明訂有容許暴露標準之物質，可依實際接觸暴露狀況，斟酌參考厭惡性粉塵之容許濃度指標。

六、結論

綜合現有國內外文獻，硬金屬肺病之認定基準可包括以下幾點：

(一)主要基準[60]

1.有疾病的證據：

	氣喘	肺間質疾病 (肺炎、肺纖維化)
臨床表現	鼻水、鼻塞、喉嚨痛、咳嗽、胸悶、氣喘，終止暴露後可能緩解。症狀在特定工作開始之後才發生或明顯惡化。	久咳、漸進性的呼吸急促、發燒、缺氧、體重下降、肺動脈高壓或肺心症
X 光	75%無明顯異常。可能會有過度充氣(hyperinflation)、氣管壁增厚(peribronchial-cuffing)。	ILO 1/0 以上不整形陰影
肺功能	可逆性的阻塞型或混合型	限制型合併 DL _{CO} 下降
電腦斷層	氣管壁增厚、空氣滯積(air trapping)、中心小葉陰影(centrilobular opacities)、次級氣道支氣管擴張	最常見毛玻璃樣陰影(ground-glass opacity)，其次為瀰漫性網狀結節狀變化、牽拉性支氣管擴張、蜂巢狀變化等

	(subsegmental bronchiectasis)	
肺泡灌洗	嗜伊紅性球居多	非特異性，淋巴球、嗜中性球、嗜伊紅性球均有可能佔多數。可能可以發現巨細胞
病理	上皮細胞分離 (epithelial detachment)、黏液腺增生、上皮下纖維化 (subepithelial fibrosis)、發炎細胞浸潤、氣管壁平滑肌增生	巨細胞肺炎(GIP)最常見，也可見尋常性間質性肺炎(UIP)、脫屑性間質性肺炎(DIP)，或過敏性肺泡炎(HP)

2.有工作相關之暴露史：作業現場存有硬金屬及其化合物，且在製程中勞工有皮膚、黏膜或呼吸道之暴露。

3.時序性

(1)擔任該作業之後才發生肺部病變。

(2)暴露量符合流行病學資料

	氣喘	慢性肺部症狀
	鼻炎、氣管刺激、氣喘	硬金屬肺病、肺纖維化
最低暴露強度	鈷粉塵或燻煙的作業環境空氣濃度大於 0.05 mg/m ³ ，或其他種類金屬的作業環境濃度超出容許濃度。相關採樣分析方法可參考我國勞研所暴露評估資料庫或 OSHA 之公告。	
最短暴露期間		1 年
最長潛伏期	短時間至 1 個月	10 年 ^註

註. 2009 年歐盟職業病認定指引將慢性肺部症狀之最長潛伏期訂為 10 年。但依文獻回顧所見，肺纖維化即使在停止暴露後仍可能持續進展。

4.合理排除其他非職業性致病因素：詳細詢問個人過去病史—包含感染性肺部疾患、肺結核、煤礦工塵肺症、慢性鈹病、石棉肺症、膠原血管疾病、其他慢性瀰漫性間質纖維化、藥物中毒造成肺病等；另外若個案體內有含鈷或是鎢材質的醫療植入物[61]、平時有大量補充維他命 B12 或吸菸，均可能影響鈷及鎢的 BEI 數值，其他硬金屬成份的 BEI 則不受影響，在病史詢問時應特別注意。

(二)輔助基準

- 1.尿鈷超出 15 μ g/L 或血鈷超出 3 μ g/L。
- 2.肺組織切片發現鎢、鈷等硬金屬成分及其化合物。
- 3.同作業場所或相同作業內容之其他同事也出現相同症狀的案例。
- 4.罹病勞工在離開該作業場所後，症狀可能減輕。

七、參考文獻 (References)

