

有害性評価書

物質名：スチレン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006)

名 称：スチレン

別 名：スチロール、フェニルエチレン、ビニルベンゼン、エテニルベンゼン

化 学 式： C_8H_8 / $C_6H_5CHCH_2$

分 子 量：104.2

CAS 番号：100-42-5

労働安全衛生法施行令別表 9(名称等を通知すべき有害物)第 323 号

労働安全衛生法施行令第 18 条(名称等を表示すべき有害物)第 17 号の 2

労働安全衛生法施行令第 22 条別表第 3 第 2 号(特定化学物質第 2 類)22 の 2

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状(ICSC 2006)

外 観：無色～黄色の油状液体。

引火点 (C.C.): 31

比重：0.91

発火点：490

沸 点：145

爆発限界 (空気中): 0.9 ~ 6.8 vol%

蒸気圧：0.67 kPa(20)

溶解性 (水): 0.03 g/100 ml(20)

蒸気密度 (空気 = 1): 3.6

オクタノール/水分配係数 log Pow : 3.0

融 点：- 30.6

換算係数：

1ppm = 4.26 mg/m³ (25)

1mg/m³ = 0.235 ppm

(2) 物理的・化学的危険性(ICSC 2006)

ア 火災危険性 : 引火性。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。

イ 爆発危険性 : 31 以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：爆発性過酸化物を生成することがある。加温、光の影響下、酸化剤、酸素および過酸化物により重合し、火災や爆発の危険をもたらす。強酸や強力な酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。ゴム、銅および銅合金を侵す。

3. 生産・輸入量 / 使用量 / 用途 (化日工 2014) (経産省 2014)

生産量：2,739,045 トン(2011 年)

輸入量：219 トン(2011 年)

製造・輸入量：242,955 トン (2012 年)

用 途：ポリスチレン樹脂、合成ゴム、不飽和ポリエステル樹脂、AS 樹脂、ABS 樹脂、イオン交換樹脂、合成樹脂塗料

製造業者：旭化成ケミカルズ、出光興産、NS スチレンモノマー、太陽石油化学、千葉スチレンモノマー、日本オキシラン

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

（吸収）

・スチレンは、ヒト及び動物において、吸入、経口及び経皮ばく露より吸収される (IARC 2002)。

・男性ボランティアにスチレンを安静時 30 分間と、自転車エルゴメータでの運動を 3 回(各 30 分間) 負荷した際に吸入ばく露した実験で、吸気中のスチレンの約 63% (59-70%) が体内に吸収された (ATSDR 2010)。

・9 人の男性ボランティアの一方の手に液体スチレンを 10 分から 30 分間浸漬させ、 $0.5 \sim 1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ という吸収率を算出した。このようにスチレン蒸気の経皮吸収については、体表面での濃縮が起こらない限り、吸入ばく露単独ほど有意に生物学的レベルが増加しないと思われる。ACGIH TLV もドイツ MAK もスチレンの皮膚マークに対する表記はない (産衛 2007)。

（分布）

・ラットにスチレン 50～2,000 ppm を吸入ばく露した実験で、スチレンは心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、腎臓周囲の脂肪組織に分布し、その濃度分布は、用量の増加に伴って器官・組織の間で異なる分布パターンを示し、腎臓周囲の脂肪組織中の濃度は他の器官の 10 倍であった (ATSDR 2010)。

（代謝）

・スチレンは-シトクロム P450 により側鎖が酸化されスチレン 7,8-オキシドになる。スチレンオキシドはエポキシドヒドラーゼによって加水分解され、スチレングリコールになる。スチレングリコールは直接マンデル酸、次いでフェニルグリオキシル酸へ代謝されるか、又は安息香酸、次いで馬尿酸へ代謝される。他の経路では、スチレンオキシドはグルタチオンと抱合しヒドロキシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝される。スチレンオキシドからフェニルアセチルアルデヒドへ代謝されるか、スチレンがシトクロム P450 によりフェネチルアルコール、次いでフェニル酢酸へ代謝されるマイナーな経路がある。他のマイナーな経路で、スチレンは環の酸化でスチレン 3,4-オキシドになり、次いでビニルフェノールに代謝される(図 1)(ATSDR, 2010)。

・ヒトにおける主な尿中代謝物はスチレングリコール由来(マンデル酸、フェニルグリオキシル酸、馬尿酸)が 95%以上に対し、マウスは 49-59%、ラットは 68-72%であった。ラット及びマウスでは代謝物の 20-35%がグルタチオン抱合体(メルカプツール酸)であった。他の代謝産物はフェニル酢酸 (マウス 12-22%、ラット 3-5%)及び環酸化 (マウス 4-8%、

68 ラット<1%)由来であった (ATSDR 2010)

69 ・ ヒト肝臓において、CYP2B6 が最も活性が高く、CYP1A2 及び CYP2E1 は CYP2B6 の

70 約半分だった。低いスチレン濃度では CYP2E1 が、高い濃度では CYP2B6 が主なアイソ

71 フォームであった。マウス及びラットの肝臓において、各々CYP1A1 及び CYP2B1 が最

72 も活性を示した。ヒトの肺ミクロゾームにおいて、CYP2F1 が最も活性を示した。マウ

73 ス及びラットの肺ミクロゾームにおいて、CYP2E1 及び CYP2F2 が主なアイソフォーム

74 だった (ATSDR 2010)。

75 (排泄)

76 ・ ラットに 20mg/kg の ¹⁴C スチレンを経口投与した実験で、投与 24 時間以内に 90%が尿

77 中へ、2%未満が糞中に排泄された。投与 48 ~ 72 時間後では組織中には検出できなかった

78 (ATSDR 2010)。

85 致死性

86 実験動物に対するスチレンの急性毒性試験結果を以下にまとめる(NIOSH RTECS)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、 LC ₅₀	21,000 mg/m ³ (2 時間) 9,500 mg/m ³ (4 時間) 4,940 ppm (4 時間)	11,800 mg/m ³ (4 時間) 2,770 ppm (4 時間)	データなし
経口、 LD ₅₀	316 mg/kg 体重	5,000 mg/kg 体重 2,650 mg/kg 体重	データなし
経皮、 LD ₅₀	データなし	データなし	データなし
腹腔内、 LD ₅₀	660 mg/kg 体重	898 mg/kg 体重	データなし
静脈内、 LD ₅₀	90 mg/kg 体重	データなし	データなし

87
88 健康影響
89 吸入ばく露
90 ・ 250 ppm (6 時間/日、5 日/週、2 週間)のスチレンにばく露された雌の CD-1 及び B6C3F1
91 マウスの死亡率は増加したが、500ppm では死亡例は認められなかった。雄では 250ppm
92 で死亡例が殆どなく、500ppm で死亡例が増えた。一方、13 週間、1500 ppm (6 時間/日、
93 5 日/週)濃度でばく露した SD ラットでは死亡例は認められなかった(ATSDR 2010)。
94 ・ 1-4 日間、スチレン 250 又は 500ppm (6 時間/日)のばく露によって B6C3F1 マウスに肝
95 細胞の著しい壊死及び変性が誘発された。壊死は小葉中心性凝固壊死で、拡張した類洞に
96 うっ血が認められた。壊死は 500ppm 単回又は 250ppm 2 回ばく露でよく認められたが、
97 ばく露期間による増加はみられなかった。しかし、持続ばく露によって再生及び初期肝傷
98 害の修復がみられた(ATSDR 2010)。

99
100 経口投与
101 ・ ラット (系統・匹数不明) にスチレン 1,600 mg/kg を単回経口投与すると、全例生存、
102 8,000 mg/kg を単回経口投与すると、全例死亡が認められた。死亡は主に食道及び胃にお
103 ける刺激によるものであった (ATSDR 2010)。

104
105
106 イ 刺激性及び腐食性
107 ・ スチレン投与総量 20,000 mg/kg を 4 週間以上ウサギ (系統・匹数不明) の剃毛した腹部
108 に適用すると皮膚の変性を伴う著しい刺激が認められた (ATSDR 2010)。
109 ・ ウサギ (系統・匹数不明) を用いた試験でスチレン原液の適用により、中等度の結膜刺激
110 性及び一過性の角膜障害が観察された。この効果は 2 滴(約 0.1ml)を 1 回点眼してから 3
111 分以内に現れ、観察期間の 7 日間続いた (ATSDR 2010)。

- ・ラット、モルモット、ウサギ及びアカゲザル(系統・匹数不明)にスチレン 0、650、1,300 ppm (0、2,730、5,460mg/m³) を 7 時間/日、214～360 日間吸入ばく露した試験において、1,300 ppm 群でラット及びモルモットの眼及び鼻に軽い刺激がみられたが、650 ppm (2,730 mg/m³) 群では何れの動物種でも刺激性はみられなかった (IPCS 1983)。
- ・ラット (60 匹)、モルモット (94 匹)、ウサギ (12 匹)及びサル (4 匹) (系統不明) にスチレン 0、1,300 ppm (0、5,460mg/m³) を 7-8 時間/日、5 日/週、6 か月以上吸入ばく露した試験において、モルモットでのみ病理的变化がみられた。1,300 ppm にばく露した約 10%のモルモットが数回のばく露後死亡し、死亡例の病理組織検査から、急性炎症反応を特徴とする肺の刺激を示した。死因は呼吸不全であった (IPCS 1983)。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、スチレンの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、神経毒性、発がん性は別途記載)

吸入ばく露

- ・250 ppm (6 時間/日、5 日/週、2 週間)のスチレンにばく露された雌の CD-1 及び B6C3F1 マウスの死亡率は増加したが、500ppm では死亡例は認められなかった。雄では 250ppm で死亡例が殆どなく、500ppm で死亡例が増えた。一方、13 週間、1500 ppm (6 時間/日、5 日/週)濃度でばく露した SD ラットでは死亡例は認められなかった(ATSDR 2010)。
- ・雄 Wistar ラット(40 匹/群)にスチレン 0、100、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、11 週間吸入ばく露した試験において、300 ppm 群でばく露開始 2 週間後に肝臓に変性がみられた。肝臓の遊離グルタチオン量は約 59%減少し、肝ミクロソーム中のシトクロム P450 量が 2 倍に増加した。この遊離グルタチオンの減少はばく露期間中継続してみられた。ばく露 11 週間にわたって肝臓にはエポキシヒドロラーゼ、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性の上昇がみられた (Vainio et al., 1979)。
- ・B6C3F1 マウス(雌雄各 6 匹/群)及び Swiss マウス(雌雄各 6 匹/群)にスチレン 0、150、200 ppm を 6 時間/日、5 日/週吸入ばく露し、経時的に解剖した試験で、B6C3F1 マウスでは 150 ppm の雌全ばく露群及び 200 ppm の雌全ばく露群、雄 3 日間ばく露群 1 例のみで、小葉中心性肝細胞の変性及び凝固性壊死がみられ、200 ppm の雌 3 日間ばく露群のみで血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性の上昇が、200 ppm の雌雄全例で肝のグルタチオン (GSH) の低下がみられた。一方、Swiss マウスでは 200 ppm の雌雄全例で GSH の低下がみられた (Morgan 1995)。
- ・SD ラット(雌雄各 10 匹/群)にスチレン 0、200、500、1,000 及び 1,500 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、投与による生存率、臓器重量、血液学的及び臨床化学的变化はみられなかった。200ppm 群ではばく露されると目を閉じ、500ppm

