

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No. 52

スチレン

Styrene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-177

CAS 登録番号：100-42-5

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

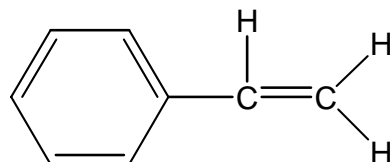
目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量.....	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ.....	6
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性.....	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性.....	7
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性	8

6. 環境中の生物への影響	8
6.1 水生生物に対する影響	8
6.1.1 微生物に対する毒性	8
6.1.2 藻類に対する毒性	9
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	10
6.1.4 魚類に対する毒性	11
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	12
6.2 陸生生物に対する影響	12
6.2.1 微生物に対する毒性	12
6.2.2 植物に対する毒性	12
6.2.3 動物に対する毒性	13
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	13
7. ヒト健康への影響.....	14
7.1 生体内運命	14
7.2 疫学調査及び事例.....	18
7.3 実験動物に対する毒性.....	28
7.3.1 急性毒性.....	28
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	29
7.3.3 感作性	30
7.3.4 反復投与毒性.....	30
7.3.5 生殖・発生毒性.....	35
7.3.6 遺伝毒性.....	38
7.3.7 発がん性.....	43
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	47
文 献	50
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧	66
有害性評価書外部レビュー一覧	66

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : スチレン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-4
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-177
1.4 CAS登録番号 : 100-42-5
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₈H₈
1.7 分子量 : 104.15

2. 一般情報

2.1 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

2.2 純度

99.6 % 以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

エチルベンゼン、キシレン、クメン、*n*-プロピルベンゼン、 α -メチルスチレン
(一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

4-*tert*-ブチルカテコール (重合禁止剤) (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

消防法 : 危険物第四類第二石油類

労働基準法 : 疾病化学物質

労働安全衛生法 : 危険物引火性の物、第二種有機溶剤 (含有量が 5 重量%を超えるもの)、
名称等を表示すべき有害物 (含有量が 5 重量%を超えるもの)、名称等を
通知すべき有害物、管理濃度 50 ppm

海洋汚染防止法 : 有害液体物質 B 類、危険物

船舶安全法 : 引火性液体類

航空法 : 引火性液体

港則法：引火性液体類

悪臭防止法：特定悪臭物質、規制基準 0.4～2.0 ppm^{注1)}

注1:具体的な基準は、都道府県知事が地域の実情に応じて規制基準の範囲内で定める。

食品衛生法：① ポリスチレン・発泡ポリスチレン製器具又は容器包装の材質試験基準

5,000 ppm^{注2)}

2,000 ppm^{注2)} (熱湯を用いる発泡ポリスチレン^{注3)})

② 乳及び乳製品の内容物に直接接触する部分に使用するポリスチレンの材質試験基準

1,500 ppm

1,000 ppm (熱湯を用いる発泡ポリスチレン^{注3)})

注2：スチレン、トルエン、エチルベンゼン、イソブレン、ベンゼン、*n*-プロピルベンゼンの各含量の合計。

注3：容器に直接熱湯を注ぎ食用に供するカップめん等に使用されるものをいう。

3. 物理化学的性状

外観	無色～淡黄色液体	(Merck, 2001)
融点	-30.6℃	(Merck, 2001)
沸点	145～146℃	(Merck, 2001)
引火点	31℃ (密閉式)	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
発火点	490℃	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
爆発限界	0.9～6.8 vol% (空気中)	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
比重	0.9059 (20℃)	(Merck, 2001)
蒸気密度	3.59 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	0.7 kPa (20℃)	(IPCS, 1999)
分配係数	オクタノール/水分配係数 log Kow = 2.95 (測定値)、2.89 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数	解離基なし	
スペクトル	主要マススペクトルフラグメント m/z 104 (基準ピーク = 1.0)、78 (0.32)、51 (0.28)	(NIST, 1998)
吸脱着性	土壌吸着係数 Koc = 270～550 (測定値)	(Gangolli, 1999)
溶解性	水：310 mg/L (25℃)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテル、アセトン、二硫化炭素などの有機溶媒：可溶	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	279 Pa・m ³ /mol (2.75×10 ⁻³ atm・m ³ /mol) (25℃、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	(気相、20℃) 1 ppm = 4.33 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.231 ppm (計算値)	
その他	加熱や光の影響などにより重合したり、爆発性の過酸化物を生じることがある。	(IPCS, 1999)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量

スチレンの1999年から2003年までの5年間の製造量、輸入量等を表4-1に示す(経済産業省, 2004; 財務省, 2005)。

表 4-1 スチレンの製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	3,054,680	2,968,383	3,003,912	3,015,731	3,201,024
輸入量	11,147	17,263	13,211	35,141	17,428
輸出量	920,692	817,581	1,093,299	1,045,444	1,204,517
国内供給量 ¹⁾	2,145,135	2,168,065	1,923,824	2,005,427	2,013,935

(製造量: 経済産業省, 2004、輸出入量: 財務省, 2005)

1) 国内供給量=製造量+輸入量-輸出量とした。

4.2 用途情報

スチレンの用途及びその使用割合を表4-2に示す(製品評価技術基盤機構, 2003)。

スチレンは、主として包装材料や家電製品などの外装に用いられているポリスチレン樹脂等の合成樹脂の原料として使用されている。その他、塗料樹脂、イオン交換樹脂、化粧品原料としても使用されている。

表 4-2 スチレンの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
合成原料	ポリスチレン樹脂	60.9
	アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体 (ABS) 樹脂	13.9
	合成ゴム	7.5
	不飽和ポリエステル樹脂	3.8
	その他 (塗料樹脂・イオン交換樹脂・化粧品原料)	13.9
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成15年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a)(以下、2003年度PRTRデータ)によると、スチレンは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ3,802トン、公共用水域へ4トン、土壌へ5トン排出され、廃棄物として2,583トン、下水道に14トン移動している。また届出外排出量とし

ては対象業種の届出外事業者から 325 トン、非対象業種から 81 トン、移動体から 2,511 トンの排出量が推計されており、家庭からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、スチレンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a)。

届出対象業種からのスチレンの排出量のうち、プラスチック製品製造業及び化学工業から大気への排出が 50%以上を占めている。

表 4-3 スチレンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量			排出量 (推計)	排出計 ²⁾
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
プラスチック製品製造業	1,467	<0.5	0	449	0	—	1,467	36
化学工業	943	4	0	1,727	10	8	955	21
輸送用機械器具製造業	365	0	0	83	0	36	401	10
電気機械器具製造業	344	0	0	56	0	4	347	9
自動車整備業	<0.5	0	0	<0.5	0	191	191	5
窯業・土石製品製造業	180	<0.5	0	84	0	1	181	4
その他の製造業	143	<0.5	0	82	4	—	143	4
一般機械器具製造業	92	0	0	44	0	21	113	3
その他 ¹⁾	268	0	.5	58	<0.5	64	337	8
合計 ²⁾	3,802	4	5	2,583	14	325	4,136	100

(経済産業省, 環境省, 2005a)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 届出なし又は推計されていない。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

スチレンの非対象業種及び移動体からの排出量を表 4-4 に示す (経済産業省, 環境省, 2005b)。

スチレンは、非対象業種の事業者からは、塗料の使用に伴い 3 トン、汎用エンジンから排出される排ガスより 78 トン環境中へ排出されると推計されている。また、移動体の自動車、二輪車、特殊自動車、船舶等から排出される排ガスより 2,511 トンの排出量があると推計されている (経済産業省, 環境省, 2005b)。また、家庭からの排出について、スチレンは推計対象となっ

ていない。

表 4-4 スチレンの非対象業種及び移動体からの排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分		排出量 (推計)
非対象業種	塗料	3
	汎用エンジン	78
移動体	自動車	1,223
	二輪車	726
	特殊自動車	95
	船舶	466
合計		2,592

(経済産業省, 環境省, 2005b)

4.3.2 その他の排出源

2003年度 PRTR データで推計対象としている以外のスチレンの排出源として、ポリスチレン樹脂、ABS樹脂などを使用している断熱材、浴室ユニット、畳芯材などに未反応のスチレンモノマーが残留している場合には、室内空気中にスチレンが揮発する可能性があるという情報がある(厚生労働省, 2003)。また、ポリスチレン製食品容器には、食品衛生法に基づきスチレンモノマー含有量に関する規格基準がある(2.5 参照)が、ポリスチレン製食品容器からスチレンモノマーが溶出する可能性がある。溶出試験結果として、ポリスチレン製食品容器(214品)についてスチレンモノマーの熱湯(30分放置)への移行量を測定した結果、水中の最高濃度は0.044mg/Lであったとの報告がある(馬場ら, 1987)。海外ではタバコの煙から大気への排出があると報告されている(ATSDR, 1990; IPCS, 1992)。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるスチレンの環境媒体別排出量を表 4-5 に示す(製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

また、非対象業種からの排出量については、その排出形態が塗料の溶剤及び汎用エンジンの排気ガスであることからすべて大気への排出と仮定した。移動体からの排出量についても、その排出形態が自動車、二輪車、特殊自動車及び船舶の排気ガスであることからすべて大気への排出と推定した。

以上のことから、スチレンは、1年間に全国で、大気へ6,719トン、公共用水域へ5トン、土壌へ6トン排出されると推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-5 スチレンの環境媒体別排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	3,802	4	5
対象業種届出外 ¹⁾	324	<0.5	<0.5
非対象業種 ²⁾	汎用エンジン	78	0
	塗料	3	0
	小計	81	0
移動体 ³⁾	自動車	1,223	0
	二輪車	726	0
	船舶	466	0
	産業機械	60	0
	建設機械	27	0
	農業機械	9	0
	小計	2,511	0
合計 ⁴⁾	6,719	5	6

(製品評価技術基盤機構, 2006)

- 1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
 - 2) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。
 - 3) 移動体からの排出は、すべて大気へ排出されると仮定した。
 - 4) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
- 0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 4 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出量は 1 トンであった (経済産業省, 2005)。届出以外の公共用水域への排出についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 0.6 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

2003 年におけるスチレンの製造量 (表 4-5) 及びその製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、スチレンの製造段階での排出量は大気へ 95 トン、公共用水域へ 1 トンと推定できる (製品評価技術基盤機構, 2006)。

また、スチレンの使用段階での排出については、主に合成樹脂の原料として使用されているという用途情報及び 2003 年度 PRTR データ等から判断して、その主な排出経路はプラスチック製品製造業における合成樹脂の製造に伴う大気への排出、及び自動車、二輪車、船舶等の移動体の排気ガスによる大気への排出と考えられる。

スチレンを原料とするポリスチレン樹脂や ABS 樹脂にはスチレンモノマーが残留している場合があり、これらの樹脂を使用した各種製品からスチレンが室内空気中へ放出される可能性がある。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、スチレンと OH ラジカルとの反応速度定数が 5.8×10^{-11} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の

半減期は4～7時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、スチレンとオゾンとの反応速度定数が $2.2 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は10時間と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、スチレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が $1.5 \times 10^{-13} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ (10～100 ppt) とした時の半減期は0.6～6時間と計算される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

スチレンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

スチレンは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 100% であり、良分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率も 100% であった (通商産業省, 1979)。

また、未馴化の家庭排水由来の微生物を用いたクローズドボトル試験において、試験水として真水を用いた場合の分解率は、5 日間では 65% であり 20 日間では 87% であった。試験水として人工海水を用いた場合の分解率は、5 日間では 8% であり 20 日間では 80% であった (Price et al., 1974)。一方、嫌氣的条件では好氣的条件よりスチレンの生分解は遅く、スチレンを含む地下水を用いた嫌氣的条件下での半減期は 4～30 週間と推定されている (Howard et al., 1991)。また、嫌氣的汚泥を用いたメタン発酵条件下での生分解性試験では、まずスチレンの二重結合に水が付加してフェニルエタノールとなり、次に生分解されるとの報告がある (Grbic-Galic, 1990)。

以上のことから、スチレンは、好氣的条件下では容易に生分解され、嫌氣的条件下でも好氣的条件下よりも分解速度は遅いが生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

建設省による 10 か所の下水処理場における調査では、流入下水及び放流水のいずれからスチレンは検出 (検出限界 $0.1 \mu\text{g}/\text{L}$) されなかった (建設省, 1999)。このため、下水処理によるスチレンの除去効率については明らかではない。

5.3 環境水中での動態

スチレンは、蒸気圧が大きく (0.7 kPa , 20°C)、水への溶解度が小さく ($310 \text{ mg}/\text{L}$, 25°C)、ヘンリー定数が大きい ($279 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$, 25°C) ので水面から揮散して大気へ移行しやすいと推定

される (3 章参照)。実験室で行ったスチレン濃度が 2~10 mg/L の実験では、試験水として湖水を用いた場合には 1~3 時間で、蒸留水を用いた場合には 6~7 時間で、それぞれ初期濃度の 50% のスチレンが揮散により失われるとの報告がある (Fu and Alexander, 1992)。スチレンの土壌吸着係数 K_{oc} は 270~550 (3 章参照) であり、環境水中の懸濁物質及び底質に吸着されると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にスチレンが排出された場合は、大気への揮散及び生分解により水中より除去されると推定される。なお、土壌粒子等に結合したものは底質に移行するが、嫌気的な生分解により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

スチレンの生物濃縮係数 (BCF) は、キンギョでは 13.5 との報告がある (Ogata et al., 1984)。なお、スチレンの BCF はオクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値 2.95 から 37 と計算されており (SRC: BcfWin, 2003)、水生生物への濃縮性は低いと推測される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

スチレンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響が報告されている。最小の毒性値は、細菌では海洋性発光細菌 (*Pseudomonas* 属) の発光阻害を指標とした 5 分間 EC_{50} の 5.4 mg/L (Qureshi et al., 1982)、原生動物では繊毛虫類 (*Uronema parduczi*) の増殖阻害を指標とした 20 時間毒性閾値 (EC_5) の 185 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1980)。

表 6-1 スチレンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	67 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	72 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
活性汚泥	20	30 分間 EC ₅₀	呼吸阻害	500 (n)	BASF, 1988
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15±0.3	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	5.4 (n)	Qureshi et al., 1982
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 256 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	185 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 100 (n)	Bringmann et al, 1980

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

スチレンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスマスを用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムでの 72~96 時間の EC₅₀ は、バイオマスによる算出で 0.72~1.4 mg/L、生長速度による算出で 4.9~6.3 mg/L であり、NOEC と同様に長期試験の指標となる EC₁₀ は、0.13 mg/L (バイオマス) 及び 0.28 mg/L (生長速度) であった (Cushman et al., 1997)。

海産藻類では、珪藻スケルトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 78 mg/L であった (U.S. EPA, 1978)。

表 6-2 スチレンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレナストラム)	U.S. EPA GLP 止水密閉	24-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	1.4	Cushman et al., 1997
			96 時間 EC ₅₀	生長速度 バイオマス	4.9	
			96 時間 EC ₅₀	生長速度 バイオマス	0.72	
			96 時間 EC ₁₀	生長速度 バイオマス	6.3	
			96 時間 EC ₁₀	生長速度 バイオマス	0.13	
				生長速度	0.28	(m)

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水 閉鎖系	27	8日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	> 200 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	ND	96時間EC ₅₀	生長阻害	78 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

スチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するスチレンの急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコ、ヨコエビ、ミズムシ及び貝類を用いた報告がある。このうちスチレンの揮発性を考慮して試験が実施された試験での最小の毒性値は、オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 4.7 mg/L であった。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

海産種として甲殻類のブラインシュリンプとミシッドシュリンプに関する報告があるが、これらの試験では揮発性等は考慮されておらず、信頼性は低い (Price et al., 1974; U.S. EPA, 1978)。

表 6-3 スチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24時間 以内	OECD 202、EC ¹⁾ L383A-C2 GLP 半止水 閉鎖系	20-21	170-180	7.5- 8.0	48時間EC ₅₀ 遊泳阻害	4.7 (m)	Cushman et al., 1997
		U.S.EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	8	24時間LC ₅₀ 48時間LC ₅₀	27 23 (n)	LeBlanc, 1980
		半止水	20.0- 20.2	ND	7.6- 7.7	24時間EC ₅₀ 遊泳阻害	182 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		止水	15	ND	7.8- 8.1	48時間EC ₅₀ 遊泳阻害	59 (m)	Qureshi et al., 1982
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、ヨコエビ科の 一種)	7-14日齢	U.S.EPA GLP 流水	22	36-40	7.0- 7.6	96時間LC ₅₀	9.5 (m)	Cushman et al., 1997

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Gammarus fasciatus</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の 一種)	ND	半止水	20-22	300-400	7-8	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	53 51 (n)	Erben & Pisl, 1993
<i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、 等脚目、ミズムシ科の一種)	ND	半止水	20-22	300-400	7-8	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	53 51 (n)	Erben & Pisl, 1993
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、 モノアラガイ科の 一種)	ND	半止水	20-22	300-400	7-8	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	462 426 (n)	Erben & Pisl, 1993
<i>Amphimelania holandri</i> (貝類、 マキガイの 一種)	ND	半止水	20-22	300-400	7-8	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	98 93 (n)	Erben & Pisl, 1993
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ)	幼生	止水 閉鎖系	24.5	人工海水	ND	48 時間 LC ₅₀	52 (n)	Price et al., 1974
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリンプ、 アミ科)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	121 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、
閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
1) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

スチレンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚に関しては、ファットヘッドミノー、ニジマス及びキンギョに関する急性毒性データ (24~96 時間)がある。この中で、スチレンの揮発性を考慮して流水方式で試験を実施して得られた LC₅₀ は、4.02~10 mg/L の範囲にあり (Abram and Collind, 1981; Cushman et al., 1997; Geiger et al., 1990)、そのうち最小値は試験液中のスチレンの平均測定濃度として得られたファットヘッドミノーに対する 4.02 mg/L であった (Geiger et al., 1990)。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

海水魚に関しては、シープスヘッドミノーの 96 時間 LC₅₀ が 9.1 mg/L の報告がある (Heitmuller et al., 1981) が、この報告では揮発性が考慮されておらず、信頼性は低い。

