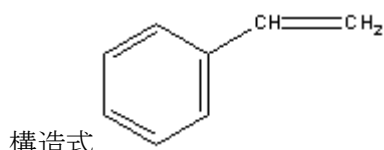


有害性評価書 (改訂)

物質名：スチレン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006) (NITE CHRIP)

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、Styrene、
Vinylbenzene、Phenylethylene、Ethenylbenzene化学式：C₈H₈ / C₆H₅CHCH₂

分子量：104.2

CAS 番号：100-42-5

適用法規：労働安全衛生法施行令別表第 9

(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第 323 号
労働安全衛生法施行令別表第 3 第 2 号 (特定化学物質第 2 類) 22 の 2
特定化学物質障害予防規則で定められた特別有機溶剤
女性労働基準規則の対象物質
労働安全衛生法に基づくがん原性に係る指針対象物質

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2006 ; NIHS 2018) (ACGIH 2001)

外観：無色～黄色の油状液体	引火点 (C.C.) : 31°C
比重 (水=1) : 0.91	発火点 : 490°C
沸点 : 145°C	爆発限界 (空気中) : 0.9～6.8 vol%
蒸気圧 : 0.67 kPa (20°C)	溶解性 (水) : 0.03 g/100 ml (20°C)
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°C	換算係数 : 1 ppm = 4.26 mg/m ³ (25°C)
	1 mg/m ³ = 0.23 ppm (25°C)

嗅覚閾値 : 0.04～0.32 ppm、(ACGIH 2001)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2006 ; NIHS 2018)

ア. 火災危険性 : 引火性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

- 34 イ. 爆発危険性 : 31°C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。
35 ウ. 物理的危険性 : ー
36 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
37 剤、酸素及び過酸化物により重合し、火災や爆発の危険をも
38 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
39 危険をもたらす。ゴム、銅及び銅合金を侵す。
40

41 3. 製造・輸入数量／用途／製造業者（化日工 2018）

42 生産量：1,947,843 トン（2016 年）

43 輸入量：2,087 トン（2016 年）

44 製造・輸入数量：1,822,104 トン（2016 年度）（経産省 2018）

45 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、
46 イオン交換樹脂、合成樹脂塗料

47 製造業者：旭化成、出光興産、NS スチレンモノマー、太陽石油、千葉スチレンモノマ
48 ー

49

50 4. 健康影響

51 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

52 吸収

- 53 ・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
54 （IARC 2002）。
- 55 ・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
56 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%
57 （59-70%）が体内に吸収された（ATSDR 2010）。
- 58 ・Berode ら（1985）は、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
59 から 30 分間浸漬させ、0.5～1 µg/cm²/min という吸収率を算出した。このようにス
60 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
61 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
62 MAK もスチレンの皮膚マークに対する表記はない（産衛 2007）。
- 63 ・Riihimaki and Pfaffli（1978）は、ヒトでは、スチレン蒸気（300 および 600ppm）へ
64 の皮膚ばく露により、気道から吸収されると推定される量の約 0.1～2%に相当す
65 る経皮吸収をもたらしたことを実証した。（ATSDR 2010）
- 66 ・初期の報告では、スチレンの経皮吸収が重要なばく露経路であったが、手袋やその
67 他の保護衣服を着用した場合と着用しなかった労働者のばく露に関する生物学的
68 指標の測定結果から、ガラス繊維強化ポリエステル製品の製造においては、皮膚を
69 通じた吸収は全体的なばく露に対して無視できるほどの寄与しかしていないこと

70 が示された (IARC 2002)。

71

72

72 分布

73

73 ・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、
74 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
75 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
76 の濃度は他の器官の 10 倍であった (ATSDR2010)。

77

77 代謝

78

78 ・スチレン代謝の主要経路は-シトクロム P450 による側鎖の酸化で、スチレン 7,8-
79 オキシドが生成される。スチレンオキシドはエポキシドヒドラーゼによって加
80 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マンデル酸に変
81 換された後、フェニルグリオキシル酸へ代謝されるか、又は安息香酸を経て馬尿
82 酸へと代謝される。スチレンオキシドはこのほか、グルタチオンと抱合しヒドロ
83 キシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝される。スチレン代謝のマイナーな
84 経路には、スチレンオキシドからフェニルアセトアルデヒドへの代謝や、スチレ
85 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の代謝
86 がある。このほかのマイナーな経路には、スチレンの環の酸化でスチレン 3,4-オ
87 キシドになり、次いでビニルフェノールに代謝される経路もある (図 1) (ATSDR,
88 2010)。

89

89 ・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
90 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%
91 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
92 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%)
93 及び環酸化 (マウス 4-8%、ラット<1%) 由来であった (ATSDR 2010)

94

94 ・ヒト肝臓において、CYP2B6 が最も活性が高く、CYP1A2 及び CYP2E1 は CYP2B6
95 の約半分だった。低いスチレン濃度では CYP2E1 が、高い濃度では CYP2B6 が主
96 なるアイソフォームであった。マウス及びラットの肝臓において、各々 CYP1A1 及び
97 CYP2B1 が最も活性を示した。ヒトの肺ミクロゾームにおいて、CYP2F1 が最も活
98 性を示した。マウス及びラットの肺ミクロゾームにおいて、CYP2E1 及び CYP2F2
99 が主なアイソフォームだった (ATSDR 2010)。

100

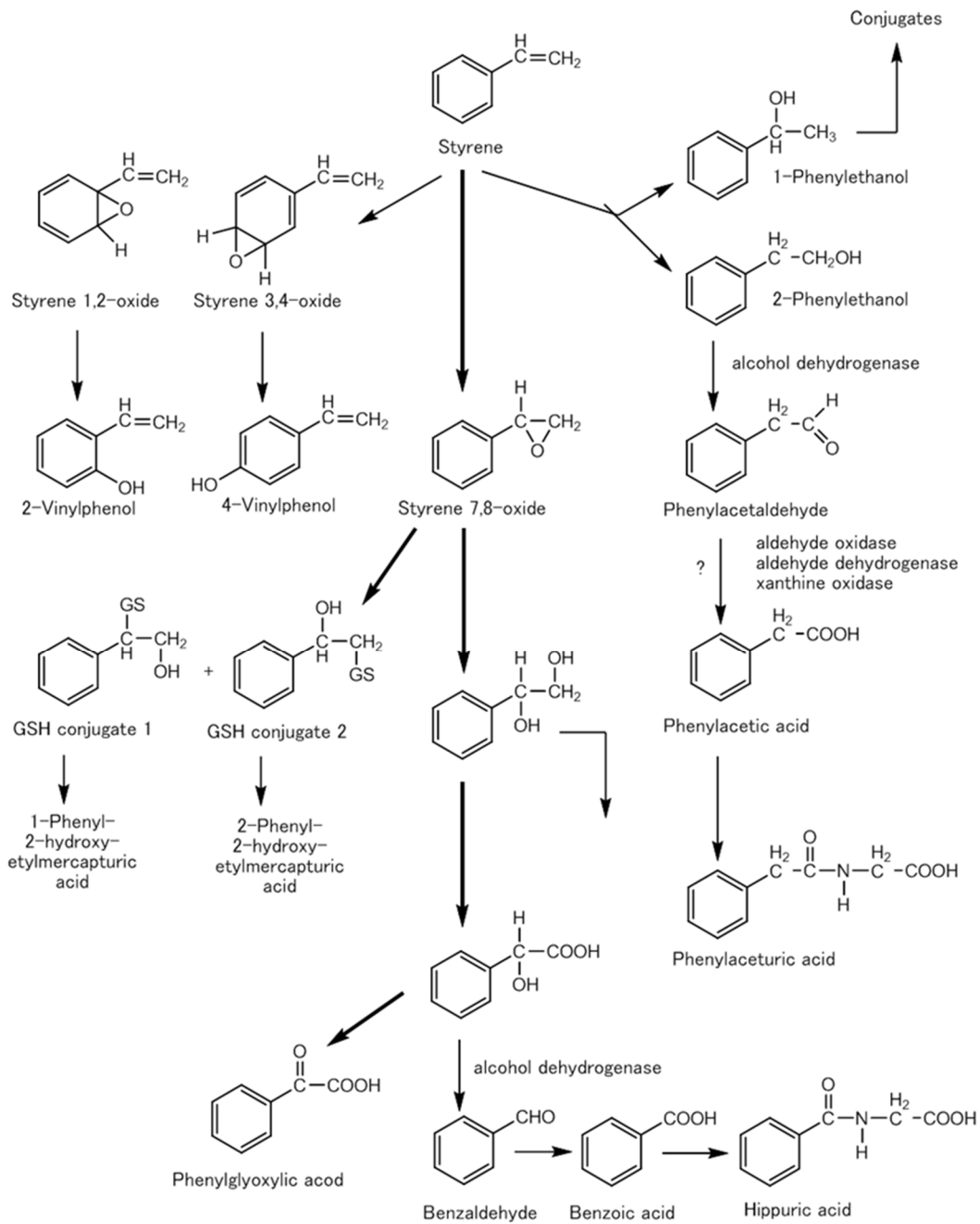
101

101 排泄

102

102 ・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%
103 が尿中へ、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
104 きなかった (ATSDR 2010)。

105



GSH = glutathione

Source: Adapted from IARC 2002; Manini et al., 2002; Summer and Fennel 1994

106

107

108 図1 ヒト及び動物におけるスチレンの主な代謝経路 (ATSDR, 2010 より作成)

109

110 (1) 実験動物に対する毒性

111 ア. 急性毒性

112 致死性

113 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 (RTECS 2017)。

	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 (2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

114

115 健康影響

116 吸入ばく露

117 ・スチレンを 160 ppm で 3 分間吸入したマウスでは呼吸速度の低下が起こり、また
118 250 ppm で 6 時間 (2 回)、又は 500 ppm で 6 時間 (1 回) 吸入したマウスでは、重
119 度の小葉中心性の肝凝固性壊死を生じた (ACGIH 2001)。

120

121 経口投与

122 ・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
123 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
124 及び胃における刺激によるものであった (ATSDR 2010)。

125

126 イ. 刺激性及び腐食性

127 ・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
128 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 (ATSDR 2010)。

129 ・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
130 結膜刺激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 0.1 mL) を 1
131 回点眼してから 3 分以内に現れ、観察期間の 7 日間続いた (ATSDR 2010)。

132 ・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、
133 1,300 ppm (0、2,730、5,460 mg/m³) を 7 時間/日、214~360 日間吸入ばく露した試
134 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
135 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
136 (IPCS 1983)。

137 ・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
138 明) にスチレン 0、1,300 ppm (0、5,460 mg/m³) を 7-8 時間/日、5 日/週、6 か月以
139 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
140 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
141 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
142 った (IPCS 1983)。

