

Appl Toxicol 1985;5:499–505.

- 13) Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, et al. Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fisher 344 rats, and Syrian Golden hamsters: System organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14:776–87.
- 14) Hong HL, Fowler BA, Boorman GA. Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;97:173–82.
- 15) Rosenthal GI, Fort MM, Germolec DR, et al. Effect of subchronic arsine inhalation on immune function and host resistance. *Inhalation Toxicology* 1989;1:113–27.
- 16) Morrissey RE, Fowler BA, Harris MW, et al. Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990;15:350–6.
- 17) Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA. Evidence for oxidative damage to red blood cell in mice induced by arsine gas. *Toxicology* 1990;63:25–34.
- 18) Hatlelid KM, Brailsford C, Carter DE. An in vitro model for arsine toxicity using isolated real blood cells. *Fund Appl Toxicol* 1995;25:302–6.
- 19) Hatlelid KM, Carter DE. Reactive oxygen species do not cause arsine-induced hemoglobin damage. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:463–74.
- 20) Levinsky WJ, Smalley RV, Hillyer PN, Shindler RL. Arsine hemolysis. *Arch Environ Health* 1970;20:436–40.
- 21) Winske SL, Barber DS, Rael LT, Carter DE. Sequence of toxic events in arsine-induced hemolysis in vitro: implications for the mechanism of toxicity in human erythrocytes. *Fundam Appl Toxicol* 1997;38:123–8.
- 22) Ayala-Fierro F, Barber DS, Rael LT, Carter DE. In vitro tissue specificity for arsine and arsenite toxicity in the rat. *Toxicol Sci* 1999;52:122–9.

スチレン



[CAS No. 100-42-5]

許容濃度 10 ppm (42.6 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群A,

生殖毒性分類 第2群

1. 物理化学的性質ならびに用途

スチレンは、分子量104.16、比重0.9069 (20℃)、融点-30.6℃、沸点145.2℃、蒸気圧5 torr (4.5 mmHg) の常温常圧で無色～黄色の油性液体で、甘く刺激的な匂いを持つ。嗅覚閾値は0.04～0.08 ppmから0.32 ppmと報告され、ヒトでは急速に嗅覚疲労が起こる。水にわずかに溶解 (20℃で300 mg/l)、エタノール、エーテル、アセトン、二硫化炭素に溶ける。

ポリスチレンプラスチック、保護コーティング、スチレン化ポリエステル、アクリロニトリルやブタジエンを使った樹脂化合物及び化学合成の中間産物として広く使用されている。2018年12月末の日本の生産能力はスチレンモノマー1,949,000トン、ポリスチレン853,000トンであった¹⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

スチレン吸収量の97%が尿中に代謝物として排泄される²⁾。主たる尿中代謝物はマンデル酸 (MA) とフェニルグリオキシル酸 (PGA) である²⁻⁸⁾。MA→ベンジルアルコール→安息香酸→馬尿酸の経路はマイナーで、全代謝の10%以下であるといわれている。尿中に排せられるMA, PGA, 馬尿酸の比率はそれぞれ56.9%, 33.0%, 7.8%である⁷⁾。ヒトでのMAの尿中排泄は2相性で、半減期はおよそ4時間と25時間であった^{3,4)}。

ヒトでのスチレンの代謝は既によく知られており⁹⁾、吸入したスチレンの94%は肝のCYPでスチレン-7,8-オキシドに代謝される¹⁰⁾、さらにEPHX1によってスチレングリコールを経て、MAとPGAとなる。代謝の過程で生成されるスチレン-7,8-オキシドが発がん物質である¹¹⁾。マイナーな代謝経路には、GSTによってスチレン-7,8-オキシドとGSHの重合によるフェニルヒドロキシエチルメルカプツール酸 (PHEMAs) の生成と、エポキシ化反応による4-, ビニルフェノールがある⁹⁾。GSTM1, GSTT1, CYP2E1の遺伝子型とPHEMAsの生成、あるいは尿中MAとの関連が認められている¹²⁾。

スチレンの代謝はエタノールの共存によって抑制される^{13,14)}。エタノールは、スチレン→スチレングリコールの代謝 (cytochrome P-450が触媒する)、スチレングリコール→MAの代謝 (アルコールあるいはアセトアルデヒド脱水素酵素が触媒する) を抑制する。したがって、飲酒者がスチレンを吸入すると、MAの排泄が遅れる¹³⁾

と同時に、血液中のステレングリコールの濃度が MA に比べて相対的に高くなる¹⁴⁾。

3. ヒトに対する影響

3.1 急性曝露

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 または 380 ppm で 1 時間、50 または 200 ppm で 1.5 時間のステレン吸入により、単純反応時間が延長し、協同運動機能は低下した¹⁵⁻¹⁷⁾。300 ppm で 1 時間のステ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^{18, 19)}。

Carpenter ら²⁰⁾はステ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 のステレンの 4-8 時間の曝露による麻酔作用は同じ濃度のトルエンよりも強かった。明らかな眼球や上部呼吸器系への刺激性は 200 ppm 以上 (4 時間) で起こったが、2 時間の曝露では 350 ppm でもこのような影響は見られなかった¹⁶⁾。生理学的ならびに心身的な訴えに関しては、50~100 ppm のステレン吸入や、平均 92 ppm の作業所での曝露で訴えが顕著に増加した^{17, 21)}と報告されているが、10 または 35 ppm の曝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^{22, 23)}。Stewart ら¹⁵⁾は 9 人のボランティアを 50, 100, 216, 376 ppm のステレンに最大 7 時間曝露させた。50 ppm で 1 時間曝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 100 ppm 曝露では、半数の人達が軽い一時的な自覚症状を示し、376 ppm ではほとんどの人が不快な自覚症状など、明らかな精神神経症状を示した。

3.2 長期曝露

3.2.1 一般毒性

900 人の従業員の知見から、長期にわたるステレン曝露による肝機能や血液検査の異常についての確証は得られなかったが、眼球への刺激や結膜の炎症は 50 ppm で生じると報告されている^{24, 25)}。

3.2.2 神経毒性

3.2.2.1 神経行動テスト

1) 精神運動機能 (速度・器用さ・安定性)

Lindstrom ら²⁵⁾は、98 人のステレン曝露者 (平均曝露濃度 25 ppm, 平均曝露期間: 4.9 ± 3.2 年) に鏡像模写テスト (Mira test) を行い、曝露群では手の運動の安定性 (hand steadiness) が対照群と比べて有意に低下し、かつ尿中 MA 濃度と鏡像模写テストの結果との間には関連があったと報告している。手指の巧緻性を見るサンタアナテスト (Santa Ana) に関しては、Fallas ら²⁶⁾ (n = 60, 平均曝露濃度 24.3 ppm, 平均曝露期間: 6.5 ± 3.75 年) によってステレン曝露の影響は見られないと報告されているが、一方、Flodin らは高濃度曝露群 (平均曝露濃度

11.8 ppm) は低濃度曝露群 (曝露濃度: 5.9 ppm 以下) よりスコアが有意に低下していたと報告している²⁷⁾。反応時間 (reaction time) に関しては、Cherry ら²¹⁾は反応時間の遅延 (n = 27, 平均曝露濃度: 92 ± 46 ppm)、さらに血中ステレン濃度が 5.1 μmol/l 未満の低濃度曝露群では、ステレン曝露後の時間経過によって反応時間の回復が見られたが、高濃度曝露群では見られなかったと報告している。Cherry らはまた、17 人のステレン曝露者 (平均曝露濃度 20 ppm) の詳細観察から、反応時間と尿中 MA 濃度には関連があると報告している²⁸⁾。同様の報告は Jegaden ら²⁹⁾によってもなされている (n = 30, 平均曝露濃度 22.7 ppm, 平均曝露期間 5 ± 4.5 年)。一方、Schoenhuber ら³⁰⁾ (n = 55, 平均曝露濃度 25 ppm), Edling ら³¹⁾ (n = 20, 平均曝露濃度 8.6 ppm, 平均曝露期間 9 年) は反応時間は曝露群と対照群とで差はないと報告している。選択的注意力テスト (selective attention test) に関しては、ステレン曝露の影響はないと報告されている³⁰⁾。