表 6-4 スチレンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	1.1-3.3 cm 4-8 週齢	止水	18-22	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	32 (n)	Mattson et al., 1976
	0.1 g	流水	21.3	52.8	7.2	96 時間 LC ₅₀	4.02 (m)	Geiger et al., 1990
	19.0 mm 0.101 g 30 日齢	OECD 203、EC ¹⁾ L383A-C1 GLP 流水	22	35-36	6.9- 7.2	96 時間 LC ₅₀	10 (m)	Cushman et al., 1997
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.22 g	流水	15±1	270	7.0- 7.3	96 時間 LC ₅₀	5.9 (n)	Abram & Collins, 1981
	0.5-3.0 g	止水	15±1	135	7.8- 8.1	24 時間 LC ₅₀	2.5 (m)	Qureshi et al., 1982
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	6.2±0.7 cm 3.3±1.0 g	APHA ²⁾ 止水	20	ND	7.0	24 時間 LC ₅₀	26 (m)	Bridie et al., 1979
海水								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーフ・スヘッド・ミノ)	8-15 mm 14-28 日齢	U.S. EPA 止水 助剤 ³⁾	25-31	塩分濃度 10-31‰	ND	96 時間 LC ₅₀	9.1 (n)	Heitmuller et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン、2) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、3) 有機溶剤

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、スチレンのその他水生生物 (両生類など) に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、スチレンの陸生微生物 (土壌中の細菌や菌類) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

スチレンの植物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

双子葉植物のレタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の報告がある。その結果、14 日間の人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての EC₅₀ は、320 mg/kg 乾土 超であり、水耕試験で 21 日間の EC₅₀ は 18 mg/L であった (Hulzebos et al., 1993)。

表 6-5 スチレンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験: 土壌 (粘土 12-24%、有機成分 1.4-1.8%)、pH7.5、湿度 40-80%、温度 21±4℃、照明 16 時間 明 :8 時間 暗 -6,500lx	7 日間 EC ₅₀ 14 日間 EC ₅₀ 生長阻害	> 320 > 320 mg/kg 乾土	Hulzebos et al., 1993
	水耕試験: 週に 3 回 試験液を交換、温度 21±4℃、照明 16 時間 明 :8 時間 暗 -6,500lx	21 日間 EC ₅₀ 生長阻害	18	

6.2.3 動物に対する毒性

OECD テストガイドライン (207) に準拠し、GLP に適合したシマミミズの人工土壌試験が報告されている。試験開始時及び 7 日目における、試験土壌中のスチレン濃度の平均値で算出した 7 及び 14 日間 LC₅₀ は、それぞれ 160 mg/kg 乾土、120 mg/kg 乾土、14 日間の成長に関する NOEC は 44 mg/kg 乾土であった (Cushman et al., 1997)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

スチレンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小の毒性値は、海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 5 日間 EC₅₀ の 5.4 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及び海産珪藻のスケレトネマを用いた生長阻害試験について報告されている。このうち、セレナストラムを用いた試験の生長速度による算出値は 4.9 mg/L (72 時間)、6.3 mg/L (96 時間) であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の指標となる生長阻害に関する EC₁₀ は、生長速度による算出で 0.28 mg/L (96 時間) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種として甲殻類のオオミジンコ、ヨコエビ、ミズムシ及び貝類を用いた報告がある。このうち、スチレンの揮発性を考慮して実施された、甲殻類を用いた試験での LC₅₀ あるいは EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は、4.7~27mg/L であり、最小値であるオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 4.7 mg/L は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

無脊椎動物に対する長期毒性についての試験報告は得られていない。

海産種として甲殻類のブラインシュリンプとミシッドシュリンプに対する急性毒性の報告があるが、揮発性等は考慮されておらず、信頼性は低い。

魚類の急性毒性データは、ファットヘッドミノー、ニジマス及びキンギョに関する急性毒性データ (24~96 時間) がある。この中で、スチレンの揮発性を考慮して流水方式で試験を実施

して得られた LC₅₀ は、4.02～10 mg/L の範囲にあり、いずれも GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

海水魚に関しては、シーブスヘッドミノアの 96 時間 LC₅₀ が 9.1 mg/L の報告があるが、この報告では揮発性が考慮されておらず、信頼性は低い。

陸生生物に関しては、双子葉植物のレタスを用いた人工土壌試験及び水耕試験の報告があり、人工土壌試験で生長についての 14 日間 EC₅₀ は、320 mg/kg 乾土超であり、水耕試験で 21 日間の EC₅₀ は 18 mg/L であった。また、スチレンに対するシマミミズの人工土壌試験が報告されており、試験土壌中のスチレン濃度の平均値で算出した 7 及び 14 日間 LC₅₀ は、それぞれ 160 mg/kg 乾土、120mg/kg 乾土であった。

以上から、スチレンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は、藻類では 0.28 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₁₀ の 0.28 mg/L であった。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収

スチレンはヒト及び動物において、呼吸器から速やかに吸収される (Ramsey and Anderson, 1984; Ramsey et al., 1980; Ramsey and Young, 1978; Withey and Collins, 1979; Withey and Karpinski, 1985)。

男性ボランティアにスチレンを安静時 30 分間と、自転車エルゴメータでの運動を 3 回 (各 30 分間) 負荷した際に暴露した実験で、吸気中のスチレンの約 63% (59～70%) が体内に吸収された (Withey and Collins, 1979)。

ラットにスチレン 3.147 mg を強制経口投与した実験で、血中濃度は数分で 6 μg/mL に達した。このことより、スチレンは、速やかに消化管から吸収されると結論された (Withey, 1976)。

また、スチレンは、僅かだが皮膚から吸収される。液体スチレンにヒトの片腕を浸漬した実験で、その経皮吸収速度は 1±0.5 μg/cm²/分であった (Berode et al., 1985)。Riihimaki and Pfaffli (1978) は、ヒトにスチレン蒸気 300、600 ppm を皮膚暴露した実験で、呼吸器から吸収される量の約 0.1～2% に相当する量が体内に吸収されたと報告されている。

ラットの尾を液体スチレンに 1 時間浸漬した実験における肝臓と脳中のスチレン濃度は、スチレン蒸気 11.8 g/m³ を 4 時間吸入暴露した後、同じ臓器で検出される濃度の 50～70% であった (Shugaev, 1969)。

b. 分布

ヒト及び動物においてスチレンは広範囲の組織に分布する。中でも脂肪組織には最も高い濃度で分布する。

スチレン 8~20 ppm (平均摂取量 193~558 mg/日) に吸入暴露されたヒト 3 人の脂肪組織中の濃度は、週の初めは 2.8~8.1 mg/kg で、週の終わりには 4.7~11.6 mg/kg であった。また、6 人のボランティアにスチレンを 50 ppm (2 時間)、15、20 ppm (それぞれ 8 時間) 吸入暴露した実験で、ヒトの皮下脂肪でのスチレンの半減期は 2 日から 5 日の間であると評価された (Engstrom et al., 1978b)。

軽い運動負荷中にスチレン 300 mg/m³ を 2 時間吸入暴露されたヒトにおいて、血中スチレン濃度は暴露開始 75 分後に約 20 μmol/L (2,083 μg/L)、脂肪組織中スチレン濃度は暴露開始 30~90 分後に約 50 μmol/kg (5,208 μg/kg) であった (Wigaeus et al., 1983)。

ラットにスチレン 50~2,000 ppm を吸入暴露した実験で、スチレンは心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、腎臓周囲の脂肪組織に分布し、その濃度分布は、用量の増加に伴って器官・組織の間で異なる分布パターンを示し、腎臓周囲の脂肪組織中の濃度は他の器官の 10 倍であった (Withey and Collins, 1979)。

雄ラットに放射性同位体で標識したスチレン約 45 ppm を 1~8 時間吸入暴露した実験で、大部分のスチレンが皮下脂肪に検出されており、その濃度は初めの 4 時間は上昇し続けた。脳と筋肉中のスチレン濃度は動脈血中の約 70% にすぎなかった (Carlsson, 1981)。

スチレンの胎盤通過性が報告されている。妊娠 17 日目の SD ラットにスチレンを 5 時間、1,000 ppm (6 匹)、2,000 ppm (5 匹) で吸入暴露した実験で、親動物の血中濃度はそれぞれ約 35 μg/mL、88 μg/mL であり、胎児の組織中濃度はそれぞれ 17 μg/g、48 μg/g であった (Withey and Karpinski, 1985)。

雌雄ラットに ¹⁴C-スチレン 20 mg/kg を経口投与した実験で、脂肪組織のスチレン濃度は投与 2 時間後から増加し始めた。器官・組織の濃度は投与後 4 時間以内にピークに達し、8 時間後には胃、小腸、大腸に投与量の 10% 未満が検出された。腎臓は常に最高濃度を示し、次いで高値を示したのは肝臓、脾臓であった。しかし、24 時間後にはすべての組織で 1 μg/g 未満となり、48、72 時間後には検出限界以下となった (Plotnick and Weigel, 1979)。

c. 代謝

スチレンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

スチレンはミクロソーム画分に局在する NADPH-シトクロム P450 モノオキシゲナーゼによりスチレンオキシドに代謝される。スチレンオキシドはミクロソームのエポキシドヒドラーターゼによって加水分解され、スチレングリコールになる。スチレングリコールは直接マンデル酸、次いでフェニルグリオキシル酸へ代謝されるか、又は安息香酸、次いで馬尿酸へ代謝される。マンデル酸、馬尿酸、フェニルグリオキシル酸は尿中へ排泄される。他の経路では、スチレンオキシドは細胞質のグルタチオン-S-トランスフェラーゼによってヒドロキシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝され、尿中に排泄される (ATSDR, 1992)。ヒトにおける主な尿中代謝物はマンデル酸とフェニルグリオキシル酸であり、ラットの主な尿中代謝物はマンデル酸、フェニルグリオキシル酸、馬尿酸、フェニルグリコールモノグルクロニドである (Ohtsuji and Ikeda,

1971)。

ヒトにおけるスチレンの主な尿中代謝物は、マンデル酸、フェニルグリオキシル酸であり、これらの尿中濃度は、中等度以下の暴露ではスチレン暴露量の良い指標となるが、高濃度暴露（例えば、100 ppm 8 時間等）では代謝が飽和され馬尿酸濃度がスチレン暴露量の指標となる (Ikeda, et al., 1974)。

スチレンオキシドは、スチレンに暴露され続けた労働者の血中に検出限界 (0.02 μ mol/L) 近傍の低濃度でしか検出されなかった (Lof et al., 1986)。

スチレン 215 mg/m³ 以上に 8 時間暴露されたガラス繊維強化プラスチック製造工場（注：ガラス繊維強化プラスチック製造のため溶媒及び反応剤としてスチレンを使用）労働者の血中スチレン濃度は、作業終了時 120～684 μ g/L であり、このとき尿中代謝物のマンデル酸、フェニルグリオキシル酸濃度は、それぞれ 133～2,100 mg/L、107～685 mg/L であった (Apostoli et al., 1983)。

ラットにスチレンを 50～2,000 ppm、5 時間吸入暴露した実験で、2-コンパートメントモデルで分析した結果、セントラルコンパートメント（中心区画）からの排泄の速度係数は、用量による影響を受け、200 ppm 以上の濃度では代謝の飽和現象が存在することが示唆された (Withey and Collins, 1979)。

ラットに 80、200、600、1,200 ppm、6 時間（最大 24 時間）暴露した実験で、各濃度群で、血中スチレン濃度は暴露中速やかに上昇し、暴露終了時には最大値に達した。スチレンの暴露濃度と暴露終了時に測定した血中濃度との関係は非直線的で、暴露濃度が 80 ppm から 1,200 ppm まで 15 倍変化した時、血中濃度の変化量は 63 倍で、スチレン代謝の飽和が示唆された (Ramsey and Young, 1978)。

吸入暴露の生理学的薬物動態モデル研究からは、スチレンの代謝はマウス、ラット及びヒトにおいて、200 ppm で飽和することが報告されている (Ramsey and Anderson, 1984)。

Mendrala ら (1991) は、*in vitro* の実験で、スチレンの肝臓での代謝に種差があることを報告している。それによると、スチレンオキシドを生成する能力はマウスが最も高く (NADPH-シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ活性が最も高い)、ラット及びヒトがこれに続くとしている。さらに、ヒト型のオキシドヒドラターゼはスチレンオキシドに最も結合しやすく、ヒトでスチレンオキシドをスチレングリコールへ代謝する能力が最も高いと報告している。スチレンオキシドが、スチレンによる毒性の原因となる代謝物であるとする、この実験結果は、スチレンのリスク評価において、動物実験のデータをヒトに外挿する際、種差に留意する必要があることを示唆している (ATSDR, 1992)。

スチレンオキシドの生成は、スチレンの発がん性という観点から重要な過程である。いくつかの実験からスチレンオキシドは遺伝毒性があり (DeMeester et al., 1981; Vainio et al., 1976)、動物試験からスチレンオキシドの摂取により胃粘膜の過形成及び腫瘍形成 (neoplasia) が引き起こされることが報告されている (Conti et al., 1988; Lijinsky, 1986; Ponomarkov et al., 1984)。腫瘍の形成が胃で起こり、他の器官ではみられなかったことから、スチレンオキシドは主に接触部位で作用するとされた。このことから、スチレンによる腫瘍は、スチレンのスチレンオキシドへの代謝が最も盛んな器官で生じると考えられる。しかしながら、マウスにスチレンオキシドを経皮投与した実験では、皮膚がんの有意な増加はみられていない (Van Duuren et al., 1963)。

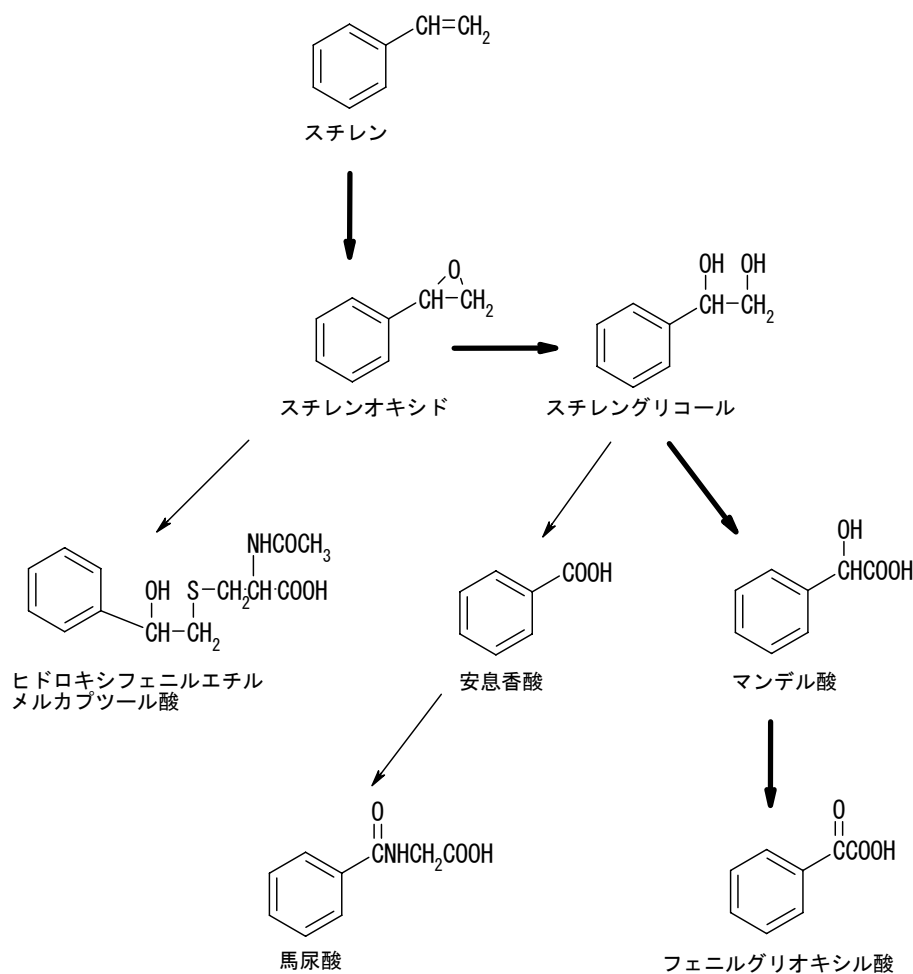


図 7-1 ヒトにおけるスチレンの主な代謝経路 (ATSDR, 1992より作成)

d. 排泄

いくつかの吸入暴露試験で、スチレンは、ヒトにおいてほぼ全てが尿中へマンデル酸とフェニルグリオキシル酸として排泄されることが報告されている (Ramsey et al., 1980; Ramsey and Young, 1978)。

ヒトで、100 ppm、8 時間吸入暴露された例で、全取り込み量の 2.6%が未変化体のスチレンとして呼気中に排泄された。マンデル酸、フェニルグリオキシル酸、馬尿酸の尿中排泄割合は吸収された量のスチレンの各 56.9、33、7.5%であった (Guillemin and Berode, 1988)。吸収されたスチレンの約 97%が代謝、排泄されると報告されている (Ramsey et al., 1980)。

ボランティアにスチレン 80 ppm を吸入暴露した実験で、スチレンの血液からの消失は二相性薬物動態モデルに従い、速い相と遅い相の半減期は、それぞれ 0.58 及び 13.0 時間であった。ヒトにおける皮下脂肪組織中のスチレンの半減期は 2~4 日であった (Engstrom et al, 1978a)。

スチレンに 50~200 ppm、150 分間暴露された工場作業者の尿中のフェニルグリオキシル酸及びマンデル酸の消失時間の分析からヒトでのスチレンの排泄半減期は約 8 時間であった

(Ikeda et al., 1974)。ヒトにスチレン 50~200 ppm を 4~8 時間吸入暴露した実験で、暴露したスチレンの 59~66%が体内に残存していた。マンデル酸の尿中への排泄は二相性を示し、半減期は第一相で 4 時間、第二相で 25 時間であった。フェニルグリオキシル酸の尿中への排泄の半減期は 11 時間であった。マンデル酸がフェニルグリオキシル酸の前駆体であるので、この値は第一相の半減期を示すと考えられた (Guillemin and Bauer, 1979)。

労働者にスチレン 26~130 mg/m³ (6.1~30.5 ppm) を 8 時間吸入暴露した実験で、マンデル酸とフェニルグリオキシル酸の半減期は、第一相で 2.5 時間、第二相で 30 時間であった (Wieczorek and Piotrowski, 1988)。

男性ボランティアの前腕に液体スチレンを経皮投与した実験で、吸収された量の約 13%がマンデル酸として排出された (Dutkiewicz and Tyras, 1968)。

スチレンは動物においてもほとんどが代謝されて尿中に排泄される。ラットにスチレンを 50~2,000 ppm、5 時間吸入暴露した実験では、スチレンの排泄は用量に依存した二相性のパターンを示した (Withey and Collins, 1979)。