- [1] Bech, A. O., Kipling, M. D., and Heather, J. C., *Hard metal disease*. Br J Ind Med, 1962. **19**: p. 239-52.
- [2] Ruttner, J. R., Spycher, M. A., and Stolkin, I., *Inorganic particulates in pneumoconiotic lungs of hard metal grinders*. Br J Ind Med, 1987. **44**(10): p. 657-60.
- [3] van der Voet, G. B., Todorov, T. I., Centeno, J. A., Jonas, W., Ives, J., and Mullick, F. G., *Metals and health: a clinical toxicological perspective on tungsten and review of the literature*. Mil Med, 2007. **172**(9): p. 1002-5.
- [4] 勞動部，鎢及其化合物(Tungsten and its compounds)引起之中毒及其續發症。2016. .
- [5] 勞動部，職業性鈷及其化合物中毒認定參考指引。2018.
- [6] Jobs H, Ballhausen C, *Metallkeramik als Staubquelle vom ärztlichen und technischen Standpunkt*. Vertrauensarzt und Krankenkasse, 1940. **8**(142-8).
- [7] Nemery, B. and Abraham, J. L., *Hard metal lung disease: still hard to understand*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(1): p. 2-3.
- [8] Harding, H. E., *Notes on the toxicology of cobalt metal*. Br J Ind Med, 1950. **7**(2): p. 76-8. .
- [9] Demedts, M., Gheysens, B., Nagels, J., Verbeken, E., Lauweryns, J., van den Eeckhout, A., Lahaye, D., and Gyselen, A., *Cobalt lung in diamond polishers*. Am Rev Respir Dis, 1984. **130**(1): p. 130-5.
- [10] Demedts, M. and Gyselen, A., *[The cobalt lung in diamond cutters: a new disease]*. Verh K Acad Geneesk Belg, 1989. **51**(6): p. 559-81.
- [11] Lison, D., Carbonnelle, P., Mollo, L., Lauwerys, R., and Fubini, B., *Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species*. Chem Res Toxicol, 1995. **8**(4): p. 600-6.
- [12] Lison, D., Lauwerys, R., Demedts, M., and Nemery, B., *Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease*. Eur Respir J, 1996. **9**(5): p. 1024-8.
- [13] Lasfargues, G., Lison, D., Maldague, P., and Lauwerys, R., *Comparative study of the acute lung toxicity of pure cobalt powder and cobalt-tungsten carbide mixture in rat*. Toxicol Appl Pharmacol, 1992. **112**(1): p. 41-50.
- [14] Armstead, A. L., Arena, C. B., and Li, B., *Exploring the potential role of tungsten carbide cobalt (WC-Co) nanoparticle internalization in observed toxicity toward lung epithelial cells in vitro*. Toxicol Appl Pharmacol, 2014. **278**(1): p. 1-8.
- [15] Armstead, A. L. and Li, B., *Nanotoxicity: emerging concerns regarding nanomaterial safety and occupational hard metal (WC-Co) nanoparticle exposure*. Int J Nanomedicine, 2016. **11**: p. 6421-6433.
- [16] Stefaniak, A. B., Virji, M. A., and Day, G. A., *Characterization of exposures among*

- cemented tungsten carbide workers. Part I: Size-fractionated exposures to airborne cobalt and tungsten particles.* J Expo Sci Environ Epidemiol, 2009. **19**(5): p. 475-91.
- [17] Abraham, J. L., *Lung pathology in 22 cases of giant cell interstitial pneumonia (GIP) suggests GIP is pathognomonic of cobalt (hard metal) disease.* Chest, 1987. **91**: p. 312.
- [18] Naqvi, A. H., Hunt, A., Burnett, B. R., and Abraham, J. L., *Pathologic spectrum and lung dust burden in giant cell interstitial pneumonia (hard metal disease/cobalt pneumonitis): review of 100 cases.* Arch Environ Occup Health, 2008. **63**(2): p. 51-70.
- [19] Otori, N. P., Sciruba, F. C., Owens, G. R., Hodgson, M. J., and Yousem, S. A., *Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature.* Am J Surg Pathol, 1989. **13**(7): p. 581-7.
- [20] Moriyama, H., Kobayashi, M., Takada, T., Shimizu, T., Terada, M., Narita, J., Maruyama, M., Watanabe, K., Suzuki, E., and Gejyo, F., *Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(1): p. 70-7.
- [21] Adams, T. N., Butt, Y. M., Batra, K., and Glazer, C. S., *Cobalt related interstitial lung disease.* Respir Med, 2017. **129**: p. 91-97.
- [22] PubChem. *PubChem Compound Summary for CID 2724274, Tungsten carbide.* 2004; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tungsten-carbide>.
- [23] De Palma, G., Manini, P., Sarnico, M., Molinari, S., and Apostoli, P., *Biological monitoring of tungsten (and cobalt) in workers of a hard metal alloy industry.* Int Arch Occup Environ Health, 2010. **83**(2): p. 173-81.
- [24] Kraus, T., Schramel, P., Schaller, K. H., Zobelein, P., Weber, A., and Angerer, J., *Exposure assessment in the hard metal manufacturing industry with special regard to tungsten and its compounds.* Occup Environ Med, 2001. **58**(10): p. 631-4.
- [25] Scansetti, G., Botta, G. C., Spinelli, P., Reviglione, L., and Ponzetti, C., *Absorption and excretion of cobalt in the hard metal industry.* Sci Total Environ, 1994. **150**(1-3): p. 141-4.
- [26] Wahlqvist, F., Bryngelsson, I. L., Westberg, H., Vihlborg, P., and Andersson, L., *Dermal and inhalable cobalt exposure-Uptake of cobalt for workers at Swedish hard metal plants.* PLoS One, 2020. **15**(8): p. e0237100.
- [27] Day, G. A., Virji, M. A., and Stefaniak, A. B., *Characterization of exposures among cemented tungsten carbide workers. Part II: Assessment of surface contamination and skin exposures to cobalt, chromium and nickel.* J Expo Sci Environ Epidemiol, 2009. **19**(4): p. 423-34.
- [28] Christensen, J. M., Poulsen, O. M., and Thomsen, M., *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.
- [29] Kettlerij, J., Midander, K., Liden, C., Bottai, M., and Julander, A., *Neglected exposure*