2) 認知運動機能

認知運動 (perceptual motor) 機能に関してもいくつかのテストが行われている。数字符号テスト (digit symbol) の結果に関しては、Edling ら³¹⁾は対照群よりスコアが低下していたという報告をしているし、数字符号テストの結果とステレン曝露量及び尿中 MA 濃度との間には有意な関連があったという Letz ら³²⁾の報告 (n = 105, 平均曝露濃度 29.9 ± 36.2 ppm, 平均曝露期間 2.9 ± 4.6 年) がある。しかしながら否定する報告もあり、Schoenhuber ら³⁰⁾, Yokoyama ら³³⁾ (n = 11, 平均曝露濃度 (推定値) 26 ± 24 ppm, 平均曝露期間 4 年), Fallas ら²⁶⁾はいずれも数字符号テストの結果は曝露群と対照群で差がないと報告している。また Yokoyama ら³³⁾は、絵画完成テストに関して曝露群と対照群で有意差が認められたと報告している。

3) 記憶と認知

記憶 (memory) と認知 (cognition) に関しては、Fallas ら²⁶⁾, Jegaden ら²⁹⁾, Edling ら³¹⁾によって、曝露群の選択反応時間 (choice reaction time) は対照群より有意に低下していたが、量反応関係はなかったと報告されている。視覚記憶力テスト (Benton) に関しては、Fallas ら²⁶⁾によって曝露群と対照群で有意差なしと報告されている。積木テスト (block design) は、Mutti ら³⁴⁾が、尿中 MA 濃度と PGA 濃度の合計と積木テストのスコアには有意の関連が認められたと報告している (n = 50, 曝露濃度 10~300 ppm, 平均曝露期間 8.6 ± 4.5 年)。数唱テスト (digit span) に関しては、Fallas ら²⁶⁾は曝露群と対照群で有意差なしと報告しているが、Jegaden ら²⁹⁾は低下していたと報告している。記憶 (memory) に関しては、長期の言語性記憶 (long-term verbal memory) について評価した Mutti ら³⁴⁾が尿中 MA と PGA 濃度の合計と有意の相関が認めら

れたと報告しているほか、短期記憶 (short-term memory) について Schoenhuber ら³⁰⁾が尿中 MA 濃度と PGA 濃度の合計濃度が 700 mg/l 以上の高濃度曝露群で、有意の低下が認められたと報告している。

4) 性格 (personality) と気分 (mood)

Yokoyama ら³³⁾によると、ミネソタ多面人格目録 (MMPI) に関してはスチレン曝露の影響はなかった。また Cherry ら³⁵⁾は、気分 (mood) と血中スチレン濃度には有意の相関が認められたと報告している。

以上 1) ~ 4) をまとめると、有意の差が認められたテストバッテリーの種類は必ずしも一致していないが、おおむねスチレン曝露 15 ppm 程度から神経行動テストに影響が認められる。それより低い 5~6 ppm レベルでは差が認められない報告が多かった。ただし、累積的な曝露年数を考慮に入れた検討がなお必要と考えられる。

3.2.2.2 感覚系

1) 色覚

スチレン曝露と色覚の関係については、Lanthony Desaturated 15 Hue Panel Test で主に青-黄色タイプの後天的な色覚障害が検出されている。Gobba ら^{36, 37)}は、平均曝露濃度 16 ppm, 平均曝露期間 7 年の 73 人のスチレン曝露者に前述の test を行い、スチレン曝露群では CCI (Color Confusion Index) が対照群より有意に高い ($p < .01$) こと、また CCI 増加 (色覚障害) の度合いは、スチレン曝露濃度と量反応関係があること、個人曝露モニターによるスチレン曝露量と CCI ($p < .05$)、尿中スチレン濃度と CCI ($p = .02$) の間には有意な関連が認められたが、尿中 MA 濃度と CCI の間には関連が認められなかったと報告している。同様の報告は Fallas ら²⁶⁾、Campagna ら^{38, 39)} ($n = 81$, 平均曝露濃度 48.4 ppm, 平均曝露期間 5 ± 4 年) でもなされている。一方、日本の Eguchi ら⁴⁰⁾は 57 人の FRP スチレン (主としてユニットバス製造) 工程の曝露者 (平均曝露濃度 18.5 ppm, 平均曝露期間 7 年) で、曝露群の CCI の増加を報告し、Gobba らの報告とは異なり、高濃度曝露者 (尿中 MA 濃度 0.42 g/l 以上) の尿中 MA 濃度と CCI の間には有意な関連が認められた ($p = .001$) と報告した。Campagna らは Gobba らのデータと自身の過去の報告を合わせて、203 人の曝露者のデータを統合し、数理モデルを用いて解析した結果、スチレン濃度 4 ppm 以上で CCI に影響が認められると指摘した³⁹⁾。

その後、Kishi ら⁴¹⁾は、性、年齢をマッチした FRP 労働者と対照労働者間について (尿中 MA 濃度で、0.1 g/l 未満 (8 ppm 気中濃度), 0.1 以上~0.2 g/l 未満 (8~16 ppm 気中濃度), 0.2 g/l 以上 (気中濃度 16 ppm) の 3 群間で比較し、最も低い曝露レベルでは年齢マッチした対照群と差がないが、0.1 以上~0.2 g/l 未満, 0.2 g/l 以上の群はいずれも色覚が同年齢対照群より劣ること、この結

果、気中濃度に換算して、8~16 ppm 程度の曝露であっても、対照群と比較して曝露群の CCI が高かったことを報告した⁴¹⁾。さらに同じ研究グループの Gong ら⁴²⁾は、2002年に日本のレジューボート製造工程で FRP 作業に従事している労働者についてスチレンの代謝物 MA 濃度と PGA (フェニルグリオキシル酸) の合計濃度が、0.24 g/l クレアチニン, 気中濃度で 10~20 ppm 相当では対照に比し、曝露群で CCI が高かったことを報告した。さらに過去の最大曝露濃度にも着目し、層別解析の結果、色覚障害は過去の曝露濃度が 50 ppm 以上であった群では現在の曝露濃度が下がっても色覚障害が非可逆的に残ること、機序として網膜のみならず視神経や視覚中枢の関与も示唆している。

近年、McCague ら⁴³⁾ ($n = 355$, 平均曝露濃度 69.5 mg/g・クレアチニン (Cr)) は、色覚異常、呼吸機能の低下および呼吸器症状の増加は ACGIH が定める BEI 以内の 400 mg/g・Cr でも生じることを報告している。一方、Seeber ら^{44, 45)}は、尿中 MA+PGA から求めたスチレン曝露濃度 40 ppm 平均曝露期間 6 年、または 27 ppm, 平均曝露期間 14.6 ± 6.7 年) のいずれも色覚および認知機能や精神運動機能との関連は認められなかった。

スチレン曝露とコントラスト視力に関しては、前述の Campagna ら³⁹⁾によって曝露群の終業時尿中 MA 濃度と、6 及び 12 cycle でのコントラスト視力の低下が関連していたと報告され、さらに、サンプルサイズは 18 人と少ないものの、この集団をさらに 12 年間追跡したところ (MA 濃度換算値 25 ppm)、色覚異常との間には関連を認めなかったがコントラスト視力の低下と長期累積曝露との関連が認められた⁴⁶⁾。

Benignus ら⁴⁷⁾は 6 つの研究のメタアナリシスにより、ACGIH が定める 20 ppm であっても、8 年間の曝露が選択反応時間を 6.5% 増加させ、年齢よりも 1.7 年早く色覚異常を進行させると結論づけた。Choi ら⁴⁸⁾による 8 つの研究のメタアナリシスでは、曝露群の平均または中央値濃度は 1 報が 49.9 ppm, 1 報が 21 ppm と 20 ppm を超えていた。4 報は 13, 16.0, 16.2, 18.5 ppm であった。残る 2 報は尿中 MA あるいは尿中 PGA 濃度を用いており、スチレン 20 ppm に対応する尿中 MA 濃度と PGA 濃度の和を 430 mg/l, PGA/MA の排出比割合 0.61, 尿中クレアチニン値 100 mg/dl を用いて換算すると⁴⁹⁾、Chia ら⁵⁰⁾の研究は約 7.0 ppm, Triebig ら⁵¹⁾の研究は 17.3 ppm と評価された。(なお、Chia らは同報告の中で、同じ工場における以前の調査時の気中スチレン濃度平均は 11.9 ppm, 8 時間個人曝露によるスチレン濃度平均は 9.7 ppm と述べている。) これらのメタ分析の結果、CCI の標準化された平均差 (95%CI) は固定効果モデル 0.53 (0.37-3.68), 変量効果モデル 0.56 (0.37-0.76) で、20 ppm を下回る濃度 (7.0 ppm ~ 18.5 ppm) でも色覚異常が認められたと結論