以上の群では流涎および足と頬を擦る動作などのスチレンの刺激をあらわす行動を示した。雄 1,500 ppm 群は 13 週時点で 10%の体重増加抑制及び 7%の摂餌量の減少が、雌雄 1,000 及び 1,500 群で飲水量の増加が見られた。尿 pH は用量依存的に低下し、スチレン代謝産物の尿中排泄による変化と考えられた。病理組織学的病変は 500-1,500ppm にばく露されたラットの鼻腔粘膜嗅上皮に限られ、初期口ゼット形成を伴う局所的な配列の乱れ、基底細胞の限局性過形成、単細胞壊死及び著しい細胞消失が認められた。別に設けた途中解剖群(上記と同様のばく露量、2、5、13 週目解剖、雄 5 匹/時点/群)において、2、5、13 週間のばく露による肝細胞及び肺胞・気管支細胞の増殖促進は認められなかった。ラットにおける NOAEL は鼻腔への影響を指標として 200 ppm、そのほかの臓器を指標として 500 ppm と判断されている (Cruzan 1997)。

- ・ CD-1 マウス(雌雄各 10 匹/群)にスチレン 0、50、100、150 及び 200 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、1 週目の雌 200ppm 群で 2 匹の死亡例が認められた。雄 200ppm 群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。13 週間の投与後、投与による臨床症状、臓器重量、血液学的及び臨床生化学的变化はみられなかった。また、別に設けた 1 週目解剖群(雌雄各 5 匹/群)において、肝毒性は雄より雌で著しく、200ppm をばく露した雌からは炎症、鉄貪食、組織球症を伴う肝細胞の消失及び壊死がみられた。死亡例において、小葉中心性の肝細胞壊死及び類洞内うっ血が認められ、この肝所見が死因と考えられた。13 週間の投与による肝所見は 200ppm 群雄 2 例及び殆どの雌、又 150ppm 群の一部の雌で認められた。肺の病変は 100、150 及び 200ppm 群で、鼻腔の病変は全投与群で認められたが、50 ppm 群での影響は少なかった。別に設けた途中解剖群(上記と同様のばく露、2、5、13 週目解剖、雄 10 匹/時点/群)において、全投与群の肺における Ⅱ型肺胞上皮細胞の増殖亢進はなかったが、150 及び 200 ppm 群におけるクララ細胞の増殖亢進が 2 週及び 5 週(散発的)にみられた。NOAEL は鼻腔への影響を指標とすると決められなく、肝毒性及びクララ細胞の増殖亢進を指標として 50 ppm と判断されている (Cruzan 1997)。

経口投与

- ・ 雌ラット(系統・匹数不明)にスチレン 400 及び 667 mg/kg/日を 5 日/週、6 か月間強制経口投与した試験で、体重増加抑制及び腎臓重量の増加がみられたが、その程度及び統計学的有意性については報告されていない。病理組織学検査では異常はなかったことから、腎臓重量変化の毒性学的意味は低いと考えられた (ATSDR 2010)。
- ・ ビーグル犬(雌雄各 16 匹/群)にスチレン 0、200、400、600 mg/kg/日を 7 日/週、560 日間強制経口投与した実験で、末梢赤血球のハインツ小体が、雌雄の 400 又は 600 mg/kg/日群で用量依存的に、雌の 200 mg/kg/日群の雌で散発的に認められた。雌雄の 600 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球沈降速度の偶発的な増加が認められたが、これらは赤血球への傷害に対する二次的な変化と考えられた (ATSDR 2010) (US EPA/IRIS)。ATSDR 及び IRIS は、200 mg/kg/日を NOAEL としている (ATSDR 2010) (US EPA/IRIS)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・150 及び 300 ppm 濃度でスチレンを 6 時間/日、5 日間吸入ばく露した雄マウス(B6C3F1、4-7 匹/群)において、投与開始 3-5 週後に精子頭部形態的異常の出現頻度は統計学的有意な増加を示さなかった (Salomaa et al. 1985)。
- ・SD ラット(雌雄各 25 匹/群)を用いた 2 世代繁殖毒性試験において、スチレン 0、50、150 及び 500 ppm を 6 時間/日吸入ばく露しても F0 及び F1 世代の繁殖成績、性周期、生殖器重量、精子形成パラメータ及び生殖器における組織学的変化は認められなかった。500 ppm ばく露した雌雄の F2 群における、授乳期 (PND1-21) の体重増加抑制、切歯萌出の遅延、前肢握力の減弱及び水迷路試験における遊泳時間の延長がみられたが、自発運動及び学習記憶機能に変化はなかった。授乳期(PND13-21)の体重増加抑制は雄の 150 ppm 群でも認められた。雌の 150 及び 500 ppm 群の PND21 で脳(brain)の長さの減少がみられ、雌の 500 ppm 群の PND21 で体重の減少及び脳の相対重量の増加がみられた (Cruzan, 2005a) (Cruzan, 2005b)。
- ・妊娠 6-20 日にスチレン 0、0(ペアフィード対照)、50 及び 300 ppm を 6 時間/日吸入ばく露した Wistar ラット(親動物各 14、12、9、14 匹/群)を用いた生殖毒性試験において、300 ppm ばく露の親動物において摂餌量の減少、妊娠期間の延長及び死産児の増加がみられた。300 ppm ばく露の親動物の F1 において、出産 1 日の脳の絶対及び相対重量の減少、脳のセロトニン及びホモバニリン酸量(3 ~ 4 匹/親動物)の減少がみられた。さらに雌雄各 4 匹/親動物について身体発育と反射作用を検討し、空中立ち直り反射、切歯萌出、開眼の遅延が認められ、生後 21 日の雄の体重の減少がみられた(Katakura, 2001)。
- ・妊娠 6-16 日の母マウス (系統・匹数不明) への 0、250 ppm、6 時間/日のスチレン吸入ばく露で、吸収胎児や奇形、胎児死亡が認められた(Kankaanpaa et al. 1980) (産衛 2014)。
- ・妊娠 7-21 日の Wistar ラットにスチレン 0、50 及び 300 ppm を 6 時間/日吸入ばく露した 試験(親動物各 5、2、5 匹/群)において、F1 世代(児動物各 28、12、29 匹/群)の神経行動学的な解析を行った。50 ppm ばく露の F1 群において、運動及び反射の発達遅延に加え運動協調性の障害がみられた。300 ppm ばく露の F1 群において、神経行動発達の遅延に加え、オープンフィールド行動の変化及び自発運動活性の増加が認められた (Kishi 1995)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雄 Wistar ラット(体重 225 ± 10 g、6 匹/群) にスチレン 0、200、400 mg/kg/日を 60 日間経口投与した試験で、400 mg/kg/日群で精細管の萎縮、精巣上体の精子数減少がみられた。精巣重量に変化はみられなかったが、精巣中のソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)、

酸性フォスファターゼ活性の低下、乳酸デヒドロゲナーゼ、 γ -グルタミントランスペプチター (GGT)、 β -グルクロニダーゼ、グルコース-6-フォスファターゼ活性の上昇がみられた (Srivastava et al. 1989)。ATSDR では精巣への影響を指標として NOAEL を 200 mg/kg/日と判断している (ATSDR 2010)。

- ・雄 Wistar ラットに 0、100、200 mg/kg/日を生後 1 日から 60 日間経口投与した試験で、200 mg/kg/日群で精巣上体の精子数の減少のほか、上述と同様の精巣の酵素活性の変化がみられており、著者はより若齢なラットほど感受性が高いことを示唆している (Srivastava et al. 1992)。ATSDR では精巣への影響を指標として NOAEL を 100 mg/kg/日と判断している (ATSDR 2010)。

カ 遺伝毒性

- ・スチレンは *in vitro* ではネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化なしで陰性、代謝活性化ありで陰性と陽性の結果が得られている。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験で代謝活性化なしで陽性を示している。
- ・*In vivo* では姉妹染色分体交換試験については、マウスで陽性、ラットで陰性又は陽性の結果が得られている。染色体異常試験ではマウス、ラットの骨髓細胞、もしくはリンパ球で何れも陰性の結果が得られている。マウス骨髓細胞による小核試験では陰性又は陽性の結果がみられた。DNA 損傷性については、マウスの骨髓及びリンパ球で陰性、腎、肝、精巣及び脳細胞で陽性であった。マウス肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 (代謝活性化 - / +) (ATSDR 2010)(NITE 2007)	- / +
		ネズミチフス菌 TA100、TA1530、TA1535 (代謝活性化 - / +) (ATSDR 2010) (NITE 2007)	- / +
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 (代謝活性化 - / +) (ATSDR 2010) (NITE 2007)	- / -
		大腸菌 WP2 uvrA (代謝活性化 - / +) (ATSDR 2010)	- / -
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球 (代謝活性化 -) (IARC 2002) (ATSDR 2010)	+
	染色体異常試験	ヒトリンパ球 (代謝活性化 -) (ATSDR 2010)	+

<i>In vivo</i>	不定期DNA合成試験	マウス肝細胞 (ATSDR 2010)	-
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞 (ATSDR 2010)	(+)
		マウス脾臓細胞、肺細胞及び赤血球 (ATSDR 2010)	+
		マウス骨髄細胞、肝細胞、肺胞マクロファージ (ATSDR 2010)	+
		ラットリンパ球 (ATSDR 2010)	+
		F344ラットリンパ球、4,260 mg/m ³ 、吸引ばく露、6時間/日、5日/週、4週 (IARC 2002)	-
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞 (ATSDR 2010)	-
		ラット骨髄細胞 (ATSDR 2010)	-
		F344ラットリンパ球 4,260 mg/m ³ 、吸引ばく露、6時間/日、5日/週、4週 (IARC 2002)	-
	小核試験	マウス骨髄細胞及び多染色性赤血球 (ATSDR 2010)	(+)
		マウス骨髄細胞 (ATSDR 2010)	(+)
		マウス骨髄細胞 (ATSDR 2010)	-
		マウス脾臓細胞、肺細胞及び赤血球 (ATSDR 2010)	-
		ラットリンパ球 (ATSDR 2010)	-
	<i>DNA</i> 一本鎖切断試験	マウス骨髄細胞及びリンパ球 (ATSDR 2010)	-
		マウス腎、肝、精巣及び脳細胞 (ATSDR 2010)	+

- : 陰性 + : 陽性 (+): 弱陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・CD ラット(雌雄各 60 匹/群、約 4 週齢)をスチレン 0、50、200、500 及び 1,000 ppm (213、850、2,130 及び 4,260 mg/m³)に 6 時間/日、5 日/週、104 週間吸入ばく露(全身)した試験で、雌 500 及び 1,000 ppm 群で試験期間を通して体重増加抑制が認められたが、生存率は用量依存的な増加を示した(0、50、200、500 及び 1,000 ppm 群で各々48、47、48、67 及び 82%)。いずれの臓器にも腫瘍性病変の発生率の有意な変化はみられなかった。雌ラットにおいて、用量依存的な乳腺腫瘍発生率の減少がみられた。乳腺腺がんは雌0、50、200、500 及び 1,000 ppm 群の 20/61 (33%)、13/60 (22%)、9/60 (15%)、5/60 (8%)

及び 2/60 (3%)で認められた。良性線維腺腫(上皮異型を持つ病変を含む)の減少が見られ、発生率は各々 27/61 (44%)、22/60 (37%)、18/60 (30%)、21/60 (35%)及び 19/60 (32%)だった (IARC 2002)。

・SD ラット(雌雄各 30 匹/群、約 12 週齢)をスチレン 0、25、50、100、200 及び 300 ppm (106、213、430、850 及び 1,260 mg/m³)に 4 時間/日、5 日/週、52 週間吸入ばく露し、死亡時まで観察した試験で、雌における悪性乳腺腫瘍は各々 6/60 (10%)、6/30 (20%)、4/30 (13%)、9/30 (30%)、12/30 (40%)及び、9/30 (30%)のラットで認められた。全乳腺腫瘍の発生率は各々 34/60 (57%)、24/30 (80%)、21/30 (70%)、23/30 (70%)、24/30 (80%)及び 25/30 (83%)だった。IARC は短いばく露期間、不完全な報告及びこの系統における乳腺腫瘍の高い自然発生率を指摘した(IARC 2002)。