- route: cobalt on skin and its associations with urinary cobalt levels. *Occup Environ Med*, 2018. **75**(11): p. 837-842.
- [30]Klasson, M., Lindberg, M., Bryngelsson, I. L., Arvidsson, H., Pettersson, C., Husby, B., and Westberg, H., *Biological monitoring of dermal and air exposure to cobalt at a Swedish hard metal production plant: does dermal exposure contribute to uptake?* *Contact Dermatitis*, 2017. **77**(4): p. 201-207.
- [31]Corrin, B., Butcher, D., McAnulty, B. J., Dubois, R. M., Black, C. M., Laurent, G. J., and Harrison, N. K., *Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta 1 in the lungs of patients with systemic sclerosis, cryptogenic fibrosing alveolitis and other lung disorders.* *Histopathology*, 1994. **24**(2): p. 145-50.
- [32]Rolfe, M. W., Paine, R., Davenport, R. B., and Strieter, R. M., *Hard metal pneumoconiosis and the association of tumor necrosis factor-alpha.* *Am Rev Respir Dis*, 1992. **146**(6): p. 1600-2.
- [33]Potolicchio, I., Mosconi, G., Forni, A., Nemery, B., Seghizzi, P., and Sorrentino, R., *Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain.* *Eur J Immunol*, 1997. **27**(10): p. 2741-3.
- [34]Potolicchio, I., Festucci, A., Hausler, P., and Sorrentino, R., *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.
- [35]Nemery, B., Bast, A., Behr, J., Borm, P. J., Bourke, S. J., Camus, P. H., De Vuyst, P., Jansen, H. M., Kinnula, V. L., Lison, D., Pelkonen, O., and Saltini, C., *Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility.* *Eur Respir J Suppl*, 2001. **32**: p. 30s-42s.
- [36]Humans, Iarc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to, *Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide.* *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2006. **86**: p. 1-294.
- [37]Wahbi, Z. K., Arnold, A. G., and Taylor, A. J., *Hard metal lung disease and pneumothorax.* *Respir Med*, 1997. **91**(2): p. 103-5.
- [38]*Toxicological profile for cobalt.* 2004: Agency for toxic substances and disease registry. U.S. Department of Health and Human Services.
- [39]Forschungsgemeinschaft, Deutsche, *List of MAK and BAT Values, Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace*, in *Report 55*. 2019.
- [40]日本産業衛生學會，許容濃度等の勧告(2019年度)。産業衛生學雜誌，2019. **61**(5): p. 170-202.
- [41]Mizutani, R. F., Terra-Filho, M., Lima, E., Freitas, C. S., Chate, R. C., Kairalla, R. A., Carvalho-Oliveira, R., and Santos, U. P., *Hard metal lung disease: a case series.* *J Bras Pneumol*, 2016. **42**(6): p. 447-452.
- [42]Chiba, Y., Kido, T., Tahara, M., Oda, K., Noguchi, S., Kawanami, T., Yokoyama, M., and