ラットにスチレンを経口投与した実験で、投与 24 時間以内に 90%が尿中へ、2%未満が糞中に排泄された。投与 48~72 時間後では組織中には検出できなかった (Plotnick and Weigel, 1979)。

e. まとめ

スチレンは、ヒト及び動物において、呼吸器及び消化管から速やかに吸収され、広範囲の組織に分布する。中でも脂肪組織には最も高濃度で分布する。スチレンはシトクロム P450 によりスチレンオキシドに代謝され、次いで加水分解されて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、次いでフェニルグリオキシル酸へ代謝されるか、又は安息香酸、次いで馬尿酸へ代謝される。他の経路では、スチレンオキシドはグルタチオン-S-トランスフェラーゼによって、ヒドロキシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝される。ヒトにおける主な尿中代謝物はマンデル酸とフェニルグリオキシル酸であり、ラットではマンデル酸、フェニルグリオキシル酸、馬尿酸フェニルグリコールモノグルクロニドである。肝臓での代謝には種差があり、マウスでスチレンオキシドを生成する能力が最も高く、ラット、ヒトがこれに続く。スチレンオキシドは、スチレンが引き起こす毒性の原因代謝物であると考えられるので、これらの実験結果は、スチレンのリスク評価においては、動物実験のデータをヒトに外挿する際、種差に留意する必要があることを示唆している。

7.2 疫学調査及び事例

スチレンの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a. 刺激性

スチレンは眼、咽喉、鼻への刺激を引き起こす。眼に対する影響として粘膜刺激、結膜炎が、鼻では鼻汁がみられている。長期間の吸入暴露によって慢性気管支炎、閉塞性肺障害や、胃の消化機能低下を引き起こすと報告されている (Basirov, 1975; Carpenter et al., 1944; Chmielewski et al., 1976; Harkonen, 1977; Lorimer et al., 1976; Oltramare et al., 1974; Stewart et al., 1968)。

b. 一般毒性

消化管への影響として、スチレン-ブタジエン合成ゴム工場で 14~31 ppm (60~130 mg/m³) のスチレンに 5 年未満から 10 年間以上暴露された 80 人の作業員の内、数人に消化機能の低下と胃液 pH の上昇がみられた (Basirov, 1975)。

肝臓に対する影響として、1~20 年間、1~100 ppm のスチレンに暴露された例で、肝オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 活性の上昇がみられた (Hotz et al., 1980)。また、8 時間加重平均で 100~300 ppm のスチレンに暴露された例では、血清トランスアミナーゼ活性の上昇がみられた (Axelson and Gustavson, 1978)。

腎臓に対する影響としては、8 時間交代制で勤務し、212 ppm (900 mg/m³) のスチレンに暴露された労働者 15 人において、尿中のアラニンアミノペプチダーゼと *N*-アセチルグルコサミニダーゼ活性が 20 人の対照に比べ増加した (Aliberti and Severini, 1987)。24 ppm のスチレンに平均 6 年間暴露された 65 人の作業員においては、尿中の β -ミクログロブリン、レチノイン酸結合タンパク及びアルブミン濃度に変化はみられなかった (Viau et al., 1987)。

c. 視覚・聴覚への影響

スチレンは、視覚、聴覚障害を引き起こすと報告されている (Harkonen, 1977; Harkonen et al., 1978; Lindstrom et al., 1976; Muijser et al., 1988; Odkvist et al., 1980,1982; Oltramare et al., 1974)。

平均 16 ppm の濃度のスチレンに 7 年間暴露された 73 人に、Lanthony 15 Hue Desaturated Panel 試験を行った。スチレン暴露群では色覚障害の程度を示す CCI (Color Confusion Index) が有意に高く ($p<0.01$)、スチレン濃度に依存していた。個人暴露モニターの結果からスチレン暴露量と CCI、尿中スチレン濃度と CCI の間には有意な関連が認められたが、尿中マンデル酸濃度と CCI の間には関連は認められなかった (Gobba et al., 1991,1993)。

Eguchi ら (1995) は、平均 18.5 ppm の濃度のスチレンに 7 年間暴露された 57 人で CCI の増加を報告しているが、Gobba らの報告とは異なり、高濃度暴露群 (尿中マンデル酸濃度 0.42g/L 以上) で尿中マンデル酸濃度と CCI の間に有意な関連が認められたと報告している。

14.4~32.5 ppm の濃度のスチレンに 8.6 ± 6.5 年間暴露された 59 人において 0.25~8 kHz の低周波数域と 8~20 kHz の高周波数域で聴覚反射の閾値を測定した。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、暴露群内の直接暴露群 (平均 32.5 ppm) と間接暴露群 (平均 14.4 ppm) では、高周波数域でのみ閾値に有意差がみられた (Muijser et al., 1988)。また、Moller ら (1990) も 18 人のスチレン被暴露者 (平均 26 ppm、10.8 年間暴露) で聴力の低下を報告している。

スチレン 50、100、200 mL/m³ を 1.5 時間吸入暴露された 3 人において、視覚刺激、聴覚刺激に対する反応の遅延がみられたが、用量依存性はなかった (Oltramare et al., 1974)。

以上、スチレン暴露により濃度に依存した後天性色覚異常が認められた。また、スチレン暴露による聴力の低下も報告されている。

d. 神経機能への影響

中枢神経障害としては、めまい、頭痛、不眠、疲労感、錯乱、集中力の低下、平衡感覚障害、眼振、言語習得障害、論理記憶障害がみられている (Bardodej et al., 1960; Cherry et al., 1980; Flodin et al., 1989; Gamberale et al., 1976; Harkonen, 1977; Harkonen et al., 1978; Klimkova-Deutzchova, 1962; Letz et al., 1990; Odkvist et al., 1982; Oltramare et al., 1974)。

スチレン 100 mL/m³ を 7 時間吸入暴露されたボランティア 6 人のうち 3 人で眼と喉に刺激性がみられ、修正ロンベルグ検査 (両足を揃え、つま先を閉じて立ち、両手を前方に挙上し、次いで目を閉じて約 1 分間身体の動揺を調べる試験で、脊髄後索系知覚障害の検査) の結果が一時的に陽性となった。平衡感覚障害はみられなかった (Stewart et al., 1968)。

Mutti ら (1984c) は、ガラス繊維強化プラスチック製サイロ製造 (注: ガラス繊維強化プラスチックの製造に溶媒及び反応剤としてスチレン使用) 工場でスチレンに平均 8.6±4.5 年間暴露された労働者で、代謝性及び神経性疾患を有さない労働者 (平均年齢 40 歳、喫煙 20 本/日以下、飲酒 80 mL/日以下) 50 人について、最後の暴露から少なくとも 15 時間後に精神神経学的機能検査を行った。対照群には同じ基準で年齢、性及び教育水準で調整した同じ工場の 50 人の非暴露労働者が選ばれた。暴露されたスチレンの濃度は、尿中の主代謝物のマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸から 10~300 ppm 相当と算出された。精神神経学的機能検査としては、語彙テスト (vocabulary)、反応時間テスト (reaction times)、論理性記憶テスト (logic memory)、言語性記憶テスト (verbal memory)、数字符号テスト (digit symbol)、積木テスト (block design)、絵画完成テスト (embedded figures) が行われた。その結果、スチレン暴露群は、数字符号テスト以外すべてのテストで有意にスコアが低かった。語彙テストのスコアの仕方と年齢を補正した後ではスチレンの暴露濃度と積木テストのスコア及び選択反応時間との間に関連がみられた。また、暴露期間と反応時間及び数字符号テストとの間にも関連がみられた。短期の言語性記憶は、積木テスト、論理性記憶テスト及び反応時間テストにおけると同様に用量依存的ではなかったが、非常に低い濃度で障害がみられた。長期の言語性記憶と尿中のマンデル酸及び馬尿酸濃度の合計との間に有意な関連がみられた。言語学習能の障害は、平均 25 ppm 超のスチレン濃度に暴露された労働者で有意に多くみられた。また、50 ppm 超のスチレン濃度に暴露された労働者で論理性記憶、視覚運動能、視覚構成能 (visuo-constructive abilities) への有意な影響がみられた。すべてのテストで正常値を示した人は、対照群では 92%であったが、最も暴露量が大きかった群ではわずか 15%にすぎなかった。これらの検査からスチレン暴露による精神神経学的機能への影響は用量依存性があることが報告されている。

平均 25 ppm の濃度のスチレンに 4.9±3.2 年間暴露された 98 人に鏡像模写試験 (Mira test) を行った結果、手の巧緻性 (hand steadiness) の有意な低下がみられ、鏡像模写試験の結果と尿中マンデル酸濃度の間に関連がみられた (Lindstrom et al., 1976)。

平均 92±46 ppm の濃度のスチレンに暴露された造船工場労働者 27 人で反応時間の遅延がみられ、血中スチレン濃度が 51 µmol/L (5,208 µg/L) 未満の低濃度暴露群では暴露後回復したが、高濃度暴露群では回復しなかった。また、平均 20 ppm の濃度のスチレンに暴露された 17 人で、尿中マンデル酸濃度と反応時間の間に関連が認められた (Cherry et al., 1980)。また、平均 22.7 ppm の濃度のスチレンに 5±4.5 年間暴露された 30 人で同様な結果が報告されている (Jegaden et al., 1993)。

Letz ら (1990) は、平均 29.9 ± 36.2 ppm の濃度のスチレンに 2.9 ± 4.6 年間暴露された 105 人で、数符号 (digit symbol) 試験の結果とスチレン暴露量及び尿中マンデル酸濃度との間に有意な関連があったと報告しているが、Yokoyama ら (1992) は、数符号試験の結果は暴露群と対照群で差はないと報告している (11 人、 26 ± 24 ppm、4 年間暴露)。

末梢神経伝達速度については、94.8 ppm 以下の濃度のスチレンに 11.6 ± 8.4 年間暴露された 32 人で、尺骨神経及び腓骨神経の運動神経伝達速度の有意な低下、及び運動神経遠位潜時延長がみられた。尿中マンデル酸濃度が 250 mg/L 以上の高濃度暴露では運動神経遠位潜時の有意な延長がみられ、尿中マンデル酸濃度と運動神経遠位潜時との間には有意な関連がみられたと報告されている (Yuasa et al., 1996)。一方、Triebig ら (1985) は正中神経と尺骨神経で運動神経伝達速度に有意差はなかったと報告している (11 人、92~114 ppm、4 年間暴露)。

感覚神経伝達速度については、175 ppm 以下の濃度のスチレンに 1~21 年間暴露された労働者 33 人で、感覚神経伝達速度の低下がみられた (Rosen et al., 1978)。一方、Triebig ら (1985) は有意差はみられなかったと報告している。

100 ppm (425 mg/m^3) 以上の濃度のスチレンに暴露された (期間不明) 492 人の作業員中 8.5% で末梢神経障害 (神経伝達速度の減少) がみられた (Lilis et al., 1978)。

Harkonen ら (1978) は、スチレン暴露群の脳波異常者で尿中のマンデル酸濃度が高く、8 時間暴露された場合の推計からスチレン濃度が 31 ppm 相当以下の濃度に暴露された者では脳波異常者が 10% であるのに対し、31 ppm 相当の濃度を超えた場合には 30% であったと報告している。

この他、スチレンは、中枢に作用してプロラクチン及び成長ホルモンレベルを上昇させると報告されている (Mutti et al., 1984a, 1988)。

以上のことから、精神神経学的試験では平均 25 ppm 程度のスチレン濃度から反応時間、言語性記憶の低下などの神経行動テストに、50 ppm 程度の濃度から運動神経伝達速度及び感覚神経伝達速度などに影響がみられると考えられており、日本産業衛生学会の許容濃度等に関する委員会の提案理由書 (日本産業衛生学会, 1999) では、暴露による神経機能障害を引き起こす可能性がないであろうと考えられる 20 ppm を許容濃度として提案している。一方、これらの検査では影響がみられないとする報告もあり、また、暴露量との関連や他の物質との同時暴露について記載されていない報告が多く、正確に閾値を求めるのは困難である。なお、環境省 (2002) は、これらの知見から作業環境での神経行動機能に対する LOAEL を 25 ppm (110 mg/m^3) としている。

e. 血液への影響

1 ppm 以下の濃度のスチレンに 1~36 年間暴露された 84 人の労働者 (他の化学物質にも暴露されている) において、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。また、赤血球容積及び桿状核好中球数が 62 人の対照に比べわずかに増加した (Thiess and Friendheim, 1978)。スチレン樹脂製造に従事していた 101 人 (推定 100~300 ppm に 1 年間暴露) 及び 21 人 (推定 300 ppm に 10 年間暴露) において、プロトロンビン比の減少、血小板数の減少、血液凝固時間の延長、ビリルビンの増加が報告された (Chmielewski and Renke, 1976; Katz,

1962)。

f. 遺伝毒性

ガラス繊維強化プラスチック工場労働者で調べた HPRT 遺伝子座の変異で陽性を示し (Vodicka et al., 1999)、ガラス繊維強化プラスチック工場労働者の末梢血を用いたコメットアッセイ、DNA 結合試験でも陽性であった (Somorovska et al., 1999; Vodicka et al., 1999)。

ポリスチレン樹脂製造工場で、スチレン 1 ppm (4.3 mg/m³、尿中マンデル酸濃度 50 mg/L) 以下に 2~39 年間暴露された 12 人の作業員及びスチレンモノマー製造工場で 14~25 年間スチレンに暴露された 5 人 (尿中マンデル酸 40 mg/L) において、染色体異常はみられなかったが、ポリスチレン樹脂製造に 2~24 年間 (平均 7.9 年間) 従事した 14 人 (尿中マンデル酸 102~1,500 mg/L 以上) においては染色体異常頻度の増加がみられた (Fleig and Thiess, 1978; Thiess and Fleig, 1978)。

スチレン 7~96 ppm 以上 (30~400 mg/m³ 以上) に暴露された 25 人のガラス繊維強化プラスチック工場の作業員において、染色体異常 (主に染色分体型) 頻度が用量に依存して有意に増加した (Camurri et al., 1983)。

ガラス繊維強化プラスチック製造工場に 1~15 年間勤務する労働者のリンパ球を調べた結果、染色体異常が認められ、構造異常のほとんどが切断とギャップであった (Andersson et al., 1980; Hogstedt et al., 1979; Meretoja et al., 1978)。

スチレン約 50 ppm (212 mg/m³) に作業場で暴露された (期間不明) 10 人及び約 40 ppm (170 mg/m³) に 1~23 年間暴露された 38 人の作業員において、リンパ球の小核が増加した (Hogstedt and Mitelman, 1983; Meretoja et al., 1978; Meretoja and Vainio, 1979)。

スチレン 70 ppm 以下 (平均暴露期間 4.8 年) 又は 30-40 ppm (平均暴露期間 4.1 年) に暴露された 2 か所の作業場の労働者 16 人のリンパ球を調べた結果では、染色体異常及び小核の増加は認められなかった (Watanabe et al., 1981)。スチレンは高濃度ではヒトに遺伝毒性を示す (Fleig and Thiess, 1978; Camurri et al. 1983) が、低濃度では遺伝毒性を示さないことが報告された。

g. 生殖・発生毒性

スチレン暴露と自然流産との関連を調べた研究で、多くはその関連性を認めていないが (Ahlborg et al., 1987; Harkonen and Holmberg, 1982; Hemminki et al. 1980; Lindbohm et al., 1985; Taskinen et al., 1989)、カナダにおける 47,316 人の妊娠の経験のある婦人の調査において、受胎時期にプラスチック工場週 30 時間以上作業していた女性労働者のうち、ポリスチレン関連作業者のみの自然流産発生比 (観測値/期待値比 1.58; 90%CI 1.02-2.35) が有意に上昇したとの報告がある (McDonald et al., 1988)。

スチレンのラミネート作業に従事していた 67 人の女性従業員において、出生児数の減少がみられた (Harkonen and Holmberg, 1982)。

スチレンの生産に従事し、スチレンと他物質 (詳細不明) に暴露された 9,000 人のフィンランド女性において、フィンランドの全女性に比較して自然流産の割合が約 3 倍増加した。ただし、追跡調査では、自然流産の増加は確認されなかった (Hemminki et al., 1980, 1984)。

ガラス繊維強化ポリエステル樹脂 (ガラス繊維強化ポリエステル樹脂製造のため溶媒及び反

応剤としてスチレンを使用) と有機過酸化物に職業的に暴露された女性 (複数) から中枢神経系に奇形のある 2 児が産まれたと報告されている (Holmberg, 1977)。

以上、スチレンの生殖及び胎児への影響についての報告は上記以外にも複数あるが、スチレンの暴露濃度や他の化学物質による暴露の有無についての記述が不十分で、生殖・発生毒性について結論するのは困難である。

h. 発がん性

スチレンに暴露され、1935～1975 年に死亡した 282 人の樹脂成形作業員において、2.1%でリンパ系と造血系の腫瘍 (白血病は除く)、2.1%で白血病がみられた。これは、合衆国での白人男性のそれぞれの腫瘍の推定値の 1.6%と 1.0%を上回っていた。白血病の患者が調査終了時点で生存している場合を考慮にいと、リンパ系と造血系の腫瘍の発生率は 7.4%に上昇した。その中では、2.5%がリンパ球白血病、1.4%が他の白血病、1.4%が多発性骨髄腫、1.4%がホジキンリンパ腫、0.4%が他のリンパ腫であった (Ott et al., 1980)。

スチレン-ブタジエンゴム製造労働者 (Lemen and Young, 1976)、スチレン-ブタジエン製造労働者 (Block, 1976)、スチレンとポリスチレン製造労働者 (Nicholson et al., 1978) で白血病とリンパ腫の発生率の増加が報告された。これらの疫学研究では、19例の白血病と8例のリンパ腫の症例が報告された。ただし、これらの労働者はベンゼン、ブタジエン、エチルベンゼンや他の化学物質にも暴露されていた可能性があることが指摘されている (IARC, 1994)。

デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、英国の 660 か所の強化プラスチック工場プラントで作業に従事し、スチレンに暴露された 40,688 人 (60%は 2 年未満、9%は 10 年間以上; 1950 年代は約 200 ppm(852 mg/m³)、1960 年代は約 100 ppm(426mg/m³)、1980 年代は 20 ppm(85 mg/m³)) についての平均 13 年間以上の追跡調査で、全死亡率、がんによる死亡率、リンパ系及び造血系のがんによる死亡率について有意な増加はなかった。仕事の種類による評価でも同様に有意な増加はみられなかった (Kogevinas et al., 1994a,b)。

以上、スチレンのヒトでの発がん性については、腫瘍発生率に有意な増加を認めたとする報告もあるが、暴露量が不明確なことや他の物質との複合暴露の可能性もあるため、明確に結論することができない。IARC はヒトに対する発がん性データは「不適切(inadequate)」としている。

i. まとめ

スチレンは、眼、皮膚、鼻、咽喉に刺激性を示し、呼吸器への影響として閉塞性肺障害、慢性気管支炎等を引き起こす。また、めまい、頭痛、疲労感、錯乱、不眠などの中枢神経系への作用、反応時間、言語性記憶の低下などの精神神経機能への影響、視覚・聴覚への影響、リンパ球数増加、血小板数の減少などの血液系への影響、AST、GGT、ALT 活性上昇などの肝臓への影響もみられている。また、スチレンは、染色体異常頻度の増加、自然流産率の増加のほか、白血病やリンパ腫発生率の増加を引き起こすとの報告もある。しかしながら、これらヒトでの事例や疫学調査では、暴露量が明確でないことや他の物質との複合暴露の可能性もあるため、