・CD-1 マウス(雌雄各 50 匹/群、約 12 週齢)をスチレン 0、20、40、80 及び 160 ppm (85、170、341 及び 682 mg/m³)に 6 時間/日、5 日/週、98(雌)及び 104(雄) 週間吸入ばく露(全身)した試験で、雌対照群の生存率低下(23/50)のため、計画より 6 週早く解剖を行った。投与群の生存率は対照群より高かった(20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 32、33、34 及び 35/50 であった)。別のマウス(雌雄各 10 匹/群)はばく露 52 及び 78 週目に解剖を行った。雌雄の 80 及び 160 ppm 群で試験期間を通して体重増加抑制が認められた。104 週間、40、80 及び 160 ppm にばく露した雄マウスにおいて細気管支/肺胞腺腫の発生率が用量依存性はないものの有意に増加したが(対照、15/50 ; 20 ppm、21/50 ; 40 ppm、35/50 (p<0.05) ; 80 ppm、30/50 (p<0.05) ; 160 ppm 33/50 (p<0.05))、細気管支/肺胞腺がんの発生率は増加しなかった(0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 4/50、5/50、3/50、6/50 及び 7/50)。98 週間、0、20、40 及び 160 ppm (80 ppm を除く) にばく露した雌マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加した(対照、6/50 ; 20 ppm、16/50 (p<0.05) ; 40 ppm、16/50 (p<0.05) ; 80 ppm、11/50 ; 160 ppm 24/50 (p<0.05))。雌マウスの細気管支/肺胞上皮がん発生率は 0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 0/50、0/50、2/50、0/50 及び 7/50 (p<0.05)であった。160 ppm 群の発生率 14%は、研究施設(5 件の経口試験)及びブリーダー(9 件の経口試験)の背景データの範囲(各々 0-4%及び 0-13.5%)よりわずかに高かった。52 及び 78 週間ばく露した雌雄マウスにおいて肺腫瘍の発生率は増加しなかった。104 週間のばく露後の増加は、対照群に比べ腫瘍の平均サイズが減少したことから、主に小型の腫瘍が増えたと考えられた。腫瘍発生率の増加は 78 週以降でのみ認められることとこれらの腫瘍が小型であったことは、後から発達した腫瘍であることを示した。腫瘍の形態において対照群と違いは認めなかった。肺胞管まで入り込む終末細気管支の上皮過形成は、途中及び最終解剖例で用量依存的にみられた。過形成に先立ってクララ細胞の好酸性染色の低下及び細胞の過密が認められた (IARC 2002)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・B6C3F1 マウス(雌雄各 50 匹/群)にスチレン 0、150、300 mg/kg/日を 5 日/週、78 週間強制経口投与した試験で、雄 300 mg/kg/日群で肺の細気管支/肺胞上皮の腺腫とがんの合計の発生率の有意な増加がみられた。細気管支/肺胞上皮がん発生率は 0、150、300 mg/kg/

日群で各々0/20、3/44、5/43、腺腫とがんの合計の発生率は0/20、6/44、9/43であった。
雌におけるがんの発生はなく、腺腫とがんの合計の発生率は0/20、1/43、3/43であった。
雄 300 mg/kg/日群における細気管支/肺胞上皮がんの発生率は無処置対照群の背景データ
(12%)と差がなく、媒体対照群の背景データ(0/40)より低い (ATSDR 2010)。しかし、IARC
は媒体対照群の背景データの数が少ないことと腺腫/がんの発生率が背景データの範囲内
であることを指摘した (IARC 2002)。

- ・妊娠 17 日の 29 匹の雌 O20 マウスにスチレン 0、1,350 mg/kg を 1 回強制経口投与(経胎盤投与) し、出生後離乳時から 16 週間、雌雄の F1 (雄 45 匹、雌 39 匹)にスチレン 0、1,350 mg/kg を 1 回/週強制経口投与し、120 週間の観察期間で、雌雄 1,350 mg/kg 群で肺の腫瘍発生率の有意な増加がみられた (雄、各々8/19、20/23、雌、各々14/21、32/32)。この投与量は投与による毒性及び死亡を伴っていた (ATSDR 2010) (IARC 2002)。同様に妊娠 17 日の 15 匹の雌 C57BL マウスにスチレン 300 mg/kg を 1 回強制経口投与(経胎盤投与) し、出生後離乳時から 120 週間、雌雄の F1 にスチレン 0、300 mg/kg を 1 回/週強制経口投与した試験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった(IARC 2002)。

ク 神経毒性

吸入ばく露

- ・ 650 及び 750 ppm 濃度でスチレンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間投与した Long-Evans ラット (匹数不明) において、聴力損失及びコルチ器官内の外有毛細胞消失は 750 ppm 群で認められた (Pouyatos, 2002)。
- ・ 100、300 及び 600 ppm 濃度でスチレンを 12 時間/日、5 日/週、4 週間投与した雄 Wistar ラット (各 9-19 匹/群) において、600 ppm のスチレンばく露は聴力損失(8 kHz で 3 dB) 及びコルチ器官内の外有毛細胞消失を誘発した (Makitie, 2001)。ATSDR は NOAEL を 300 ppm とした (ATSDR 2010)。
- ・ 32 匹の雄 SD ラットにスチレン 0、90、320 ppm を 24 時間/日(週 1-2 時間の中断)、3 か月間吸入ばく露した試験で、320 ppm 群で中枢神経系の異常を示唆する海馬の変化及び感覚運動皮質中の GFAP (神経膠の線維状酸性タンパク glial fibrillary acidic proteins) の増加がみられた (Rosengren&Haglid 1989)。ATSDR は NOAEL を 90 ppm とした (ATSDR 2010)。
- ・ 6 時間/日、5 日/週、2 週間スチレン 0、15、60、250 及び 500 ppm を吸入ばく露した CRL CD-1 及び B6C3F1 マウス (雌雄各 20 匹/群) において、500 ppm 群で不活発及び不安定歩行が認められた。ATSDR は NOAEL を 50 ppm とした (ATSDR 2010)。
- ・ 6 時間/日、5 日/週、32 週間スチレン 0、200 及び 2,000 ppm を吸入ばく露した 24 匹の雄 Wistar ラット (雌雄各 8 匹/群) において、2,000 ppm 群で神経伝達速度の低下がみられた。ATSDR は NOAEL を 200 ppm とした (ATSDR 2010)。
- ・ スチレン 830-4,000ppm に少なくとも 60 分以上ばく露されたラット (系統・匹数不明) に視動性、内耳前庭性、又はその両方の刺激及び断続的な刺激による用量依存的な眼振の変化が認められた (ATSDR 2010)。

- ・ 6 時間/日、5 日間スチレン 0、1,000 ppm を吸入ばく露した Long-Evans ラット及びモルモット（匹数不明）において、ラットにばく露 2 または 4 週後、聴力損失及びコルチ器官内の外有毛細胞消失が観察されたが、モルモットには認められなかった（ATSDR 2010）。
- ・ 6 時間/日、5 日間スチレン 0、1,600 ppm を吸入ばく露した Long-Evans ラット（雄 7-8 匹/群）において、ばく露 5 または 8 週後、聴力損失が認められた（ATSDR 2010）。

経口投与

- ・ 500 mg/kg/day のスチレンを 5 日/週、8 週間強制経口投与した Long-Evans ラット（雄 8 匹/群）において、空間認識の逆転学習に障害が認められ、一部のラットではばく露 1 年後まで持続した（Bushnell, 1994）。
- ・ 100 又は 200 mg/kg/day のスチレンを 14 日間投与した雄ラット（系統・匹数不明）において、学習障害を示す回避反応の平均百分率の有意な増加が見られた。200 mg/kg/day を投与したラットにおいて視床下部、海馬及び中脳におけるセロトニン濃度の有意な増加がみられたが、ドーパミン及びノルアドレナリンの濃度の変化はなかった（Husain, 1985）。
- ・ 200 又は 400 mg/kg/day のスチレンを 1 日又は 90 日間投与したラット（雄 6 匹/群）において、標識スピロペリドールの結合で測定した、ドーパミン受容体結合の有意な増加が見られた（ATSDR 2010）。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・ Carpenter らはスチレンの感覚器への影響と麻酔作用について、他の炭化水素のそれと比較している。800 ppm のスチレンの 4 時間以上のばく露による麻酔作用は同じ濃度のトルエンよりも高かった。生理学的ならびに心身的な訴えに関しては 50-100ppm のスチレン吸入や、平均 92ppm の作業場でのばく露で訴えが顕著に増加したと報告されているが、10 または 35ppm のばく露労働者ではこのような訴えの増加は認められなかった（産衛 1999）。
- ・ Stewart らは 9 人のボランティアを 50、100、216、376ppm のスチレンに最大 7 時間ばく露させた。50ppm で 1 時間ばく露を受けたボランティアには、全く自覚症状や客観的な臨床所見はなかった。しかし 100ppm ばく露では、半数の人数が軽い一時的な自覚症状を示し、376ppm では殆どのヒトが不快な自覚症状と、明らかな神経衰弱の兆候を示した（産衛 1999）。
- ・ IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health)として、700 ppm が勧告されている（NIOSH 2011）。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 高濃度スチレンによるヒト眼への刺激性が報告されている。800ppm のスチレンに 4 時間ばく露された二人に眼の刺激が報告された。376ppm で 1 時間ばく露された 5 人中 2 人の

ボランティアに眼の刺激があったと報告された。7-20 年間 5-200ppm のスチレンにばく露された労働者 345 人 (98%男性) の眼球毒性について検討した。視神経炎、中心網膜静脈閉塞、眼球後神経炎は認めなかった。50ppm 以上ばく露された 345 人中 22%で結膜刺激の苦情があった(ATSDR 2010)。

- ・スチレン 376 ppm を 1 時間ばく露したヒトに吐き気が観察された。上部呼吸器から消化管でのスチレンエアロゾル液滴が微絨毛から吸収され、消化管を刺激する可能性があるにもかかわらず、吐き気は中枢神経系に対する 2 次的影響と考えられた (ATSDR 2010)。

ウ 感作性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- ・労働現場のスチレン濃度が 50 ppm 以上になると人体に刺激性の影響が現れる。眼の刺激は濃度 100 ppm から起こる。主に過去にスチレンばく露を受けていない労働者が強く粘膜刺激を訴えるので、ばく露には慣れが一つの役割を果たしていると思われる。粘膜刺激の程度とばく露濃度レベルの間に関係はみられなかったという報告もある (産衛 2007)。
- ・スチレンばく露で、代謝における肝の重大な役割から潜在的な肝障害があることが示唆されている。すなわち近年の研究では、50 ppm 以下のスチレンばく露は、肝臓のトランスアミナーゼ濃度の緩やかな上昇と関連し、また、抱合型ビリルビンの肝臓でのクリアランス低下と関連する。この変化は穏やかな「胆汁鬱滞」にも関連していると思われる。これらの知見は低濃度スチレンばく露による、サブクリニカルな損傷との関係を示している (産衛 2007)。