- Yatera, K., *Hard Metal Lung Disease with Favorable Response to Corticosteroid Treatment: A Case Report and Literature Review*. Tohoku J Exp Med, 2019. **247**(1): p. 51-58.
- [43]Choi, J. W., Lee, K. S., Chung, M. P., Han, J., Chung, M. J., and Park, J. S., *Giant cell interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings in four adult patients*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(1): p. 268-72.
- [44]Gotway, M. B., Golden, J. A., Warnock, M., Koth, L. L., Webb, R., Reddy, G. P., and Balmes, J. R., *Hard metal interstitial lung disease: high-resolution computed tomography appearance*. J Thorac Imaging, 2002. **17**(4): p. 314-8.
- [45]Dunlop, P., Muller, N. L., Wilson, J., Flint, J., and Churg, A., *Hard metal lung disease: high resolution CT and histologic correlation of the initial findings and demonstration of interval improvement*. J Thorac Imaging, 2005. **20**(4): p. 301-4.
- [46]Kaneko, Y., Kikuchi, N., Ishii, Y., Kawabata, Y., Moriyama, H., Terada, M., Suzuki, E., Kobayashi, M., Watanabe, K., and Hizawa, N., *Upper lobe-dominant pulmonary fibrosis showing deposits of hard metal component in the fibrotic lesions*. Intern Med, 2010. **49**(19): p. 2143-5.
- [47]Zheng, Matthew, Marron, Robert M., and Sehgal, Sameep, *Hard Metal Lung Disease: Update in Diagnosis and Management*. Current Pulmonology Reports, 2020. **9**(2): p. 37-46.
- [48]Coates, E. O., Jr. and Watson, J. H., *Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers*. Ann Intern Med, 1971. **75**(5): p. 709-16.
- [49]Sprince, N. L., Oliver, L. C., Eisen, E. A., Greene, R. E., and Chamberlin, R. I., *Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. A cross-sectional study of current workers*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(5): p. 1220-6.
- [50]Fischbein, A., Jiin-Chyuan John, Luo, Solomon, S. J., Horowitz, S., Hailoo, W., and Miller, A., *Clinical findings among hard metal workers*. Br J Ind Med, 1992. **49**(1): p. 17-24.
- [51]Li, X., Chen, Y., Chen, X., Luo, Y., Song, P., and Yan, Y., *[Clinical analysis of hard metal lung disease]*. 中華勞動衛生職業病雜誌, 2015. **33**(5): p. 387-91.
- [52]Tanaka, J., Moriyama, H., Terada, M., Takada, T., Suzuki, E., Narita, I., Kawabata, Y., Yamaguchi, T., Hebisawa, A., Sakai, F., and Arakawa, H., *An observational study of giant cell interstitial pneumonia and lung fibrosis in hard metal lung disease*. BMJ Open, 2014. **4**(3): p. e004407.
- [53]Oyabu, T., Myojo, T., Lee, B. W., Okada, T., Izumi, H., Yoshiura, Y., Tomonaga, T., Li, Y. S., Kawai, K., Shimada, M., Kubo, M., Yamamoto, K., Kawaguchi, K., Sasaki, T., and Morimoto, Y., *Biopersistence of NiO and TiO₂ Nanoparticles Following Intratracheal Instillation and Inhalation*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(12).
- [54]Apostoli, P., Porru, S., and Alessio, L., *Urinary cobalt excretion in short time occupational exposure to cobalt powders*. Sci Total Environ, 1994. **150**(1-3): p. 129-32.

- [55]Mosconi, G., Bacis, M., Vitali, M. T., Leghissa, P., and Sabbioni, E., *Cobalt excretion in urine: results of a study on workers producing diamond grinding tools and on a control group*. Sci Total Environ, 1994. **150**(1-3): p. 133-9.
- [56]Hutter, H. P., Wallner, P., Moshhammer, H., and Marsh, G., *Dust and Cobalt Levels in the Austrian Tungsten Industry: Workplace and Human Biomonitoring Data*. Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(9).
- [57]Princivalle, A., Iavicoli, I., Cerpelloni, M., Franceschi, A., Manno, M., and Perbellini, L., *Biological monitoring of cobalt in hard metal factory workers*. Int Arch Occup Environ Health, 2017. **90**(2): p. 243-254.
- [58]An-Ching, Wang. and Jiin-Chyuan, John Luo., *Hard Metal Lung Disease: A Case Report and Literature Review*. Chinese Journal of Occupational Medicine, 2012. **19**(3): p. 165-169.
- [59]Chung-Hsien, Chen. and Jiin-Chyuan, John Luo, *硬金屬肺病*。臨床醫學月刊，2017. **80**(4): p. 557-562.
- [60]European Union, . *Information notices on occupational diseases a guide to diagnosis*. 2009.
- [61]Bolt, A. M. and Mann, K. K., *Tungsten: an Emerging Toxicant, Alone or in Combination*. Curr Environ Health Rep, 2016. **3**(4): p. 405-415.