スチレンのヒトへの影響を明確に結論づけることは困難である。

表 7-1 スチレンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
ND	吸入暴露	19 ppm (84 mg/m ³)	眼、喉及び呼吸器に刺激性	Lorimer et al., 1976
ボランティア 男性 2 人	吸入暴露 4 時間	800 ppm	眼、咽喉に対する刺激と鼻汁分泌亢進、急速な筋無力化、無気力、うとうと状態、平衡感覚障害(impaired balance)	Carpenter et al., 1944
ボランティア 6 人	吸入暴露 7 時間	100 mL/m ³	3 人で眼と喉に刺激性、一過性に修正ロンベルグ検査実施が困難、平衡感覚障害はなし	Stewart et al., 1968
98 人	吸入暴露 ND	200-500 ppm (850-2,125 mg/m ³)	慢性気管支炎の発生頻度が対照群 12%に対し 28%と増加	Harkonen, 1977
労働者	職業暴露 10 年間	ND	閉塞性肺障害(21 人中 4 人)	Chmielewski et al., 1976
スチレン-ブ タジエン製造 工場労働者 80 人 対照群 20 人	職業暴露 5 年未満から 10 年間以上	14-31 ppm (60-130 mg/m ³)	胃の消化機能の低下と胃液 pH の上昇	Basirov, 1975
ポリスチレン 工場作業者 57 人	1-20 年間暴露	1-100 ppm	肝オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、GGT、AST、ALT 活性の増加 OCT と ALT 活性は GGT や AST に比べよりスチレン濃度に関連	Hotz et al., 1980
女性労働者 34 人 対照群 34 人	職業暴露 平均 5.1 年間暴 露	約 50-120 ppm (一時的に 200 ppm を超える)	AST、ALT、GGT、胆汁酸濃度に変化なし	Harkonen et al., 1984
労働者 15 人 対照群 20 人	吸入暴露 8 時間交代性で 勤務	212 ppm(900 mg/m ³)	アラニンアミノペプチダーゼと N-アセチルグルコサミニダーゼ活性の増加	Aliberti & Severini, 1987
作業員 65 人	吸入暴露 平均 6 年間暴 露	24 ppm	尿中β-ミクログロブリン、レチノイン酸結合タンパク、アルブミン濃度に変化なし	Viau et al., 1987
73 人	7 年間暴露	平均 16 ppm	Lanthony 15 Hue Desaturated Panel 試験を行った結果、スチレン暴露群では CCI (Color Confusion Index) が有意に高く (p<0.01)、CCI (色覚障害) 増加の度合いは、スチレン濃度に依存	Gobba et al., 1991,1993
57 人	7 年間暴露	平均 18.5 ppm	CCI が増加 高濃度暴露群 (尿中マンデル酸濃度 0.42g/L 以上) で尿中マンデル酸濃度と CCI の間に有意な関連	Eguchi et al., 1995
59 人	8.6±6.5 年間暴 露	14.4-32.5 ppm	0.25-8 kHz の低周波数域と 8-20 kHz の高周波数域で閾値を測定した結果、いずれの周波数域でも閾値に有意差は認められず 暴露群内の直接暴露群 (平均 32.5 ppm) と間接暴露群 (平均 14.4 ppm) では、高周波数域でのみ閾値に有意差あり	Muijser et al., 1988
18 人	10.8 年間	平均 26 ppm	聴力低下	Moller et al., 1990
3 人	吸入暴露 1.5 時間	50、100、200 mL/m ³	50 mL/m ³ 以上: 眼、鼻、唇粘膜に刺激性、中枢神経障害(めまい、頭痛、疲労感、錯乱、集中力の低下) 100 mL/m ³ 以上: 消化管障害 200 mL/m ³ : 平衡感覚障害 視覚刺激、聴覚刺激に対する反応の遅延(用量依存性なし)	Oltramare et al., 1974

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
5-10 人	吸入暴露 1 時間 breathing マスクを通して吸入し、同時に自転車作業(50W)を負荷	87- 約 300 mL/m ³	87-139 mL/m ³ : 前庭-眼球運動障害(眼振) 約 300 mL/m ³ : 視覚運動検査で眼球運動に障害(眼振、平衡感覚障害、眼球運動に有意な変化なし)	Odkvist et al., 1980,1982
スチレン樹脂製造従事者 58 人	2 年間暴露	推定 50 ppm	疲労と不眠の増加	Bardodej et al., 1960
造船工場 男性労働者	職業曝露	52-117 ppm (平均 92 ppm)	疲労感と刺激への応答時間の遅延	Cherry et al., 1980
ND	吸入暴露	約 100 ppm (433mg/m ³) 以上	中枢神経系、末梢神経への影響、記憶や神経行動への影響	Flodin et al., 1989; Letz et al., 1990
スチレン樹脂製造従事者 35 人	1.9 年間暴露	推定 40-130 ppm	不眠の増加	Klimkova-Deutsova, 1962
スチレン樹脂製造従事者 98 人	0.5-14 年間暴露	推定 50-100 ppm	視覚運動の正確性と随意運動能の低下	Lindstrom et al., 1976
ガラス繊維強化プラスチック製サイロ製造工場労働者 対照群、暴露群各 50 人 代謝性及び神経性疾患を有さない労働者 (平均年齢 40 歳、喫煙 20 本/日以下、飲酒 80 mL/日以下)	職業曝露 平均 8.6 年間暴露	10-300 ppm	スチレン暴露群は、数文字符号テスト以外すべてのテストで有意にスコアが低い スチレンの暴露濃度と積木テストのスコア及び選択反応時間との間に関連あり。また、暴露期間と反応時間及び数文字符号テストとの間にも関連あり 低濃度のスチレン暴露で短期の言語性記憶に障害あり(用量依存性なし)。長期の言語性記憶と尿中のマンデル酸及び馬尿酸濃度の合計との間に有意な関連あり すべてのテストで正常値を示した人は、対照群では 92%であったが、最も暴露量が大きかった群ではわずか 15%にすぎない 25 ppm 超: 言語習得障害 50ppm 超: 論理性記憶能及び視覚運動能、視覚構成能障害 NOAEL: 25 ppm(94 mg/m ³) (U.S.EPA, 2002)	Mutti et al., 1984c
98 人	4.9±3.2 年間暴露	平均 25 ppm	鏡像模写試験で手の巧緻性 (hand steadiness) の有意な低下、鏡像模写試験の結果と尿中マンデル酸濃度の間に関連あり	Lindstrom et al., 1976
造船工場労働者 27 人	ND	平均 92±46 ppm	反応時間の遅延がみられ、血中スチレン濃度が 51 μmol/L (5,208 μg/L) 未満の低濃度暴露群では、暴露後回復がみられたが、高濃度暴露群では回復はみられず、平均 20 ppm の濃度のスチレンに暴露された 17 人で、尿中マンデル酸濃度と反応時間の間に関連あり	Cherry et al., 1980
30 人	5±4.5 年間暴露	平均 22.7 ppm	Cherry らと同様な結果	Jegaden et al., 1993
105 人	2.9±4.6 年間暴露	平均 29.9 ± 36.2 ppm	数文字符号試験の結果とスチレン暴露量及び尿中マンデル酸濃度との間に有意な関連あり	Letz et al., 1990
11 人	4 年間暴露	26±24 ppm	数文字符号試験で暴露群と対照群で有意差なし	Yokoyama et al., 1992

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
32 人	11.6±8.4 年間 暴露	94.8 ppm 以下	尺骨神経及び腓骨神経の運動神経伝達速度の有意な低下、及び運動神経遠位潜時延長 尿中マンデル酸濃度が 250 mg/L 以上の高濃度暴露では運動神経遠位潜時の有意な延長がみられ、尿中マンデル酸濃度と運動神経遠位潜時との間に有意な関連あり	Yuasa et al., 1996
11 人	4 年間暴露	92-114 ppm	正中神経と尺骨神経で運動神経伝達速度に有意差なし 感覚神経伝達速度に有意差なし	Triebig et al., 1985
33 人	1-21 年間暴露	175 ppm 以下	感覚神経伝達速度の低下	Rosen et al., 1978
ND	職業曝露 8 時間	8 時間加重平均で 31 ppm 以下あるいは 31 ppm を上回る	31ppm 以下:10%に脳波の異常 31ppm 超:30%に脳波の異常	Harkonen et al., 1978
96 人	0.5-14 年間暴露 スチレン樹脂製造に従事	推定 50-100 ppm	55ppm 以上: 疲労、集中力の低下、刺激性視覚運動の正確性と随意運動能の低下	Harkonen, 1977,1978
ND	吸入暴露	17-101 ppm (平均 55 ppm)	疲労感と反応時間の遅延	Gamberale et al., 1976
492 人	吸入暴露	100 ppm 以上 (425 mg/m ³)	8.5%で末梢神経障害 (神経伝達速度減少)	Lilis et al., 1978
女性	吸入暴露	平均 130 ppm (65-300 ppm、550 g/m ³)	血清プロラクチンと成長ホルモンレベルの有意な上昇	Mutti et al., 1984a,1988
労働者 84 人 対照 62 人	職業曝露 1-36 年間暴露 (他の化学物質にも暴露されている)	1 ppm 以下	赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の減少、赤血球容積及び桿状核好中球数のわずかな増加	Thiess & Friendheim, 1978
スチレン樹脂製造作業 者 101 人	1 年間暴露	推定 100-300 ppm	血液凝固時間の延長、プロトロンビン比の減少、血小板数の減少、ビリルビンの増加	Chmielewski & Renke, 1976
スチレン樹脂製造作業 者 21 人	10 年間暴露	推定 300 ppm		
スチレンゴム製造作業 者 526 人	職業曝露 2 年間暴露	推定 20 ppm	30%で肝腫大、6%で脾腫、35%でビリルビン増加、30%で白血球減少症、59%で網状赤血球増加症	Katz, 1962
労働者	職業曝露	100-300 pm を 8 時間加重平均で暴露	血清トランスアミナーゼ活性の増加	Axelsson & Gustavson, 1978
ガラス繊維強化プラスチック製造工場 (hand lamination) 労働者、11 名	吸入暴露 平均 10.5 年間	110 mg/m ³	HPRT 遺伝子座の突然変異陽性	Vodicka et al., 1999
ガラス繊維強化プラスチック製造工場 (hand lamination) 労働者、44 名	吸入暴露 平均 13.0 時間	101.2 mg/m ³	コメットアッセイ陽性(末梢血リンパ球)	Somorovska et al., 1999

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
ガラス繊維強化プラスチック製造工場 (hand lamination) 労働者、11名	吸入暴露 平均 10.5 年間	110 mg/m ³	コメットアッセイ陽性(末梢血リンパ球)	Vodicka et al., 1999
ガラス繊維強化プラスチック製造工場 (hand lamination) 労働者、11名	吸入暴露 平均 10.5 年間	110 mg/m ³	リンパ球の DNA と結合	Vodicka et al., 1999
ポリスチレン樹脂製造工場 作業員 12 人	吸入暴露 2-39 年間暴露	1ppm(4.3 mg/m ³ 、尿中マンデル酸濃度 50 mg/L)以下	染色体異常なし	Fleig & Thiess, 1978 ; Thiess & Fleig, 1978
スチレンモノマー製造工場 5 人	吸入暴露 14-25 年間暴露	尿中マンデル酸 40 mg/L		
ポリスチレン樹脂製造作業従事者 14 人	2-24 年間(平均 7.9 年間) 暴露	尿中マンデル酸 102-1,500 mg/L 以上	染色体異常の増加	
ガラス繊維強化プラスチック製造 25 人	ND	7-96 ppm 以上 (30-400 mg/m ³ 以上)	染色体異常(主に染色分体型)の頻度が用量に依存して有意に増加 スチレン暴露の指標である尿中マンデル酸とフェニルグリオキシル酸濃度の合計と個別の染色体異常頻度に有意な関連	Camurri et al., 1983
ガラス繊維強化プラスチック製造工場労働者 10 人	吸入暴露 平均 1-15 年間	1-154 ppm	リンパ球を調べた結果、染色体異常が認められ、構造異常のほとんどが切断とギャップ	Andersson et al.,1980; Hogstedt et al.,1979; Meretoja et al., 1978
38 人	吸入暴露 ND	約 50 ppm (212 mg/m ³)	リンパ球小核の増加	Hogstedt & Mitelman, 1983;
ND	吸入暴露 1-23 年間	約 40 ppm (170 mg/m ³)		Meretoja et al., 1978; Meretoja & Vainio, 1979
ND	ND	ND	スチレン暴露と自然流産との関連を調べた研究での多くは、その関連性を認めず	Ahlborg et al., 1987; Harkonen & Holmberg, 1982; Hemminki et al., 1980; Lindbohm et al., 1985; Taskinen et al., 1989
スチレン取り扱い作業員 16 人	吸入暴露	70 ppm (平均暴露 4.8 年) 30-40 ppm (平均暴露 4.1 年)	作業員のリンパ球に染色体異常及び小核の増加認められず	Watanabe et al., 1981

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
ポリスチレン工場 47,316 人の妊婦	30 時間/週以上 従事 職業曝露	ND	自然流産率が増加(SMR158; 90%CI 102-235)	McDonald et al., 1988
ラミネート作業に従事した女性 67 人	ND	ND	出生児数の減少	Harkonen & Holmberg, 1982
スチレンの生産に従事したフィンランド女性 9,000 人	スチレンと他物質	ND	フィンランドの全女性に比較して自然流産の割合が約 3 倍増加 ただし、フォローアップ研究では、自然流産の増加は確認されず	Hemminki et al., 1980,1984
女性 (複数)	ガラス繊維強化ポリエステル樹脂と有機過酸化物に職業的に暴露	ND	中枢神経系に奇形のある 2 児を出産	Holmberg, 1977
1935 年から 1975 年に死亡したスチレン暴露をうけていた樹脂成形作業員 282 人	職業曝露	ND	2.1%でリンパ系と造血系の腫瘍、2.1%で白血病。これは、合衆国での白人男性のそれぞれの腫瘍の推定値の 1.6%と 1.0%を上回わり、白血病の患者が調査終了時点で生存している場合を考慮にいと、リンパ系と造血系の腫瘍の発生率は 7.4%に上昇。その中で、2.5%がリンパ球白血病、1.4%が他の白血病、1.4%が多発性骨髄腫、1.4%がホジキンリンパ腫、0.4%が他のリンパ腫	Ott et al., 1980
スチレン-ブタジエンゴム製造労働者、スチレン-ブタジエン製造労働者、スチレンとポリスチレン製造労働者	職業曝露	ND	19 例の白血病と 8 例のリンパ腫がスチレン-ブタジエンゴム製造労働者、スチレン-ブタジエン工場労働者、スチレンとポリスチレンの工場労働者で発生。これらの労働者はベンゼン、ブタジエン、エチルベンゼンや他の化学物質にも暴露されていた可能性あり	Block, 1976; Lemen & Young, 1976; Nicholson et al., 1978
ガラス繊維強化プラスチック工場プラントで作業に従事 40,688 人	60%は 2 年未満、9%は 10 年間以上職業曝露	1950 年代は約 200 ppm (852mg/m ³)、1960 年代は約 100ppm (426mg/m ³)、1980 年代は 20 ppm (85 mg/m ³)	13 年間以上追跡調査の結果、全死亡率、がんによる死亡率、リンパ系及び造血系のがんによる死亡率について有意な増加なし 仕事の種類による評価でも同様に有意な増加なし	Kogevinas et al., 1994a,b

ND: データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

スチレンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Ohtsuji and Ikeda, 1971; Shugaev, 1969; Spencer et al., 1942; Union Carbide Corporation, 1957; Wolf et al., 1956)。

スチレンの経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ は、ラットで 5,000 mg/kg、吸入暴露による LC₅₀ (4 時間) は、マウスで 4,940 ppm、ラットで約 2,800 ppm である。

マウス、ラット及びモルモットの吸入暴露による主な急性毒性症状として、筋協調運動失調、振戦、痙れん、意識消失又は不安定、衰弱などのような中枢神経への影響、眼、鼻、肺の刺激がみられた。ラット、モルモットでは、肺に著しい刺激性、充血、水腫、出血と白血球浸潤がみられた (Spencer et al., 1942; Bond, 1989)。また、ラットの経口投与による症状として、食道及び胃への著しい刺激性がみられた (Bond, 1989)。

表 7-2 スチレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	5,000	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	5,000 (2 時間) (21,250 mg/m ³) 4,940 (4 時間) (21,390 mg/m ³) 5,000(2 時間) (21,000 mg/m ³)	2,800 (4 時間) (11,900 mg/m ³) 2,770 (4 時間) (11,690 mg/m ³) 2,800(4 時間) (11,800 mg/m ³)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,000-3,000	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

スチレンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

スチレンの皮膚刺激性に関して、ウサギを用いた単回適用試験で、耳では刺激性はみられなかったが、腹部の閉塞貼付では著しい刺激性及び皮膚の変性がみられた。複数回適用試験では、水泡、脱毛、皮膚の変性がみられた (Spencer et al., 1942)。

眼刺激性では、ウサギを用いた試験で中等度の結膜刺激性及び一過性の角膜障害を示した (Wolf et al., 1956)。また、マウス及びラットでの全身暴露で、呼吸器や粘膜に刺激性がみられた (Alarie, 1973; Fielder et al., 1981; Wolf et al., 1956)。

表 7-3 スチレンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス	吸入暴露	3 分間	156 ppm (675 mg/m ³ 相当)	呼吸器の刺激	Alarie, 1973
ラット	吸入暴露	ND	1,300 ppm (5,500 mg/m ³)	粘膜の著しい刺激	Fielder et al., 1981
ラット及 びモルモ ット	吸入暴露	7-8 時間/日 214-360 日	1,300 又は 2,000ppm (5,630-8,660 mg/m ³ 相当)	眼、鼻の刺激	Wolf et al., 1956
ウサギ	皮膚刺激 (耳に適用)	単回	ND	皮膚刺激性なし	Spencer et al., 1942
ウサギ	皮膚刺激 (耳に適用)	20 回 (4 週以上)	ND	皮膚の水泡及び脱毛	Spencer et al., 1942