オ 生殖毒性

- ・スチレン/ビスコースレーヨン工業などの化学工場で働く女性労働者 9,000 人の自然流産の割合は 15.57%で、国全体の 7.98%の約 2 倍であったという報告がある(産衛 2014)。
- ・スチレンの気中濃度 82 ppm の強化プラスチック工場で働く女性が出産した児の体重は、対照女性と比較すると 4%低かった (95%信頼区間: -7.7% ~ +0.6%)と報告されている(産衛 2014)。
- ・カナダにおける 56,012 人の妊娠の経験のある婦人の調査において、受胎時期にプラスチック工場で週 30 時間以上作業していた女性労働者 193 人のうち、ポリスチレン関連作業 76 名のみ、自然流産発生比 (観測値 / 期待値比 1.58 ; 90%信頼区間: 1.02-2.35) が上昇したと報告している。なお、この報告ではポリオレフィンやポリビニル関連では有意差はみられなかった。しかしながら、ポリスチレンのみの取り扱い作業者は 26 名のみであり、他の 50 名は混合ばく露であった(産衛 2014)。
- ・スチレンのラミネート作業に従事していた 67 人の女性従業員において、出生児数の減少がみられた (有意差なし) が、自然流産に関しては特に差はなかったと報告している(産

衛 2014)。

- また職業上スチレンばく露の経験があるスウェーデン人妊婦 1,397 人、ノルウェー人妊婦 282 人の疫学研究では、先天異常、子宮内胎児死亡、または未熟児の増加は認められなかったと報告されている (産衛 2014)。
- 高濃度のスチレン(8h-TWA で 130 ppm)にばく露した女性塗装工の血漿プロラクチン (PRL)濃度は対照者の 2 倍になっており、血漿 PRL 濃度と尿中スチレン代謝物濃度に相関が認められた($r = 0.577$, $p < 0.001$)と報告している(産衛 2014)。
- 16 人の女性スチレンばく露者(8h-TWA で 50 ppm)と、16 人の対照者の血漿 PRL 濃度には殆ど差が認められなかったが、ばく露者の脳下垂体 PRL 分泌細胞は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン刺激が与えられた場合は、対照者より過敏に反応し、PRL 放出量の急激な増加が見られたとの報告がある。この 16 人のばく露者には続発性無月経や月経周期の乱れなどが見られていることから、著者らは血漿 PRL 濃度の増加といった神経内分泌系の変化は、生殖毒性を引き起こす原因のひとつになりうると述べている (産衛 2014)。
- 上記の報告以外にもいくつかスチレンばく露と生殖及び胎児発達との関連について調査した報告があるが、職場のスチレン濃度が測定されていないものが多く、また、スチレン以外の化学物質の使用についての記述や、交絡要因についての説明が不十分だったりするため、スチレンばく露による生殖毒性及び発達毒性について結論するのは難しい (産衛 2014)。
- スチレンをばく露した男性の精子過少症や、精子異常の増加が 2 件報告されているが、このような現象は実験的に高濃度スチレンをばく露した齧歯類では認められなかった (産衛 1999)。

カ 遺伝毒性

- ボート製造業の 23 人の労働者(ばく露年数不明)と 51 人の対照において、リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換が検討された。スチレン 20–331 ppm (85–1410 mg/m³) の高ばく露群と 0.5–2.9 ppm (2.1–12.4 mg/m³)の低ばく露群ともに染色体異常及び姉妹染色分体交換が誘導されたが、低ばく露群ではその反応は弱かった(IARC 2002)。
- グラスファイバー強化プラスチック設備でスチレン 0.5–26 ppm (2.1–111 mg/m³)にばく露された 52 人の労働者(平均ばく露期間 2.9 年)において、24 人の対照と比較して、リンパ球の姉妹染色分体交換及び小核の増加はみられなかった(IARC 2002)。
- 強化プラスチック製造で、ばく露範囲 68-101 mg/m³ のスチレンにばく露されたラミネーション労働者のリンパ球において、DNA 一本鎖切断が誘導された(IARC 2002)。
- 二つの異なったプラントにおけるスチレンにばく露されたラミネーション労働者において、リンパ球の *HPRT* 座の突然変異が検討され、対照に比較し高頻度の突然変異がみられたが、有意な増加は一つのプラントのみであった(IARC 2002)。
- 呼吸域で TWA 37 ppm(158 mg/m³)のスチレンに 1 日 8 時間ばく露された 47 人の労働者において、赤血球におけるグリコホリン A(GPA)の変異頻度が検討され、GPA アリル重複あるいはアリルロスでの変異頻度に有意な増加はみられなかったが、85 mg/m³ のスチ

レンにばく露された 28 人の労働者では有意な増加であった(IARC 2002)。

キ 発がん性

- ・スチレン-ブタジエンゴム製造労働者、スチレン-ブタジエン製造労働者、スチレンとポリスチレン製造労働者で白血病とリンパ腫の発生率の増加が報告された。これらの疫学研究では、19 例の白血病と 8 例のリンパ腫の症例が報告された。ただし、これらの労働者はベンゼン、ブタジエン、エチルベンゼンや他の化学物質にもばく露されていた可能性があることが指摘されている (IARC 1994)。
- ・1931 年から 1976 年までドイツにあるスチレン及びポリスチレン工場で働いた 1960 人の作業者を対象とした Frentzel-Beyme らによる研究ではがんによる死亡率の有意な増加は見られなかった。コホートは累積 20,138 人年であった。追跡調査が可能であったのはドイツ人作業者では 93%だったが、ドイツ人以外の作業者では 29%のみで、74 の死亡例 (96.5 例期待) のみが解析に有効だった。リンパ系腫瘍による死亡例は 1 例あった。膵臓癌による死亡例は 2 例(0.5 例期待)あった。1975 年から 1976 年まで、工場のスチレン濃度は一般的に 1 ppm (4.3 mg/m³)以下であったが、時折高い濃度を記録した。IARC ではばく露時間及び期間による死因別リスクを評価するには情報が乏しいと指摘した (IARC 2002)。
- ・Ott らはスチレン関連製品を開発及び生産するアメリカの四つの工場の作業者をコホート調査した (Ott et al. 1980)。スチレンばく露は工程や期間によって様々であった。1942 年にバッチ重合のための容器充填中のスチレン濃度は 5-88 ppm (21-375 mg/m³)であった；続く重合及び押出ユニットでの濃度は 10 ppm (43 mg/m³)以下であり、1996 から 1976 年の間には殆どが 1 ppm 以下だった。各工場のコホートは 1937 年から 1970 年の間にばく露され、1940 年から 1975 年まで続いた。他のばく露の可能性のある物質としてベンゼン、アクリロニトリル、1,3-ブタジエン、エチルベンゼン、染料及び色素がある。アメリカの年齢及び人種別死亡率は予想死亡者数から算出された。最低一年勤務の計 2904 人の作業者を対象とした。Bond らがこの研究を更新し、更に 11 年の追跡データを追加した。この更新を基に、全原因の標準化死亡比 (SMR)は 0.76 (95% 信頼区間 (CI), 0.70-0.82; 687 死亡例)、全腫瘍の SMR は 0.81 (95% CI, 0.69-0.95; 162 死亡例)、リンパ系及び造血系の悪性腫瘍の SMR は 1.4 (95% CI, 0.95-2.1; 28 死亡例)であった。過剰なリンパ系及び造血系の悪性腫瘍は 5 年以内の作業者に限られており、15 年後の追跡調査で有意に増加した (SMR, 1.6; 95% CI, 1.0-2.4) (IARC 2002)。
- ・Hodgson らは 1945 年から 1974 年まで 1 年以上スチレン工場で働いた 622 名の男性を 1978 年まで追跡調査し報告した。ばく露測定結果は示されていないが、他の化学物質が作業場で多く見られた。予想死亡者数は全国の率を基準に計算した。622 人中 34 人の死亡例(43.1 例期待)が認められた。リンパ腫による死亡例が有意に増加した (SMR, 5.4; 95% CI, 1.1-16; 3 死亡例)。4 例のリンパ系及び造血系の腫瘍が報告された(1.6 例期待)(SIR, 2.5; 95% CI, 0.67-6.4)。3 例の喉頭癌が認められた (0.5 例期待; SIR, 6.0; 95% CI, 1.2-18)

(IARC 2002)。

- Okun らは 1959 年から 1978 年までアメリカの二箇所の強化プラスチック造船施設で 1 年以上働いた 5021 名の作業者を調査した。衛生検査により 2060 名が高ばく露群に分類された。二箇所の平均濃度は 42.5 及び 71.7 ppm (181 及び 305 mg/m³)だった。高ばく露群で 47 名の死亡者 (41.5 例期待) がいたが、高ばく露群及び全コホートにおいて、リンパ系及び造血系の腫瘍は認められなかった(各々約 1 例及び 4.2 例期待) (IARC 2002)。
- Wong らは 1948 年から 1977 年までアメリカの 30 箇所の強化プラスチック工場で半年以上働いた 15,826 名の男女コホートについて報告した。作業者は 1989 年まで追跡調査し、累積 307,932 人年であった。1,628 名(10.3%)が死亡し、97.4%が死亡証明書を得た。全体の SMR は 1.08 (95% CI, 1.03-1.13)、全腫瘍の SMR は 1.16 (95% CI, 1.05-1.27)であった。食道 1.9 (95% CI, 1.1-3.2; 14 死亡例)、気管・気管支・肺 1.4 (95% CI, 1.2-1.6; 162 死亡例)、子宮頸部 2.8 (95% CI, 1.4-5.2; 10 死亡例)及びその他雌生殖器 2.0 (95% CI, 1.1-3.5; 13 死亡例)の腫瘍による死亡率が増加した。全コホートのみならず、いずれのサブコホートにおいてもリンパ系及び造血系の腫瘍による死亡例は増加しなかった (全コホート: SMR, 0.82; 95% CI, 0.56-1.2; 31 死亡例)。蓄積ばく露及びばく露期間はリンパ系及び造血系の腫瘍のリスクと有意な相関を示さなかった。分析した他のいずれの腫瘍においても用量反応関係はみられなかった。IARC では回帰モデルにおいてスチレンばく露の二つ相関インデックスを含めたことが人為的に両係数を減らした可能性を指摘した (IARC 2002)。
- Kogevinas らの研究は、Coggon らの研究の長期追跡と、Kolstad ら及び Härkönen ら研究データの一部を含んでいる。この研究はデンマーク、フィンランド、イタリア、ノルウェー、スウェーデン及び英国にある 660 箇所の強化プラスチック工場に勤め、8 個のサブコホートに属する 40,688 人の作業者を対象にした。スチレンへのばく露は作業、生産記録、環境測定及びイタリアでは生物学的モニタリングで再構成した。ばく露データベースは約 16,400 個の個人ばく露濃度及び 18,695 個の尿内スチレン代謝物の測定結果をもとに構成された。スチレンばく露濃度は研究期間中大幅に減少した。6 カ国の代表としてのデンマークからのデータから 1960 年代初期は約 200ppm (852 mg/m³)、1960 年代後期は約 100ppm (430 mg/m³)、1980 年代後期は約 20ppm (85 mg/m³)にばく露されたことが分かった。40,668 名の作業者はリスク期間中累計 539,479 人に上り、平均 13 年間追跡した。追跡不能や移住した人は全体コホートの 3%で、単一のコホートで 8%を超えなかった；コホートの 60%が 2 年以下、9%が 10 以上ばく露した。WHO 死亡データバンクを使い、国の参考死亡率を性別、年齢別(5 年グループ)及び暦年別に計算した。スチレンばく露作業員の中で全死因による死亡率 (SMR, 0.96; 95% CI, 0.92-1.00; 2196 死亡例)及びがんによる死亡率 (SMR, 0.91; 95% CI, 0.83-0.99; 536 死亡例) は有意な増加はなかった。悪性腫瘍の SMR はラミネーターで 0.91 (95% CI, 0.78-1.06; 167 死亡例)、非ばく露作業員で 0.73 (95% CI, 0.59-0.88; 106 死亡例)であった。リンパ球系及び造血系の腫瘍による死亡率は増加しなかった (SMR, 0.98; 95% CI, 0.72-1.3; 49 死亡例)。ばく露期間が二年以上又は初めてのばく露から 20 年以上経過した場合、全てのリンパ球系及び造血系の