143

144 ウ. 感作性

145 ・調査した範囲内で、スチレンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

146

147 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)

148 吸入ばく露

149 ・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
150 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
151 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
152 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
153 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、
154 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)。

155 ・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
156 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、
157 血液学的及び臨床化学的变化はみられなかった。200 ppm 群ではばく露されると目
158 を閉じ、500 ppm 以上の群では流涎及び足と頬を擦る動作などのスチレンの刺激を
159 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%
160 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
161 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
162 理組織学的病変は 500-1,500 ppm にばく露されたラットの鼻腔粘膜上皮に限られ、
163 初期ロ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
164 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
165 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
166 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
167 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
168 500 ppm と判断されている (Cruzan et al. 1997)。

169 ・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
170 B6C3F1 マウスの死亡率は増加したが、500 ppm では死亡例は認められなかった。
171 雄では 250 ppm で死亡例が殆どなく、500 ppm で死亡例が増えた。一方、13 週間、
172 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

173 なかった (ATSDR 2010)。

174 • 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、
175 150、200 ppm を 6 時間/日、5 日/週、最長 2 週間吸入ばく露し、経時的に解剖した
176 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、
177 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、
178 200 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)、
179 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
180 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
181 全例で GSH の低下がみられた (Morgan et al, 1995)。

182 • 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
183 間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、1 週目の雌 200 ppm 群で 2 匹の死
184 亡例が認められた。雄 200 ppm 群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ
185 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
186 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
187 いて、肝毒性は雄より雌で著しく、200 ppm をばく露した雌からは炎症、鉄貪食、
188 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
189 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
190 週間の投与による肝所見は 200 ppm 群雄 2 例及び殆どの雌、又 150 ppm 群の一部
191 の雌で認められた。肺の病変は 100、150 及び 200 ppm 群で、鼻腔の病変は全投与
192 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
193 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
194 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
195 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。鼻腔への影響に
196 ついての NOAEL は決められず、肝毒性及びクララ細胞の増殖亢進についての
197 NOAEL は 50 ppm と判断されている (Cruzan et al. 1997)。

198 • 1-4 日間、スチレン 250 又は 500 ppm (6 時間/日) のばく露によって B6C3F1 マウ
199 スに肝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、
200 拡張した類洞にうっ血が認められた。壊死は 500 ppm 単回又は 250 ppm 2 回ばく露
201 でよく認められたが、ばく露期間による増加はみられなかった。しかし、持続ば
202 く露によって再生及び初期肝傷害の修復がみられた (ATSDR 2010)。

203

204 経口投与

205 • 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
206 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
207 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
208 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

209 2010)。
210 ・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、
211 560 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
212 600 mg/kg/日群で用量依存的に、雌の 200 mg/kg/日群で散発的に認められた。雌雄
213 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
214 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
215 （ATSDR 2010）（US EPA/IRIS）。ATSDR 及び IRIS は、200 mg/kg/日を NOAEL と
216 している（ATSDR 2010）（US EPA/IRIS）。

217

218 オ. 生殖・発生毒性

219 吸入ばく露

220 ・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、
221 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、
222 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
223 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（生後 1-21 日）
224 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
225 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
226 （生後 13-21 日）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
227 500 ppm 群の生後 21 日で脳（brain）の長さの減少がみられ、雌の 500 ppm 群の生
228 後 21 日で体重の減少及び脳の相対重量の増加がみられた（Cruzan et al. 2005a）
229 （Cruzan et al. 2005b）。

230 ・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
231 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/
232 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
233 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
234 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
235 性の増加が認められた（Kishi et al. 1995）。

236 ・Wistar ラット（親動物各 14、12、9、14 匹/群）にスチレン 0、0（ペアフィールド対
237 照）、50 及び 300 ppm を 6 時間/日、妊娠 6～20 日に吸入ばく露した生殖毒性試験
238 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
239 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 日の大脳
240 の絶対及び相対重量の減少、大脳のセロトニン及びホモバニリン酸量（3～4 匹/親
241 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
242 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
243 の体重の減少がみられた（Katakura et al. 2001）。

244 ・妊娠マウス（系統・匹数不明）にスチレン 0、250 ppm、6 時間/日、妊娠 6～16 日

245 に吸入ばく露した結果、吸収胎児や奇形、胎児死亡が認められた (Kankaanpaa et al.
246 1980) (産衛 2015)。

247 ・B6C3F1 雄マウス (4~7 匹/群) にスチレンを 150 及び 300 ppm の濃度で 6 時間/日、
248 5 日間吸入ばく露した試験において、投与開始 3-5 週後に精子頭部形態異常の出現
249 頻度は統計学的有意な増加を示さなかった (Salomaa et al. 1985)。

250 経口投与/経皮投与/その他の経路等

251 ・雄 Wistar ラット (体重 225±10g、6 匹/群) にスチレン 0、200、400 mg/kg/日を 60
252 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
253 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
254 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、
255 -グルタミントランスペプチター (GGT) -グルクロニダーゼ、グルコース-6-フォス
256 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
257 響を指標として NOAEL を 200 mg/kg/日と判断している (ATSDR 2010)。

258 ・雄 Wistar ラット (21 匹/群) に 0、100、200 mg/kg/日を生後 1 日から 60 日間経口投
259 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
260 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
261 ことを示唆している (Srivastava et al. 1992) (環境省 2015)。ATSDR では精巣への
262 影響を指標として NOAEL を 100 mg/kg/日と判断している (ATSDR 2010)。

263

264 カ. 遺伝毒性

265 *In vitro* 試験

266 ・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
267 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
268 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
269 る (ATSDR 2010) (NITE 2007) (IARC 2002)。

270 *In vivo* 試験

271 ・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
272 が得られている。染色体異常試験ではマウス、ラットの骨髄細胞、もしくはリン
273 パ球で何れも陰性の結果が得られている。マウス骨髄細胞による小核試験では陰
274 性又は陽性の結果がみられた。DNA 損傷性については、マウスの骨髄及びリンパ
275 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
276 期 DNA 合成試験は陰性であった (ATSDR 2010) (IARC 2002)。

277

試験方法	使用細胞種・動物種	結果
------	-----------	----

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-/+)	-/+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1530、TA1535 (代謝活性化-/+)	-/+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 (代謝活性化-/+)	-/-
		大腸菌 WP2 uvrA (代謝活性化-/+)	-/-
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球 (代謝活性化-) (IARC 2002)	+
染色体異常試験	ヒトリンパ球 (代謝活性化-)	+	
<i>In vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	マウス肝細胞	-
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞	(+)
		マウス脾臓細胞、肺細胞及び赤血球	+
		マウス骨髄細胞、肝細胞、肺胞マクロファージ	+
		ラットリンパ球	+
		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	-
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞	-
		ラット骨髄細胞	-
		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	-
	小核試験	マウス骨髄細胞及び多染色性赤血球	(+)
		マウス骨髄細胞	(+)
		マウス骨髄細胞	-
		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)		-	

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
	DNA 一本鎖切断試験	マウス骨髄細胞及びリンパ球	—
		マウス腎、肝、精巣及び脳細胞	+

278 —：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性

279

280 キ. 発がん性

281 吸入ばく露

282 ・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
283 （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
284 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
285 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
286 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
287 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
288 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%）、
289 13/60（22%）、9/60（15%）、5/60（8%）及び 2/60（3%）で認められた。良性線維
290 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%）、
291 22/60（37%）、18/60（30%）、21/60（35%）及び 19/60（32%）だった（IARC 2002）。

292 ・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
293 300 ppm（106、213、430、850 及び 1,260 mg/m³）に 4 時間/日、5 日/週、52 週間吸
294 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
295 （10%）、6/30（20%）、4/30（13%）、9/30（30%）、12/30（40%）及び、9/30（30%）
296 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%）、
297 21/30（70%）、23/30（70%）、24/30（80%）及び 25/30（83%）だった。IARC は短
298 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
299 指摘した（IARC 2002）。

300 ・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
301 （85、170、341 及び 682 mg/m³）に 6 時間/日、5 日/週、98（雌）及び 104（雄）週
302 間吸入ばく露（全身）した試験が行われた（雌は、対照群の生存率低下（23/50）
303 のため、計画より 6 週早く解剖が行われた）。投与群の生存率は対照群より高かつ
304 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
305 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
306 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
307 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
308 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）；

309 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
310 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
311 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
312 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
313 ($p<0.05$) ; 40 ppm、16/50 ($p<0.05$) ; 80 ppm、11/50 ; 160 ppm 24/50 ($p<0.05$))。雌マ
314 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、
315 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
316 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
317 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
318 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
319 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
320 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
321 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
322 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、
323 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
324 酸性染色の低下及び細胞の過密が認められた (IARC 2002)。

325 経口投与/経皮投与・その他の経路等

326 • 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
327 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
328 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
329 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、
330 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
331 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
332 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
333 (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
334 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
335 (IARC 2002)。

336 • 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
337 (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
338 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
339 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、
340 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
341 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
342 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
343 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
344 な増加はみられなかった (IARC 2002)。

345 • スチレン及びスチレンオキシドの肺毒性を調べるため、C57BL / 6 (野生型)、
346 CYP2F2(-/-)ノックアウトマウスを用いて、スチレン (400 mg/kg /日、強制経口投与
347 又は 200 又は 400 mg/kg 腹腔内投与) 又は S-又は R-スチレンオキシド (200 mg/kg
348 /日、腹腔内投与) で 5 日間処置した試験で、野生型マウスは、スチレン処理によ
349 り肺のクララ細胞の著しい壊死及び剥離を示し、またスチレン又は S-又は R-スチ
350 レンオキシドにばく露された野生型マウスの末端細気管支では S 期細胞の累積
351 BrdU 標識指数が顕著に増加した。対照的に、CYP2F2 (-/-) マウスでは、スチレン
352 又はスチレンオキシドのいずれかにばく露されてもクララ細胞及び末端気管支細
353 胞への毒性は観察されなかった。これはスチレンとスチレンオキシドのマウス肺
354 毒性は CYP2F2 による代謝に決定的に依存していることを明らかに示している。
355 ヒトの CYP2F、CYP2F1 アイソフォームの発現は、かなりの低レベルに留まり、
356 スチレン代謝への寄与は低いと考えられることから、「スチレン誘導性マウス肺腫
357 瘍は、定性的にまたおそらく定量的にも、ヒトにおける肺腫瘍の可能性を示唆す
358 るものではない」という仮説が支持される。(Cruzan et al. 2012)