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ	皮膚刺激 腹部の閉塞 貼付	単回	ND	皮膚の著しい刺激及び部分的な変性	Spencer et al., 1942
ウサギ	皮膚刺激	4 週間	20,000 mg/kg (total)	著しい刺激と皮膚の変性	Spencer et al., 1942
ウサギ	眼刺激	単回	ND	眼瞼の炎症及び腫脹	Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	1 日	0.1 mL	中等度の結膜刺激と一過性の角膜障害	Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	単回	0.1 mL(2 滴)	投与後直ちに、中等度の結膜刺激及び損傷(7日間持続)	Wolf et al., 1956

ND: データなし

7.3.3 感作性

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

7.3.4 反復投与毒性

スチレンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

a. 経口投与

雄 Swiss マウスにスチレン 20~50 mg/kg/日を 5 日間経口投与した試験で、液性及び細胞性免疫抑制がみられた。この試験と同様な用量でマウスに 4 週間反復投与し、ウイルス、マラリア、鉤虫に感染させたところ、感染抵抗力の低下がみられた (Dogra et al., 1989, 1992)。

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 日間経口投与した試験で、400 mg/kg/日群で精細管の萎縮、精巣上体の精子数減少がみられた。精巣重量に変化はみられなかったが、精巣中のソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、酸性フォスファターゼ活性の低下、乳酸デヒドロゲナーゼ、GGT、 β -グルクロニダーゼ、グルコース-6-フォスファターゼ活性の上昇がみられた。また、雄 Wistar ラットに 0、100、200 mg/kg/日を生後 1 日から 60 日間経口投与した試験で、200 mg/kg/日群で精巣上体の精子数の減少のほか、上述と同様の精巣の酵素活性の変化がみられており、著者はより若齢なラットほど感受性が高いことを示唆している (Srivastava et al., 1989,1992)。本評価書では精巣への影響を指標として NOAEL を 100 mg/kg/日と判断する。

雌ラットにスチレン 0、66.7~667 mg/kg/日を 5 日/週、6 か月間強制経口投与した試験で、133 mg/kg/日群では影響はみられなかったが、400 mg/kg/日群 (132 日目) では腎臓重量の増加がみられた。しかし、病理組織学検査では異常はなかった (Wolf et al., 1956)。IPCS (1983) は、NOAEL を 133 mg/kg/日としている。

雌雄ビーグル犬 (10 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にピーナツ油に懸濁したスチレン (純度 99.70%) 0、200、400、600 mg/kg/日を 7 日/週、561 日間強制経口投与 (600 mg/kg/日群は 318~469 日の間はピーナツ油のみ投与) した。最も用量依存性のある変化は、末梢赤血球のハイツ小体の出現であり、400、600 mg/kg/日群の雌雄と 200 mg/kg/日群の雌での散発的な出現が認められた。200 mg/kg/日群の雄ではハイツ小体の出現はなかった。その他の赤血球パラメータの変化も

二次的な影響として認められたが、それ以外の著しいスチレンの長期投与の影響は認められなかった (Quast et al., 1979)。IPCS (1983) は、末梢赤血球でのハインツ小体の出現を指標として 200 mg/kg/日を LOAEL に、U.S.EPA (2002)及び環境省 (2002) は、200 mg/kg/日を NOAEL にしている。

b. 吸入暴露

B6C3F₁ マウスにスチレン 0、259 ppm (0、1,122 mg/m³) を 6 時間/日、14 日間 吸入暴露した試験で、肝細胞壊死がみられた (Morgan et al., 1993)。

B6C3F₁ マウス及び Swiss マウスにスチレン 0、150、200 ppm (0、650、866 mg/m³) を 2、3、5、10 日間、6 時間/日、5 日/週吸入暴露した試験で、B6C3F₁ マウスでは 150 ppm の雌全暴露群及び 200 ppm の雌全暴露群、雄 3 日間暴露群 1 例のみで、小葉中心性肝細胞の変性及び凝固性壊死がみられ、200 ppm の雌 3 日間暴露群のみで血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性の上昇が、雌雄全例でグルタチオン (GSH) の低下がみられた。一方、Swiss マウスでは 200 ppm の雌雄全例で GSH の低下がみられた (Morgan et al, 1995)。

ラットにスチレン 0、0.21、0.43、0.85 mg/m³ を 168 時間吸入暴露した試験で、血中赤血球アミノレブリン酸脱水酵素の顕著な減少がみられた (Fujita et al., 1987)。

ラットにスチレン 0、800、1,000、1,200 ppm (0、3,464、4,330、5,196 mg/m³) を 14 時間/日、3 週間吸入暴露した試験において、800 ppm 暴露群では 12 kHz 以上の周波数で、1,000 ppm 暴露群では 4 kHz 以上の周波数で聴覚反射 (behavioral auditory response) 閾値の上昇がみられ、BAER 検査 (聴覚誘発性刺激に対する脳幹の応答 brainstem auditory-evoked response) においても同様な結果が得られた (Pryor et al., 1987)。

ラットにスチレン 0、30、800 ppm (0、130、3,464 mg/m³) を 4 時間/日、8 週間 吸入暴露した試験で、800 ppm (3,464 mg/m³) 暴露群で鼻、気管の上皮細胞の空胞化、核濃縮、剥脱がみられた。鼻腔粘膜の変化は 30 ppm (130 mg/m³) 以上の群にみられており、病理組織学的変化は上部呼吸器でより強くみられた (Ohashi et al., 1985)。本評価書では呼吸器系への影響を指標として LOAEL を 30 ppm と判断する。

ラットにスチレン 0、100、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、11 週間吸入暴露した試験において、300 ppm 群で暴露開始 2 週間後に肝臓に変性がみられた。肝臓の遊離グルタチオン量は約 59%減少し、肝ミクロソーム中のシトクロム P450 量が 2 倍に増加した。この遊離グルタチオンの減少は暴露期間中継続してみられた。暴露 11 週間にわたって肝臓にはエポキシヒドラーゼ、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性の上昇がみられた (Vainio et al., 1979)。IPCS (1983) は、NOAEL を 100 ppm (420 mg/m³) としている。

SD ラットにスチレン 0、90、320 ppm (0、390、1,386 mg/m³) を 3 か月間吸入暴露した試験で、320 ppm 群で中枢神経系の異常を示唆する海馬の変化及び感覚運動皮質中の GFAP (神経膠の線維状酸性タンパク glial fibrillary acidic proteins) の増加がみられた (Rosengren and Haglid, 1989)。ATSDR (1992) は、神経系への影響を指標として NOAEL を 90 ppm (390 mg/m³) としている。

ラットにスチレン 0、350、700、1,400 ppm (0、1,517、3,033、6,066 mg/m³) を 16 時間/日、5 日間/週、18 週間吸入暴露した試験で、350 ppm 以上の暴露群で視覚弁別課題における学習能力

低下、700 ppm 以上の暴露群で握力の低下傾向、350、700 ppm 暴露群で移動量増加、1,400 ppm 暴露群で移動量減少がみられ、神経行動学的な障害が報告された (Kulig, 1989)。

ラットにおける肝毒性は、グルタチオンの枯渇を伴い、スチレンの直接影響又は脂質の過酸化を介して発現するものと考えられた (Decarie and Chakrabarti, 1989; Katoh et al., 1989; Srivastava et al., 1983)。

ラット及びモルモットにスチレン 0、1,300 ppm (0、5,629 mg/m³) を 7~8 時間/日、5 日/週、6 か月間吸入暴露した試験において、ラット及びモルモットともに鼻への刺激性がみられた。また、モルモットでみられた途中死亡例で肺のうっ血、出血、水腫、滲出液、急性の炎症反応がみられたが、モルモットの生存例の最終剖検時にはこれらの所見はみられなかった (Spencer et al., 1942)。

ラット、モルモット、ウサギ及びアカゲザルにスチレン 0、650、1,300 ppm (0、2,730、5,460 mg/m³) を 7 時間/日、214~360 日間吸入暴露した試験において、1,300 ppm 群でラット及びモルモットの眼及び鼻に刺激がみられたが、650 ppm (2,730 mg/m³) 群ではみられなかった (Wolf et al., 1956)。IPCS (1983) は、NOAEL を 650 ppm (2,730 mg/m³) としている。

雄ウサギにスチレンを吸入暴露した試験で、脳の線条体、隆起漏斗のドーパミン量の減少、ホモバニリン酸の増加がみられた (Mutti et al., 1984b)。

c. まとめ

スチレンのマウス、ラット、モルモット、ウサギなど実験動物における反復投与毒性については、中枢神経系、肝臓、腎臓、精巣、鼻腔粘膜への影響がみられており、経口投与では、ラットの 60 日間の試験から、精巣への影響を指標として NOAEL は 100 mg/kg/日と判断する。吸入暴露では、ラットの 8 週間の試験から、呼吸器系への影響を指標として LOAEL は 30 ppm (130 mg/m³)、また、神経系への影響を指標とした NOAEL は 90 ppm (390 mg/m³) と判断する。

表 7-4 スチレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス Swiss 雄	経口投与	5 日間	20-50 mg/kg/日	液性及び細胞性免疫抑制 4 週間反復投与後、ウイルス、マラリア、 鉤虫に対し感染抵抗力の低下	Dogra et al., 1989, 1992
ラット	経口投与	7 日間	450 mg/kg/日	450 mg/kg/日: グルタチオン-S-トランス フェラーゼ活性の阻害、グルタチオ ンの減少	Dixit, 1982
ラット	経口投与	14 日間	0、100、200 mg/kg/日	200 mg/kg/日: 脳切片におけるセロトニ ン量の減少	Husain et al, 1985
ラット Wistar 雄 6 匹/群 (体重 225 ±10g)	経口投与	60 日間 6 日/週	0、200、400 mg/kg/日	400 mg/kg/日: 核の損傷を伴う精細管の 萎縮、精巣上体の精子数減少、精巣 中の SDH、酸性フォスファターゼ活 性低下、乳酸デヒドロゲナーゼ、 GGT、β-グルクロニダーゼ、グルコ ース-6-フォスファターゼ活性上昇	Srivastava et al., 1989, 1992
ラット Wistar 雄	経口投与	生後 1-60 日間 6 日/週	0、100、200 mg/kg/日	100 mg/kg/日: 異常なし 200 mg/kg/日: 精巣上体中精子量の減少、 精巣中 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、 GGT、β-グルクロニダーゼ、グルコ ース-6-フォスファターゼ活性の上昇 NOAEL: 100 mg/kg/日(本評価書の判断)	Srivastava et al., 1992
ラット	強制経口	6 か月間 5 日/週	0、66.7-667 mg/kg/日	133 mg/kg/日: 影響なし 400 mg/kg/日: 腎臓重量増加(132 日目)が みられたが、病理組織学検査で異常な し NOAEL: 133 mg/kg/日(IPCS, 1983)	Wolf et al., 1956
イヌ ビーグル 雌雄 10 か月齢 各 16 匹	強制経口 投与	561 日間 7 日/週 (600 mg/kg/日 群は 318-469 日 の間はピー ーナツ油 のみ投与)	0、200、400、 600 mg/kg/日 純度 99.70%	200 mg/kg/日: 雌でハインツ小体の散在 的増加 400 mg/kg/日: 雄でヘマトクリット値 (PCV)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビ ン濃度(Hgb)のいずれか1つ以上で有 意な減少、赤血球のハインツ小体の 増加(雌雄)、肝臓の網内細胞にヘモジ デリン沈着(雌雄) 600 mg/kg/日: 雄で PCV、RBC、Hgb の減 少、赤血球のハインツ小体の増加(雌 雄)、赤血球の大小不同、血色素量の 減少(雄)、赤血球沈降速度の減少(雌 雄)、肝臓の網内細胞にヘモジデリン 沈着(雌雄)、肝臓に好酸性核内封入体 の増加(雌雄) LOAEL: 200 mg/kg/日(IPCS, 1983) NOAEL: 200 mg/kg/日 (U.S.EPA, 2002; 環 境省, 2002) 赤血球のハインツ小体の増加及び肝臓へ の影響を指標	Quast et al., 1979
マウス B6C3F ₁	吸入暴露	14 日間 6 時間/日	0、259 ppm (0、 1,122 mg/m ³)	肝細胞壊死	Morgan et al., 1993

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 6 匹/群	吸入暴露	2、3、5、 10 日間暴 露 6 時間/日 5 日/週	0、150、200 ppm (0、650、 866 mg/m ³)	150 ppm: 小葉中心性肝細胞の変性及び凝 固性壊死(雌全暴露群) 200 ppm: 血清 ALT、SDH 活性上昇 (雌 3 日間暴露群のみ)、小葉中心性肝細胞 の変性及び凝固性壊死(雌全暴露群、 雄 3 日間暴露群 1 例のみ)、GSH 減少 (雌雄全例)	Morgan et al., 1995
マウス Swiss 雌雄 各 6 匹/群	吸入暴露	2、3、5、 10 日間暴 露 6 時間/日 5 日/週	0、150、200 ppm (0、650、 866 mg/m ³)	150 ppm: 異常なし 200 ppm: GSH 減少(雌雄全例)	
ラット Wistar 雄 4 匹/暴露 群、12 匹/ 対照群	吸入暴露	4 日間 6 時間/日	0、100、200、 400 ppm (0、 433、866、1,732 mg/m ³)	暴露 0.5 時間後 100 ppm: 異常なし 200、400 ppm: 肝臓グルタチオン減少 暴露 18 時間後 100-400 ppm: 異常なし	Vainio et al., 1979
ラット Wistar 雄 5 匹/群	吸入暴露	168 時間	0、0.21、0.43、 0.85 g/m ³ (0、 49、99、196 ppm)	49 ppm 以上: 血中赤血球アミノレブリン 酸脱水素酵素(ALA-D) 活性の減少	Fujita et al., 1987
ラット	吸入暴露	3 週間 14 時間 / 日	0、800、1,000、 1,200 ppm (0、3,464、 4,330、5,196 mg/m ³ 本評価 書換算)	800 ppm: 12 kHz 以上で聴覚反射 (behavioral auditory response) 閾値の 上昇 1,000 ppm: 4 kHz 以上で聴覚反射閾値の 上昇 BABR 検査(聴覚誘発性刺激に対する脳幹 の応答)でも同様な結果	Pryor et al., 1987
ラット	吸入暴露	8 週間 4 時間/日 最終暴露 3 週間後に 解剖	0、30、800 ppm (0、130、3,464 mg/m ³)	30 ppm: 鼻腔粘膜の分泌亢進 800 ppm: 鼻腔粘膜、気管粘膜の上皮細胞 空胞化及び細胞の剥脱、核濃縮 LOAEL: 30 ppm (本評価書の判断)	Ohashi et al., 1985
ラット Wistar 雄 40 匹/群	吸入暴露	11 週間 6 時間/日 5 日/週	0、100、300 ppm (0、420、 1,299 mg/m ³)	100 ppm: 異常なし 300 ppm: 肝臓、腎臓のエトキシマリン -O-デエチラーゼ、シトクロム P450、 エポキシヒドラーゼ、UDP-グルク ロノシルトランスフェラーゼ活性の 上昇、肝臓の変性 NOAEL: 100 ppm (420 mg/m ³) (IPCS, 1983)	Vainio et al., 1979
ラット SD 雄	吸入暴露	3 か月間 最終暴露 4 か月後に 解剖	0、90、320 ppm (0、390、1,386 mg/m ³)	90 ppm: 異常なし 320 ppm: 中枢神経系異常を示唆する海馬 の変化、感覚運動皮質中の GFAP(神 経膠の線維状酸性タンパク)増加 NOAEL: 90 ppm (390 mg/m ³) (ATSDR, 1992)	Rosengren & Haglid., 1989
ラット	吸入暴露	18 週間 16 時間/日 5 日/週	0、350、700、 1,400 ppm (0、 1,517、3,033、 6,066 mg/m ³)	350 ppm 以上: 視覚弁別課題における学 習能力の低下 350、700 ppm: 移動量増加 700 ppm 以上: 握力低下傾向 1,400 ppm: 移動量減少	Kulig, 1989

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット、モルモット	吸入暴露	6 か月間、 7-8 時間/ 日 5 日/週	0、1,300 ppm (0、5,629 mg/m ³)	鼻への刺激性 モルモット死亡例: 肺のうっ血、出血、水腫、滲出液、急性の炎症反応	Spencer et al., 1942
ラット Wistar 4、8 週齢 雄 8 匹/群	吸入暴露	32 週間 8 時間/日 5 日/週	0、200、2,000 ppm (0、866、8,660 mg/m ³)	4 週齢暴露開始群 200 ppm: 体重の低値 2,000 ppm: 体重の低値、尾部末梢神経伝達速度 SCV(sensory nerve conduction velocity)の低値 8 週齢暴露開始群 200 ppm: 尾部末梢神経伝達速度 SCV の低値 2,000 ppm: 体重の低値、尾部末梢神経伝達速度 SCV の低値	Yamamoto et al., 1997
ラット、モルモット、ウサギ、アカゲザル	吸入暴露	214-360 日間 7 時間/日	0、650、1,300 ppm (0、2,730、5,460 mg/m ³)	650 ppm: 影響なし 1,300 ppm: ラット及びモルモットで眼及び鼻粘膜に刺激 NOAEL : 650 ppm (2,730 mg/m ³) (IPCS, 1983)	Wolf et al., 1956
ラット	吸入暴露	18-21 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、600 ppm (0、2,598 mg/m ³ 本評価書換算)	600 ppm: 肝臓重量増加	Jersey, 1978
ウサギ雄	吸入暴露	ND	ND	脳の線条体、隆起漏斗のドパミン量の減少、ホモバニリン酸の増加	Mutti et al., 1984b

ND: データなし

7.3.5 生殖・発生毒性

スチレンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. 生殖毒性

雌雄SDラット (対照群: 雄15匹、雌30匹、投与群: 雄10匹/群、雌20匹/群) にスチレン (純度 98.9%、安定剤として*t*-ブチルカテコール5.5~5.8 ppm) 0、125、250 ppmを三世代にわたって経口 (飲水) 投与し、受胎能、産児数、新生児の生存率、性比及び体重などを測定した繁殖試験において、F₀世代に影響はみられなかった。F₁世代では、250 ppm群で各児を標本単位として統計解析を行った場合は生後21日目に生存率の有意な低下がみられたが、1腹児を標本単位とした場合は有意差はみられなかった。F₂世代では、250 ppm群で生後1、7、14日目に生存率低下がみられたが、21日目では有意差はなかった。F₃世代では250 ppm群で生後7、14日目に体重低値がみられたが、21日目では有意差はみられなかった。著者はスチレン投与に関連した生殖毒性はみられなかったと結論している (Beliles et al., 1985)。この試験におけるNOAELは、本評価書では、250 ppmのF₂、F₃における生存率の低下及び体重低値は試験途中時の一時的なものであるため、250 ppmと判断する。なお、U.S.EPA (2002) はNOAELを250 ppm (21 mg/kg/日相当)、Environment Canada and Health CanadaはNOELを125 ppmとしている。

b. 発生毒性

雌マウスにスチレン0、250 ppm (0、1,082 mg/m³) を妊娠6～16日目に吸入暴露した試験で、胚/胎児死亡率とF₁世代に骨格変異の増加がみられた (Kankaanpaa et al., 1980)。