腫瘍の SMR は 1.7 (95% CI, 0.70-3.6; 7 死亡例) だった。作業の種類によるリスク増加は意味のあるパターンを示さなかった。国別解析では、英国及びデンマークのそれぞれ一つのコホートにおいて、リンパ球系及び造血系の腫瘍の死亡率が中程度に増加した。他の腫瘍における SMR に有意な増加はなかった；高ばく露区分 (≥ 500 ppm 年)で膵臓がんのほぼ有意な増加がみられた(SMR, 2.6; 95% CI, 0.90-7.3; 10 死亡例)。IARC では非ばく露群の SMR が全体的に非常に低く、それはおそらく確定死亡率の問題を反映しているためと指摘している。これがこの研究の SMR をネガティブに偏らせる。外部参照を使った SMR 解析の結果とは反対に、内部参照の結果はスチレンばく露と関連した一部リスクの統計学的有意な増加を示した。リンパ球系及び造血系の腫瘍のリスク増加は平均ばく露のポアソン回帰モデルで ($p = 0.019$)でみられ、 > 200 ppm の高ばく露カテゴリの相対リスクが 3.6 (95% CI, 1.0-13; $n = 8$)になった。最初のばく露以来の期間における統計学的有意な傾向($p = 0.019$)もみられ、相対リスクは 20 年後にピークの 4.0 (95% CI, 1.3-12; $n = 9$)に達した。蓄積ばく露の増加に対するリスク増加傾向はみられなかった (IARC 2002)。

・Kolstad らの研究において、552 箇所の強化プラスチック生産と関連する会社で働く 64,529 名(男性 53,731 名、女性 10,798 名)を 1970 年から 1989 年までデンマーク国立癌登録及び国内死亡率データベースを通じて追跡調査した。IARC は Kolstad らの二つ目の論文で殆どが強化プラスチックの生産と関わってなかったとの理由で女性を解析から排除したことを指摘した。研究が終わるまで総 584,556 人年が蓄積した。128 の事業所で計算した平均年間スチレンばく露レベルは産業界で測定したばく露量を反映し、1964 年から 1970 年の間の 180 ppm (767 mg/m³)から 1976 年から 1988 年の間の 43 ppm (183 mg/m³)までの範囲だった。勤務期間は 1964 年から 1989 年までに始まった年金基金の支払いから計算した。しかし、671 作業者の検証研究において、著者らは約 40%の作業者に対する勤務期間の過小評価及び約 13%に対する過大評価を招くエラーを見つけた。統計的に安定した結果を出すのに女性の人数が少なすぎた。男性において、コホートの中で総計 4281 人が死亡し、1915 人に癌が認められた (SIR, 1.02: 95% CI, 0.97-1.07)。強化プラスチックを生産する会社に限ってはリンパ系及び造血系の腫瘍 (SIR, 1.2: 95% CI, 0.98-1.4; 112 例)又は白血病 (SIR, 1.2: 95% CI, 0.88-1.7; 42 例)のリスクが僅かに増加した。白血病リスクの統計学的に有意な増加が勤めから 10 年後認められたが (SIR, 1.6: 95% CI, 1.1-2.2; 32 例)、リスクは 1 年未満勤めた作業者に限定された (SIR, 2.3: 95% CI, 1.4-3.6; 20 例)。白血病発生の有意な増加は 1964 年から 1970 年まで勤めたヒトで見られた(この時期はスチレン濃度が高かった) (SIR, 1.5: 95% CI, 1.0-2.2; 30 例)。IARC からは著者らが指摘した勤務期間の誤判断はヨーロッパを対象にした研究におけるデンマークの分にも同じく適用できる可能性があると指摘した (IARC 2002)。

・Kolstad らはデンマークの強化プラスチック工場の男性作業者の、リンパ系及び造血系の腫瘍は含まない、固形がんについて報告した。コホート研究は基本的に前述の研究と同じだった。強化プラスチック製造会社の 36,310 名及び強化プラスチックは生産しないが、類似産業の 14,293 名の男性作業者を調べた(以前の研究より 127 名増えた)。全体で 1134 例の固形がんが 1970-89 年の間、強化プラスチック製造会社の範囲内で認められた (SIR,

0.99: 95% CI, 0.93-1.1); 47 例の直腸がん (SIR, 0.78: 95% CI, 0.58-1.0)、すい臓がん 41 例 (SIR, 1.2: 95% CI, 0.86-1.6)、46 例の脳神経系腫瘍 (SIR, 0.97: 95% CI, 0.71-1.3)。非ばく露群に比べ、スチレンばく露の可能性が高く勤務期間が 1 年以上の作業者のすい臓がんの発生の相対リスクは、2.2 (95% CI, 1.1-4.5; 17 例)であった (IARC 2002)。

・アラバマ大学研究者による研究はアメリカとカナダにある 8 箇所のスチレン-ブタジエンゴム製造工場で 1 年以上勤めた 15,649 名の男性労働者の死亡実績を調べた。対象の 97% の作業暦は使用可能だった。1943-91 年の間、コホートは総 386,172 人年だった。死者 97%の死因に関する情報は利用できた。観察された総計 3,976 の死亡例が、オンタリオ州の一般集団の死亡率を基に予想される 4,553 の死亡例と比較された (SMR, 0.87: 95% CI, 0.85-0.90)。がんによる死亡率は 950 例 (SMR, 0.93: 95% CI, 0.87-0.99)で、予想よりやや低かった。リンパ系の腫瘍による死亡は 101 例を数え、やや予想より多かった (SMR, 1.1: 95% CI, 0.88-1.3)。全体コホートにおいて白血病による 48 例の死亡例が認められた (SMR, 1.3: 95% CI, 0.97-1.7)。重合 (SMR, 2.5: 95% CI, 1.4-4.1; 15 死亡例)、維持作業 (SMR, 2.7: 95% CI, 1.4-4.5; 13 死亡例)及び実験 (SMR, 4.3: 95% CI, 2.1-7.9; 10 死亡例)に従事する作業員において白血病による死亡率の有意な増加が見られ、そこには 1,3 ブタジエンやスチレンモノマーの比較的高いばく露の可能性があった。10 年以上勤務した又は勤めてから 20 年以上経つ時間給制の作業員において、白血病による死亡率の有意な増加が見られた (SMR, 2.2: 95% CI, 1.5-3.2; 28 死亡例) (IARC 2002)。

・Delzell ら及び Sielken & Faldez-Flores がアメリカとカナダのコホートにおける白血病による死亡率に関するアラバマ大学の研究結果を再分析した。この研究は、以前の Macaluso らによる研究報告と比較し、1,3 ブタジエンとスチレンのばく露評価が修正され、また、ジメチルジチオカルバミン酸のためのばく露推定値が開発された。IARC は以前の報告と異なって、白血病例の仕事や部署を知った上でばく露評価は行っていることを指摘した。二つの施設からの作業員のばく露記録の質は不十分なので元の研究から外し、1943-91 年の間 (234,416 人年)、6 か所の工場の 13,130 名の男性、白血病による 59 の死亡例が残った(48 例の病歴は得られ、1 例は特定されてない急性白血病だった。)。対象の 99%以上の生死が判明しており、死亡者の 98%の死因が明らかだった。コホート間の比較 (ポアソン回帰)において、コホート (SMR) と異なり、全ての白血病死死亡例(白血病が潜在しても死因に寄与しても)が使われた; 病歴より 49 の白血病による死亡例が確定した。約 79%のコホート対象が 1,3 ブタジエンにばく露され、累積ばく露量の中央値は 71 ppm-年 (301 mg/m³-年)、85%がスチレンにばく露され、累積ばく露量の中央値は 17 ppm-年 (71 mg/m³-年)、また、62%がジメチルジチオカルバミン酸にばく露され、累積ばく露量の中央値は 373.9 mg-年/cm だった。個人ばく露のポアソン回帰解析はグループ化したスチレン累積ばく露量(相対リスクは 1.0、1.2、2.3 及び 3.2、ばく露は 0、>0—<20.6、20.6—<60.4 及び ≥60.4 ppm-年)と白血病の間、1,3 ブタジエンと白血病の間に正の単調増加の関連が示された。両ばく露において、統計的に有意な相対リスクはもっとも高い累積ばく露カテゴリーで得られた(スチレン; 相対リスク, 3.2: 95% CI, 1.2-8.8; 18 死亡例, 1,3 ブタジエン; 相対リスク, 3.8: 95% CI, 1.6-9.1; 17 死亡例)。ジメチルジチオカルバミン酸と白血

病のばく露反応関連は単調増加しなかったが、有意な相対リスクの増加が各々のばく露群でみられた。三つすべてのばく露を含むモデルにおいて、スチレンのばく露反応関係はネガティブになった。1,3 ブタジエンのばく露反応関係は弱いポジティブで、ジメチルジチオカルバミン酸のばく露反応関係は不規則のままだった。スチレンのポジティブばく露反応モデルは 1,3 ブタジエンを含むモデルで持続した。IARC はスチレンと 1,3 ブタジエンのばく露の間に強い関係性を指摘し、これがスチレン本来のリスクを評価する障害であると判断した。IARC はこの産業におけるスチレンのばく露レベルは強化プラスチック産業よりかなり低いことを指摘した。IARC は、ジメチルジチオカルバミン酸がげっ歯類の造血系に毒性作用があるにもかかわらず、潜在的な発がん物質であることを示唆する疫学及び毒性学的データがないため、解析の際にジメチルジチオカルバミン酸の影響を正当化するのが充分かは疑問であるとした。多少異なる対象集団、診断基準及び早期のばく露評価を基にした、この研究の以前の解析の結果は Delzel らの結果とは多少異なっていた。IARC はもっと最近の結果がもっと参考になると判断した(IARC 2002)。

発がんの定量的リスク評価

- ・ 調査した範囲内では報告は得られていない (US EPA/IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b)。
- ・ CD-1 マウス(雌雄各 50 匹/群、約 12 週齢)をスチレン 0、20、40、80 及び 160 ppm (85、170、341 及び 682 mg/m³)に 6 時間/日、5 日/週、98(雌)及び 104(雄) 週間吸入ばく露(全身)した試験で、雄マウスにおいて細気管支/肺胞腺腫の発生率が用量依存性はないものの有意に増加したが(対照、15/50 ; 20 ppm、21/50 ; 40 ppm、35/50 (p<0.05) ; 80 ppm、30/50 (p<0.05) ; 160 ppm 33/50 (p<0.05))、細気管支/肺胞腺がんの発生率は増加しなかった(0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 4/50、5/50、3/50、6/50 及び 7/50)。98 週間、0、20、40 及び 160 ppm (80 ppm を除く) にばく露した雌マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加した(対照、6/50 ; 20 ppm、16/50 (p<0.05) ; 40 ppm、16/50 (p<0.05) ; 80 ppm、11/50 ; 160 ppm 24/50 (p<0.05))。雌マウスの細気管支/肺胞上皮がん発生率は 0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 0/50、0/50、2/50、0/50 及び 7/50 (p<0.05)であった(IARC 2002)。この用量—雌マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率との関連と米国環境保護庁の発がんリスクアセスメント法(EPA 2005)を用いて、BMCL₁₀ (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) 及び BMC₁₀ (Benchmark concentration associated with 10% risk over background) を US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.5) (EPA BMDS)で LogLogistic model を適応して計算した。LogLogistic model に適合した BMCL₁₀ 値及び BMC₁₀ 値は、それぞれ 20.6 ppm と 36.7 ppm になった。