づけている。

2) 聴力及び前庭機能

聴力に関して、Muijsers⁵²⁾は59人のスチレン曝露者(曝露濃度 14.4~32.5 ppm, 平均曝露期間8.6±6.5年)と88人の対照者を用いて、0.25~8 kHzの低周波数域と、8~20 kHzの高周波数域でそれぞれ閾値を測定したところ、曝露群と対照群では、いずれの周波数域でも閾値に有意差は認められなかったが、曝露群内の直接曝露群(平均曝露濃度 32.5 ppm)と間接曝露群(平均曝露濃度: 14.4 ppm)では、高周波数域でのみ閾値に有意差が認められたと報告している。彼らは、工場内の騒音測定によって、曝露群と対照群で騒音に差がないことも確認している。この差はスチレン曝露によると推測される。Moller⁵³⁾も、18人のスチレン曝露群(平均曝露濃度 26 ppm, 平均曝露期間10.8年)では、対照者(18人)よりも聴力の低下が認められたと報告している(騒音による影響は、曝露群と対照群で差はない)。

Morata⁵⁴⁾らは⁵⁴⁾、フィンランド、スウェーデン、ポーランドにおける最近6か月の強化ファイバークラス工場で働くスチレンのみ曝露群(423人, 平均曝露濃度43 (10 ppm) ± 50 mg/m³), 騒音との同時曝露群(268人, 40 mg/m³ (9.2 ppm)), および、強化ファイバークラスまたはそのほかの工場労働者のうち騒音のみ曝露群(359人), または曝露なし(354人)の研究データ統合解析を行った。この結果、騒音レベル < 85 dB, ≥85 dB いずれにおいてもスチレン濃度が 1 mg/m³ (0.23 ppm) 増加する毎の聴覚低下のオッズ比はそれぞれ1.02 (1.01-1.02), 1.01 (1.00-1.01) と有意なリスクの上昇、さらに騒音とスチレンとの交互作用が認められた。

Sliwiska-Kowalska⁵⁵⁾はスチレン曝露群(290人, 平均スチレン濃度61.8 (14.3 ppm) ± 51.9 mg/m³)とスチレン曝露の無い群(223人)の聴覚への影響を検討したところ、スチレン曝露群の聴覚損失の OR = 3.9 (95%CI = 2.40-6.22) で統計学的に有意だった。さらにサブグループ解析によると、スチレンと騒音ともに曝露のない群と比較して、スチレンのみ曝露群の OR = 5.2 (95%CI = 2.9-8.9), 騒音のみ群の OR = 3.4 (95%CI = 1.7-64), スチレンと騒音両方の曝露がある群の聴覚低下の OR = 10.9 (95%CI = 4.9-24.2) で、いずれも統計学的に有意だった。

同じく Sliwiska-Kowalska⁵⁶⁾は、グラスファイバー強化プラスチック工場のスチレンに曝露している労働者98人(平均57.9 (13.4 ppm) ± 31.4 mg/m³)と金属工場での騒音に曝露しているがスチレン曝露のない労働者111人、スチレンにも騒音にも曝露していない70人について検討したところ、スチレン曝露無し群と比較してスチレン曝露群では、純音閾値の上昇およびDPOAE (Distortion Product Oto Acoustic Emissions: 歪成分耳音響放射 (2周

波数の同時刺激時に対して蝸牛で発生した歪の外耳道内記録で、蝸牛機能が把握できる))の低下が見られたことから、蝸牛の機能障害が認められたとしている。

ところで、スチレンには麻酔作用があるため、健康アウトカムとなる聴覚評価のタイミングによっては、聴覚低下の原因が一時的な麻酔作用に起因する可能性がある。Morata⁵⁴⁾、および Sliwiska-Kowalska⁵⁵⁾による研究では、聴覚評価は騒音曝露から最短16時間以降、Sliwiska-Kowalska⁵⁶⁾による報告では、聴覚評価は騒音および/またはスチレン曝露から最短16時間以降に実施されたと報告されている。

一方、Morata⁵⁷⁾と Johnson⁵⁸⁾がスウェーデンで実施した横断研究(313人)では、スチレン曝露と騒音の混合曝露群(12 mg/m³ (2.8 ppm) (範囲0.03-50) mg/m³, 騒音平均89 (85-108) dBA)と、スチレンのみに曝露された群(平均16 (3.7 ppm) (範囲0.2-96) mg/m³)を検討したところ、騒音曝露の有無に関係なく2, 3, 4, および6 kHzの閾値が高かった。また、騒音曝露 (> 85 dB)で調整後も尿中マンデル酸が 1 mg/g・Cr (スチレン 20 ppmに対応する尿中 MA 実測値 430 mg/l⁴⁹⁾, 尿中クレアチニン値 100 mg/dl, 尿中 MA 分子量152.15から換算すると、約 7.1 ppm) 上昇する毎の聴覚障害のオッズ比は 2.44 (1.01-5.89) で、スチレン曝露による聴覚への影響が認められたと報告している。しかし、これらの研究ではスチレン曝露の平均値が 10 ppm 以下と低いが、アウトカムとなる聴覚評価のタイミングが記載されておらず、急性の麻酔作用による影響を排除できるのか否かを確認できなかった。

前庭機能に関しては、Moller⁵³⁾が前述の論文の中で曝露群の重心動揺度、回転刺激検査の結果は対照群より低下していたと報告しているし、Calabrese⁵⁹⁾もカリリクテスト回転刺激検査を行い、曝露群ではいずれの検査の結果も対照群より低下していたと報告している。

3) 深部知覚、特に振動覚について

日本のFRP 作業員について検討した Sato⁶⁰⁾ (n = 67, 平均曝露濃度 51.7 ± 36.7 ppm, 平均曝露期間 8 年) は過去の曝露が > 50 ppm の群で、振動認知の閾値の低下が認められたと報告している。

3.2.2.3 末梢神経伝導速度

Lilis⁶¹⁾が80人のスチレン曝露者の詳細観察から、曝露期間が20年以上の群は20年未満の群より運動神経伝導速度(MCV)の低下が認められたと報告し、Yuasa⁶²⁾は日本の強化プラスチック工場FRP 作業従事者(主としてバスタブ製造)(n = 32, 曝露濃度 94.8 ppm 以下, 曝露期間 11.6 ± 8.4年), 尺骨神経および排骨神経の有意な MCV 低下および運動神経遠位潜時延長, 尿中 MA 濃度が 250 mg/l 以上の高濃度曝露群は、低濃度曝露群より運動神経遠位潜時の有意な延長、さらに尿中 MA 濃度と運

動神経遠位潜時には有意の関連が認められたと報告している。また Cherry ら³⁵⁾は、70人のスチレン曝露者（曝露期間20年以下）で曝露濃度が高くなるにつれ、正中神経、尺骨神経のMCVの低下が認められたと報告している。逆に Seppäläinen ら⁶³⁾は（ $n = 40$, 平均曝露期間5年）正中神経、尺骨神経、排骨神経、腔骨神経で、Triebig ら⁶⁴⁾（ $n = 11$, 曝露濃度92~114 ppm, 平均曝露期間4年）、Murata ら⁶⁵⁾（ $n = 11$, 曝露濃度（推定値）22 ppm, 平均曝露期間5年）は、正中神経と尺骨神経でMCVは対照群のそれと有意差がなかったと報告している。

感覚神経伝導速度（SCV）に関しては、Rosen ら⁶⁶⁾（ $n = 33$, 曝露濃度175 ppm以下, 曝露期間1~21年）、Cherry ら³⁵⁾、Murata ら⁶⁵⁾がSCVの低下が認められたと報告している。Cherry ら³⁵⁾はさらにSCVの低下はスチレン曝露と量反応関係があるとも報告している。一方、Seppäläinen ら⁶³⁾、Triebig ら⁶⁴⁾、Yuasa ら⁶²⁾は曝露群のSCVは対照群と有意差がなかったと報告している。Slower motor fibers⁶³⁾の伝達速度、感覚神経の活動電位（amplitude）⁶²⁾には曝露群と対照群で有意差がなかった。