雌SDラットにスチレン0、300 mg/kgを妊娠11日目に単回経口投与した試験で、母動物、胎児に影響はみられなかった (Daston et al., 1991)。

雌SDラットにスチレン (純度99%) 0、1,147 mg/kg/日を妊娠6～15日目に経口投与した試験で、母動物において体重増加抑制、胎児で腎盂拡張がみられた (Chernoff et al., 1990)。

雌ラットにスチレン (純度99.5%以上) 0、180、300 mg/kg/日 (90、150 mg/kg/日を2回/日) を妊娠6～15日目に経口投与した試験で、母動物では180 mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられたが、胎児では影響はみられなかった (Murray et al., 1978)。

雌ラットの授乳期にスチレン0、200 mg/kg/日を経口投与した試験で、2～3週齢の児動物でドーパミンレセプター数が増加し、行動変化がみられた (Zaidi et al., 1985)。

雌SDラットにスチレン (純度99.5%以上) 0、300、600 ppmを妊娠6～15日目に7時間/日吸入暴露した試験で、母動物の300 ppm以上の群で体重増加抑制がみられたが、胎児では影響はみられなかった (Murray et al., 1978)。

Wistarラット (対照群14匹、50 ppm群3匹、300 ppm群7匹) にスチレン0、50、300 ppm (実測値: 60、293 ppm) を妊娠7～21日目に6時間/日吸入暴露した試験で、母動物では50 ppm以上の群で影響はみられなかったが、胎児では体重低値がみられた。胎児で脳重量、大脳及び小脳のタンパク含量に対照群と有意差はなかった。胎児で大脳の神経伝達アミン、特にセロトニン (5-HT) とその代謝物の5-ヒドロキシインドール酢酸 (5HIAA) が用量依存性に減少したが、50 ppm群では統計学的に有意差は認められなかった。また、300 ppm群ではホモバニリン酸も有意に減少した (Kishi et al., 1992a)。児動物の行動学的検査 (対照群5匹、50 ppm群2匹、300 ppm群5匹) では、50 ppm群で立ち直り反射及び聴覚反射の遅延、300 ppm群で多くの行動学的検査に異常がみられた (Kishi et al., 1992b; 講演要旨)。Environment Canada, Health Canada (1993) は、LOAELを60 ppmとしているが、これらの試験では、用いた動物数が少ないため評価が困難である。

NZWウサギにスチレン (純度99.5%以上) 0、300、600 ppmを妊娠6～18日目に7時間/日吸入暴露した試験で、300 ppm以上の群において母動物、胎児に影響はみられなかった (Murray et al., 1978)。

雌ハムスターにスチレン0、300、500、750、1,000 ppmを妊娠6～18日目に吸入暴露した試験で、1,000 ppm群で胚/胎児死亡率の増加がみられた (Kankaanpaa et al., 1980)。ATSDRでは、NOAELを750 ppmとしている。

c. まとめ

スチレンは、マウス、ハムスターを用いた吸入暴露試験で、胚/胎児死亡率の増加やF₁世代に骨格変異を惹起するとの報告があるが、ラットを用いた複数の経口投与又は吸入暴露試験において、母動物の体重に影響がみられる用量まで投与又は暴露しても、胎児に死亡や催奇形性はみられていない。また、ラットを用いた経口 (飲水) 投与による三世代繁殖試験で、F₀、F₁、F₂、F₃のいずれの世代においてもスチレン投与に関連した生殖毒性はみられず、そのNOAELは250 ppmである。

表 7-5 スチレンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 35日齢 雌雄 対照群: 雄15匹、雌 30匹 投与群: 雄10匹/群、 雌20匹/群	経口投与 (飲水)	3世代繁殖試験 (2年間)	0、125、250 ppm (0、12、21 mg/kg/ 日相当) 純度 98.9%(安定 剤として t -ブチル カテコール 5.5-5.8 ppm)	受胎能、産児数、児の生存率、性比及び 体重などを測定 F ₀ : 125 ppm以上; 影響なし F ₁ : 125 ppm; 影響なし 250 ppm; 新生児期生存率低下(1腹児を 標本単位とした場合は有意差なし) F ₂ : 125 ppm; 影響なし 250 ppm; 新生児期生存率低下(生後1、 7、14日目に生存率低下がみられた が、21日目では有意差なし) F ₃ : 125 ppm; 影響なし 250 ppm; 新生児期体重低値(生後7、14 日目に体重低値がみられたが、21日 目では有意差なし) NOAEL: 125 ppm (Environment Canada, Health Canada) NOAEL: 250 ppm (21 mg/kg/日相 当)(U.S.EPA) (本評価書の判断)	Beliles et al., 1985
マウス BMR/T6T6 雌 対照群15匹、 暴露群13匹	吸入暴露	妊娠6-16日目 16日開腹	0、250 ppm (0、1,082 mg/m ³)	F ₀ : 記載なし F ₁ : 胚/胎児死亡率の増加、骨格変異増加	Kankaanpaa et al., 1980
マウス	吸入暴露	ND 6時間/日 5日/週	0、637、1,275 mg/m ³ (0、150、300 ppm)	F ₀ : 精子頭部の形態変化なし	GDCh BUA, 1990
マウス B6C3F ₁ 雄	吸入暴露 (全身)	5日間 6時間/日	0、150、300 ppm (0、650、1,299 mg/m ³)	F ₀ : 150 ppm以上; 精子頭部形態に影響なし	Salomaa et al., 1985
マウス	腹腔内投 与	5日間	0、175、350、700 mg/kg/日	F ₀ : 精子頭部の形態変化なし	GDCh BUA, 1990
マウス B6C3F ₁ 雄	腹腔内投 与	5日間	0、175、350、700 mg/kg/日	F ₀ : 175 mg/kg以上; 精子頭部形態に影響な し	Salomaa et al., 1985
ラット SD 雌	経口投与	妊娠11日目	0、300 mg/kg	F ₀ : 影響なし F ₁ : 影響なし	Daston et al., 1991
ラット SD 雌	経口投与	妊娠6-15日目	0、1,147 mg/kg/日 純度99%	F ₀ : 体重増加抑制 F ₁ : 腎盂拡張	Chernoff et al., 1990
ラット 雌 24-32匹/群	経口投与	妊娠6-15日目 開腹21日	0、180、300 mg/kg/ 日(0、90、150 mg/kg/日、2回/日) 純度99.5%以上	F ₀ : 180 mg/kg/日以上; 体重増加抑制 F ₁ : 180 mg/kg/日以上; 影響なし	Murray et al., 1978

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 雌	経口投与	授乳期間	0、200 mg/kg/日	F ₀ : 記載なし F ₁ : ドーパミンレセプター数の増加、行動に 変化	Zaidi et al., 1985
ラット SD 雌 23-29 匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠 6-15 日目 7 時間/日 開腹 21 日	0、300、600 ppm (0、1,299、2,598 mg/m ³) 純度 99.5%以上	F ₀ : 300 ppm 以上; 体重増加抑制 F ₁ : 300 ppm 以上; 影響なし	Murray et al., 1978
ラット Wistar 雌 0 ppm:14 匹、 50 ppm:3 匹、 300 pm:7 匹 (行動検査に は 0ppm:5 匹、 50 ppm:2 匹、 300 pm:5 匹)	吸入暴露	妊娠 7-21 日目 6 時間/日	0、50、300 ppm (0、217、1,299 mg/m ³) (実測値 0、60、293 ppm)	F ₀ : 50 ppm 以上; 影響なし F ₁ : 50 ppm; 体重低値(ただし、例数が少な く、統計検定せず)、大脳のセロトニ ン(5-HT)とその代謝物の 5-ヒドロキシ インドール酢酸(5HIAA)の減少(統 計学的に有意差なし)、立ち直り反射 及び聴覚反射の遅延 300 pm; 体重低値、大脳のセロトニン (5-HT)とその代謝物の 5-ヒドロキシ インドール酢酸(5HIAA)の減少、ホモ バニリン酸の減少、活動性亢進、多く の行動学的検査に異常 (いずれも動物数が少数のため評価困難) LOAEL: 60 ppm (Environment Canada, Health Canada, 1993)	Kishi et al., 1992a,b
ウサギ NZW 雌 16-19 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-18 日目 7 時間/日 開腹 29 日	0、300、600 ppm (0、1,299、2,598 mg/m ³ 相当) 純度 99.5%以上	F ₀ : 300 ppm 以上; 影響なし F ₁ : 300 ppm 以上; 影響なし	Murray et al., 1978
ハムスター 雌	吸入暴露	妊娠 6-18 日目	0、300、500、750、 1,000 ppm (0、 1,299、2,165、 3,248、4,330 mg/m ³)	F ₀ : 記載なし F ₁ : 1,000 ppm; 胚/胎児死亡率の増加 NOAEL:750 ppm (ATSDR)	Kankaanpaa et al., 1980

7.3.6 遺伝毒性

スチレンの遺伝毒性試験結果を表 7-6、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-7 に示す。

in vitro では、微生物を用いた復帰突然変異試験では、ネズミチフス菌 TA100、TA1535 株の S9 添加で、TA1530 株では S9 の有無にかかわらず、陽性を示した。また、酵母では S9 無添加で陽性を示した (Del Carratore et al., 1983; De Meester et al., 1977, 1981; Dunkel et al., 1985; Poncelet et al., 1980; Vainio et al., 1976)。一方、酵母を用いた前進突然変異試験、大腸菌を用いた SOS クロモテストでは陰性であった (Brams et al., 1987; Loptieno et al., 1976)。培養細胞を用いた試験では、ヒト全血リンパ球及びチャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験で陽性 (Ishidate and Yoshikawa, 1980; Jantunen et al., 1986; Matsuoka et al., 1979; Pohlova et al., 1985)、S9 添加ではチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、S9 無添加ではラットリン

パ球、ヒト全血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性であった (Chakrabarti et al., 1993; De Raat, 1978; Linnainmaa et al., 1978; Norppa et al., 1985)。この他、酵母を用いた遺伝子変換試験、ラット初代培養肝細胞を用いた DNA 鎖切断試験、酵母を指標菌とし、宿主にマウスを用いた宿主経路遺伝子変換試験でも陽性を示した (Del Carratore et al., 1983; Loprieno et al., 1976; Sinha et al., 1983)。

in vivo では、マウス及びチャイニーズハムスター骨髄を用いた染色体異常試験では陰性であったが、ヒトリンパ球、ラット骨髄を用いた試験では陰性と陽性の双方の結果がみられた (Camurri et al., 1983; Cerna and Kypenova, 1977; Klingerman et al., 1992, 1993; Maki-Paakanen, 1991; Meretoja et al., 1978; Norppa et al., 1980; Sbrana et al., 1982, 1983; Sharief et al., 1986; Sinha et al., 1983; Somorovska et al., 1999)。キイロシヨウジョウバエを用いた染色体異数性検出試験では陰性であった (Penttila et al., 1980)。小核試験では、マウス骨髄細胞を用いた試験で陽性であったが、ヒトリンパ球では陰性結果と陽性結果の双方がみられ (Brenner et al., 1991; Maki-Paakkanen, 1987, 1991; Nordenson and Beckman, 1984; Norppa et al., 1981)、マウス脾細胞、マウス赤血球、ラット骨髄、末梢血リンパ球、チャイニーズハムスター骨髄を用いた試験では陰性であった (Klingerman et al., 1992, 1993; Norppa et al., 1980; Simula and Priestly, 1992)。姉妹染色分体交換試験では、マウスの骨髄、肝細胞、肺胞マクロファージ、リンパ球、肺細胞、脾細胞、及びラットの脾細胞、末梢血リンパ球を用いた試験で陽性の結果が得られた (Conner et al., 1979, 1980, 1982; Klingerman et al., 1992, 1993; Sharief et al., 1986; Simula and Priestly, 1992)。突然変異については、キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性であった (Donner et al., 1979)。DNA 鎖切断試験では、ラット末梢血リンパ球を用いた試験で陰性であったが (Klingerman et al., 1992)、ヒトリンパ球、マウス腎臓、肝臓、肺、精巣、脳を用いた試験では陽性であった (Brenner et al., 1991; Walles and Orsen, 1983; Walles et al., 1993)。この他、ヒトリンパ球を用いた不定期 DNA 合成試験、DNA 結合性試験、マウス、ラットの精子形態異常試験、マウス、ヒトのヘモグロビン結合性試験で陽性の結果が得られた (Byfalt Nordqvist et al., 1985; Cantoreggi and Lutz, 1993; Christakopoulos et al., 1993; Pero et al., 1982; Simula and Priestly, 1992)。

以上、スチレンは、*in vitro* ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、CHO 細胞及びヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で S9 の有無にかかわらず陽性を示している。*in vivo* ではヒトリンパ球による染色体異常試験及び小核試験で陰性と陽性の双方の結果がみられたが、マウス骨髄による小核試験では陽性であり、また、高濃度で常時スチレンに暴露されている労働者の末梢血リンパ球で染色体異常頻度の増加がみられている (7.2f 参照)。姉妹染色分体交換試験については、マウスの骨髄、マウス及びラットの末梢血リンパ球などでの試験で陽性の結果が得られている。DNA 損傷性については、ヒトリンパ球での DNA 鎖切断試験及び不定期 DNA 合成試験、プラスチック工場労働者の末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイ (7.2f 参照) で陽性を示している。これらのことから、スチレンは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-6 スチレンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
					-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	プレート法	52 μ g/mL 0.5 52 52 52	(+) (+) - + - - - - - -		Vainio et al., 1976	
		ネズミチフス菌 TA1535	ND	52 μ g/mL	- +		De Meester et al., 1977	
		ネズミチフス菌 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	ND	500 μ g/mL 500 500 500 500	- - - - - - - - - -		Stoltz & Withey, 1977	
		ネズミチフス菌 TA100 TA1530 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	蒸気暴露 (TA1530 は 72 時間、 他は 48 時間培養)	1,000 μ g/mL 0.02 1,000 1,000 1,000 1,000 (気相中濃度)	- + + + - + - - - - - -		De Meester et al., 1981	
		ネズミチフス菌 TA1535	ND	521 μ g/mL	ND +		Poncelet et al., 1980	
		大腸菌	ブレインキューベーション法	ND	- -		Dunkel, et al., 1985	
		酵母	ND	104 μ g/mL	+ ND		Del Carratore et al., 1983	
	前進突然変異試験	酵母	ND	10,400 μ g/mL	- -		Loprieno et al., 1976	
	遺伝子変換試験	酵母	ND	104 μ g/mL	+ ND		Del Carratore et al., 1983	
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	ND	1,771 μ g/mL	- ND		Loprieno et al., 1976
			チャイニーズハムスターV79 細胞	ND	6,250 μ g/mL	- +		Beije & Jenssen, 1982
染色体異常試験		ヒト全血リンパ球	ND	208 μ g/mL	+ ND		Jantunen et al., 1986	
		CHL 細胞	ND	250 μ g/mL	- (+)		Matsuoka et al., 1979	
		CHL 細胞	ND	100 μ g/mL	(+) ND		Ishidate & Yoshikawa, 1980	
		ヒト、リンパ球	ND	50 μ g/mL	+ ND		Pohlova et al., 1985	
小核試験		ヒト全血リンパ球	ND	270 μ g/mL	+ ND		Linnainmaa et al., 1978	
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	455 μ g/mL	- +		De Raat, 1978		
	CHO 細胞	ND	830 μ g/mL	- +		Norppa et al., 1985		

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
		ラット、リンパ球	ND	50 μ g/mL	+	ND	Norppa et al., 1985
		ヒト全血リンパ球	ND	1 μ g/mL	+	ND	Chakrabarti et al., 1993
	DNA 鎖切断試験	ラット初代培養肝細胞	ND	312 μ g/mL	+	ND	Sinha et al., 1983
	SOS クロモテスト	大腸菌	ND	10,000 μ g/mL	-	ND	Brams et al., 1987
	宿主経路遺伝子変換試験	酵母(指標菌)、マウス(宿主)	ND	1,000 μ g/mL	+		Loprieno et al., 1976
	形質転換試験	マウス C3H10T1/2 細胞	ND	10 μ g/mL	-	ND	Male et al., 1985
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	経口(混餌)投与	182 μ g/mL	+		Donner et al., 1979
	染色体異常試験	ヒト、リンパ球	ND	7 mg/kg	+		Camurri et al., 1983
		ヒト、リンパ球	ND	41 mg/kg	-		Maki-Paakanen, 1991
		ヒト、リンパ球	吸入暴露、13.0 時間	101.2 mg/kg 相当	+		Somorovska et al., 1999
		CD-1 マウス、骨髄	経口投与、4 日間	500 mg/kg/日	-		Sbrana et al., 1982
		CD-1 マウス、骨髄	経口投与、70 日間	200 mg/kg/日	-		Sbrana et al., 1982
		CD-1 マウス、骨髄	腹腔内投与、6、24、48 時間	LD ₅₀ × 1/2 or LD ₅₀ × 1/6 × 5 回	-		Cerna & Kypenova, 1977
		マウス、骨髄	経口投与	500 mg/kg	-		Sbrana et al., 1983
		マウス、骨髄	腹腔内投与、1 回	750 mg/kg	-		Sharief et al., 1986
		ラット、骨髄	吸入暴露、6 時間/日、5 日/週、1 年間	900 mg/kg/日相当	-		Sinha et al., 1983
		ラット、骨髄	吸入暴露、6 時間/日、5 日/週、9 週間	270 mg/kg/日相当	+		Meretoja et al., 1978
		Wistar ラット、骨髄	吸入暴露、9-11 週間	1,275 mg/m ³	+		Meretoja et al., 1978
		チャイニーズハムスター、骨髄多染性赤血球	吸入暴露、4、21 日間	1,275 mg/m ³	-		Cerna & Kypenova, 1977
		チャイニーズハムスター、骨髄細胞	吸入暴露、6 時間/日、5 日/週、3 週間	225 mg/kg/日相当	-		Norppa et al., 1980
		マウス、脾細胞	吸入暴露、6 時間/日、14 日間	900 mg/kg/日相当	-		Klingerman et al., 1992
		マウス、肺細胞	吸入暴露、6 時間/日、14 日間	900 mg/kg/日相当	-		Klingerman et al., 1992