発がん性分類

IARC : 2B - ヒトに対する発がん性が疑われる (IARC 2002)

● スチレン 7,8-オキシドに関する考察

- ・ スチレン 7,8-オキシドはスチレンからの主な代謝産物で、ヒトにおいては「発がん性の不十分な証拠」、実験動物においては「発がん性の十分な証拠」があると評価されている。スチレン 7,8-オキシドは、ヒト、ラット及びマウスの DNA と共有結合を形成する；微生物及び齧歯類細胞を用いた *in vitro* 試験で遺伝子突然変異を誘導する；ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験で染色体異常、小核及び姉妹染色分体交換を起こす；マウス細胞を用いた *in vivo* 試験で染色体異常及び姉妹染色分体交換を起こす。これらのサポートエビデンスを考慮し、IARC はスチレン 7,8-オキシドを 2A—ヒトに対しておそらく発がん性がある—to 分類している(IARC 1994)。
- ・ *In vivo* 並びに *in vitro* 実験、及びヒトの研究結果は、スチレンからスチレン 7,8-オキシドへの代謝能を持つ個体において、スチレンばく露が低レベルの DNA 付加体及び DNA 損傷を誘発し得る可能性を示す。しかし、スチレンばく露したマウス及びラットともに DNA 付加体を形成するにも関わらず、マウスでのみ肺腫瘍が認められる。肺以外の臓器でも DNA 付加体形成はみられ、循環スチレン 7,8-オキシドも重要な役割を果たしている可能性もあるが、ラットの血中濃度はマウスより二桁も高い。(IARC 2002)
- ・ 細胞毒性及び細胞増殖を惹起するスチレン 7,8-オキシドが肺で生成された結果、マウスの肺腫瘍が誘発された可能性もあるが、循環スチレン 7,8-オキシド及び DNA 付加体の役割も無視できない。代謝を考慮すると、マウスのクララ細胞におけるスチレンからスチレン 7,8-オキシドへの代謝に関連して提唱された機序は、ヒトの肺で生物学的に意味を示すほど有効でないと思われる。しかし、労働者における血中スチレン 7,8-オキシド、DNA 付加体及び染色体損傷に基づく、他の臓器においてこの機序及び他の機序も除外できない。(IARC 2002)

産衛学会：2B - 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質（証拠が比較的十分でない）(産衛 1999)

EU CLP：設定なし (EU CLP)

NTP 12th：ヒト発がん性物質であることが合理的に予想される (NTP 2011)

ACGIH：A4 - ヒトに対し発がん性物質として分類できない物質 (ACGIH 2013)

DFG：5 - 発がん性及び遺伝毒性はあるが、その発がん作用は低いと考えられる物質 (MAK 2012)

ク 神経毒性

- ・ ボランティアによる研究で、マウスチューブを通して 350ppm で 30 分間、150 又は 380ppm で 1 時間、50 又は 200ppm で 1.5 時間のスチレン吸入により、単純反応時間が延長し、協同運動機能は低下した。300ppm で 1 時間のスチレン吸入ではボランティア全員(5 人)の眼球追跡機能は低下したが、平衡機能や協同運動機能の低下は起こらなかった(産衛 1999)。

- ・ スチレンによる神経影響は、スチレンが親油性であることからその影響が持続する傾向にある。後天的色覚障害は低濃度ばく露では一時的で、スチレンばく露による障害が起きた後、2 ヶ月から 2 年間、ばく露を中止すれば改善される。しかし濃度が 50 ppm を超えた場合は影響が持続する。スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は、中枢神経系における神経路の機能低下を反映している。球後視神経炎は希なケースに限定される。濃度影響関係としては、20-100 ppm のスチレンばく露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる。そして 20 ppm 程度の低いばく露でも色覚や反応時間の遅れが生じる可能性は指摘されるが、20 ppm 以下の低濃度での閾値はいまだ十分なデータがない (産衛 2007)。
- ・ Viaene らは、ミクロソームエポキシ加水分解酵素 (mEH) 活性に関係する労働者の不定愁訴の持続について調査した。自覚的症状は可逆的であるが、いくつかの症状や視覚運動機能や知覚スピードの機能障害は持続する。mEH フェノタイプの活性はスチレンの神経系への影響を調節する役目を果たすと思われる。その結果、スチレン平均気中濃度 155 mg/m³ (40 ppm) に 10 年未満ばく露すると、結果として神経系の影響が持続することが示唆された(産衛 2007)。
- ・ Arata らは日本国内の FRP (バスタブ製造) 工場労働者を対象に過去のばく露と神経系への影響について調査を行った。その結果、神経行動バッテリーでは、Vocabulary test score, Digit symbol, Digit span において CEI > 5.0 年 (単位は 20 ppm) の高ばく露群とコントロール群との間に有意な差が見られ、作業中のスチレン濃度をより低くする必要があることを示した (産衛 2007)。
- ・ 心理的パフォーマンスに対する低濃度スチレンばく露の影響を、FRP ボート製造工場の 12 人の男性ラミネート労働者(平均勤務年数 4±3 年、平均年齢 40±9 歳)と同じ地区の製鋼所の男性労働者 11 人(対照群)において、絵画完成、符号検査及びモーズレイ人格検査により検討した。スチレンの職場気中濃度は、検査の 3 ヶ月前で平均 26±24 ppm (範囲 1-77 ppm)、検査の 2 ヶ月後で平均 14±11 ppm (範囲 6-46 ppm)であった。検査当日のばく露は、労働後の尿中代謝物濃度から推定し、221±74ppm (範囲 0-61 ppm) であった。その結果、対照群に比べばく露群で絵画完成検査のスコアが有意に低下した(Yokoyama, 1992)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 20 ppm (85 mg/m³)、TLV-STEL : 40 ppm (170 mg/m³)
(1997 : 設定年) (ACGIH 2013)

勧告根拠 :

ヒトを対象とした管理された吸入試験及び労働環境におけるスチレンばく露による中枢および末梢神経系への影響に関する研究結果をもとに、刺激の可能性を最小限にするために、TLV-TWA として 20 ppm を、TLV-STEL として 40ppm を推奨する。スチレンばく露と関連する利用できる動物及びヒトの発がん性データを根拠に、「A4、ヒト発がん物質と分類できない物質」とした (ACGIH 2013)。ACGIH では 2001 年に、

Biological Exposure Index (BEI) はマンデル酸 + フェニルグリオキシル酸の合計で
400 mg/g クレアチニンを推奨している (ACGIH 2013)。

日本産業衛生学会： 20 ppm (85 mg/m³) (1999：提案年) (産衛 1999) 皮、生殖毒性物質
第 2 群(2014:提案年)

勧告根拠：

職場のスチレンばく露で障害が起きるという研究結果をまとめると、1) 50 ppm また
それ以上のばく露では、末梢神経伝達速度の遅れがおり得る。2) 25-50ppm 以上の
ばく露では神経行動テストバッテリーのうち、数符号テストや反応時間の遅れが現
れる。3) 50 ppm 以下の比較的低濃度のばく露でも後天性の色覚傷害がおりうる。色
覚傷害を引き起こす閾値は 4 ppm という報告もあるが、これは数学モデルによるもの
なので、実測データからは 30-50 ppm 程度と推定するのが妥当であろう。色覚障害は
1-2 ヶ月間のばく露の減少があれば改善されるという意味で、固定的ではないが障害は
持続する。視覚や末梢神経及び中枢神経系の機能障害が、平均的なばく露濃度または
最大ピーク濃度のどちらと密接に関連しているのかは、現在までのところ必ずしも明
らかでない。以上のデータに基づいて、ばく露による神経機能障害を引き起こす可能
性がないであろう濃度として 20 ppm を提案する (産衛 1999)。

動物実験においては、Kishi らが放射性同位元素を用いて、スチレンが胎盤をと
して胎児に移行することを明らかにしている。そのほか、Kankaanpää らによる胎生
6 ~ 16 日の母マウスへの 250 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復ばく露で、吸収胎児
や奇形、胎児死亡が認められたという報告や、Kishi らによる胎生 7 ~ 21 日の母ラ
ットへの 50 および 300 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復ばく露で、高濃度ばく露に
よる出生時体重の減少が認められたほか、児への神経行動影響として、開眼、歯牙萌
出、聴覚、驚愕反射、立ち直り反射など成長の遅れや、神経機能と平衡機能の発達の
遅れが認められ、これらの行動毒性と 5-hydroxytryptamine (5-HT) などの神経伝達
物質の脳内濃度差が符合していたという報告がある。ヒトでは、不妊や妊娠出産異常
のリスク増加とスチレンばく露について、ばく露濃度に対応したデータは得られてお
らず、またこれらの生殖への影響は交絡要因が非常に多く、ヒトでの影響は証拠が十
分とはいえないが、動物実験においてはその影響が明らかであることから、スチレン
は生殖毒性を有すると考えられ、その分類を第 2 群とする(産衛 2014)。

DFG MAK：20 ppm (86 mg/m³) (1987：設定年) (MAK 2012)

勧告根拠：

職場で 40 年間 20 ppm 濃度のスチレンにばく露した結果、癌になるリスクは内因性
エチレンオキシドによるリスクの約 1/10000 と少ない。したがって、スチレンが遺伝
毒性メカニズムによって作用しているのにもかかわらず、実際には非常に少ないとさ
れる。これより、スチレンはセクション III、MAK と BAT 値リストのカテゴリー 5 に
分類されている。以前の MAK 値 20 ppm は保持されている (MAK 2012)。

NIOSH REL : TWA 50 ppm (215_{mg}/m³)、 STEL 100 ppm (425 mg/m³) (NIOSH 2011)

OSHA PEL : TWA 100 ppm、 STEL /C 200 ppm、 Acceptable maximum peak 600 ppm (5 minutes in any 3 hours) (OSHA)

UK : TWA 100 ppm (430 mg/m³)、 STEL 250 ppm (1080 mg/m³) (UK/HSE 2011)

引用文献

- (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2013 TLVs and BELs with 7 'th Edition Documentation CD-ROM
- (ATSDR 2010) U. S. Department of Health and Humans Services (US DHHS) : Public Health Service : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Styrene (2010)
- (Bushnell, 1994) Bushnell PJ. 1994. Styrene impairs serial spatial reversal learning in rats. J Am Coll Toxicol 13(4):279-300.
- (CalEPA 2009a) Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” California EPA http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf
- (CalEPA 2009b) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
- (Cruzan 1997) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, et al. 1997. Subchronic inhalation studies of styrene in CD rats and CD-1 mice. Fundam Appl Toxicol 35(2):152-165.
- (Cruzan, 2005a) Cruzan, G., Faber, W.D., Johnson, K.A., Roberts, L.S., Hellwig, J., Maurissen, J., Beck, M.J., Radovsky, A., Stump. D.G. 2005a. Developmental neurotoxicity Study of Styrene by Inhalation in Crl-CD Rats. Birth Defects Research B Dev Reprod Toxicol. 74:221–232
- (Cruzan, 2005b) Cruzan, G., Faber, W.D., Johnson, K.A., Roberts, L.S., Hellwig, J., Carney, E., Yarrington, J.T., Stump. D.G. 2005c. Two Generation Reproduction Study of Styrene by Inhalation in Crl-CD Rats. Birth Defects Research (Part B) 74:211–220

- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) :List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- (Husain, 1985) Husain R, Srivastava SP, Seth PK. 1985. Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. Arch Toxicol 57:53-55.
- (IARC 2002) International Agency for Research on Cancer (IARC) :IARC Monographs Vol. 82 Styrene (2002)
- (ICSC 2006) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS):ICSC カード (International Chemical Safety Cards)ICSC:0073 Styrene (2006)
- (IPCS 1983) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS): Environemntal Health Criteria, 26,styrene, WHO,Genove (1983)
- (Kankaanpää et al. 1980) Kankaanpää JT, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice and Chinese hamsters. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 47:127-9 (1980).
- (Katakura, 2001) Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, et al. 2001. Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. Environ Res 85(1):41-47.
- (Kishi et al. 1995) Kishi R, Chen BQ, Katakura Y, Ikeda T, Miyake H. Effect of prenatal exposure to styrene on the neurobehavioral development, activity, motor coordination, and learning behavior of rats. Neurotoxicol Teratol. 17:121-30 (1995)
- (MAK 2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会): The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Styrene [MAK Value Documentation, 2003], 2012
- (Makitie, 2001) Makitie A, Pirvola U, Pyykko I, et al. 2002. Functional and morphological effects of styrene on the auditory system of the rat. Arch Toxicol 76:40-47.
- (Morgan et al. 1995) Morgan, D.L., Mahler, J.F., Moorman, M.P., Wilson, R.E., Price. H.C.Jr., Richards, J.H. and O'connor,R.W. (1995) Comparison of styrene hepatotoxicity in B6C3F1 and Swiss mice. Fundam. Appl.Toxicol., 27, 217-222.
- (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) :NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Styrene, last reviewed April 4, 2011
- (NIOSH RTECS) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) :Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)(CD 版:最新版) RTECS® Search

- ・ (NITE 2007) (独)製品評価技術基盤機構(NITE):化学物質の初期リスク評価書 スチレン (2007)
- ・ (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム(CHRIP)
- ・ (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム):12th Report on Carcinogens (2011)
- ・ (OSHA) Occupational Safety and Health Administration (OSHA):Occupational Safety and Health Standards, Toxic and Hazardous Substances, Regulations (Standards - 29 CFR):1910.1000 TABLE Z-2 (https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9993)
- ・ (Ott et al. 1980) Ott, M.G., Kolesar, R.C., Scharnweger, H.C., Schneider, E.J. and Venable, J.R. (1980) A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. J. Occup. Med., 22, 445-460.
- ・ (Pouyatos, 2002) Pouyatos B, Campo P, Lataye R. 2002. Use of DPOAEs for assessing hearing loss caused by styrene in the rat. Hear Res 165(1-2):156-164.
- ・ (Rosengren&Haglid 1989) Rosengren, L.E. and Haglid, K.G. (1989) Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100. Br. J. Ind. Med., 46, 316-320.
- ・ (Salomaa et al. 1985) Salomaa S, Donner M, Norppa H. 1985. Inactivity of styrene in the mouse sperm morphology test. Toxicol Lett 24:151-155.
- ・ (Srivastava et al. 1989) Srivastava, S., Seth, P.K. Srivastava, S.P. (1989) Effect of styrene administration on rat testis. Arch. Toxicol., 63, 43-46 .
- ・ (Srivastava et al. 1992) Srivastava, S., Seth, P.K. and Srivastava, S.P. (1992) Effect of styrene on testicular enzymes of growing rat. Indian J. Exp. Biol., 30, 399-401.
- ・ (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive:EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- ・ (US EPA/IRIS) IRIS Cancer Unit Risk Values, US EPA <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>
- ・ (Vainio et al. 1979) VAINIO, H., JARVISALO, J., & TASKINEN, E. (1979) Adaptive changes caused by intermittent styrene inhalation on xenobiotic biotransformation. Toxicol. appl. Pharmacol., 497-14.
- ・ (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000) <http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>

- ・ (WHO/AQG-G 2005) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf
- ・ (Yokoyama et al. 1992) Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers.
Neurotoxicology 13:551-6 (1992).
- ・ (化工日 2014) 化学工業日報社：16514 の化学商品（2014）
- ・ (経産省 2014) 経済産業省：一般化学物質等の製造・輸入数量（H24 年度実績）
- ・ (産衛 1999) 日本産業衛生学会（JSOH）：許容濃度の暫定値(1999)の提案理由 スチレン
産業衛生学雑誌 41 巻 130 - 138 (1999)
- ・ (産衛 2007) 日本産業衛生学会（JSOH）：生物学的許容値の暫定値（2007 年度）の提案
理由スチレン 産業衛生学雑誌 49 巻 188 - 196 (2007)
- ・ (産衛 2014) 日本産業衛生学会（JSOH）：生殖毒性物質暫定物質（2014）の提案理由 ス
チレン 産業衛生学雑誌 56 巻 218 - 219 (2014)

764

765

766
767

有害性総合評価表

物質名：スチレン

有害性の種類	評 価 結 果			
ア 急性毒性	<u>致死性</u>			
		マウス	ラット	ウサギ
	吸入、LC ₅₀	21,000 mg/m ³ (2 時間) 9,500 mg/m ³ (4 時間) 4,940 ppm (4 時間)	11,800 mg/m ³ (4 時間) 2,770 ppm (4 時間)	データなし
	経口、LD ₅₀	316 mg/kg 体重	5,000 mg/kg 体重 2,650 mg/kg 体重	データなし
	経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	データなし
	腹腔内、LD ₅₀	660 mg/kg 体重	898 mg/kg 体重	データなし
	静脈内、LD ₅₀	90 mg/kg 体重	データなし	データなし
	<u>健康影響</u>			
	<u>吸入ばく露</u>			
	・1-4 日間 250 又は 500ppm のばく露によってマウスに肝細胞の著しい壊死及び変性を誘発された。壊死は小葉中心性凝固壊死で拡張した類洞にうっ血が認められた。壊死は 500ppm 単回又は 2 日間の 250ppm ばく露で認められるが、ばく露期間による増加はみられなかった。しかし、持続ばく露によって再生及び初期肝傷害の修復がみられた。 ・Carpenter らはスチレンの感覚器への影響と麻酔作用について、他の炭化水素のそれと比較している。800 ppm のスチレンの 4 時間以上のばく露による麻酔作用は同じ濃度のトルエンよりも高かった。生理学的ならびに心身的な訴えに関しては 50-100ppm のスチレン吸入や、平均 92ppm の作業所でのばく露で訴えが堅調に増加したと報告されているが、10 または 35ppm のばく露労働者ではこのような訴えの増加は認められなかった。 ・Stewart らは 9 人のボランティアを 50、100、216、376ppm のスチレンに最大 7 時間ばく露させた。50ppm で 1 時間ばく露を受けたボランティアには、全く自覚症状や客観的な臨床所見はなかった。しかし 100ppm ばく露では、半数の人数が軽い一時的な自覚症状を示し、376ppm では殆どのヒトが不快な自覚上場と、明らかな神経衰弱の兆候を示した。			
	<u>経口投与</u>			
	・ラット(系統・匹数不明)に 1,600mg/kg を単回経口投与すると、全例生存、8,000 mg/kg			

	を単回経口投与すると、全例死亡が認められた。死亡は主に食道及び胃における刺激だった。
イ 刺激性/ 腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ・投与総量 20,000 mg/kg を 4 週間以上ウサギの剃毛した腹部に適用すると皮膚の変性を伴う著しい刺激が認められた。 ・ラット (60 匹)、モルモット (94 匹)、ウサギ (12 匹) 及びサル (4 匹) にスチレン 0、1,300 ppm (0、5,460mg/m³) を 7-8 時間/日、5 日/週、6 か月以上吸入ばく露した試験において、モルモットでのみ病理的变化がみられた。1,300 ppm にばく露した約 10% のモルモットが数回のばく露後死亡し、死亡例の病理組織検査から、急性炎症反応を特徴とする肺の刺激を示した。死因は呼吸不全であった。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ・ウサギを用いた試験でスチレン原液の適用により、中等度の結膜刺激性及び一過性の角膜障害が観察された。 ・ラット、モルモット、ウサギ及びアカゲザルにスチレン 0、650、1,300 ppm (0、2,730、5,460mg/m³) を 7 時間/日、214～360 日間吸入ばく露した試験において、1,300 ppm 群でラット及びモルモットの眼及び鼻に軽い刺激がみられたが、650 ppm (2,730 mg/m³) 群の何れの動物種ではみられなかった。 ・高濃度スチレンによるヒト眼への刺激性は報告されている。800ppm のスチレンに 4 時間ばく露された二人に目の刺激が報告された。376ppm で 1 時間ばく露された 5 人中 2 人のボランティアに目の刺激があったと報告された。7-20 年間 5-200ppm のスチレンにばく露された労働者 345 人 (98%男性) の眼球毒性について検討した。視神経炎、中心網膜静脈閉塞、眼球後神経炎は認めなかった。50ppm 以上ばく露された 345 人中 22% で結膜刺激の苦情があった。
ウ 感作性	皮膚感作性：情報なし 呼吸器感作性：情報なし
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	LOAEL = 50 ppm 根拠： ヒトにおいて、スチレンばく露で、代謝における肝の重大な役割から潜在的な肝障害があることが示唆されている。すなわち近年の研究では、50 ppm 以下のスチレンばく露は、肝臓のトランスアミナーゼ濃度の緩やかな上昇と関連し、また、抱合型ビリルビンの肝臓でのクリアランス低下と関連する。この変化は穏やかな「胆汁鬱滞」にも関連していると思われる。これらの知見は低濃度スチレンばく露によって、サブクリニカルな損傷と関係していることを示している。(有害性評価書 P14 (産衛学会 2007))

	不確実性係数 UF = 10 根拠： LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 5 ppm 計算式： $50 \text{ ppm} \times 8/8 (\text{時間補正}) \times 5/5 (\text{日数補正}) \times 1/10 (\text{UF}) = 5 \text{ ppm}$ (参考) LOAEL = 50 ppm 根拠： CD-1 マウス (雌雄各 10 匹/群) にスチレン 0、50、100、150 及び 200 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、1 週目の雌 200ppm 群で 2 匹の死亡例が認められた。雄 200ppm 群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。13 週間の投与後、投与による臨床症状、臓器重量、血液学的及び臨床化学的变化はみられなかった。肝毒性は雄より雌で著しく、1 週間 200ppm をばく露した雌からは炎症、鉄貪食、組織球症を伴う肝細胞の消失及び壊死がみられた。死亡例において、小葉中心的な肝細胞壊死及び類洞な内うっ血が認められ、肝所見が死因と考えられた。13 週間の投与による肝所見は 200ppm 群雄 2 例及び殆どの雌、又 150ppm 群の一部の雌で認められた。肺の病変は 100、150 及び 200ppm 群で、鼻腔の病変は前投与群で認められたが、50 ppm 群で影響は少なかった。別に設けた途中解剖群(上記と同様のばく露、2、5、13 週目解剖、雄 10 匹/時点/群)において、全投与群の肺における 型肺胞上皮細胞の増殖亢進はなかったが、150 及び 200 ppm 群におけるクララ細胞の増殖亢進が 2 週及び 5 週にみられた。マウスにおける NOAEL は鼻腔への影響を指標とすると決められなく、そのほかの影響を指標として 50 ppm と判断した。 (有害性評価書 P7 (Cruzan 1997)) 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 0.25 ppm 計算式： $50 \text{ ppm} \times 6/8 (\text{時間補正}) \times 5/5 (\text{日数補正}) \times 1/100 (\text{UF}) = 0.25 \text{ ppm}$
オ 生殖毒性	生殖毒性：あり NOAEL = 50 ppm 根拠：妊娠 6-20 日にスチレン 0、50 及び 300 ppm を 6 時間/日吸入ばく露した Wistar ラット(親動物 9-14 匹/群)を用いた生殖毒性試験において、300 ppm ばく露の親動物における、体重増加抑制、妊娠期間の延長及び死産児の増加がみられ、その F1 群 (雌雄各 4 匹/親動物) における、大脳のホモバニリン酸及び 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の減少と共に、空中立ち直り反射、切歯萌出、開眼の遅延が認められた。(有害性評価書 P8 (Katakura 2001))