359 ク. 神経毒性

360 吸入ばく露

361 • 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
362 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が 750
363 ppm 群で認められた (Pouyatos et al. 2002)。
364 • 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
365 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
366 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 et al., 2001)。
367 ATSDR は NOAEL を 300 ppm とした (ATSDR 2010)。
368 • 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)、
369 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
370 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
371 proteins) の増加がみられた (Rosengren and Haglid 1989)。ATSDR は NOAEL を 90
372 ppm とした (ATSDR 2010)。
373 • 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
374 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
375 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)。
376 • 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
377 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
378 下がみられた。ATSDR は NOAEL を 200 ppm とした (ATSDR 2010)。
379 • スチレン 830-4,000 ppm に少なくとも 60 分以上ばく露されたラット (系統・匹数
380 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

- 381 依存的な眼振の変化が認められた (ATSDR 2010)。
- 382 • 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
- 383 モルモット (匹数不明) において、ラットにばく露 2 又は 4 週後、聴力損失及び
- 384 コルチ器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つ
- 385 た (ATSDR 2010)。
- 386 • 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
- 387 7-8 匹/群) において、ばく露 5 又は 8 週後、聴力損失が認められた (ATSDR 2010)
- 388 経口投与
- 389 • 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
- 390 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
- 391 く露 1 年後まで持続した (Bushnell, 1994)。
- 392 • 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)
- 393 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
- 394 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
- 395 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
- 396 はなかった (Husain et al. 1985)。
- 397 • 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)
- 398 において、ドーパミン受容体結合を標識スピロペリドールを用いて測定したとこ
- 399 ろ、ドーパミン受容体結合の有意な増加が見られた (ATSDR 2010)。

400

401 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

402 ア. 急性毒性

- 403 • 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
- 404 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
- 405 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
- 406 50-100 ppm のスチレン吸入や、平均 92 ppm の作業場でのばく露で訴えが顕著に増
- 407 加したと報告されているが、10 又は 35 ppm のばく露労働者ではこのような訴え
- 408 の増加は認められなかった(産衛 1999)。
- 409 • Stewart らは 9 人のボランティアを 50、100、216、376 ppm のスチレンに最大 7 時
- 410 間ばく露させた。50 ppm で 1 時間ばく露を受けたボランティアには、全く自覚
- 411 症状や客観的な臨床所見はなかった。しかし 100 ppm ばく露では、半数の人数が
- 412 軽い一時的な自覚症状を示し、376 ppm では殆どのヒトが不快な自覚症状と、明ら
- 413 かな神経衰弱の兆候を示した (産衛 1999)。
- 414 • IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health)として、700 ppm が勧告されている
- 415 (NIOSH 2016)。

416

417 イ. 刺激性及び腐食性

418 ・スチレンの吸入ばく露でヒトでの最も一般的な症状は、粘膜刺激である。ボラン
419 ティアおよび労働者によって、上気道（すなわち、鼻および喉）の刺激が報告さ
420 れている。Carpenterら（1944）は、男性被験者2名が800 ppmで4時間ばく露さ
421 れた後、咽頭炎および鼻分泌の増加が生じたことを、またStewartら（1968）は
422 376ppmのスチレンに60分間曝露した後、すべてのボランティアで鼻の炎症が観
423 察されたことを報告した（ATSDR 2010）。

424

425 ・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。800 ppmのスチレンに
426 4時間ばく露された二人に眼の刺激が報告された。376 ppmで1時間ばく露され
427 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5-200 ppm
428 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。
429 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。50 ppm以上ばく露
430 された345人中22%で結膜刺激の苦情があった（ATSDR 2010）。

431

432 ウ. 感作性

433 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

434

435 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）

436 ・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
437 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
438 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
439 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
440 という報告もある（産衛 2007）。

441 ・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
442 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、
443 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
444 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
445 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
446 リニカルな損傷との関係を示している（産衛 2007）。

447

448 オ. 生殖毒性

449 ・スチレン/ビスコースレーヨン工業などの化学工場働く女性労働者9,000人の自
450 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
451 衛 2015）。

452 ・スチレンの気中濃度82 ppmの強化プラスチック工場働く女性が出産した児の体

453 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
454 されている(産衛2015)。

- 455 •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
456 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
457 レン関連作業者76名のみ、自然流産発生比(観測値/期待値比1.58;90%信頼区
458 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
459 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
460 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2015)。
- 461 •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
462 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
463 告している(産衛2015)。
- 464 •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
465 人妊婦282人の疫学研究では、先天異常、子宮内胎児死亡、又は未熟児の増加は
466 認められなかったと報告されている(産衛2015)。
- 467 •高濃度のスチレン(8h-TWAで130ppm)にばく露した女性塗装工の血漿プロラク
468 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
469 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2015)。
- 470 •16人の女性スチレンばく露者(8h-TWAで50ppm)と、16人の対照者の血漿PRL
471 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
472 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、
473 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
474 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
475 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
476 なりうると述べている(産衛2015)。
- 477 •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
478 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、
479 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
480 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
481 いて結論するのは難しい(産衛2015)。
- 482 •スチレンにばく露され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
483 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
484 られなかった(産衛1999)。

485

486 カ. 遺伝毒性

- 487 •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
488 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20-331ppm(85-

489 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
490 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
491 った (IARC 2002)。
492 ・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)
493 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
494 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
495 2002)。
496 ・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
497 ミネーション労働者のリンパ球において、DNA 一本鎖切断が報告された (IARC
498 2002)。
499 ・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
500 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
501 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)。
502 ・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
503 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、
504 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
505 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
506 (IARC 2002)。

507

508 キ. 発がん性

509 ・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
510 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ている。
511 これらの疫学研究で報告されている症例は、白血病 19 例及びリンパ腫 8 例である。
512 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
513 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)。
514 ・ドイツのスチレン及びポリスチレン工場で、1931 年から 1976 年まで製造作業に従
515 事した 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
516 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。
517 追跡調査が可能であったのはドイツ人作業者では 93%であったが、ドイツ人以外
518 の作業者では 29%であった。解析に用いた死亡例は 74 例 (期待値 : 96.5 例) であ
519 った。リンパ系がんによる死亡例は 1 例のみであった。膵臓がんによる死亡例は 2
520 例 (期待値 : 0.7 例) であった。1975~1976 年時点のスチレン濃度は、概ね 1 ppm
521 (4.3 mg/m³) 以下であったが、これより高い濃度となる時もあった。IARC は、ば
522 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てい
523 る (IARC 2002)。
524 ・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コホ

525 ートの調査を行った。スチレンばく露は工程や期間によって様々であった。1942
526 年に測定したバッチ重合用の反応容器に充填中のスチレン濃度は 5-88 ppm (21-375
527 mg/m³) であった；1975～1976 年に測定した連続重合及び押出ユニットでの濃度は
528 10 ppm (43 mg/m³) 以下、通常は 1 ppm 以下だった。各工場のコホートのばく露期
529 間は 1937 年から 1970 年までで、追跡調査は 1940 年から 1975 年まで行われた。
530 スチレン以外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、
531 1,3-ブタジエン、エチルベンゼン、染料及び色素があった。死亡者数の期待値の算
532 出には、米国の年齢及び人種別死亡率が用いられた。最低一年間作業に従事した
533 作業者は 2,904 人であった。Bond らはこの調査をアップデートし、更に 11 年の追
534 跡データを追加した。この更新データを基にすると、全死亡原因の標準化死亡比
535 (SMR) は 0.76 (95%信頼区間(CI) 0.70-0.82；死亡例 687)、全がんの SMR は 0.81
536 (95% CI 0.69-0.95；死亡例 162)、リンパ系及び造血系悪性腫瘍の SMR は 1.4 (95%
537 CI 0.95-2.1；死亡例 28) であった。リンパ系及び造血系悪性腫瘍の過剰がみられた
538 のは雇用期間が 5 年以内の作業者に限られており、15 年経過した作業者で有意に
539 増加した (SMR 1.6；95% CI 1.0-2.4) (IARC 2002)。

540 •Hodgson らは 1945 年から 1974 年まで 1 年以上英国のスチレン工場で働いた 622 名
541 の男性を 1978 年まで追跡調査した。ばく露測定結果は示されていない。作業場所
542 にはスチレン以外にも多くの化学物質が存在していた。期待死亡者数は全国率を基
543 準に算出した。ばく露を受けた作業者 622 人中の死亡例は 34 (期待値：43.1 例)
544 であった。リンパ腫による死亡の有意な上昇 (SMR 5.4；95% CI 1.1-16；死亡例 3)
545 が認められた。この集団のがん登録の解析で、さらにリンパ系白血病 1 例の追加
546 があり、リンパ系及び造血系がんの発生例は合計 4 例であった。一方、地方がん
547 登録率から期待される腫瘍発生数は 1.6 例であった (SIR 2.5；95% CI 0.67-6.4)。ま
548 た、3 例の喉頭がんが認められた (期待値：0.5 例；SIR 6.0；95% CI 1.2-18) (IARC
549 2002)。

550 •Okun らは 1959 年から 1978 年までアメリカの二つの強化プラスチックボート製造
551 施設で 1 日以上働いた 5,021 名の作業者を調査した。産業衛生調査結果を基にばく
552 露作業者の分類を行い、2,060 名が高ばく露群に分類された。二施設の平均濃度は
553 42.5 及び 71.7 ppm (181 及び 305 mg/m³) であった。高ばく露群で 47 の死亡例 (期
554 待値：41.5 例) が認められたが、高ばく露群及び全コホートにおいて、リンパ系
555 及び造血系がんによる死亡例はなかった (期待値：それぞれ約 1 例、及び 4.2 例)
556 (IARC 2002)。

557 •Wong らは米国の 30 の強化プラスチック工場で 1948～1977 年の間に半年以上作業
558 に従事した男女 15,826 名のコホートの調査について報告している。作業者は 1989
559 年まで追跡調査し、累積 307,932 人年であった。期待死亡数は、年齢別、性別、原
560 因別、暦年別の白人に関する国の死亡率を用いた (この調査では人種に関する情

561 報は得られていないため)。スチレンばく露は、作業一ばく露マトリックスで評価
562 した。コホート全体で 1,628 名 (10.3%) が死亡し、このうち 97.4%については死
563 亡証明書が得られた。全体の SMR は 1.08 (95% CI 1.03-1.13)、全がんの SMR は
564 1.16 (95% CI 1.05-1.27) であった。がんの部位別にみると、多くの部位で SMR の
565 有意な上昇が認められた：食道 1.9 (95% CI 1.1-3.2；死亡例 14)、気管・気管支・肺
566 1.4 (95% CI 1.2-1.6；死亡例 162)、子宮頸部 2.8 (95% CI 1.4-5.2；死亡例 10)、及
567 びその他の雌性生殖器 2.0 (95% CI 1.1-3.5；死亡例 13)。リンパ系及び造血系がん
568 よる死亡の増加は、全コホートではみられず (SMR 0.82；95% CI 0.56-1.2；死亡例
569 31)、またいずれのサブコホートにおいても増加は示唆されなかった。回帰分析の
570 結果、累積ばく露及びばく露期間とリンパ系及び造血系がんのリスクとに有意な
571 相関は認められず、また他のいずれのがん関しても、正の用量-反応関係はみら
572 れなかった。IARC は、スチレンばく露に関する二つの互いに相関した指標を回帰
573 モデルに含めたために、それぞれの相関係数を人為的に小さくさせたしまった可
574 能性を指摘している (IARC 2002)。