以上まとめると、50 ppm程度のスチレン曝露でMCVおよびSCVに影響が認められる。

3.2.2.4 脳波

スチレン曝露による脳波の影響について、Seppäläinen ら⁶³⁾は96人の曝露者を詳細に観察し、尿中MA濃度が脳波正常群に対して脳波異常群で有意に高かったと報告した。Härkönen ら⁶⁷⁾は、98人の曝露者と98人の対照者を比較したが、自覚症状と脳波異常の間に関連は認められなかった。Rosen ら⁶⁶⁾は、異なる曝露環境の3つの工場の曝露者33人と対照者6人、混合有機溶剤の慢性曝露者17人を比較した。例数が少なく、曝露の差による脳波への影響には有意差が認められなかったが、曝露群で徐波の出現する傾向があり、さらに曝露群に多かった末梢神経障害の群に脳波異常も合併する頻度が高かった。Harkonen ら⁶⁷⁾は、脳波異常群で尿中MA濃度が高く、尿中MA濃度700 mg/l以下では脳波異常者が10%であるのに対し、700 mg/lを越えたもので30%に脳波異常が見られたと報告した。この濃度は30 ppmを8時間曝露した場合に相当すると推計した。Matikainen ら⁶⁸⁾は、99人のスチレン曝露者（平均曝露濃度29.5 ppm, 平均曝露期間12.8年）に対して、詳細な脳波検査と定量解析を行い、前頭部及び側頭部で高曝露群ほど平均電位が高いことを示した。また、視覚及び聴覚誘発電位に関する報告はない。

3.2.2.5 自律神経機能

Murata ら⁶⁵⁾は、スチレン曝露者11人と対照11人を比較し、心電図R-R間隔の変動は曝露群で低下していたが、心拍数に差は見られなかったと報告している。

3.3 免疫毒性

Zielhuis ら⁶⁹⁾のポリエステル樹脂スチレン曝露作業員9人の研究では、わずかであるが免疫グロブリンの増加が認められた。また Bergamaschi ら⁷⁰⁾は、71人のスチレン曝露作業員（平均尿中代謝物濃度106 mg/g・Cr）の末梢血中のCD4+Tリンパ球数は対照群のそれと比べて減少していること（CD8+Tリンパ球数は変わらない）、NK細胞膜上にCD56およびCD16がより多く発現していること、活性化の指標であるDRおよびIL-2Rの発現が増加していることから、スチレン曝露によって末梢血中のリンパ球サブセットの分布に変化が生じていると報告している。Tulinska らは⁷¹⁾、ラミネート工場のスチレン曝露作業員（中央値は年齢39.5歳、気中スチレン濃度55.2 mg/m³（12.7 ppm）、曝露期間14年）と曝露の無い対象者19人で、補体第4成分と単球がRizzo らは⁷²⁾ファイバーグラス工場の労働者22人（年齢36.3±6.1歳、尿中MA+PGA濃度91~540 mg/g）と曝露の無い対象者27人で、曝露群においてIL-10およびHLA-G産生の有意な減少（ $p < .05$ ）を認めた。しかし、免疫系の機能に変化をもたらすような知見は今のところ得られていない。

3.4 発がん性

ヒト発がんに関する知見は、コホート研究は、強化プラスチック工場、合成ゴム工場、およびスチレンモノマーとポリマー製造工場の労働者を対象にした研究がある。強化プラスチック工場を対象とした研究は欧州のIARC国際コホート^{73, 74)}、イギリス⁷⁵⁾、デンマーク^{76, 77)}、およびアメリカ⁷⁸⁾で比較的サンプルサイズが大きく、長期のフォローアップを行ったコホート研究がある。

白血病および造血器系の発がんについては、1945-1991年に実施された欧州IARCコホート（ノルウェーを除く）40,668人（男性34,560人、女性6,128人）において、スチレン曝露レベル（スチレン濃度平均63.1 ppm, 範囲0-205.0 ppm; 累積曝露平均158 ppm-年, 範囲0-4543.1 ppm-年）が100 ppm上がると非ホジキンリンパ腫リスク上昇（0-year lag, RR = 2.31, 1.29-4.12; 5-year lag RR = 2.29, 1.33-3.93; 10-year lag RR = 1.78, 1.05-3.02）が認められた⁷⁴⁾。また、デンマークで1964-1988年に実施した男性53,720人のコホート研究では、勤続10年以上の群で白血病の有意なリスク上昇（SIR = 1.57; 95% CI = 1.07-2.22）が認められた⁷⁶⁾。同じコホートで、21種類の異なるリンパ・造血系の悪性腫瘍に関する再解析では、少なくとも15年以上（15-29年）の労働歴のある集団では累積曝露0 mg/m³-yrと比較して46 mg/m³-yr以上の群で白血病のリスク上昇が認められた（RR = 2.4, 1.2-4.6）⁷⁷⁾。合成ゴム工場における研究では、米国で1943年から1998年まで16,579人を追跡し、1,3-ブタジエンとジメチルジチオカーバメートとの混合曝露の無い集団で、スチレンへの累積曝露が最も多い群（> 61 ppm年）で白血病のり

スク上昇が認められた (0 ppm-年に対して RR = 3.0, 1.1–6.4)⁷⁹⁾. 一方, 同じ欧州コホートでスチレン曝露 (ppm-年) を連続数あるいはカテゴリカルモデルとしてリスク評価した研究⁷³⁾, イギリスで1946–1984年に7,970人を追跡した研究で (曝露は Background, low/moderate, high for < 1 yr, high for \geq 1 yr の4群またはその連続数)⁷⁵⁾, 米国の1948–2008年のコホート15,826人 (男性11,958人, 女性3,868人) で ppm-月のカテゴリカルおよび連続数, あるいは Peak exposure days 1日以上を曝露と定義した研究⁷⁸⁾では, 白血病・造血器系腫瘍との量-反応関係を含めた有意な関連は認められなかった.

固形癌は, IARCコホートで, 曝露濃度が平均 100 ppm 上昇する毎のリスクが食道がん (0-year lag, RR = 2.44, 1.11–5.36; 5-year lag RR = 2.53, 1.30–4.90; 10-year lag RR = 3.36, 1.74–6.49) とすい臓がん (0 yr lag RR = 1.89 (1.17–3.06)) で有意に上昇した. 英国の追跡研究では, 肺がんの標準化死亡比の上昇が認められ (SMR = 1.20, 1.08–1.34), スチレンに1年以上, 高濃度曝露された労働者 (推定曝露 40–100 ppm) の標準化死亡比はさらに高かった (SMR = 1.44, 1.10–1.86)⁷⁵⁾. 米国の研究では, 全体では肺がん (SMR = 1.34, 95%CI 1.23–1.46) のリスク上昇が認められたが, 累積曝露を0.0–149.9, 150–399.9, 400–1,199.9, 1,200 ppm-月以上に層別して各群で SMR の傾向を評価したところ, 累積曝露が高いほど SMR が低い逆方向の関連であった⁷⁸⁾. さらにこの他の部位との関連は認められず, また研究間で一致する結果はみられなかった. しかし, この他の研究ではスチレン曝露との相関性が高い発がん性分類 1⁸⁰⁾の1,3-ブタジエン曝露の同時曝露の影響が排除できず, またスチレンモノマーおよびポリマー製造工場における研究はいずれもサンプルサイズが小さく, また, エチルベンゼン, ベンゼン, アルキルベンゼン, あるいは煙や粉じんと混合曝露があるため⁸¹⁾, 合成ゴム工場のデータをスチレンの独立した影響として評価することは難しい⁸¹⁾. Collins と Delzell による21のコホート研究および症例対照研究の論文を用いたメタアナリシスの結果では⁸²⁾, スチレン曝露と非ホジキンリンパ腫, 骨髄腫, 白血病, 食道がん, すい臓がん, 肺がん, 腎臓がんのいずれのリスクとの関連は認められなかった.

以上の報告をまとめると, ヒトでは複数のコホート研究で発がんとの関連が認められているが, 関連がないとする研究も複数あり一致性に乏しい. また, 関連が認められた研究においても, 曝露期間や累積曝露量との量-反応関連が認められない, 喫煙等の交絡や1,3-ブタジエン等の影響を排除できていない点があり, ヒトにおける証拠は限定的である.