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
					-S9	+S9		
		ラット、末梢血リンパ球	吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当	-	-	Klingerman et al., 1993	
	染色体異数性検出試験	キイロシヨウジョウバエ	ND	500 μ g/mL	-	-	Penttila et al., 1980	
	小核試験	ヒト、リンパ球	ND	14 mg/kg	+	-	Nordenson & Beckman, 1984	
		ヒト、リンパ球	ND	14 mg/kg	-	-	Maki-Paakkanen, 1987	
		ヒト、リンパ球	ND	6 mg/kg	+	-	Brenner, et al., 1991	
		ヒト、リンパ球	ND	41 mg/kg	-	-	Maki-Paakkanen, 1991	
		マウス	腹腔内投与、30時間	250、1,000 mg/kg	+	-	Norppa et al., 1981	
		マウス	腹腔内投与、30時間	500、1,500 mg/kg	-	-	Norppa et al., 1981	
		マウス、骨髄	腹腔内投与	250 mg/kg	+	-	Norppa, 1981	
		マウス、脾細胞、赤血球	吸入暴露、6時間/日、14日間	900 mg/kg/日相当	-	-	Klingerman et al., 1992	
		ラット、骨髄	腹腔内投与	3,000 mg/kg	-	-	Simula & Priestly, 1992	
		ラット、末梢血リンパ球	吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当	-	-	Klingerman et al., 1993	
		チャイニーズハムスター、骨髄	腹腔内投与	1,000 mg/kg	-	-	Norppa et al., 1980	
		姉妹染色分体交換試験	ヒト、リンパ球	ND	9 mg/kg	+	-	Yager et al., 1990
			ヒト、リンパ球	ND	41 mg/kg	-	-	Maki-Paakkanen, 1991
			マウス、骨髄、肝臓、肺胞マクロファージ	吸入暴露、6時間/日、4日間	580 mg/kg/日相当	+	-	Conner et al., 1979, 1980, 1982
	マウス、骨髄細胞		腹腔内投与	500 mg/kg	+	-	Sharief et al., 1986	
	マウス、リンパ球、肺細胞		吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当	+	-	Klingerman et al., 1992	
	マウス、脾細胞		腹腔内投与	450 mg/kg	(+)	-	Simula & Priestly, 1992	
	ラット、脾細胞		腹腔内投与	750 mg/kg	+	-	Simula & Priestly, 1992	
	ラット、末梢血リンパ球		吸入暴露、6時間/日、14日間	225 mg/kg/日相当	+	-	Klingerman et al., 1993	
	DNA鎖切断試験	マウス、腎臓、肝臓、肺、精巣、脳	腹腔内投与	170 mg/kg	+	-	Walls & Orsen, 1983	
	DNA一本鎖切断試験	ラット、末梢血リンパ球	吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当	-	-	Klingerman et al., 1992	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
		ヒト、リンパ球	ND	6 mg/kg		+	Brenner et al., 1991
		ヒト、リンパ球	ND	10 mg/kg		+	Walles et al., 1993
	コメットアッセイ	雌 C57BL/6 マウス、骨髄、末梢血リンパ球、肝細胞、腎細胞	単回腹腔内投与	100-500 mg/kg		+	Vaghef & Hellman, 1998
	不定期 DNA 合成試験	ヒト、リンパ球	ND	ND		+	Pero et al., 1982
	DNA 結合性試験	マウス、肝臓	腹腔内投与	114 mg/kg		+	Byfalt Nordqvist et al., 1985
		マウス、肝臓	吸入暴露、9 時間	110 mg/kg 相当		(+)	Cantoreggi & Lutz, 1993
	精子形態異常試験	マウス	腹腔内投与、5 回	200 mg/kg		(+)	Simula & Priestly, 1992
		ラット	腹腔内投与、5 回	1,000 mg/kg		(+)	Simula & Priestly, 1992
	ヘモグロビン結合性試験	マウス	腹腔内投与	114 mg/kg		+	Byfalt Noedqvist et al., 1985
		ヒト	吸入暴露	6 mg/kg 相当		(+)	Brenner et al., 1991
		ヒト	吸入暴露	45,000 mg/kg 相当		(+)	Christakopoulos et al., 1993

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

2) CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

表 7-7 スチレンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他(形質転換)
バクテリア	ND	+	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	+、-	ND	ND
昆虫	ND	+	-	ND
培養細胞	+	+、-	+	-
哺乳動物 (in vivo)	+	ND	+	ND
ヒト	+	+	+、-	ND

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

スチレンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

雌雄 B6C3F₁ マウスにスチレン 0、150、300 mg/kg/日を 5 日/週、78 週間強制経口投与し、91

週で解剖した試験で、雄 300 mg/kg/日群で肺の細気管支/肺胞上皮の腺腫/がんの発生率の有意な増加がみられた。また、雌では肝細胞腺腫の発生率の増加傾向が用量依存性にみられたが、Fisher の正確確率検定では有意差はなかった。NCI は背景データを考慮した場合スチレン暴露と肺腫瘍発生との関連が明確に示されたとはいえないとしている (NCI, 1979)。

妊娠 17 日目の雌 O₂₀ マウスにスチレン 0、1,350 mg/kg を 1 回強制経口投与 (経胎盤投与) し、出生後離乳時から 16 週齢まで雌雄の F₁ にスチレン 0、1,350 mg/kg を 1 回/週強制経口投与し、102 週で解剖した試験で、雌雄 1,350 mg/kg 群で肺の腺腫/がんの発生率の有意な増加がみられた (IARC (1994) は死亡率が高すぎることを指摘している)。同様に妊娠 17 日目の雌 C57BL マウスを用いて、スチレン 0、300 mg/kg を 1 回強制投与 (経胎盤投与) した試験及び妊娠 17 日目の BDIV ラットに、スチレン 0、1,350 mg/kg を 1 回強制経口投与 (経胎盤投与) した試験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった (Ponomarev and Tomatis, 1978)。

肺腫瘍発生のスクリーニングアッセイとして、雌 A マウスにスチレン 0、20 μmol/匹 (0、2,083 mg/匹 本評価書換算) を 3 回/週、合計 20 回腹腔内投与し、最終投与の 2 週間後に解剖した試験で、肺腫瘍の発生率の有意な増加はみられなかった (Brunnemann, 1992)。

雌雄 F344 ラットにスチレン 0、500、1,000、2,000 mg/kg/日を 5 日/週、78 週間強制経口投与し、105 週で解剖 (低用量のみ 103 週間投与、104 週で解剖) した試験で、腫瘍の発生率の有意な増加はみられなかった (NCI, 1979)。

雌雄 SD ラットをスチレン 0、25、50、100、200、300 ppm に 4 時間/日、5 日/週、52 週間吸入暴露した試験で、雄 25 及び 200 ppm 以上、雌 100 ppm 以上の群で乳腺の悪性/良性腫瘍の発生率の有意な増加がみられた (Conti, 1988)。IARC (1994) は、本報告には体重変化や生存率のデータがなく、不完全なものであること、本系統のラットの乳腺腫瘍の自然発生率が高いことを指摘している。

以上、B6C3F₁ マウスにスチレンを 78 週間経口投与した試験で、雄 300 mg/kg/日投与群で肺の腺腫/がんの発生率が増加が報告されているが、背景データを考慮した場合スチレン暴露と肺腫瘍発生率の有意な増加との関連が明確に示されたとはいえないとしている。また、スチレンを妊娠した雌 O₂₀ マウスに経胎盤投与し、出生児を離乳後から 16 週齢まで経口投与した試験でも高い死亡率にもかかわらず、雌雄 1,350 mg/kg/週投与群で明らかな肺腫瘍発生率の増加がみられている。しかしながら、これは通常の連続投与による試験でなく、経胎盤による発がん性試験であり、マウスでは肺腫瘍の発生がみられているが、ラットではみられていないことから明確に発がん性の有無を判断することはできない。また、吸入暴露において、雌雄 SD ラットに 52 週間暴露した試験で、雄に 25 及び 200 ppm 以上、雌に 100 ppm 以上で乳腺腫瘍の増加がみられ、スチレン暴露と乳腺腫瘍発生との関連が示唆されているが、データの詳細や自然発生腫瘍との関連が不明である。

これらのデータからは、スチレンの実験動物に対する発がん性を判断できない。

国際機関等でのスチレンの発がん性評価を表 7-9 に示す。

IARC は、実験動物での発がんの証拠は限られているが、変異原性の作用機序及びヒトで染色体異常が観察されていることを考慮し、スチレンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある)

る可能性がある物質) に分類している。

表 7-8 スチレンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F1 6週齢 雌雄 各50匹/群	強制経口 投与	78週間 5日/週 91週で解剖	0、150、300 mg/kg/ 日 純度 99.7%	Cochran-Armitage test で positive trend がみられた腫瘍 肺 細気管支/肺胞上皮の腺腫/がん 雄 対照 150 300 (mg/kg/日) 0/20 6/44 9/43* 肝臓 肝細胞腺腫 雌 対照 150 300 (mg/kg/日) 0/20 1/44 5/43 *Fisher's exact test で有意 (NCI は、NCI における肺腫瘍の発生率の背景データが 12%であることを考慮すると本試験で雄における肺腫瘍が明確に増加したとは言い難いと記載している。)	NCI, 1979
マウス O ₂₀ 雌雄 経胎盤投与: 対照群9匹、 投与群29匹 強制経口投 与: 対照群 雄20匹、雌 22匹、投与 群雄45匹、 雌39匹	経胎盤投 与、その後 児に強制 経口投与	妊娠17日 目に母動物 に1回経口 投与(経胎 盤投与) その後児へ 離乳時から 16週齢まで 1回/週で強 制経口投与 102週で解 剖	経胎盤投与、強制 経口投与とも0、 1,350 mg/kg 純度 99%	肺 腺腫/がん 雄 対照 1,350 (mg/kg) 8/19 20/23* 雌 対照 1,350 (mg/kg) 14/21 32/32* *Fisher's exact test で有意 (IARC(1994)は死亡率が高すぎることを指摘している(1,350 mg/kg 群の死亡率は離乳前43%、20週齢時64%))	Ponoma rkov & Tomatis, 1978
マウス C57BL 雌雄 経胎盤投与: 対照群5匹、 投与群15匹 強制経口投 与: 対照群 雄12匹、雌 13匹、投与 群雄27匹、 雌27匹	経胎盤投 与、その後 児に強制 経口投与	妊娠17日 目に母動物 に1回経口 投与(経胎 盤投与) その後児へ 離乳時から 120週齢ま で1回/週強 制経口投与	経胎盤投与、強制 経口投与とも0、 300 mg/kg 純度 99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (IARC(1994)は使用動物数が少なすぎることを指摘している。)	Ponoma rkov & Tomatis, 1978
マウス A 雌 6-8週齢 25匹/群	腹腔内投 与	3回/週 合計20回 最終投与の 2週間後に 解剖	0、20 μ mol/匹 (0、 2,083 mg/匹) 純度>99% 陽性対照として、 N-ニトロソメチル アミノピリジルブ タノン投与群	肺の腫瘍発生率の有意な増加はみられず (本プロトコールは、肺腫瘍のスクリーニングアッセイである。陽性対照群では肺腫瘍発生率の有意な増加がみられた。)	Brunne mann, 1992
ラット F344 雌雄 6週齢 各50匹/群	強制経口 投与	78週間 5日/週 105週で解 剖 (低用量の み103週間、 5日/週、104	0、500、1,000、 2,000 mg/kg/日 純度 99.7%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (雌雄とも、2,000 mg/kg/日群での死亡率が高かったため、500 mg/kg/日群を設置した。)	NCI, 1979

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
		週で解剖)			
ラット SD 雌雄 13週齢 各40匹/群	強制経口 投与	52週間 4-5日/週	0、50、250 mg/kg/ 日 純度>99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (最後の動物が死亡した時点で試験を終了 しているが、具体的な記述なし) (IARC(1994)は本報告が不完全なものであ ること、期間が短すぎることを指摘してい る。)	Conti, 1988.
ラット SD 雌雄 各30匹/群	強制経口 投与	52週間 4-5回/週 140週で解 剖	0、50、250 mg/kg/ 回	腫瘍発生率の有意な増加はみられず	Maltoni, 1978
ラット SD 雌雄 7週齢 雄76匹/群、 雌104匹/群	経口投与 (飲水)	104週間	0、125、250 mg/L 純度98.9% (換算摂取量: 雄 0、7.7、14 mg/kg/ 日、雌0、12、21 mg/kg/日)	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (IARC(1994)は用量が低すぎることを指摘 している。)	Beliles, 1985.
ラット SD 及び Wistar 雌雄	経口投与 (飲水)	104週間	0、17.5、35 mg/kg/ 日 (投与量17.5及び 35 mg/kg/日の飲水 中の実測濃度は、 平均でそれぞれ規 定の89.8%、88.5%)	腫瘍発生率の有意な増加はみられず	Beliles, 1985.
ラット BDIV 雌雄 経胎盤投与: 対照群10 匹、投与群 21匹 強制経口投 与: 対照群 雄36匹、雌 39匹、投与 群雄73匹、 雌71匹	経胎盤投 与、その後 強制経口 投与	妊娠17日目 に母動物に 1回経口投 与(経胎盤 投与) その後児へ 離乳時から 120週齢ま で1回/週強 制経口投与	経胎盤投与、強制 経口投与とも0、 1,350 mg/kg/日 純度99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず	Ponomar kov & Tomatis, 1978
ラット SD 雌雄 13週齢 対照群各60 匹、投与群 各30匹/群	吸入暴露	52週間 4時間/日 5日/週	0、25、50、100、 200、300 ppm 純度>99% (0、105、210、420、 840、1,260 mg/m ³)	乳腺 悪性/良性腫瘍 雄 対照 25 50 100 200 300 (ppm) 34/60 24/30* 21/30 23/30 24/30* 25/30* 乳腺 悪性腫瘍 雌 対照 25 50 100 200 300 (ppm) 6/60 6/30 4/30 9/30* 12/30* 9/30* *Fisher's exact test で有意(本評価書検定) (最後の動物が死亡した時点で試験を終了 しているが、具体的な記述なし。) (IARC(1994)は本報告が不完全なものであ ること、本系統のラットの乳腺腫瘍の自然 発生率が高いことを指摘している。)	Conti, 1988.

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 雌雄 各 85 匹/群	吸入暴露	18-20 か月 間 6 時間/日 5 日/週	0、600、1,200 ppm 純度 99.5% (高用量は、体重減 少がみられたため 途中から 1,000 ppm とした。)	乳腺の腺がんが雌 600 ppm でみられたが用量依存性なし リンパ肉腫、白血病が雌の投与群で背景データと比較して高率に発生したが、用量依存性なし (マウス肺炎の発生がみられ、結果の解釈が困難)	Jersey, 1978.
ラット SD 雌雄 13 週齢 各 40 匹/群	腹腔内投 与	4 回 2 か月間隔	0、50 mg/匹 純度>99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (最後の動物が死亡した時点で試験を終了しているが、具体的な記述なし) (IARC(1994)は、本報告には体重変化や生存率のデータがなく、不完全なものであること、期間が短く用量も低すぎることを指摘している)	Conti, 1988.
ラット SD 雌雄 13 週齢 各 40 匹/群	皮下投与	単回	50 mg/匹 純度>99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (IARC(1994)は本報告には体重変化や生存率のデータがなく、不完全なものであること、投与回数が 1 回のみであり用量も低すぎることを指摘している)	Conti, 1988.

表 7-9 スチレンの国際機関等での発がん性評価

機 関	分 類	基 準
IARC (2005)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質。
ACGIH (2005)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2005)	第 2 群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S.EPA (2005)	—	発がん性について評価されていない。
U.S.NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

スチレンは、ヒト及び動物において、呼吸器及び消化管から速やかに吸収され、広範囲の組織に分布する。中でも脂肪組織には最も高濃度で分布する。スチレンはシトクロム P450 によりスチレンオキシドに代謝され、次いで、加水分解されて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 (MA)、次いでフェニルグルオキシル酸 (PGA) へ代謝されるか、又は安息香酸、次いで馬尿酸へ代謝される。他の経路では、スチレンオキシドはグルタチオン-S-トランスフェラーゼによって、ヒドロキシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝される。ヒトにおける主な尿中代謝物は MA と PGA であり、ラットでは MA、PGA、馬尿酸である。肝臓での代謝には種差があり、マウス、ラットでヒトよりスチレンオキシドを生成する能力が高い。スチレンオキシドは、スチレンが引き起こす毒性の原因代謝物であると考えられるため動物実験のデータからヒトへの影響を予測する際、種差に留意する必要がある。

スチレンはヒトで眼、皮膚、鼻、咽喉に刺激性を示し、呼吸器への影響として閉塞性肺障害、慢性気管支炎等を引き起こす。また、めまい、頭痛、疲労感、錯乱、不眠などの中枢神経系への作用、リンパ球数増加、血小板数の減少などの血液系への影響、AST、GGT、ALT 活性の上昇などの肝臓への影響、さらに、スチレンの慢性的暴露により染色体異常頻度の増加、自然流産率の増加のほか、白血病やリンパ腫の発生率の増加を引き起こすとの報告もある。また、精神神経学的試験では平均 25 ppm 程度のスチレン濃度から反応時間、言語性記憶の低下などの神経行動テストに、50 ppm 程度の濃度から運動神経伝達速度及び感覚神経伝達速度などに影響がみられると考えられているが、これらの検査では影響がみられないとする報告もあり、その上、他の物質との同時暴露について記載されていない報告が多く、正確に閾値を求めるのは困難である。すなわち、これらヒトでの事例や疫学調査では、スチレンの暴露量が明確でないことや他の物質との複合暴露の可能性も指摘されており、スチレンのヒト健康影響への評価には注意を要する。

実験動物では、スチレンの経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ は、ラットで 5,000 mg/kg、吸入暴露での LC₅₀ (4 時間) はマウスで 4,940 ppm、ラットで約 2,800 ppm である。吸入暴露による主な急性毒性症状としては、筋協調運動失調、振戦、痙れんなどの中枢神経への影響、眼、鼻、肺への刺激性がみられ、また、経口投与による症状としては、食道及び胃への著しい刺激性がみられている。

刺激性については、スチレンは皮膚及び眼に対し刺激性を示す。感作性については報告がない。

スチレンのマウス、ラットなどにおける反復投与毒性については、中枢神経系、肝臓、腎臓、精巣、鼻腔粘膜への影響がみられており、経口投与では、ラットの 60 日間の試験から、精巣への影響を指標として NOAEL は 100 mg/kg/日と判断する。吸入暴露では、ラットの 8 週間の試験から、呼吸器系への影響を指標として LOAEL は 30 ppm (130 mg/m³)、また、神経系への影響を指標とした NOAEL は 90 ppm (390 mg/m³) と判断する。