575 • Kogevinas らは、Coggon らの調査を延長した追跡調査と、Kolstad ら及び Härkönen
576 らの調査データの一部をまとめて解析した。この研究はデンマーク、フィンラン
577 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
578 チック工場に勤めていた 40,688 人の作業者を対象にした。作業者は 8 個のサブコ
579 ホートに割り振った。スチレンへのばく露は作業内容と生産記録、環境測定を用
580 い、さらにイタリアでは生物学的モニタリングも用いて類型化した。ばく露デー
581 タは約 16,400 件の個人ばく露濃度及び 18,695 件の尿内スチレン代謝物の測定結果
582 をベースとした。スチレンばく露濃度は調査期間中に大幅に低下した。デンマー
583 クのデータは 6 か国を代表するものとみなされるが、このデータから、ばく露濃
584 度は 1960 年代初期は約 200 ppm (852 mg/m³)、1960 年代後期は約 100 ppm (430
585 mg/m³)、1980 年代後期は約 20 ppm (85 mg/m³) であることが分かった。作業者 40,668
586 名の累積リスク期間は 539,479 人・年であり、平均 13 年間の追跡を行った。追跡
587 不能となったり移住した対象者は全体コホートの 3%であり、単一のコホートで 8%
588 を超えることはなかった；コホートメンバーのばく露期間は、60%は 2 年以下であ
589 り、10 年以上は 9%であった。WHO 死亡データバンクを使い、国ごとの参照死亡
590 率を性別、年齢別 (5 年ごとのグループ) 及び暦年別に算出した。スチレンばく露
591 作業者では、全死因による死亡率 (SMR 0.96；95% CI 0.92-1.00；死亡例 2,196) 及
592 び腫瘍による死亡率 (SMR 0.91；95% CI 0.83-0.99；死亡例 536) に有意な増加は
593 なかった。悪性腫瘍の SMR はラミネート作業者で 0.91 (95% CI 0.78-1.06；死亡例
594 167)、非ばく露作業者で 0.73 (95% CI 0.59-0.88；死亡例 106) であった。リンパ球
595 系及び造血系腫瘍による死亡率の増加はなかった (SMR 0.98；95% CI 0.72-1.3；
596 死亡例 49)。ばく露期間が 2 年以上又はばく露されはじめてから 20 年以上経過し

597 た場合、すべてのリンパ球系及び造血系がんの SMR は 1.7 (95% CI 0.70-3.6 ; 死亡
598 例 7)、白血病については 1.9 (95%CI 0.40-5.7 ; 死亡例 3) であった。作業の種類
599 によるリスクの評価では、何ら意味のあるパターンを示さなかった。国別解析では、
600 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
601 がんの死亡率が中程度に増加した。他のがんにおける SMR に有意な増加はなかつ
602 したが、高ばく露区分 (≥ 500 ppm 年) で膵臓がんの有意に近い増加がみられた (SMR
603 2.6 ; 95% CI 0.90-7.3 ; 死亡例 10)。IARC は非ばく露群の SMR が全体的に非常に
604 低いこと、これはおそらくいくつかのサブコホートで死亡率の確定に問題があつ
605 たためであろうと指摘し、このため本調査の SMR には悪い方向へのバイアスがか
606 かっている可能性がある」とコメントしている。外部参照を用いた SMR 解析の結果
607 とは異なり、内部参照を用いた結果からは、スチレンばく露に関連したリスクの
608 一部に統計学的に有意な増加が示された。平均ばく露に関するポアソン回帰モデ
609 ルで、リンパ球系及び造血系がんのリスク増加が認められ ($p=0.019$)、 > 200 ppm
610 の高ばく露カテゴリーでは、相対リスクが 3.6 (95% CI 1.0-13 ; $n=8$) になった。ば
611 く露されはじめてからの期間に関しても統計学的有意な傾向がみられ ($p=0.012$)、
612 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。累積ばく露
613 やばく露期間に関しては、ポアソン回帰分析で傾向はみられなかった (IARC 2002)。
614 • Kolstad らは、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
615 性 53,731 名、女性 10,798 名) について、1970 年から 1989 年まで、デンマークが
616 ん登録及び国内死亡率データベースを用いて追跡調査した。IARC は Kolstad らの
617 二つ目の論文では、女性の大多数は強化プラスチックの生産に関わっていなかつ
618 たとの理由で、解析から除外していることを指摘している。調査対象者のうち男
619 性 12,837 名、女性 2,185 名は、強化プラスチック製造を実施している 287 事業所
620 で作業を行っていた。調査期間全体での人年数は 584,556 人年であった。産業界で
621 測定したばく露を反映させて、128 の事業所について算出した平均の年間スチレン
622 ばく露レベルは、1964~1970 年で 180 ppm (767 mg/m^3)、1976~1988 年で 43 ppm
623 (183 mg/m^3) であった。就労期間は、1964~1989 年の間の年金給付開始時期から
624 算出した。ただし、671 作業者を対象として小規模の検証を行ったところ、記録
625 ミスにより、約 40%の作業者については就労期間の過小評価、約 13%については
626 過大評価していたことが判明している。女性については人数が少なすぎて、統計
627 的に安定した結果は得られなかった。男性では、コホート中で総計 4,281 人が死亡
628 し、1915 人にがんが認められた (SIR 1.02 ; 95% CI 0.97-1.07)。強化プラスチック
629 製造企業でみると、リンパ系及び造血系がん (SIR 1.2 ; 95% CI 0.98-1.4 ; 発生例 112)
630 又は白血病 (SIR 1.2 ; 95% CI 0.88-1.7 ; 発生例 42) のリスクがわずかに上昇した。
631 作業開始から 10 年経過した群に白血病リスクの統計学的に有意な上昇が認められ
632 た (SIR 1.6 ; 95% CI 1.1-2.2 ; 発生例 32) が、このリスクは就労 1 年未満の作業者

633 に限定されていた (SIR 2.3 ; 95% CI 1.4-3.6 ; 発生例 20)。1964~1970 年の間 (ス
634 チレンへのばく露が最も大きかった期間) に勤めた作業者に、白血病発生数の有
635 意な増加がみられた (SIR 1.5 ; 95% CI 1.0-2.2 ; 発生例 30) (IARC 2002)。

636 • 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固形がん (すなわ
637 ちリンパ系及び造血系がんは含めない) について報告した。調査コホートは基本
638 的に前述の調査と同じである。強化プラスチック製造会社の 36,310 名及び強化プ
639 ラスチックは生産しないが、類似産業の 14,293 名の男性作業者を対象とした (前
640 述の調査より 127 名増)。1970~89 年の間で、強化プラスチック製造会社の作業
641 者に、固形がん全体で 1134 例が認められた (SIR 0.99 ; 95% CI 0.93-1.1)。内訳は直
642 腸がん 47 例 (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)、
643 及び脳神経系腫瘍 46 例 (SIR 0.97 ; 95% CI 0.71-1.3) である。非ばく露群に対する、
644 スチレンばく露の可能性が高く就労期間が 1 年以上の作業者のすい臓がん発生の
645 相対リスクは、2.2 (95% CI 1.1-4.5 ; 発生例 17) であった (IARC 2002)。

646 • アラバマ大学研究者らは、アメリカとカナダにある 8 つのスチレン-ブタジエンゴ
647 ム製造工場に 1 年以上勤めた 15,649 名の男性労働者の死亡について調査した。対
648 象者の 97%については作業歴を入手することができた。1943~91 年の間における
649 コホートの総人年は 386,172 人年であった。死因に関する情報は死亡者の 97%につ
650 いて入手できた。このコホートの死亡例は総計 3,976 であり、一方、米国及びオン
651 タリオ州の一般集団の死亡率に基づく期待値は 4,553 であった (SMR 0.87 ; 95% CI
652 0.85-0.90)。がんによる死亡例は 950 (SMR 0.93 ; 95% CI 0.87-0.99) であり、期待
653 値よりもやや低かった。リンパ系がんによる死亡は 101 例であり、期待値よりも
654 やや多かった (SMR 1.1 ; 95% CI 0.88-1.3)。コホート全体で白血病による死亡が
655 48 例認められた (SMR 1.3 ; 95% CI 0.97-1.7)。作業別にみると、白血病による死
656 亡率の有意な増加が、重合 (SMR 2.5 ; 95% CI 1.4-4.1 ; 死亡例 15)、メンテナンス
657 作業 (SMR 2.7 ; 95% CI 1.4-4.5 ; 死亡例 13) 及び実験 (SMR 4.3 ; 95% CI 2.1-7.9 ;
658 死亡例 10) の従事者にみられた。これらの作業場所では 1,3-ブタジエンやスチレ
659 ンモノマーへのばく露可能性が比較的高かった。就労期間が 10 年以上かつ就労開
660 始後 20 年以上経過している時間給制の作業者に、白血病による死亡率の有意な上
661 昇がみられた (SMR 2.2 ; 95% CI 1.5-3.2 ; 死亡例 28) (IARC 2002)。

662 • 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
663 病による死亡率に関するアラバマ大学の研究結果 (上記の調査) を再分析した。
664 この研究は、以前の研究報告と比較し、1,3-ブタジエンとスチレンのばく露評価の
665 見直しが行われ、また、ジメチルジチオカルバミン酸 (DMDTC) へのばく露推定
666 値が導出されている。また、IARC は、白血病例について仕事内容や部署を把握し
667 た上でばく露評価を行っている点も以前と異なることを指摘している。二つの施
668 設の作業者にばく露の記録は不十分なのでオリジナルの研究から除外した結果、