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

ラットでは経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 付近⁸³⁾, LC₅₀ はラットで 2.770 ppm (4 時間曝露), マウスで 4.940 ppm (2 時間曝露) が報告されている^{84, 85)}.

4.2 亜急性毒性

ヒトでは確認できない, 騒音との同時曝露に関する聴覚毒性の病理組織学的な知見が, 動物実験で得られている. Lataye らは⁸⁶⁾, 雄 Long-Evans ラットに 750 ppm のスチレン, あるいは 97 dB の騒音, あるいはその両方に 6 時間/日, 5 日/週, 4 週間曝露した結果, スチレンと騒音の両方で永久的な聴覚閾値の低下が認められた. 一方, ラットにスチレンを 100, 300 ppm あるいは 300 と 400 mg/kg 曝露させた実験では, スチレンのみでは聴覚閾値の低下は無く, 騒音との同時曝露のみで認められた実験もあったことから^{87, 88)}, スチレンによる聴覚への影響は曝露濃度によっても異なるかもしれない. Compo らはスチレン曝露による聴覚影響は老人性難聴と同じように高周波帯の損傷から起きること⁸⁹⁾, 継続的な騒音による影響はスチレンとの同時曝露でむしろ弱まったが, 衝撃音の影響は同時曝露で増強し, これはコルチ器の病理組織学的変化によって引き起こされる⁹⁰⁾と報告した. Venet ら⁹¹⁾はスチレン曝露 (600 ppm, 6 時間/日, 5 日/週, 4 週間) と周波帯の感受性についての実験の結果, スチレンはより低音に反応する蝸牛の外側長短の有毛細胞の脱落を引き起こすが, 騒音は中間周波帯の聴覚損傷を引き起こし, 騒音とスチレンは相乗的に影響すると示している. Fetoni らは⁹²⁾, 騒音とストレスとの交互作用により, 蝸牛において酸化ストレス反応と酸化還元反応のバランスが崩れることで外側の有毛細胞が損傷することを示した. 同様に, Minami らによるモルモットへの 700 および 900 ppm のスチレンを 8 時間/日, 21 日間曝露の結果においても, 900 ppm で外側の有毛細胞の損傷が認められた⁹³⁾.

4.3 動物発がんに対する知見

1978 年ころから, マウスやラットを用いたが動物による発がん研究がおこなわれてきた. しかし, GLP (Good Laboratory Practice) や吸入曝露の研究は限られている. Cruzan ら⁹⁴⁾が CD-1 マウス雌雄各 50 匹に 20, 40, 80, 160 ppm の濃度で 6 時間/日, 5 日/週, 雄は 104 週間, 雌は 98 週間吸入曝露した結果, 雄は 40, 80, 160 ppm で細気管支肺胞上皮腺腫, 雌は 20, 40, 160 ppm で細気管支肺胞上皮腺腫, 160 ppm で細気管支肺胞上皮がんの発生に統計学的に有意な増加が認められた. また, Cruzan ら⁹⁵⁾が雄の CD-1 マウスに 120 ppm の濃度で 104 週間まで吸入曝露した実験では, 細気管支肺胞上皮がんの発生増加が認められた. この報告では, CD-1 マウス, 野生型の C57BL/6 マウス, マウスの肺に特有な代謝酵素である

CYP2F2をノックアウトしたC57BL/6マウス, CYP2F2をノックアウトしたC57BL/6マウスにヒトの代謝酵素であるCYP2F1を発現する遺伝子を導入した動物にスチレンを120 ppmの濃度で104週間まで吸入曝露した実験を行っており, CD-1マウスと野生型のC57BL/6マウスにのみ終末細気管支の細胞毒性, 細胞増殖および過形成が誘発されたことから, スチレンによるマウスの肺腫瘍の発生メカニズムはマウスに特異的なCYP2F2による代謝が関与しておりヒトとの関連がないと報告している⁹⁵⁾. なお, 米国National Cancer Institute (NCI) がB6C3F1マウスに150または300 mg/kg/日の用量のスチレンを78週間にわたって強制経口投与した結果, 雄マウスに細気管支肺胞上皮腺腫と細気管支肺胞上皮がんを合わせた発生に統計学的に有意な増加が認められた. しかし, 試験実施施設の背景データの範囲内であることから, 発がん性の確かな証拠ではなかったとNCIは結論している⁹⁶⁾.

Contiら⁹⁷⁾は, Sprague-Dawleyラットに, 52週間25, 50, 100, 200, 300 ppmの濃度で4時間/日, 5日/週スチレンを吸入曝露, または50, 250 mg/kg/日の用量で強制経口投与した結果, 吸入曝露したラットに総腫瘍数と悪性乳腺腫瘍の増加が認められたと報告した. これに対し, Cruzanら⁹⁸⁾によるSprague-Dawleyラットを用いた実験では, 雌雄各60匹に0, 50, 200, 500, 1,000 ppmで6時間/日, 5日/週, 104週間吸入曝露させたところ, 曝露と関連する腫瘍の増加は認められず, また雌ラットの乳腺の腺がんの発生が減少したと報告している. なお, NCIがFischer 344ラットに0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg/日の用量で強制経口投与(500 mg/kg/dayは103週間, 1,000と2,000 mg/kg/日は78週間)した実験では発がん性は認められなかったが, 高曝露群ではラットの生存率が低く, 解析から除かれた個体数が多い点が限界とされている⁹⁶⁾.

これらのことから, 動物実験においては, CD-1マウスでは明らかな肺腫瘍の増加があるが, マウスの肺腫瘍の増加はマウス特有の腫瘍でありヒトの発がんに外挿は難しいとされ⁹⁹⁾, またラットの乳腺腫瘍の増加は確定できず, 十分な証拠があるとは言えない.

5. 発がんメカニズムからの証拠

スチレンに曝露した労働者と非曝露者では, DNA付加体等との関係は複数の研究で認められたが, すべてではない. チェコのラミネーション工場の非喫煙者を対象にした研究で, スチレンに曝露されたグループ9人(採血前日のMA濃度平均157 mmol/mol・Cr)と曝露されていない群7人で血液と尿サンプルを収集したところ, リンパ球のDNA付加体レベルは曝露されている群で有意に高かった¹⁰⁰⁾. Mikesら¹⁰¹⁾による強化プラスチック工場におけるラミネーション業務労働者61人の調査では終業時のMA濃度は高曝露群9人の平均±SDは711±238

mg/g・Cr, 低曝露群19人は232±97 mg/g・Crで, スチレン曝露とN3αAとN3βAとの関連が認められた. たんぱく質付加体については, 強化プラスチック工場で働く曝露群75人(MA+PGA平均±SD: 443±44 mg/g・Cr)は非曝露群77人よりも有意にヘモグロビン付加体が高く, また400 mg/gをカットオフとした場合の低曝露群と高曝露群のいずれも非曝露群よりも高かった¹⁰²⁾. DNA損傷についてはSingle Strand Breakについて10報以上の報告があり, Wongvijitsukら¹⁰³⁾の研究においても, 対照群(37人)と10ppm未満の低曝露群(16人), 10–20 ppmの中曝露群(13人), 20 ppm以上の高曝露群(14人)のDNA損傷に量反的関係が認められた($p < .05$). Fracassoら¹⁰⁴⁾の研究では, 曝露群34人(MA+PGA平均±SD: 295.5±152.3 mg/g・Cr)では非曝露群(29人)と比較して, 有意にDNA損傷が多かった. また, Laffonら¹⁰⁵⁾は20 ppm未満の曝露レベルでも(14人), 対照群(30人)よりも有意にDNA損傷が多かった($p < .01$). Wengら¹⁰⁶⁾は, 中国の強化プラスチック工場で働くスチレン曝露群329人(MA+PGA平均±SD: 91.56±146.55 mg/g・Cr)と非曝露群(152人)では, 遺伝毒性のバイオマーカーとしたDNA損傷, 白血球のDNA塩基の酸化, 8-ヒドロキシグアノシンのいずれも曝露群で高かったと報告した. 一方, ドイツのスチレン製造工場の研究は曝露25人(平均0.31±0.88 ppm)と非曝露者25人で, 曝露レベルは低くDNA付加体やDNA損傷ともに差が認められなかった¹⁰⁷⁾. また, ポルトガルの曝露67人(平均30.4 ppm)と非曝露者68人ではDNA損傷に差は認められなかった¹⁰⁸⁾.