	不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 5 ppm 計算式： 50 ppm × 1/10 (UF) = 5 ppm (参考) LOAEL = 50 ppm 根拠： 16 人の女性スチレンばく露者(8h-TWA で 50 ppm)と、16 人の対照者の血漿 PRL 濃度には殆ど差が認められなかったが、ばく露者の脳下垂体 PRL 分泌細胞は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン刺激が与えられた場合は、対照者のそれより敏感に反応し、PRL 放出量の急激な増加が見られたとの報告がある。この 16 人のばく露者には続発性無月経や月経周期の乱れなどが見られており、このことから、著者らは血漿 PRL 濃度の増加といった神経内分泌系の変化は、生殖毒性を引き起こす原因のひとつでありうると述べている。(有害性評価書 P15 (産衛学会 2014)) 不確実性係数 UF = 10 根拠： LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 5 ppm 計算式： 50 ppm × 1/10 (UF) = 5 ppm
カ 遺伝毒性	遺伝毒性： あり 根拠： ・ スチレンにばく露された労働者において、リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換がみられ、小核はみられなかった。DNA 一本鎖切断がリンパ球で誘導され、グリコホリン A の突然変異は高濃度ばく露で陽性、HPRT 突然変異試験では陽性又は弱陽性の結果がみられた。 ・ スチレンは <i>in vitro</i> ではネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化なしで陰性、代謝活性化ありで陰性と陽性の結果が得られている。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験で代謝活性化なしで陽性を示している。<i>In vivo</i> では、姉妹染色分体交換試験については、マウスで陽性、ラットで陰性又は陽性の結果が得られている。染色体異常試験ではマウス、ラットの骨髓細胞、もしくはリンパ球で何れも陰性の結果が得られている。マウス骨髓細胞による小核試験では陰性又は陽性の結果がみられた。DNA 損傷性については、マウスの骨髓及びリンパ球で陰性、腎、肝、精巣及び脳細胞で陽性であった。マウス肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であった。これらの結果から、ス

	チレンは遺伝毒性を有すると判断する。
キ 発がん性	発がん性：ヒトに対して発がん性があるかもしれない 根拠： ・ IARC ではスチレンを 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない)に分類している。スチレンのヒト及び実験動物において「発がん性の限定的な証拠」しかないが、代謝産物であるスチレン 7,8-オキシドは実験動物における発癌性の十分な証拠があると評価し、2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)に分類している。 ・ 産衛学会では 2B (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質 (証拠が比較的十分でない)) に、NTP 12th ではヒト発がん性物質であることが合理的に予想される物質に、DFG では 5 (発がん性及び遺伝毒性はあるが、その発がん作用は低いと考えられる物質)に、ACGIH では A4 (ヒトに対し発がん性物質として分類できない物質)に分類している。EU CLP ではまだ設定してない。 閾値の有無：なし 根拠： 遺伝毒性が陽性である。 発がんの定量的リスク評価は調査した範囲内では報告は得られていない。 (参考として)US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.5)で LogLogistic model を適応して計算した BMC を以下に示す。 閾値なしの場合、評価レベルは 0.015 ppm である。 根拠:CD-1 マウス(雌雄各 50 匹/群、約 12 週齢)をスチレン 0、20、40、80 及び 160 ppm (85、170、341 及び 682 mg/m³)に 6 時間/日、5 日/週、98(雌)及び 104(雄) 週間吸入ばく露 (全身) した試験で、雄マウスにおいて細気管支/肺胞腺腫が用量依存性はないものの有意に増加したが(対照、15/50 ; 20 ppm、21/50 ; 40 ppm、35/50 (p<0.05) ; 80 ppm、30/50 (p<0.05) ; 160 ppm 33/50 (p<0.05))、細気管支/肺胞腺がんの発生率は増加しなかった 0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 4/50、5/50、3/50、6/50 及び 7/50)。98 週間、0、20、40 及び 160 ppm (80 ppm を除く) にばく露した雌マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加した (対照、6/50 ; 20 ppm、16/50 (p<0.05) ; 40 ppm、16/50 (p<0.05) ; 80 ppm、11/50 ; 160 ppm 24/50 (p<0.05))。雌マウスの細気管支/肺胞上皮がん発生率は 0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 0/50、0/50、2/50、0/50 及び 7/50 (p<0.05)であった。この用量—雌マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率との関連と米国環境保護庁の発がんリスクアセスメント法を用いて、BMCL₁₀ (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) 及び BMC₁₀ (Benchmark concentration associated with 10% risk over background) を US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.5)で LogLogistic model を適応して計算した。LogLogistic model に適合した BMCL₁₀ 値及び BMC₁₀ 値は、それぞれ 20.6 ppm と 36.7 ppm になった。(有害性評価書

	P20 IARC2002 EPA2005) BMCL₁₀ = 20.6 ppm (マウス、吸入ばく露、雌の細気管支/肺胞腺腫) BMCL₁₀ を発がんの過剰発生リスク (10⁻⁴)に直線外挿し、勤務時間を(6/8)を修正すれば、0.015 ppm である。 「参考」 <u>閾値ありの場合</u> LOAEL = 20 ppm (マウス、吸入ばく露、雌の細気管支/肺胞腺腫) 根拠： CD-1 マウス(雌雄各 50 匹/群、約 12 週齢)にスチレン 0、20、40、80 及び 160 ppm (85、170、341 及び 682 mg/m³)を 6 時間/日、5 日/週、98(雌)あるいは 104(雄) 週間吸入ばく露 (全身) した試験で、雄マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率が用量依存性はないものの有意に増加したが(対照、15/50 ; 20 ppm、21/50 ; 40 ppm、35/50 (p<0.05) ; 80 ppm、30/50 (p<0.05) ; 160 ppm 33/50 (p<0.05))、細気管支/肺胞腺がんの発生率は増加しなかった(0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々4/50、5/50、3/50、6/50 及び 7/50)。雌マウスでは細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加した(対照、6/50 ; 20 ppm、16/50 (p<0.05) ; 40 ppm、16/50 (p<0.05) ; 80 ppm、11/50 ; 160 ppm 24/50 (p<0.05))。細気管支/肺胞上皮がんの発生率は(0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々0/50、0/50、2/50、0/50 及び 7/50 (p<0.05))であった。(有害性評価書 P11 IARC 2002) 本有害性評価書では、雌マウス 20 ppm 群の細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加(16/50)したことから、LOAEL は、20 ppm であると判断した。 不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10) がんの重大性 (10) LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 0.015 ppm 計算式： 20 ppm × 6/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/1000 (UF) = 0.015 ppm
ク 神経毒性	神経毒性： あり LOAEL = 50 ppm 根拠：スチレンによる神経影響は、スチレンが親油性であることからその影響が持続する傾向にある。後天的色覚障害は低濃度ばく露では一時的で、スチレンばく露による障害が起きた後、2 ヶ月から 2 年間、ばく露を中止すれば改善される。しかし濃度が 50 ppm を超えた場合は影響が持続する。スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は、中枢神経系における神経路の機能低下を反映している。球後視神経炎は希なケースに限定される。濃度影響関係としては、20-100 ppm のスチレンばく露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる。そして 20 ppm 程度の低いばく露でも色覚や反応時間の遅れが生

	じる可能性は指摘されるが、20 ppm 以下の低濃度での閾値はいまだ十分なデータがない。(有害性評価書 P22 (産衛学会 2007)) 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 5 ppm 計算式：50 ppm × 8/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10 (UF) = 5 ppm
ケ 許容濃度の設定	ACGIH：TWA 20 ppm (85 mg/m³) STEL 40 ppm (170 mg/m³) (1997：設定年) 根拠：ヒトを対象とした管理された吸入試験及び労働環境におけるスチレンばく露による中枢および末梢神経系への影響に関する研究結果をもとに、刺激の可能性を最小限にするために、TLV-TWA として 20 ppm を、TLV-STEL として 40ppm を推奨する。スチレンばく露と関連する利用できる動物及びヒトの発がん性データを根拠に、「A4、ヒト発がん物質と分類できない物質」とした (ACGIH 2013)。ACGIH では 2001 年に、Biological Exposure Index (BEI) はマンデル酸 + フェニルグリオキシル酸の合計で 400 mg/g クレアチニンを推奨している。 日本産業衛生学会：20 ppm (85 mg/m³) (1999：提案年) 皮、生殖毒性物質第 2 群(2014：提案年) 根拠：職場のスチレンばく露で障害が起きるという研究結果をまとめると、1) 50 ppm またそれ以上のばく露では、末梢神経伝達速度の遅れがおり得る。2) 25-50ppm 以上のばく露では神経行動テストバッテリーのうち、数値符号テストや反応時間の遅れが現れる。3) 50 ppm 以下の比較的低濃度のばく露でも後天性の色覚傷害がおりうる。色覚傷害を引き起こす閾値は 4 ppm という報告もあるが、これは数学モデルによるものなので、実測データからは 30-50 ppm 程度と推定するのが妥当であろう。色覚障害は 1-2 ヶ月間のばく露の減少があれば改善されるという意味で、固定的ではないが障害は持続する。視覚や末梢神経及び中枢神経系の機能障害が、平均的なばく露濃度または最大ピーク濃度のどちらと密接に関連しているのかは、現在までのところ必ずしも明らかでない。以上のデータに基づいて、ばく露による神経機能障害を引き起こす可能性がないであろう濃度として 20 ppm を提案する。 動物実験においては、Kishi らが放射性同位元素を用いて、スチレンが胎盤をとおして胎児に移行することを明らかにしている。そのほか、Kankaanpaa らによる胎生 6 ～ 16 日の母マウスへの 250 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復ばく露で、吸収胎児や奇形、胎児死亡が認められたという報告や、Kishi らによる胎生 7 ～ 21 日の母ラットへの 50 および 300 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復ばく露で、高濃度ばく露による出生時体重の減少が認められたほか、児への神経行動影響として、開眼、歯牙萌出、聴覚、驚愕反射、立ち直

	り反射など成長の遅れや、神経機能と平衡機能の発達の遅れが認められ、これらの行動毒性と 5-hydroxytryptamine (5-HT) などの神経伝達物質の脳内濃度差が符合していたという報告がある。ヒトでは、不妊や妊娠出産異常のリスク増加とスチレンばく露について、ばく露濃度に対応したデータは得られておらず、またこれらの生殖への影響は交絡要因が非常に多く、ヒトでの影響は証拠が十分とはいえないが、動物実験においてはその影響が明らかであることから、スチレンは生殖毒性を有すると考えられ、その分類を第 2 群とする。 DFG MAK : 20 ppm (86 mg/m³) (1987 : 設定年) 根拠 : 職場で 40 年間 20ppm 濃度のスチレンにばく露した結果、癌になるリスクは内因性エチレンオキシによるリスクより大よそ 1/10000 程度少ない。したがって、スチレンが遺伝毒性メカニズムによって作用しているのにもかかわらず、実際には非常に少ないとされる。これより、スチレンはセクション III、MAK と BAT 値リストのカテゴリ-5 に分類されている。以前の MAK 値 20 ppm は保持されている。 NIOSH REL : TWA 50 ppm (215 mg/m³)、STEL 100 ppm (425 mg/m³) OSHA PEL : TWA 100 ppm、STEL /C 200 ppm、Acceptable maximum peak 600 ppm (5 minutes in any 3 hours) UK : TWA 100 ppm (430 mg/m³)、STEL 250 ppm (1080 mg/m³)
--	--

768

769