1943-91 年の間 (234,416 人年) の 6 か所の工場における 13,130 名の男性作業者が対象となり、白血病による死亡例は 59 となった (このうち病歴が得られたのは 48 例であり、残りのうち 1 例は特定されてない急性白血病であった)。対象者の 99% 以上は生死が判明しており、死亡者の 98% の死因は明らかであった。コホート内の比較 (ポアソン回帰) では、以前のコホート (SMR) 研究とは異なり、すべての白血病死亡例 (白血病が死因である場合と死因に寄与した場合を含む) が用いられた。病歴から 49 例の白血病による死亡例が確認された。コホートメンバーの約 79% が 1,3-ブタジエンにばく露され、累積ばく露の中央値は 71 ppm-年 (301 mg/m³-年) であり、85% がスチレンにばく露され、累積ばく露の中央値は 17 ppm-年 (71 mg/m³-年)、また、62% が DMDTC にばく露され、累積ばく露の中央値は 373.9 mg/cm-年であった。個人ばく露についてのポアソン回帰分析の結果、スチレンへの累積ばく露に応じた 4 群 (0、0~20.6 ppm-年未満、20.6~60.4 ppm-年未満、及び 60.4 ppm-年以上) と、累積ばく露と白血病の相対リスクとの間に正の単調増加関係が示された (各群の相対リスクはそれぞれ 1.0、1.2、2.3 及び 3.2) また、1,3-ブタジエンばく露と白血病の間にも同様の関係が示された。これらの物質へのばく露において、それぞれ最高累積ばく露群で、相対リスクの上昇は統計学的に有意であった (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)。DMDTC と白血病に関するばく露-反応関連は、単調増加ではなかったが、相対リスクの有意な上昇が各ばく露群でみられた。三物質すべてへのばく露を考慮したモデルでは、スチレンのばく露-反応関係は負の関係となり、1,3-ブタジエンは弱い正の相関、DMDTC は単一の場合と変わらず不規則のままだった。1,3-ブタジエンを考慮したスチレンのモデル (DMDTC は含めない) は、正の相関であった。IARC は、スチレンばく露と 1,3-ブタジエンばく露との間に強い相関があることを指摘し、これがスチレン自体のリスクを評価する際の障害であると考察している。また、IARC はこの業界におけるスチレンへのばく露レベルは強化プラスチック業界よりもかなり低いことを指摘している。さらに IARC は、DMDTC にはげっ歯類の造血系に毒性作用があるにせよ、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 DMDTC で調整することの正当化が充分できているかどうか疑問であるとした。最後に IARC は、本調査の以前の解析は、対象集団や診断基準が若干異なり、また初期のばく露評価を基にしたものであったが、そこで得られていた結果は、今回の解析結果とは多少異なっていたとし、IARC はより新しい結果がもっと参考になると判断した (IARC 2002)。

- 英国のスチレンを使用したガラス強化プラスチック製造 8 社の従業員 7,970 名に対するフォローアップを延長したコホート研究で、合計 3,121 人のコホートメンバーの死亡例を分析した結果、リンパ造血がんによる死亡者は、イングランドとウェ

705 ールズの一般死亡率と比較し、有意差は無かった（死亡 62 例、SMR 0.90: 95% CI,
706 0.69-1.15）。また高濃度に 1 年以上ばく露された労働者群（8 時間加重平均濃度推
707 定値 40~100ppm）と非ばく露労働者群と比較すると、非ホジキンリンパ腫/慢性
708 リンパ性白血病のオッズ比は 0.54（95%CI, 0.23- 1.27）であった。一方、肺がんによる
709 死亡率は有意に上昇し、リスクはばく露カテゴリー全体にわたって漸進的に
710 増加し、高ばく露が 1 年以上である労働者の SMR は 1.44（95%CI, 1.10-1.86）であ
711 った。肺がんの増加は、他の研究との一貫性があるとは言えないので、さらに追
712 究する必要がある。（Coggon et al. 2015）

713 • 1968 年から 2011 年までのデンマークにおける 456 の中小強化プラスチック企業の
714 73,036 人の労働者を追跡し、累積スチレンばく露とリンパ造血悪性腫瘍の発生率
715 との間のばく露-反応関係の調査が行われた。スチレンばく露は、雇用歴、調査
716 データ、過去のスチレンばく露量から類型化し、リンパ造血悪性腫瘍に関する情
717 報は、全国がん及び患者登録から得た。1,581,976 人・年のフォローアップを行い、
718 さまざまなリンパ造血器悪性腫瘍またはその組み合わせとして 21 類型（それぞれ
719 症例は 20 以上）、全体で 665 例を同定した。一次分析で、累積スチレンばく露推
720 定値が大きい場合は、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、及び T 細胞リンパ
721 腫の罹患率（RR；年齢、性別、歴年で調整）が高いことが示唆された。さらに、
722 ばく露されてからの時間を考慮すると、累積スチレンばく露に関して傾向が認め
723 られ（ $p = 0.01$ ）、29 年前から 15 年前の期間における累積ばく露推定値の高い群で
724 は、低い群に比べ急性骨髄性白血病のリスクが 2 倍（RR = 2.4、95%CI 1.2~4.6）で
725 あった。これらの期間よりも後でばく露された群では、リスクの上昇は認められ
726 ず、ホジキンリンパ腫および T 細胞についてのリスクパターンには一貫性がなか
727 った。著者らは、この調査結果は、スチレンへの高ばく露による急性骨髄性白血
728 病のリスクは、約 15 年の潜伏期間を経て上昇することを示唆していると結論付け
729 ている。（Christensen et al. 2018）

730 • 米国強化プラスチック業界で 1948 年から 1977 年の間にスチレンにばく露された
731 15,826 名の労働者を 1948 年から 2008 年まで追跡し、スチレンへのばく露が比較
732 的高い労働者におけるリンパ造血細胞がん、肺がん、膵臓がん及びその他がんの
733 リスクとばく露レベルの関連性を調べた研究で、標準化死亡率は、リンパ性及び
734 造血性がんの全体については 0.84（95%CI, 0.69-1.02）、非ホジキンリンパ腫につ
735 いて 0.72（0.50-1.00）、また白血病について 0.84（0.60-1.14）であり、スチレンの累
736 積ばく露量及びピーク回数との関係性は認められなかった。膵臓がんの死亡率は、
737 ほぼ期待値（0.96 [0.73-1.22]）と同じであったが、肺がんの死亡率は予測を上回っ
738 た（1.34 [1.23-1.46]）ことから、この研究ではスチレンばく露による発がんリス
739 クを増大させるという一貫した証拠は見出せなかった。（Collins et al., 2013）

740 • 鼻咽頭腺がんは職業性木粉ばく露との強い関連性が疑われる稀な疾患であるが、

741 高レベルの職業的スチレンばく露と鼻咽頭腺がん及び他の亜型とのばく露—応答
742 関係を調べた研究で、1968年から2011年までにスチレンばく露した労働者73,092
743 人を追跡し、デンマークがん登録簿で鼻咽頭がんを特定した。累計1,585,772人・
744 年で、9例の鼻咽頭腺がんを観察し、累積スチレンばく露比較において低ばく露の
745 推定値に対して、高累積ばく露ではオッズ比は有意ではないものの5倍に上昇し
746 ていた (OR 5.11: 95%CI, 0.58-45.12)。リスクの増加は、最近15年間に受けた被ば
747 くに限られ、他の組織学的亜型ではリスクの上昇を示さなかった。(Nissen et al.,
748 2018)

749 ・上記の新たな報告も含め、IARCの作業グループは、2018年3月、スチレンの発が
750 ん分類を従来の2Bから2Aに変更することをIARCモノグラフ121巻で公表する
751 ことを明らかにした。(IARC in press 2018) (Lancet Oncology Online News: April 18,
752 2018)

753

754 発がんの定量的リスク評価

755 ・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
756 2000)(WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b)。

757 ・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
758 (85、170、341及び682 mg/m³)に6時間/日、5日/週、98(雌)及び104(雄)週
759 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
760 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,
761 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
762 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、
763 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
764 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
765 ppm, 16/50 (p<0.05); 40 ppm, 16/50 (p<0.05); 80 ppm, 11/50; 160 ppm 24/50 (p<0.05))。
766 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
767 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
768 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
769 スメント法(EPA 2005)を用いて、BMCL10(95% confidence limit of the benchmark
770 concentration associated with 10% risk over background)及びBMC10(Benchmark
771 concentration associated with 10% risk over background)をUS EPAベンチマーク
772 ソフトウェア(Version 2.5) (EPA BMDS)でLogLogistic modelを適応して計算した。
773 LogLogistic modelに適合したBMCL10値及びBMC10値は、それぞれ20.6 ppmと
774 36.7 ppmになった。

775

776 発がん性分類

777 IARC : 2A-ヒトに対しておそらく発がん性がある (IARC 2018)

778 根拠: (IARC 2018 における分類は 2A であり、従来の 2B から変更されているが、

779 モノグラフは準備中 (in prep) なので、Lancet Online News の記載情報を根拠とし

780 た)

781 IARC ワーキンググループは、全ての種類のリンパ造血系悪性腫瘍の知見を評価

782 し、いくつかの研究における白血病及びリンパ腫の亜型の発生率又は死亡率の増

783 加 (白血病及び特に骨髄性白血病についてはより一貫して認められている) に着

784 目した。最も参考になる研究では、急性骨髄性白血病の発生率は、累積スチレン

785 ばく露の増加に伴い、潜伏期間 15 年間を経て大きく増加した。米国の研究では、

786 累積スチレンばく露が最大であるカテゴリーで、骨髄性白血病 (急性及び慢性の

787 合計) 死亡率の増加が報告されている。欧州コホート研究では、骨髄性白血病 (急

788 性及び慢性の合計) の死亡率は全体としては増加していなかったが、ばく露され

789 てから 10 年以降について見ると、平均ばく露強度の増加に伴った死亡率の増加が

790 観察された。稀ながんである鼻咽頭腺がんの発生率は、強化プラスチック労働者

791 の 1 つの大きなコホートで増加したが、症例数は少なく、交絡を無視できない。

792 肺がんなどの固型腫瘍の証拠は、ごく僅かであるかまたは一貫性に欠けていた。

793 IARC ワーキンググループは、全体として、疫学的研究は、スチレンへのばく露

794 がリンパ造血器悪性腫瘍を引き起こすことについての信憑性のある証拠となるが、

795 交絡、バイアス、又は偶然性を除外することはできないと結論付けている。

796 一方、動物試験系では、CD-1 マウスにおいてスチレンの吸入ばく露により雌雄

797 で気管支肺胞がんの発生率が増加した。別の試験では、気管支肺胞腺腫又はがん

798 (合計) もまた増加した。O20 マウスでは、経胎盤ばく露と出生後の強制投与によ

799 り、雌の肺がん、及び雌雄の肺腺腫又はがんの発生率が増加した。B6C3F1 マウス

800 において、強制経口投与によるスチレンへのばく露で、雄における気管支肺胞腺

801 腫又はがん (合計) の発生率が増加し、雌では肝細胞腺腫が増加した。2 件の吸入

802 試験のうちの 1 件では、スチレンばく露により雌ラットにおける悪性乳腺腫瘍の

803 発生率が増加した。

804 これらの知見から、IARC ワーキンググループは、ヒトにおける限定された証拠

805 と実験動物における発がん性の十分な証拠に基づいて、スチレンをグループ 2A (ヒ

806 トに対しておそらく発がん性がある) に分類した。

807 ヒトにもあてはまる作用メカニズムについての強い証拠があり、スチレンのグ

808 ループ 2A 分類の裏付けとなる。スチレンは急速に吸収され、脂肪組織に広く分布

809 し、ヒトでも実験系でも大部分が代謝される。吸入スチレンから形成され排泄さ

810 れる物質の約 60% は、スチレンの代謝により生成するスチレン-7,8-オキシドに由

811 来する。スチレン-7,8-オキシドは求電子剤であり、DNA と直接反応する。スチレ

812 ン及びスチレン-7,8-オキシドには遺伝毒性があるという強い証拠があった。ばく露

813 された労働者では、血液中にスチレン-7,8-オキシド由来の DNA 付加物が見出され
814 ている（その他の遺伝毒性の指標については結果が混在していた）。ヒト細胞を用
815 いた *in vitro* 試験において、スチレン及びスチレン-7,8-オキシドは、DNA 損傷、遺
816 伝子変異、染色体異常、小核形成、及び姉妹染色分体交換を誘導した。様々な実
817 験系において同様の所見が見られた。スチレン又はスチレン-7,8-オキシドにばく露
818 されたげっ歯類での試験結果は細胞遺伝学的影響については不明確であったが、
819 複数の組織における DNA 損傷に対して陽性であった。なお、IARC はスチレン-7,8-
820 オキシドについても、既にグループ 2A（IARC モノグラフ 60（1994））に分類して
821 いる。（IARC in press 2018）（Lancet Oncology Online News: April 18, 2018）