スチレン曝露作業者の末梢リンパ球染色体異常の増加については, 約30報の論文がある. 強化プラスチック製造工場におけるエジプト(曝露群40人, 平均尿中MA 246±21.6 mol/lと非曝露50人)¹⁰⁹⁾, およびイタリアの研究(曝露群25名, 30–400 mg/m³, 非曝露群22人)で¹¹⁰⁾, またスウェーデンのボート工場の研究(低曝露群23人, 平均137 mg/m³, 高曝露群16人, 平均1,204 mg/m³, 非曝露群41人)で¹¹¹⁾, 曝露と染色体異常との関連が認められた. 姉妹染色分体交換については, 前述のイタリアの研究で曝露レベルが200 mg/m³以上の群で姉妹染色分体交換の上昇が認められたが, 線形な反応関係ではなかった¹¹⁰⁾. 小核試験は, 先述のイタリアの強化プラスチック工場で, 曝露群95人(平均300.0±338.2 mg/m³)と非曝露群98人では, 曝露群と非曝露群で小核形成に差が認められ, 曝露群では尿中MAとの量反的関係が認められた¹¹²⁾. これらの結果から, 対象者数が少ない, コントロール群の人数が少ない研究, 十分な交絡調整がなされていないといった限界はあるが, スチレン曝露によるDNA付加体形成やDNA損傷, 遺伝毒性はヒトでも認められた.

実験的にスチレンおよび代謝物であるスチレン-7,8-オキシドは、DNAと直接反応し、付加体を形成することが報告されている¹¹³⁾。ヒトの細胞（主に全血の培養リンパ球）を用いた *in vitro* 実験では一貫して遺伝毒性がみられている¹¹³⁾。その他の実験系（ヒト以外の哺乳類の細胞を用いた *in vitro* 実験、シオウジョウバエ、酵母、細菌、植物を用いた実験）でDNA損傷、遺伝子突然変異、染色体異常、小核形成、姉妹染色分体交換を誘発したことが報告されている^{113, 114)}。

以上のように、スチレンに曝露されたヒト、ヒトの細胞、および哺乳類の細胞等を用いた実験系で、発がんメカニズムからの証拠となるDNA付加体形成やDNA損傷、遺伝毒性を示す複数の報告がある。

6. 許容濃度の提案

職場のスチレン曝露で障害が起きるといふ以上の研究結果をまとめると、1) 50 ppm またはそれ以上の曝露では、末梢神経伝導速度の遅れや振動覚の障害が起こりうる。2) 20 ppm ppm 以上の曝露では神経行動テストバッテリーのうち、数字符号テストや反応時間の遅れが現れることが報告されている。3) 15-ppm 程度の比較的低濃度の曝露でも後天性の色覚障害が起こりうる。なお色覚障害は1~2ヶ月間の曝露の減少があればある程度は改善されるという意味で、固定的ではないが、過去の曝露年数および最大曝露濃度によっては、障害は持続し、不可逆的であるとされる。4) 聴覚においては、スチレン曝露群の平均濃度が10-16 ppm の、複数の論文で聴覚障害が報告されている。騒音による増強作用があるものの、スチレンのみでも聴覚障害が生じるという報告がある。動物実験によれば内耳有毛細胞の損傷等の組織病理学的な知見により、障害は持続し不可逆的であるとされる。以上のデータに基づいて、10 ppm を提案する。

発がん性分類の提案については、疫学研究では、ヒトにおける発がんを示す証拠は十分とは言えず、限定的である。動物実験による発がんの結果はヒトに外挿できる十分な証拠があるとは言えず、限定的である。発がんメカニズムからの証拠については、ヒトでスチレン曝露によるDNA付加体形成やDNA損傷、遺伝毒性が認められた。また、ヒトの細胞に加えて、ヒト以外の哺乳類の細胞等を用いた実験系でもDNA付加体形成やDNA損傷、遺伝毒性を示す複数の証拠がある。さらに、スチレンの主要な代謝物であるスチレン-7,8-オキシドは発がん性分類第2群Aを勧告されている。

これらは妥当と考えられることから、スチレンの発がん性分類を第2群Aとして勧告する。

7. 他機関の提案値

ACGIH 2020 : TLV-TWA 10 ppm; TLV-STEL 20 ppm;

Ototoxicant; A3, Animal carcinogen with Unknown relevance to Humans

IARC: Group 2A

オーストラリアは許容濃度 50 ppm, STEL は 100 ppm (1993) と設定している。ドイツは MAK 20 ppm, peak limitation category を II (2) と設定し, MAK, BAT 値以下であれば胎児の発育に危険はないとした。フィンランドは許容濃度 20 ppm (1999), フランスは 50 ppm (1999), オランダは 25 ppm (1987), スウェーデンは 20 ppm, 15分の短期曝露を 50 ppm と設定している (1999)。イギリスは許容濃度 100 ppm, 15分の STEL では 250 ppm と設定している (1997)。

8. 勧告の履歴

2022年度 (改定案)

許容濃度 10 ppm (43.3 mg/m³)

発がん性分類 第2群A

2022年度 (OEL-B) (改定案)

尿中スチレン 20 µg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 160 mg/g · Cr

試料採取時期: 週の後半の作業終了時

2015年度 (改訂)

生殖毒性 第2群

2007年度 (OEL-B)

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 mg/l

試料採集時期: 週後半の終業時

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

1999年度 (改訂)

許容濃度 20 ppm (85 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群B

1968年度

許容濃度 50 ppm (210 mg/m³)

発がん物質暫定物質 第2群B

文 献

- 1) 経済産業省製造産業局素材産業課. 我が国の主要石油化学製品生産能力調査 (平成30年12月末時点) 結果について. 2019.
- 2) Ikeda M, Imamura T, Hayashi M, Tabuchi T, Hara I. Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. Internationales Archiv für Arbeitsmedizin. 1974;32(1):93-101.
- 3) Bakke OM, Scheline RR. Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology. 1970;16(3):691-700.