822

823 ●スチレン 7,8-オキシドに関する考察

824 ・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
825 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
826 評価されている。スチレン 7,8-オキシドは、①ヒト、ラット及びマウスの DNA
827 と共有結合を形成する；②微生物及び齧歯類細胞を用いた *in vitro* 試験で遺伝子
828 突然変異を誘導する；③ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験で染色体異常、小核及び
829 姉妹染色分体交換を起こす；④マウス細胞を用いた *in vivo* 試験で染色体異常及
830 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
831 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—に分類し
832 ている（IARC 1994）。

833 ・*In vivo* 及び *in vitro* 実験、ならびにヒトの研究結果は、スチレンからスチレン 7,8-
834 オキシドへの代謝能を持つ個体において、スチレンばく露は低レベルの DNA 付
835 加体及び DNA 損傷を誘発し得る可能性を示している。しかし、スチレンばく露
836 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
837 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、循環系中
838 のスチレン 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
839 血中濃度はマウスより二桁も高い。（IARC 2002）

840 ・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、
841 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
842 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
843 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
844 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
845 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
846 と、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）

847

848 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

849 比較的十分でない) (産衛 2017)
850 EU CLP : 設定なし (EU CLP 2018/06/18)
851 NTP 14th : ヒト発がん性物質であることが合理的に予想される (NTP 2016)
852 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 2018)
853 A3-確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明
854 (ACGIH 2018a)
855
856 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
857 れる物質 (MAK 2018)
858

859 ク. 神経毒性

860 ・ボランティアによる研究で、マウスチューブを通して 350 ppm で 30 分間、150 又
861 は 380 ppm で 1 時間、50 又は 200 ppm で 1.5 時間のスチレン吸入により、単純反
862 応時間が延長し、協同運動機能は低下した。300 ppm で 1 時間のスチレン吸入では
863 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
864 の低下は起こらなかった (産衛 1999)。
865 ・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
866 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
867 よる障害が起きた後、2 か月から 2 年間、ばく露を中止すれば改善される。しかし
868 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
869 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
870 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
871 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
872 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、
873 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)。
874 ・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
875 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
876 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
877 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、
878 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
879 て神経系の影響が持続することが示唆された (産衛 2007)。
880 ・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
881 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、
882 Vocabulary test score, Digit symbol, Digit span において CEI > 5.0 年 (単位は 20 ppm)
883 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
884 度をより低くする必要があることを示した (産衛 2007)。

- 885 • 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
886 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)
887 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
888 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
889 か月前で平均 26±24 ppm (範囲 1-77 ppm)、検査の 2 か月後で平均 14±11 ppm (範
890 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
891 し、221±74 ppm (範囲 0-61 ppm) であった。その結果、対照群に比べばく露群で
892 絵画完成検査のスコアが有意に低下した (Yokoyama et al. 1992)。
- 893 • スチレンばく露と色覚の関係については、主に青-黄色の識別障害が検出されて
894 おり、平均ばく露濃度 16 ppm、平均ばく露期間 7 年の 73 名のスチレンばく露作業
895 者群は対照群より色覚障害指標値が有意に高く、その度合いはスチレンばく露と
896 量両一反応関係があった (ACGIH 2001) (産衛 1999)。
- 897 • Fallas らは強化ガラスポリエステルを用いる造船所でスチレンにばく露した男性 60
898 名を評価し、ばく露作業では尿中マンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の上
899 昇が見られ、赤-緑又は青-黄の色覚異常の有意な増加がみられた ($p < 0.05$)。こ
900 れらの作業者の平均ばく露期間は 3.7 年で、平均職場濃度は 50~100 ppm (尿中マ
901 ンデル酸から換算) と推定された (ACGIH 2001)。
- 902 • Eguchi らは、平均濃度 18.5 ppm (範囲 : 6.6~35.4 ppm) のスチレンにばく露され
903 た男性労働者の 64 人のうち、高濃度ばく露群は低ばく露群又は対照群と比較し、
904 色弁別能力の低下がみられた。同様に Mergler らにより 128 人の全作業のうち、
905 88 人のサブ群の追跡調査で、50 ppm (尿中マンデル酸濃度 0.6 mmol/mmol クレア
906 チニン) 以上及び未満の 2 つの群で、高ばく露群 21 人中 12 人 (57%)、低ばく露
907 群では 67 人中 18 人 (27%) が色弱と評価された (ACGIH 2001)。
- 908 • 前庭機能に関しては、スチレンばく露群 (N=18、平均ばく露濃度 37±20 ppm、平
909 均ばく露期間 7.6±4.6 年) は対照群 (N=18) よりも重心動揺度、回転刺激検査の結果が
910 低下していた (産衛 1999)。
- 911
- 912 • スチレンばく露と騒音レベルから特定音域での聴力損失を調査した複数の研究報
913 告がある。
- 914 スウェーデンで実施された横断研究 (Johnson ら (2006)、Morata ら (2002)) で
915 は、313 人のばく露労働者に対して尿中のマンデル酸の個人的サンプリング及び生
916 物学的モニタリングによりスチレン及び騒音測定を行った。スチレン TWA ばく露
917 はスチレン単独群 (N=89) で 16(0.2-96)mg/m³、スチレンと騒音混合ばく露群 (N=81)
918 で 12(0.03-50)mg/m³ だった。騒音 TWA ばく露 (dBA) はコントロール群 (N=78) が
919 77(69-86)、騒音単独群 (N=65) が 85(75-116)、スチレン単独群が 82(75-84)、スチレ
920 ンと騒音混合群が 89(85-108) だった。ノイズだけにばく露された又はばく露され

921 ていない労働者に比べて、スチレンにばく露された労働者（騒音の有無にかかわ
 922 らず）では2、3、4及び6 kHzで純音聴力閾値が有意に悪化した。(ACGIH 2018b)

923 • Triebegら(2009)の報告では、248名のスチレンばく露労働者を尿中マンデル酸と
 924 フェニルオキシシル酸濃度 51 ± 27 、 229 ± 103 、および 970 ± 410 mg/g クレアチニンの3
 925 群に分けた(スチレン濃度 2-3、8-15、および 40-50ppm に対応する)。純音聴力閾
 926 値と衝撃騒音の閾値に3群間の違いは見られなかったが、高濃度(30-50 ppm)で
 927 10-26年間ばく露した群(N=17)においては低濃度で2-16年間ばく露した群(N=34)
 928 に比べ3-6 kHzの閾値が上昇しており、交絡要因で調整後のオッズ比は7.5となっ
 929 た(ACGIH 2018b)。

930 • スチレンを主成分とする溶剤の混合物に曝された290人のヨットとプラスチック
 931 工場労働者についての2003年の調査では、個々のワークライフ平均スチレンばく
 932 露レベルは14(0.8~71) ppm、また平均騒音レベルは82(71-93) dBAと推定さ
 933 れた。ばく露の種類に応じて、スチレンばく露群を次の4つのサブグループに分
 934 けた;1) スチレンのみにばく露(n=194)、2) スチレンと騒音にばく露(n=56)、
 935 3) スチレン及びトルエン(n=26)にばく露、4) スチレン、トルエン及び騒音
 936 (n=14)にばく露。非ばく露群と比較して、すべての被曝群で2~8 kHzの聴力閾
 937 値の有意な上昇が見られ、スチレン及び騒音被曝群で聴力閾値が最も高かった。
 938 (ACGIH 2018b)

939 • スチレンに平均7年間ばく露された32人のイタリアのボート製造業者の純音聴力
 940 測定を実施し、聴力閾値を非ばく露対照被験者と比較した。尿中のマンデル酸及
 941 びフェニルグリオキシシル酸の生物学的モニタリングを用いてスチレンばく露を測
 942 定した。ばく露群の平均値は、 149 ± 80 mg/g-クレアチニン(範囲 20~410)であり、
 943 約5 ppmのスチレンに相当した。騒音レベルは73 dBAで測定された。スチレンば
 944 く露労働者24人を年齢でマッチさせた対照と比較すると、殆どすべての周波数で
 945 若干わずかではあるが有意に高い聴力閾値を示した。(ACGIH 2018b)

946
 947
 948 (3) 許容濃度の設定

949 ACGIH

950 TLV-TWA : 20 ppm (85 mg/m³) (1997年設定)

951 TLV-STEL : 40 ppm (170 mg/m³) (1997年設定)

952 BEI : ① 尿中のマンデル酸+フェニルグリオキシシル酸の合計 :

953 400 mg/g (creatinine) Ns (Nonspecific)、Sampling Time : End of shift (2003
 954 年設定)

955 ② 尿中のスチレン量 : 40 µg/L、Sampling Time : End of shift (2015年設
 956 定)

957 なお、以下の変更が予告されている（ACGIH 2018a ; Notice of Intended Change）

958 TLV-TWA : 2 ppm、TLV-STEL : 撤回

959 Notation : OTO（聴覚への影響）、発がん分類 A3（A4 からの変更）

960 （BEI は変更なし）

961 根拠 TLV（現行）:

962 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
963 中枢及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
964 最小限にするために、TLV-TWA として 20 ppm を、TLV-STEL として
965 40 ppm を推奨する。（ACGIH 2001）

966 ACGIH TLV-TWA : 2 ppm、TLV-STEL – : 2018 Notice of Intended Change

967 （ACGIH 2018b）

968 根拠（ TLV（2018 Notice of Intended Change）:

969 スチレンばく露と騒音レベルから特定音域での聴力損失を調査した複数の
970 の研究報告（本評価書、神経毒性の項に記載）から、スチレンの平均レ
971 ベル 3.5~22 ppm という低ばく露でも非ばく露対照と比較して統計学的
972 に有意な聴力損失と関連していることが示された。したがって、現在の
973 TLV-TWA が 20 ppm 未満のレベルでは、職業ばく露に伴う聴力損失のリ
974 スクがある。（ACGIH 2018b）

975 根拠 BEI

976 ①作業シフト終了後の尿検体でのマンデル酸およびフェニルグリオキシル
977 酸による BEI 値設定を支持する、実験、フィールド試験、および薬物動
978 態シミュレーションモデルでの十分なデータが利用可能であった。スチ
979 レン外部ばく露リミット、TLV-TWA 20 ppm は、マンデル酸+フェニ
980 ルグリオキシル酸の合計、400 mg/g クレアチニンに相当する。（ACGIH
981 BEI 2003）

982 ② 2003 年に採用された、スチレンへのばく露の生物学的指標としてのマン
983 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（シフ
984 ト作業後の尿サンプル）については、数多くのフィールド及び実験室の
985 研究が支持しているが、共にスチレンの代謝物であるため、1) 同様の代
986 謝経路を有する他の化合物（エチルベンゼン、スチレングリコール、ス
987 チレンオキサイド、メチルフェニルケトン等）の同時ばく露の可能性、2)
988 代謝部位と競合する他の溶媒及び生体異物との同時ばく露（トルエン、
989 アセトン、キシレン、トリクロロエチレン等）、3) 身体活動のレベル、4)
990 アルコール摂取等の因子による影響があり得る。一方、サンプリング法
991 及び分析法の進歩により、尿中のスチレン量を直接的に正確に定量する
992 ことが可能となった。また空気中のスチレン量と尿中のスチレン量の相

993 関関係も有意であることが多くのフィールド研究で立証されていること
994 から、本指標が追加として推奨された。(ACGIH 2015)

995

996 日本産業衛生学会：(産衛 2017)

997 許容濃度：20 ppm (85 mg/m³) (1999 年提案)

998 分類／記号：皮、生殖毒性物質第 2 群 (2015 年設定)

999 生物学的ばく露指標：

1000 ① 尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計：430
1001 mg/L、試料採集時期：週後半の終業時

1002 ② 血中スチレン濃度：0.20 mg/L、試料採集時期：週後半の終業時 (2007
1003 年設定)

1004 根拠 (許容濃度)：

1005 職場のスチレンばく露で障害が起きるとい研究結果をまとめると、1)
1006 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
1007 得る。2) 25-50 ppm 以上のばく露では神経行動テストバッテリーのうち、
1008 数字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
1009 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
1010 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
1011 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
1012 覚障害は 1-2 か月間のばく露の減少があれば改善されるという意味で、
1013 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
1014 能障害が、平均的なばく露濃度又は最大ピーク濃度のどちらと密接に関
1015 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
1016 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
1017 であろう濃度として 20 ppm を提案する (産衛 1999)。

1018 (生殖毒性)

1019 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
1020 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、
1021 Kankaanpaa らによる胎生 6~16 日の母マウスへの 250 ppm、1 日 6 時間
1022 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
1023 う報告や、Kishi らによる胎生 7~21 日の母ラットへの 50 及び 300 ppm、
1024 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
1025 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、
1026 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
1027 の発達の遅れが認められ、これらの行動毒性と 5-hydroxytryptamine
1028 (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

1029 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
1030 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
1031 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
1032 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、
1033 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
1034 衛 2015）。

1035 根拠（生物学的ばく露指標）：

1036 ばく露指標値の提案は下記の内容を考慮して提案する。

- 1037 1) 一般的にばく露指標値は単一ばく露の値を基準とする。
1038 2) 単一ばく露と混合ばく露についての当該物質排泄量の違いは明らかでない。
1039 3) 人種差（遺伝子）による当該物質の排泄パターンの違いが考えられる。
1040 4) スチレンばく露により尿中マンデル酸（MA）、尿中フェニルグリオキシル酸（PhG）
1041 は増加し、HPLC 法で同時分析が可能である。また両物質はスチレンの主な代謝物質で
1042 合計は尿中代謝物 90 %を占める。
1043 5) スチレン 20 ppm での生体物質でのばく露評価は可能である。
1044 6) ばく露濃度と尿中代謝物の関係は実測値、尿クレアチニン補正、尿比重補正をしても
1045 相関係数に著しい改善は認められない。
1046 7) PhG/MA の割合はばく露パターンに影響する。

1047 以上から尿中代謝物のばく露指標はスチレン単一ばく露の値を用い、日本人作業者の測
1048 定値を採用する。MA と PhG はスチレンの主代謝物質でばく露によって増加すること、
1049 尿クレアチニン補正、尿比重補正による相関に著しい改善が無いこと、同時に分析が可能
1050 であること、また PhG/MA の割合はばく露パターンに影響することを考慮して MA と
1051 PhG の合計の実測値で評価する。これら日本人の値として2つのデータ（520 mg/L と 432
1052 mg/L）があるが安全を見越して 430 mg/L を採用する。またスチレン混合ばく露作業者の
1053 場合も安全側にあることや、排泄比割合にばらつきがあることも考慮して尿中マンデル酸
1054 と尿中フェニルグリオキシル酸を合計した値を用いることは有用である。

1055 血液中スチレンについては単一ばく露と混合ばく露の違いについての論文は見当たらない
1056 ので回帰式から得られたスチレン 20 ppm に対応する日本人の血中スチレン濃度の平
1057 均 0.196 mg/L を用いて、0.20 mg/L を採用する。尿中スチレンについては報告例が少なく
1058 提案は行わない。

1059 採尿時期

1060 ボランティアによる実験研究では、スチレンばく露から最初の3日間だけ僅かに排出物
1061 が増加したが、排出パターンからみて、週労働時間を越えて体内にスチレンやその代謝物
1062 が蓄積することはほとんどないとされてきた。しかしスチレンとアセトンの混合ばく露作
1063 業者 19 名のばく露量と尿中代謝物を月曜から次の週の月曜まで作業前、作業後に採尿し
1064 測定した事例において、作業後の代謝物の排泄量が増加し、金曜日の作業後が最も高値と

1065 なり、蓄積が認められている。ばく露濃度は月曜日がスチレン 87.3 mg/m³、アセトン 361
1066 mg/m³、金曜日が 43.7 mg/m³、156 mg/m³ であった。このことから週後半の作業終了時に
1067 採尿することを推奨する。

1068 日本産業衛生学会はスチレンばく露の指標として、週後半の作業終了時に採尿された尿
1069 中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計 430 mg/L、または血中スチレン 0.20
1070 mg/L を推奨する。これらの測定は吸入と経皮によるばく露両方を反映する。この値は環
1071 境気中濃度 20 ppm に相当する（産衛 2007）。

1072

1073 DFG : (MAK 2018)

1074 MAK : 20 ppm (86 mg/m³) (設定 : 1987 年)

1075 BAT:マンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計で、600 mg/g クレアチニン(採
1076 集時期 : ばく露終了後又はシフト作業終了後、長期ばく露では数シフ
1077 ト終了後) (設定 : 1997 年)

1078 根拠 (MAK) :

1079 動物実験では、約 100 mL/m³ のスチレン反復投与により、特定標的臓
1080 器影響をもたらす。ラットのばく露では、100 mL/m³ において、肝臓
1081 中の GSH 含量のわずかな減少、また 48 mL/m³ で自発的活性を増加さ
1082 せる。ヒトでは、管理された 50 および 200mL/m³ の短期間曝露におい
1083 て、被験者は 50 mL/m³ で中枢神経系障害および粘膜刺激の証拠を示
1084 した。したがって、50 mL/m³ の空気濃度は、すでに毒物学的に関連す
1085 る影響範囲内にある。したがって、MAK 値はこの濃度よりも明確に
1086 低く設定すべきであり、20 mL/m³ に下げる必要がある。(MAK 1987)

1087 職場で 40 年間 20 ppm 濃度のスチレンにばく露した結果としてがんになる生涯リ
1088 スクは、内因性エチレンオキシドによるリスクの約 1/10,000 より小さい。
1089 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
1090 のにもかかわらず、実際には、リスクは非常に小さいと考えてよい。
1091 これより、スチレンは MAK と BAT 値リストのセクション III、発がん
1092 性物質カテゴリー5 に分類されている。以前の MAK 値 20 ppm は保持
1093 されている (MAK 2012)。

1094 (BAT) :

1095 1997 年、スチレンの生物学的許容値 (BAT 値) は、MAK 値 20 mg/m³
1096 との相関により、600 mg {マンデル酸 (MA) +フェニルグリオキシル
1097 酸 (PGA) } /g クレアチニンで設定された。

1098 しかし、BAT 値が再定義されたこと (すなわち作業員での複数の試験
1099 の平均値での評価となった)、さらに過去数年にわたりスチレンの内
1100 部ばく露と特に感覚器官への影響との関係に関する更なる研究結果が

1101 発表されたことから再評価を行った。

1102 現地調査及びばく露試験の結果から、視覚的神経毒性および聴覚毒

1103 性が最も重要であると推測される。より最近の神経心理学的研究から、

1104 以前の研究結果と一致して、600 mgMA+PGA/g クレアチニンのスチレ

1105 ンばく露で悪影響はないことが明らかになった。

1106 具体的事例としては、視覚系に対するスチレンの影響に関する研究

1107 で、Seeber ら (2009) による造船所の 242 名の労働者の調査で、CCI

1108 値およびコントラスト感度は、異なる濃度のスチレンばく露の亜集団

1109 では有意差を示さなかった。さらに、最高被ばく群では、977 mg MA +

1110 PGA/g クレアチニン (SD±414) に達していたが、視覚機能および内部

1111 ばく露のパラメータ間に統計的に有意な関連はなかった。

1112 より最近の聴覚毒性試験では、Leitel ら (2007) が、21 人の男性被験

1113 者に起こりうる聴覚毒性の影響を調べるためにばく露試験を実施した。

1114 ばく露 (20 mL/m³ および 50 mL/m³ でそれぞれ 6 時間、3 日間) により、

1115 50 mL/m³ では、平均内部スチレンばく露が 751±206 mg MA + PGA/g ク

1116 レアチニンとなった。これらの条件下では、指標とするパラメータ (高

1117 周波聴力検査を含む音調閾値聴力検査および一過性誘発耳音響放射の

1118 決定) に一貫した変化は検出されなかった。このように約 750 mg の

1119 MA + PGA/g クレアチニンの最大内部ばく露に至る数日間のばく露で

1120 も、聴力の有意な変化に関連しないことが示されている。この結論は、

1121 近年のフィールド研究でも確認でき、高濃度および長期のスチレンば

1122 く露後のサブグループでのみ難聴が生じ得ることを示している (Triebig

1123 et al. 2009) 。ただし、スチレンの聴覚毒性を評価する際には、ノイズ

1124 への以前からの又は同時のばく露を考慮する必要があるが、現時点の

1125 科学的データベースでは、ノイズとの相乗影響の可能性についての問

1126 題に答えるには十分ではない (Hoet and Lison 2008; Johnson et al. 2006) 。

1127 平均総代謝物排泄量として 600 mg MA + PGA/g クレアチニンであれ

1128 ば、神経への有害な健康影響は予測されないことから、従来の BAT 値

1129 である 95%パーセンタイルに由来する 600mg マンデル酸+フェニルグ

1130 リオキシル酸/g クレアチニンは、今回の平均値ベースと同等であると

1131 確認される。サンプリングは、ばく露終了時またはシフト終了時に実

1132 施されなければならない。長期間ばく露では数回シフト作業した後の

1133 シフトの終わりに実施する。(DFG BAT 2016)