- 4) Engström K, Härkönen H, Kalliokoski P, Rantanen J. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1976;2(1):21–6.
- 5) Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *American Industrial Hygiene Association journal*. 1988;49(10):497–505.
- 6) MORGAN DL, MAHLER JF, DILL JA, PRICE HC, JR., O’CONNOR RW, ADKINS B, JR. Styrene Inhalation Toxicity Studies in Mice: II. Sex Differences in Susceptibility of B6C3F1 Mice. *Toxicological Sciences*. 1993;21(3):317–25.
- 7) Ohtsuji H, Ikeda M. The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1971;18(2):321–8.
- 8) Ramsey JC, Young JD. Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1978(2):84–91.
- 9) Sumner SJ, Fennell TR. Review of the Metabolic Fate of Styrene. *Critical Reviews in Toxicology*. 1994;24(sup1):S11–S33.
- 10) Bond JA, Bolt HM. Review of The Toxicology of Styrene. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1989;19(3):227–49.
- 11) Norppa H, Sorsa M. Genetic toxicity of 1,3-butadiene and styrene. *IARC scientific publications*. 1993(127):185–93.
- 12) Hirvonen A. Gene–environment interaction and biological monitoring of occupational exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207(2, Supplement):329–35.
- 13) Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, Gompertz D. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *British Journal of Industrial Medicine*. 1983;40(1):75–80.
- 14) Berode M, Droz PO, Boillat MA, Guillemin M. Effect of Alcohol on the Kinetics of Styrene and its Metabolites in Volunteers and in Workers. *Applied Industrial Hygiene*. 1986;1(1):25–8.
- 15) Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, Schaffer AW. Human Exposure to Styrene Vapor. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1968;16(5):656–62.
- 16) Gamberale F, Hultengren M. Exposure to styrene II. Psychological functions. *Work, Environment, Health*. 1974;11(2):86–93.
- 17) Oltramare M, Desbaumes E, Imhoff C. Toxicology of styrene monomer. *Experimental and clinical studies in man*. 1974.
- 18) Ödkvist LM, Larsby B, Tham R, Åhlfeldt H, Andersson B, Eriksson B, et al. Vestibulo-Oculomotor Disturbances in Humans Exposed to Styrene. *Acta Oto-Laryngologica*. 1982;94(1–6):487–93.
- 19) Ödkvist L, Larsby B, Tham R, Hyden D. Vestibulo-oculomotor disturbances caused by industrial solvents. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1983;91(5):537–9.
- 20) Carpenter CP, Shaffer CB, Weil CS, Smyth HF, Jr. Studies on the Inhalation of 1: 3-Butadiene; with a Comparison of its Narcotic Effect with Benzol, Toluol, and Styrene, and a Note on the Elimination of Styrene by the Human. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*. 1944;26(3):69–78.
- 21) Cherry N, Waldron HA, Wells GG, Wilkinson RT, Wilson HK, Jones S. An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1980;37(3):234–40.
- 22) Gamberale F, Lisper HO, Olson BA. The effect of styrene vapour on the reaction time of workers in the plastic boat industry. in: Horvath. M. et al. eds. *Adverse Effects of Environmental Chemicals and Psychotropic Drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1976:135–48.
- 23) Kjellberg A, Wigaeus E, Engstrom J. Long-term effects of styrene exposure in plastic industry (in Swedish). *Arbete Och Halsa*. 1979;18:1–25.
- 24) Kohn An. Ocular Toxicity of Styrene. *American Journal of Ophthalmology*. 1978;85(4):569–70.
- 25) Lindström K, Härkönen H, Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1976(3):129–39.
- 26) Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med*. 1992;49(10):679–82.
- 27) Flodin U, Ekberg K, Andersson L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br J Ind Med*. 1989;46(11):805–58.
- 28) Cherry N, Rodgers B, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Acute behavioral effects of styrene exposure: a further analysis. *Br J Ind Med*. 1981;38(4):346–50.
- 29) Jegaden D, Amann D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *International archives of occupational and environmental health*. 1993;64(7):527–31.
- 30) Schoenhuber R, Gentilini M. Influence of occupational styrene exposure on memory and attention. *Neurotoxicology and Teratology*. 1989;11(6):585–6.
- 31) Edling C, Anundi H, Johanson G, Nilsson K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *British journal of industrial medicine*. 1993;50(9):843–50.
- 32) Letz R, Mahoney FC, Hershman DL, Woskie S, Smith TJ. Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boatbuilders. *Neurotoxicol Teratol*. 1990;12(6):665–8.
- 33) Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology*. 1992;13(3):551–6.
- 34) Mutti A, Mazzucchi A, Rustichelli P, Frigeri G, Arfini G, Franchini I. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *American journal of industrial medicine*. 1984;5(4):275–86.
- 35) Cherry N, Gautrin D. Neurotoxic effects of styrene: further

- evidence. *British journal of industrial medicine*. 1990;47(1):29–37.
- 36) Gobba F, Galassi C, Imbriani M, Ghittori S, Candela S, Cavalleri A. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association*. 1991;33(7):761–5.
 - 37) Gobba F, Cavalleri A. Kinetics of urinary excretion and effects on colour vision after exposure to styrene. *IARC scientific publications*. 1993(127):79–88.
 - 38) Campagna D, Mergler D, Huel G, Bélanger S, Truchon G, Ostiguy C, et al. Visual dysfunction among styrene exposed workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1995(5):382–90.
 - 39) Campagna D, Gobba F, Mergler D, Moreau T, Galassi C, Cavalleri A, et al. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology*. 1996;17(2):367–73.
 - 40) Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, Yuasa J, Arata Y, Katakura Y, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occupational and environmental medicine*. 1995;52(8):534–8.
 - 41) Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, Katakura Y, Arata Y, Harabuchi I, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res*. 2001;85(1):25–30.
 - 42) Gong YY, Kishi R, Katakura Y, Tsukishima E, Fujiwara K, Kasai S, et al. Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(12):824–9.
 - 43) McCague AB, Cox-Ganser JM, Harney JM, Alwis KU, Blount BC, Cummings KJ, et al. Styrene-associated health outcomes at a windblade manufacturing plant. *American journal of industrial medicine*. 2015;58(11):1150–9.
 - 44) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *International archives of occupational and environmental health*. 2009;82(8):969–84.
 - 45) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure, colour vision and contrast sensitivity: a cohort study with repeated measurements. *International archives of occupational and environmental health*. 2009;82(6):757–70.
 - 46) Castillo L, Baldwin M, Sassine MP, Mergler D. Cumulative exposure to styrene and visual functions. *American journal of industrial medicine*. 2001;39(4):351–60.
 - 47) Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, Bushnell PJ. Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2005;113(5):532–8.
 - 48) Choi AR, Braun JM, Papandonatos GD, Greenberg PB. Occupational styrene exposure and acquired dyschromatopsia: A systematic review and meta-analysis. *American journal of industrial medicine*. 2017;60(11):930–46.
 - 49) スチレン生物学的許容値. *産業衛生学雑誌*. 2007;49:188–96.
 - 50) Chia SE, Jeyaratnam J, Ong CN, Ng TP, Lee HS. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *American journal of industrial medicine*. 1994;26(4):481–8.
 - 51) Triebig G, Stark T, Ihrig A, Dietz MC. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2001;43(5):494–500.
 - 52) Muijsers H, Hoogendijk EM, Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology*. 1988;49(2–3):331–40.
 - 53) Möller C, Ödkvist L, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1990;16(3):189–94.
 - 54) Morata TC, Sliwinska-Kowalska M, Johnson AC, Starck J, Pawlas K, Zamyslowska-Szymtke E, et al. A multicenter study on the audiometric findings of styrene-exposed workers. *International journal of audiology*. 2011;50(10):652–60.
 - 55) Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szymtke E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszer M, Wesolowski W, et al. Ototoxic Effects of Occupational Exposure to Styrene and Co-Exposure to Styrene and Noise. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2003;45(1):15–24.
 - 56) Sliwinska-Kowalska M, Fuente A, Zamyslowska-Szymtke E. Cochlear dysfunction is associated with styrene exposure in humans. *PloS one*. 2020;15(1):e0227978.
 - 57) Morata TC, Johnson A-C, Nylén P, Svensson EB, Cheng J, Krieg EF, et al. Audiometric Findings in Workers Exposed to Low Levels of Styrene and Noise. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2002;44(9):806–14.
 - 58) Johnson A-C, Morata T, Lindblad A-C, Nylén P, Svensson E, Krieg E, et al. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise and Health*. 2006;8(30):45–57.
 - 59) Calabrese G, Martini A, Sessa G, Cellini M, Bartolucci GB, Marcuzzo G, et al. Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *International archives of occupational and environmental health*. 1996;68(4):219–23.
 - 60) Sato T, Kishi R, Gong Y, Katakura Y, Kawai T. Effects of styrene exposure on vibration perception threshold. *Neurotoxicology*. 2009;30(1):97–102.
 - 61) Lilis R, Lorimer WV, Diamond S, Selikoff IJ. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environmental Research*. 1978;15(1):133–8.
 - 62) Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, Harabuchi I, Arata Y, Katakura Y, et al. Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *American journal of industrial medicine*. 1996;30(1):41–7.
 - 63) Seppäläinen AM, Härkönen H. Neurophysiological findings

- among workers occupationally exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1976(3):140–6.
- 64) Triebig G, Schaller KH, Valentin H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction velocities in persons occupationally exposed to styrene. *International archives of occupational and environmental health*. 1985;56(3):239–47.
- 65) Murata K, Araki S, Yokoyama K. Assessment of the peripheral, central, and autonomic nervous system function in styrene workers. *American journal of industrial medicine*. 1991;20(6):775–84.
- 66) Rosén I, Haeger-Aronsen B, Rehnström S, Welinder H. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1978(2):184–94.
- 67) Härkönen H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *International archives of occupational and environmental health*. 1977;40(4):231–9.
- 68) Matikainen E, Forsman-Gronholm L, Pfaffli P, Juntunen J. Neurotoxicity in workers exposed to styrene. *IARC scientific publications*. 1993(127):153–61.
- 69) Zielhuis RL. Systemic toxicity from exposure to epoxy resins, hardeners, and styrene. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association*. 1961;3:25–9.
- 70) Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Franchini I, Lucchini R. Immunological changes among workers occupationally exposed to styrene. *International archives of occupational and environmental health*. 1995;67(3):165–71.
- 71) Tulinska J, Dusinska M, Jahnova E, Liskova A, Kuricova M, Vodicka P, et al. Changes in cellular immunity among workers occupationally exposed to styrene in a plastics lamination plant. *American journal of industrial medicine*. 2000;38(5):576–83.
- 72) Rizzo R, Quintavalle S, Stignani M, Franzè F, Melchiorri L, De Rosa E, et al. Reduced production of anti-inflammatory soluble HLA-G molecules in styrene exposed workers. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2009;27(2):303–5.
- 73) Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, et al. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1994;20(4):251–61.
- 74) Loomis D, Guha N, Kogevinas M, Fontana V, Gennaro V, Kolstad HA, et al. Cancer mortality in an international cohort of reinforced plastics workers exposed to styrene: a reanalysis. *Occupational and environmental medicine*. 2019;76(3):157–62.
- 75) Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. Risk of cancer in workers exposed to styrene at eight British companies making glass-reinforced plastics. *Occupational and environmental medicine*. 2015;72(3):165–70.
- 76) Kolstad HA, Lynge E, Olsen J, Breum N. Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1994(4):272–8.
- 77) Christensen MS, Vestergaard JM, d'Amore F, Gorlov JS, Toft G, Ramlau-Hansen CH, et al. Styrene Exposure and Risk of Lymphohematopoietic Malignancies in 73,036 Reinforced Plastics Workers. *Epidemiology*. 2018;29(3):342–51.
- 78) Collins JJ, Bodner KM, Bus JS. Cancer Mortality of Workers Exposed to Styrene in the U.S. Reinforced Plastics and Composite Industry. *Epidemiology*. 2013;24(2):195–203.
- 79) Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2005;47(9):916–32.
- 80) IARC. 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No97*. 2008.
- 81) Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products—an update. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1992;18(3):145–54.
- 82) Collins JJ, Delzell E. A systematic review of epidemiologic studies of styrene and cancer. *Critical Reviews in Toxicology*. 2018;48(6):443–70.
- 83) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Health*. 1956;14(4):387–98.
- 84) Jaeger R, Conolly R, Murphy S. Toxicity and biochemical changes in rats after inhalation exposure to 1,1-dichloroethylene, bromobenzene, styrene, acrylonitrile, or 2-chlorobutadiene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1974;29(1):81–2.
- 85) Shugaev BB. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Archives of environmental health*. 1969;18(6):878–82.
- 86) Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing Research*. 2000;139(1):86–96.
- 87) Chen G-D, Henderson D. Cochlear injuries induced by the combined exposure to noise and styrene. *Hearing Research*. 2009;254(1):25–33.
- 88) Mäkitie AA, Pirvola U, Pyykkö I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. The ototoxic interaction of styrene and noise. *Hearing Research*. 2003;179(1):9–20.
- 89) Campo P, Venet T, Rumeau C, Thomas A, Rieger B, Cour C, et al. Impact of noise or styrene exposure on the kinetics of presbycusis. *Hearing Research*. 2011;280(1):122–32.
- 90) Campo P, Venet T, Thomas A, Cour C, Brochard C, Cosnier F. Neuropharmacological and cochleotoxic effects of styrene.

- Consequences on noise exposures. *Neurotoxicology and Teratology*. 2014;44:113–20.
- 91) Venet T, Campo P, Thomas A, Cour C, Rieger B, Cosnier F. The tonotopicity of styrene-induced hearing loss depends on the associated noise spectrum. *Neurotoxicology and Teratology*. 2015;48:56–63.
- 92) Fetoni AR, Rolesi R, Paciello F, Eramo SLM, Grassi C, Troiani D, et al. Styrene enhances the noise induced oxidative stress in the cochlea and affects differently mechanosensory and supporting cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;101:211–25.
- 93) Minami Y, Yamamoto H, Miyai N, Terada K, Yoshimasu K, Maejima Y, et al. Ototoxic effect of combined exposure to styrene and furosemide in the guinea pig: electrophysiological and morphological study. *Wakayama Medical Reports*. 2006;44:1–9.
- 94) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Bevan C, et al. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in cd-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *Journal of Applied Toxicology*. 2001;21(3):185–98.
- 95) Cruzan G, Bus JS, Banton MI, Sarang SS, Waites R, Layko DB, et al. Editor's Highlight: Complete Attenuation of Mouse Lung Cell Proliferation and Tumorigenicity in CYP2F2 Knockout and CYP2F1 Humanized Mice Exposed to Inhaled Styrene for up to 2 Years Supports a Lack of Human Relevance. *Toxicological Sciences*. 2017;159(2):413–21.
- 96) National Institute of Health. Bioassay of Styrene for Possible Carcinogenicity (CAS No. 106-42-5). National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.185. 1979;185:1–42.
- 97) CONTI B, MALTONI C, PERINO G, CILIBERTI A. Long-Term Carcinogenicity Bioassays on Styrene Administered by Inhalation, Ingestion and Injection and Styrene Oxide Administered by Ingestion in Sprague-Dawley Rats, and Para-Methylstyrene Administered by Ingestion in Sprague-Dawley Rats and Swiss Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1988;534(1):203–34.
- 98) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Hardy CJ, et al. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 1998;46(2):266–81.
- 99) 森本 泰, 西田 千, 友永 泰, 和泉 弘. 化学物質の肺病変の種差について入腫瘍を中心に. *産業医学レビュー*. 2019;32(2):83–98.
- 100) Vodicka P, Vodicková L, Trejbalová K, Srám RJ, Hemminki K. Persistence of O6-guanine DNA adducts in styrene-exposed lamination workers determined by 32P-postlabelling. *Carcinogenesis*. 1994;15(9):1949–53.
- 101) Mikeš P, Kořínek M, Linhart I, Krouželka J, Dabrowská L, Stránský V, et al. Urinary N3 adenine DNA adducts in humans occupationally exposed to styrene. *Toxicology Letters*. 2010;197(3):183–7.
- 102) Teixeira JP, Gaspar J, Roma-Torres J, Silva S, Costa C, Roach J, et al. Styrene-oxide N-terminal valine haemoglobin adducts in reinforced plastic workers: Possible influence of genetic polymorphism of drug-metabolising enzymes. *Toxicology*. 2007;237(1):58–64.
- 103) Wongvijitsuk S, Navasumrit P, Vattanasit U, Parnlob V, Ruchirawat M. Low level occupational exposure to styrene: its effects on DNA damage and DNA repair. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(2):127–37.
- 104) Fracasso ME, Doria D, Carrieri M, Bartolucci GB, Quintavalle S, De Rosa E. DNA single- and double-strand breaks by alkaline- and immuno-comet assay in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Toxicology Letters*. 2009;185(1):9–15.
- 105) Laffon B, Pásaro E, Méndez J. Evaluation of genotoxic effects in a group of workers exposed to low levels of styrene. *Toxicology*. 2002;171(2):175–86.
- 106) Weng Z, Suda M, Wan M, Zhang X, Guan D, Zhao P, et al. Significant association between decreased ALDH2 activity and increased sensitivity to genotoxic effects in workers occupationally exposed to styrene. *Oncotarget*. 2016;7(25):38224–34.
- 107) Holz O, Scherer G, Brodtmeier S, Koops F, Warncke K, Krause T, et al. Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Occupational and environmental medicine*. 1995;52(6):420.
- 108) Costa C, Costa S, Silva S, Coelho P, Botelho M, Gaspar J, et al. DNA Damage and Susceptibility Assessment in Industrial Workers Exposed to Styrene. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2012;75(13–15):735–46.
- 109) Helal SF, Elshafy WS. Health hazards among workers in plastic industry. *Toxicology and industrial health*. 2013;29(9):812–9.
- 110) Camurri L, Codeluppi S, Pedroni C, Scarduelli L. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. *Mutation Research Letters*. 1983;119(3):361–9.
- 111) Andersson HC, Tranberg EÅ, Ugglå AH, Zetterberg G. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1980;73(2):387–401.
- 112) Migliore L, Naccarati A, Coppede F, Bergamaschi E, De Palma G, Voho A, et al. <Cytogenetic biomarkers, urinary metabolites and metabolic gene polymorphisms in workers exposed to styrene. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16:87–99.
- 113) IARC. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS - STYRENE, STYRENE-7, 8-OXIDE, AND QUINOLINE. 2019;121.
- 114) Kogevinas M, Gwinn WM, Kriebel D, Phillips DH, Sim M, Bertke SJ, et al. Carcinogenicity of quinoline, styrene, and styrene-7,8-oxide. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):728–9.