1134

1135 NIOSH REL : TWA 50 ppm (215 mg/m³)、STEL 100 ppm (425 mg/m³)、IDLH 700 ppm

1136 OSHA PEL : TWA 100 ppm、STEL /C 200 ppm、

1137 Acceptable maximum peak 600 ppm (5 minutes in any 3 hours) (
1138 UK : LTEL 100 ppm (430 mg/m³), STEL 250 ppm (1080 mg/m³) (UK/HSE 2011)
1139 OARS WEEL : 設定なし
1140
1141 引用文献
1142 (ACGIH 2001) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): TLVs and BEIs
1143 with 7 th Edition Documentation, STYRENE (2001)
1144
1145 (ACGIH BEI 2003) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of
1146 the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Styrene
1147 (2003)(ACGIH 2015) American Conference of Industrial
1148 Hygienists (ACGIH): Documentation of the Threshold Limit Values and
1149 Biological Exposure Indices, 7 th Edition, 2015 Supplement, Styrene
1150 (ACGIH 2018a) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) TLVs and BEIs
1151 (booklet 2018)
1152 (ACGIH 2018b) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of
1153 the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7 th Edition,
1154 2018 Supplement, Audible sound, p.18, Styrene
1155 (ATSDR 2010) U. S. Department of Health and Humans Services (US DHHS): Public
1156 Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
1157 (ATSDR) Toxicological Profile for Styrene (2010)
1158 (Bushnell, 1994) Bushnell PJ. 1994. Styrene impairs serial spatial reversal learning in rats. J
1159 Am Coll Toxicol 13(4):279-300.
1160 (CalEPA 2009a) Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II
1161 “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies
1162 for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early
1163 life stage exposures. May 2009” California EPA
1164 http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf
1165 (CalEPA 2009b) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values”
1166 http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
1167 (Christensen et al. 2018) Styrene Exposure and Risk of Lymphohematopoietic Malignancies in
1168 73,036 Reinforced Plastics Workers.; Epidemiology. 2018 ;29(3):342-351.
1169 (Coggon et al. 2015) RISK OF CANCER IN WORKERS EXPOSED TO STYRENE AT EIGHT
1170 BRITISH COMPANIES MAKING GLASS-REINFORCED PLASTICS;
1171 Occup Environ Med. 2015 ; 72(3): 165-170.
1172 (Collins et al. 2013) Cancer mortality of workers exposed to styrene in the U.S. Reinforced

1173 plastics and composite industry.; *Epidemiology*. 2013 ;24(2):195-203.

1174 (Cruzan et al, 1997) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, et al. 1997. Subchronic inhalation
1175 studies of styrene in CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*
1176 35(2):152-165.

1177 (Cruzan et al, 2005a) Cruzan, G., Faber, W.D., Johnson, K.A., Roberts, L.S., Hellwig, J.,
1178 Maurissen, J., Beck, M.J., Radovsky, A., Stump. D.G. 2005a.
1179 Developmental neurotoxicity Study of Styrene by Inhalation in Crl-CD
1180 Rats. *Birth Defects Research B Dev Reprod Toxicol*. 74:221–232

1181 (Cruzan et al, 2005b) Cruzan, G., Faber, W.D., Johnson, K.A., Roberts, L.S., Hellwig, J., Carney,
1182 E., Yarrington, J.T., Stump. D.G. 2005c. Two Generation Reproduction
1183 Study of Styrene by Inhalation in Crl-CD Rats. *Birth Defects Research*
1184 (Part B) 74:211–220

1185 (Cruzan et al., 2012) G. Cruzan, J. Bus, J. Hotchkiss et al., 2012.
1186 CYP2F2-generated metabolites, not styrene oxide, are a key event
1187 mediating the mode of action of styrene-induced mouse lung tumors.
1188 *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 62 (2012) 214–220

1189 (DFG BAT 2016) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): BAT Value Documentation,
1190 Styrene, 2016

1191 (EPA 2005) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, EPA/630/P-03/001F March
1192 2005

1193 (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : List of
1194 harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of
1195 substances which are legally binding within the European Union
1196 Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)

1197 (Hoet and Lison 2008) Hoet P, Lison D (2008) Ototoxicity of toluene and styrene: state of current
1198 knowledge. *Crit Rev Toxicol* 38: 127–170

1199 (Husain, 1985) Husain R, Srivastava SP, Seth PK. 1985. Some behavioral effects of early
1200 styrene intoxication in experimental animals. *Arch Toxicol* 57:53-55.

1201 (IARC 2002) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs
1202 Vol. 82 Styrene (2002)

1203 (IARC 2018, in press) (Lancet Oncology Online News: April 18, 2018)
1204 Carcinogenicity of quinoline, styrene, and styrene-7,8-oxide; Online News:
1205 April 18, 2018, p.1-2
1206 [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30316](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30316-4/abstract)
1207 [-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30316-4/abstract)

1208 (ICSC 2006) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード

1209 (International Chemical Safety Cards) ICSC:0073 Styrene (2006)

1210 (ICSC 2006 ; NIHS 2018) 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) : 国際化学物質安全性カード

1211 (ICSC), ICSC: 0073, スチレン (2006) NIHS 翻訳 (2018)

1212

1213 (IPCS 1983) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS): Environemntal

1214 Health Criteria, 26,styrene, WHO,Genove (1983)

1215 (Johnson et al. 2006) Johnson AC, Morata TC, Lindblad AC, Nylén PR, Svensson EB, Krieg E,

1216 Aksentijevic A, Prasher D (2006) Audiological findings in workers exposed

1217 to styrene alone or in concert with noise. Noise Health 8: 45–57

1218 (Kankaanpää et al. 1980) Kankaanpää JT, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. The effect of

1219 maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice

1220 and Chinese hamsters. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 47:127-9 (1980).

1221 (Katakura, 2001) Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, et al. 2001. Effects of prenatal styrene

1222 exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine

1223 levels in rats. Environ Res 85(1):41-47.

1224 (Kishi et al. 1995) Kishi R, Chen BQ, Katakura Y, Ikeda T, Miyake H. Effect of prenatal

1225 exposure to styrene on the neurobehavioral development, activity, motor

1226 coordination, and learning behavior of rats. Neurotoxicol Teratol. 17:121-30

1227 (1995)

1228 (MAK 1987) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK

1229 Collection for Occupational Health and Safety, Styrol, 1987

1230 (MAK 2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK

1231 Collection for Occupational Health and Safety, Styrene [MAK Value

1232 Documentation, 2003], 2012

1233 (MAK 2018) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : List of

1234 MAK and BAT Values 2018

1235 (Makitie et al. 2001) Makitie A, Pirvola U, Pyykko I, et al. 2002. Functional and morphological

1236 effects of styrene on the auditory system of the rat. Arch Toxicol 76:40-47.

1237 (Morgan et al. 1995) Morgan, D.L., Mahler, J.F., Moorman, M.P., Wilson, R.E., Price. H.C.Jr.,

1238 Richards, J.H. and O’connor,R.W. (1995) Comparison of styrene

1239 hepatotoxicity in B6C3F1 and Swiss mice. Fundam. Appl.Toxicol., 27,

1240 217-222.

1241 (NIOSH 2016) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労

1242 働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Styrene,

1243 (last updated April 11, 2016)

1244 <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0571.html>

1245 (RTECS 2017) 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) (Page last updated:November 8, 2017)

1246

1247

1248 (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)

1249

1250 (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) (確認日 : 2018/09/07)

1251

1252 (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP: 米国国家毒性プログラム) : 12th Report on Carcinogens (2011)

1253

1254 (OSHA 2018) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database. STYRENE、Last updated: 01/31/2018 (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=14>)

1255

1256

1257 Ott, M.G., Kolesar, R.C., Scharnweiger, 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.

1258

1259

1260

1261 (Pouyatos et al. 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.

1262

1263 (Rosengren andHaglid 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.

1264

1265

1266 (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.

1267

1268 (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.

1269

1270 (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.

1271

1272 (Triebig et al. 2009) Triebig G, Bruckner T, Seeber A (2009) Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. Int Arch Occup Environ Health 82: 463–480

1273

1274

1275 (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)

1276

1277

1278 (US EPA/IRIS) IRIS Cancer Unit Risk Values, US EPA

1279 <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>

1280 (Vainio et al. 1979) VAINIO, H., JARVISALO, J., & TASKINEN, E. (1979) Adaptive changes

- 1281 caused by intermittent styrene inhalation on xenobiotic biotransformation.
- 1282 Toxicol. appl. Pharmacol., 497-14.
- 1283 (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition”, (2000)
- 1284 <http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>
- 1285 (WHO/AQG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines-global update 2005
- 1286 http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf
- 1287 (Yokoyama et al. 1992) Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on
- 1288 psychological performance in FRP boat laminating workers.
- 1289 Neurotoxicology 13:551-6 (1992).
- 1290 (化工日 2018) 化学工業日報社：16918 の化学商品 (2018)
- 1291 (経産省 2018) 経済産業省：一般化学物質等の製造・輸入数量 (H28 年度実績)
- 1292 (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
- 1293 チレン産業衛生学雑誌 41 巻 130 - 138 (1999)
- 1294 (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)
- 1295 の提案理由 スチレン産業衛生学雑誌 49 巻 188 - 196 (2007)
- 1296 (産衛 2015) 日本産業衛生学会 (JSOH)：生殖毒性物質 (2015) の提案理由 (改訂)
- 1297 スチレン 産業衛生学雑誌 57 巻 268 - 269 (2015)
- 1298 (産衛 2017) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度の勧告 (2017 年度)、産業衛
- 1299 生学雑誌 59 巻 153-185 (2017)