生殖・発生毒性試験については、スチレンはマウス、ハムスターを用いた吸入暴露試験で、胚/胎児死亡や骨格変異を惹起するとの報告があるが、ラットを用いた複数の経口投与又は吸入暴露試験において、母動物の体重に影響がみられる用量まで投与又は暴露しても、胎児に死亡や催奇形性はみられていない。また、ラットを用いた経口 (飲水) 投与による三世代繁殖試験で、F₀、F₁、F₂、F₃ のいずれの世代においてもスチレン投与に関連した生殖毒性はみられず、その NOAEL は 250 ppm (21 mg/kg/日相当) である。

遺伝毒性については、スチレンは、*in vitro* ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、CHO 細胞及びヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で S9 の有無にかかわらず陽性を示している。*in vivo* ではヒトリンパ球による染色体異常試験及び小核試験で陰性と陽性の双方の結果がみられたが、マウス骨髄による小核試験では陽性であり、また、高濃度で常時スチレンに暴露されている労働者の末梢血リンパ球で染色体異常頻度の増加がみられている。姉妹染色分体交換試験については、マウスの骨髄、マウス及びラットの末梢血リンパ球などでの試験で陽性の結果が得られている。DNA 損傷性については、ヒトリンパ球での DNA 鎖切断試験及び不定期 DNA 合成試験、プラスチック工場労働者の末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイで陽性を示している。これらのことから、スチレンは遺伝

毒性を有すると判断する。

発がん性については、B6C3F₁ マウスにスチレンを 78 週間経口投与した試験で、雄 300 mg/kg/日投与群で肺の腺腫/がんの発生率が増加したが、背景データを考慮した場合、暴露と腫瘍発生率増加との関連が明確には示されなかった。スチレンを妊娠した雌 O₂₀ マウスに経胎盤投与し、出生児を離乳後から 16 週齢まで経口投与した試験で、雌雄 1,350 mg/kg/週投与群で明らかな肺腫瘍発生率の増加がみられているが、この試験は通常連続投与試験ではなく、経胎盤による発がん試験で、かつ、ラットにはみられてないことから明確に発がん性の有無を判断できない。また、吸入暴露において、雌雄 SD ラットに 52 週間暴露した試験で、雄 25 及び 200 ppm 以上、雌 100 ppm 以上の暴露群で乳腺腫瘍の増加がみられ、スチレン暴露と乳腺腫瘍発生との関連が示唆されているが、データの詳細が不明であること及び自然発生腫瘍との関連が不明である。これらのことから、スチレンの実験動物に対する発がん性は判断できない。なお、IARC は、実験動物での発がんの証拠は限られているが、遺伝毒性の作用機序及び人手の染色体異常が観察されていることを考慮し、スチレンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性のある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- Abram, F.S.H. and Collins, L.J. (1981) The toxicity of xylene and styrene monomer to rainbow trout. Report for the Anglian Water Authority. WRc Report No 78-M, February 1981. (EU, 2002 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati, OH.
- Ahlborg, G., Bjerkedal, T. and Egenaes, J. (1987) Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 507-517. (ATSDR, 1992 から引用)
- Alarie, Y. (1973) Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 279-297. (ATSDR, 1992 から引用)
- Aliberti, L.M. and Severini, G. (1987) Urinary enzyme excretion in subjects exposed to styrene. *Ann Clin. Biochem.*, **24**, 114. (ATSDR, 1992 から引用)
- Andersson, H.C., Trenberg, E.A., Ugglå, A.H. and Zetterberg, G. (1980) Chromosomal aberrations and sisterchromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. *Mut. Res.*, **73**, 387-401. (IARC, 1994 から引用)
- Apostoli, P., Brugnone, F., Perbellini, L., Cocheo, V., Bellomo, M.L. and Silvestri, R. (1983) Occupational styrene exposure: Environmental and biological monitoring. *Am.J. Ind. Med.*, **4**, 741-754. (ATSDR, 1992 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for Styrene, Atlanta, GA.
- ATSDR, Agency for Toxic Substance and Disease Registry (1992) Toxicological profile for styrene.
- Axelsson, O. and Gustavson, J. (1978) Some hygienic and clinical observations on styrene exposure. *Stand J. Work Environ. Health*, **4**, 215-219. (ATSDR, 1992 から引用)
- Bardodej, Z., Malek, B., Volfova, B. and Zelena, E. (1960) The hazard of styrene in the production of glass laminates. *Ceskosl. Hyg.*, **5**, 541-546 (in Czech) (IARC, 1979 から引用)
- BASF (1988) Ecological lab, unpublished data (Ber.v.07.07.88). (EU, 2002 から引用)
- Basirov, A.A. (1975) Biochemical indexes of the gastric juice in the early diagnosis of stomach illness under the effect of toxic substances (1,3-butadiene and styrene), *Azerb. Med. Zh.*, **52**, 60-66. (Russian, cited in WHO 1983). (ATSDR, 1992 から引用)
- Beije, B. and Jenssen, D. (1982) Investigation of styrene in the liver perfusion/cell culture system. No indication of styrene-7,8-oxide as the principal mutagenic metabolite produced by the intact rat liver. *Chem. Biol. Interactions*, **39**, 57-76. (IARC, 1994 から引用)
- Beliles, R.P., Butala, J.H. Stack, C.R. and Makris, S. (1985) Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*,

¹⁾ データベースの検索を2002年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2005年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

5, 855-868.

- Berode, M., Droz, P.O. and Guillemin, M. (1985) Human exposure to styrene: VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **55**, 331-336. (ATSDR,1992 から引用)
- Block, J.B. (1976) A Kentucky study: 1950-1975. In: Ede, L. ed., *Proceedings of NIOSH Styrene-Butadiene Rubber Briefing*, Covington, Kentucky, April 30, 1976 (HEW Publ. No. (NIOSH) 77-129), Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 28-32. (IARC, 1994 から引用)
- Bond, J.A. (1989) Review of the toxicology of styrene. *C.R.C. Crit. Rev. Toxicol.*, **19**, 227-249. (IARC, 1994 から引用)
- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen-Fayt, M.C., De Meester, C., Lauwerys, R. and Léonard, A. (1987) A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.*, **38**, 123-133. (IARC, 1994 から引用)
- Brenner, D.D., Jeffrey, A.M., Latriano, L., Wazneh, L., Warburton, D., Toor, M., Pero, R.W., Andrews, L.R., Walles, S. and Perera, F.P. (1991) Biomarkers in styrene-exposed boatbuilders. *Mutat. Res.*, **261**, 225-236. (IARC, 1994 から引用)
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) The Acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Res.*, **13**, 623-626.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser.*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98. (in German)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G. Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **15**, 1-6.
- Brunnemann, K.D., Rivenson, A., Cheng, S.C., Saa, V. and Hoffmann, D. (1992) A study of tobacco carcinogenesis. XLVII. Bioassays of vinylpyridines for genotoxicity and for tumorigenicity in A/J mice. *Cancer Lett.*, **65**, 107-113. (IARC, 1994 から引用)
- Byfalt Nordqvist, M., Lof, A., Osterman-Golkar, S. and Walles, S.A.S. (1985) Covalent binding of styrene and styrene-7,8-oxide to plasma proteins, haemoglobin and DNA in the mouse. *Chem.*

- Biol. Interactions, **55**, 63-73. (IARC, 1994 から引用)
- Camurri, L., Codeluppi, S., Pedroni, C. and Scarduelli, L. (1983) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. *Mutat. Res.*, **119**, 361-369. (IARC, 1994 から引用)
- Cantoreggi, S. and Lutz, W.K. (1993) Covalent binding of styrene to DNA in rat and mouse. *Carcinogenesis*, **14**, 355-360. (IARC, 1994 から引用)
- Carlsson, A. (1981) Distribution and elimination of ¹⁴C styrene in rat. *Stand. J. Work Environ. Health*, **7**, 45-50. (ATSDR, 1992 から引用)
- Carpenter, C.P., Shaffer, C.B., Weil, C.S. et al. (1944) 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. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **26**, 69-78. (ATSDR 1992 から引用)
- Cerna, M. and Kypenova, H. (1977) Comparison of DNA Damaging activity of mutagens and carcinogens in bacteria with different DNA repair capacities. *Mut. Res.*, **46**, 35. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Chakrabarti, S.K., Duhr, M.A., Senecal-Quevillon, M. and Richer, C.L. (1993) Dose-dependent genotoxic effects of styrene on human blood lymphocytes and the relationship to its oxidative and metabolic effects. *Environ. Mol. Mutag.*, **22**, 85-92. (IARC, 1994 から引用)
- Chernoff, N., Woodrow Setzer, R. Miller, D.B. Rosen, M.B. and Rogers, J.M. (1990) Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, **42**, 651-658. (IARC, 1994 から引用)
- Cherry, N., Waldron, H.A., Wells, G.G., Wilkinson, R.T., Wilson, H.K. and Jones, S. (1980) An investigation of the acute behavioural effect of styrene on factory workers. *Br. J. Ind. Med.*, **37**, 234-240. (IARC, 1994 から引用)
- Chmielewski, J. and Renke, W. (1976) Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effects of styrene. III. Morphology, coagulation and fibronolysis systems of the blood in persons exposed to the action of styrene during their work. *Bull. Inst. Marit Trop. Med. Gdynia*, **27**, 63-68. (IARC, 1979 から引用)
- Christakopoulos, A., Bergmark, E., Zorcec, V., Norppa, H., Mäki-Paakanen, J. and Osterman-Golkar, S. (1993) Monitoring occupational exposure to styrene from hemoglobin adducts and metabolites in blood. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 255-263. (IARC, 1994 から引用)
- Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1980) Sister chromatid exchange in murine alveolar macrophages, bone marrow, and regenerating liver cells induced by styrene inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **55**, 37-42. (IARC, 1994 から引用)
- Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1979) Sister chromatid exchange in regenerating liver and bone marrow cells of mice exposed to styrene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 365-367. (GDCh BUA, 1990; IARC 1994 から引用)
- Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1982) Multiple tissue comparisons of sister-chromatid exchanges induced by inhaled styrene. In: Tice, R., Costa, D.L., Schaich, K.M. eds., *Genotoxic*

- effects of airborne agents. New York, Plenum Press, 433-441. (GDCh BUA,1990 から引用)
- Conti, B., Maltoni, C. Perino, G. and Ciliberti, A. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by sprague-dawley rats and, and para-methylstyrene administered by ingestion in sprague-dawley rats and swiss mice. *Ann. N.Y.Acad. Sci.*, **534**, 203-234.
- Cushman, J.R., Rausina, G.A., Cruzan, G., Gilbert, J. Williams, E., Harrass, M.C., Sousa, J.V., Putt, A.E., Garvey, N.A., Laurent, J.P.S., Hoberg, J.R. and Machado, M.W. (1997) Ecotoxicity hazard assessment of styrene. *Ecotoxicol. Environ.Saf.*, **37**,173-180.
- Daston, G.P., Overmann, G.J., Taubeneck, M.W., Lehman-McKeeman, L.D., Rogers, J.M. and Keen, C.L. (1991) The role of metallothionein induction and altered zinc status in maternally mediated developmental toxicity: comparison of the effects of urethane and styrene in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **110**, 450-463. (IARC, 1994 から引用)
- De Raat, V.K. (1978) Induction of sister chromatid exchanges by styrene and iots presumed metabolite styrene oxide in the presence of rat liver homogenate. *Chem. Biol. Interact.*, **20**, 163-170. (ATSDR, 1992 から引用)
- Decarie, S. and Chakrabarti, S. (1989) Metabolism and hepatorenal toxicity due to repeated exposure to styrene in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J. Toxicol. Environ. Health*, **27**, 455-465.
- Del Carratore, R., Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Nieri, R., Paolini, M. and Giagoni, P. (1983) Cytochrome P-450 factors determining synthesis in strain D7 *Saccharomyces cerevisiae*. An alternative system to microsomal assay. *Mutat. Res.*, **121**, 117-123. (IARC, 1994 から引用)
- DeMeester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M., et al. (1977) Mutagenicity of styrene and styrene oxide. *Mutat. Res.*, **56**, 147-152.
- DeMeester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M. et al. (1981) Mutagenicity of styrene in the *Salmonella typhimurium* test system. *Mutat. Res.*, **90**, 443-450.
- Dixit, R., Das, M. Mushtaq, M. Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1982) Depletion of glutathione content and inhibition of glutathione-S-transferase and aryl hydrocarbon hydroxylase activity of rat brain following exposure to styrene. *Neurotoxicology*, **3**, 142-145. (ATSDR, 1992 から引用)
- Dogra, R. K. S., Chandra, K., Chandra, S., Gupta, S., Khanna, S., Srivastava, S.N., Shukla, L.J., Katiyar, J.C. and Shanker, R. (1992) Host resistance assays as predictive models in styrene immunomodulation. *Int. J. Immunopharmacol.*, **14**, 1003-1009. (IARC, 1994 から引用)
- Dogra, R.K.S., Khanna, S., Srivastava, S.N., Shukla, L.J. and Shanker, R. (1989) Styrene-induced immunomodulation in mice. *Int. J. Immunopharmacol.*, **11**, 577-586.
- Donner, M., Sorsa, M. and Vainio, H. (1979) Recessive lethals induced by styrene and styrene oxide in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **67**, 373-376. (IARC, 1994 から引用)
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D. McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. Simmon, V.F. (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mut.* **7**(Supp. 5) 1-248. (ATSDR, 1992 から引用)
- Dutkiewicz, T. and Tyras, H. (1968) Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br. J. Ind.*

- Med., **25**, 243. (ATSDR, 1992 から引用)
- Eguchi, T., Kishi, R., Harubuchi, I. et al. (1995) Impaired color discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 534-538. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Engstrom, J., Bjurstrom, R., Astrand, I. et al. (1978a) Uptake, distribution and elimination of styrene in man: Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **4**, 315-323. (ATSDR, 1992 から引用)
- Engstrom, J., Astrand, I. and Wigaeus, E. (1978b) Exposure to styrene in apolymerization plant: Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **4**, 324-329. (ATSDR, 1992 から引用)
- Environment Canada, Health Canada (1993) Priority Substances List Assessment Report: Styrene. Canadian Environmental Protection Act.
- Erben, R. and Pisl, Z. (1993) Acute toxicity for some evaporating aromatic hydrocarbons for freshwater snails and crustaceans. *Int. Rev. Gesamten. Hydrobiol.*, **78**, 161-167.
- EU, European Chemicals Bureau (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- EU, European Chemicals Bureau (2002) European Union Risk Assessment Report, styrene. European Commission Joint Research Centre.
- Fielder, R.J. et al. (1981) Toxicity Review 1: Styrene Health and Safety Executive, p15. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Fleig, I. and Thiess, A.M. (1978) Mutagenicity study of workers employed in the styrene and polystyrene processing and manufacturing industry. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 254-258. (IARC, 1994 から引用)
- Flodin, U., Ekberg, K. and Andersson, L. (1989) Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 805-808. (IARC, 1994 から引用)
- Fu, M.H. and Alexander, M. (1992) *Environ. Sci. Technol.*, **26**, 1540-1544. (U.S. NLM HSDB から引用).
- Fujita, H., Koizumi, A., Furusawa, T. et al. (1987) Decreased erythrocyte 6-aminolevulinate dehydratase activity after styrene exposure. *Biochem Pharmacol.*, **36**, 711-716.
- Gamberale, F., Lisper, H.O. and Olson, B.A. (1976) The effect of styrene vapour on the reaction time of workers in the plastic boat industry. In: Horvath, M. ed., *Adverse effects of environmental chemicals and psychomotor drugs. Neurophysiological and behavioral tests*. London, England: Elsevier Scientific Publishing Company, 135-148. (ATSDR, 1992 から引用)
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1990) Styrene, BUA Report No.48, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud.,

Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.

- Gobba, F. and Cavalleri, A. (1993) Kinetics of urinary excretion and effects on color vision after exposure to styrene. IARC Sci. Pub., **127**, 79-88. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Gobba, F., Galassi, C., Imbriani, M. et al. (1991) Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. J. Occup. Med., **33**, 761-765. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Grbic-Galic, D. (1990) Geomicrobiology, **8**, 167-200. (HSDB から引用).
- Guillemin, M.P. and Bauer, D. (1979) Human exposure to styrene. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **44**, 249-263. (ATSDR, 1992 から引用)
- Guillemin, M.P. and Berode, M. (1988) Biological monitoring of styrene: A review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **49**, 49 5. (ATSDR, 1992 から引用)
- Harkonen, H. (1977) Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **40**, 231-239. (IARC, 1979; GDCh BUA, 1990 から引用)
- Harkonen, H. and Holmberg, P.C. (1982) Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. Stand. J. Work. Environ. Health, **8**, 74-77. (ATSDR, 1992 から引用)
- Harkonen, H., Lehtniemi, A. and Aitio, A. (1984) Styrene exposure and the liver. Scand. J. Environ. Health, **10**, 59-61. (IARC, 1994 から引用)
- Harkonen, H., Lindstrom, K., Seppalainen, A.M. and Hernberg, S. (1978) Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions. Stand. J. Work. Environ. Health, **4**, 53-59. (IARC, 1979; ATSDR, 1992 から引用)
- Hemminki, K., Franssila, E. and Vainio, H. (1980) Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **45**, 123-126. (ATSDR, 1992 から引用)
- Hemminki K, Lindbohm M.L., Hemminki, T. and Vainio, H. (1984) Reproductive hazards and plastics industry. In: Jarvisalo, J., Pfaffli, P., Vainio, H. Eds., Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers. New York, NY: Alan R. Liss, Inc. 79-87.
- Heitmuller, P.T., Hollister, T.A. and Parrish, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **27**, 596-604.
- Hogstedt, B., Hedner, K., Mark-Vendel, E., Mitelman, F., Schutz, A. and Skerfving, S. (1979) Increased frequency of chromosome aberrations in workers exposed styrene. Scand. J. Work Environ. Health, **5**, 333-335. (IARC, 1994 から引用)
- Hogstedt, B. and Mitelman, F. (1983) Individual susceptibility to genotoxic agents in human population. Plenum Publishing Corp.(im Druck);zitiert in IPCS (32), Seite 103 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Holmberg, P.C. (1977) Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry. Chance or a causal relation? Scand.J.Work Environ.Health, Dec; **3**, 212-214. (IARC, 1994 から引用)
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates. Lewis Publishers Inc., Michigan. (EU, 2002 から引用)
- Hotz, P., Guillemin, M.P. and Lob, M. (1980) Study of some hepatic effects (induction and toxicity)

- caused by occupational exposure to styrene in the polyester industry. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **6**, 206-215. (ATSDR, 1992 から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D. M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity Studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- Husain, R., Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1985) Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. *Arch. Toxicol.*, **57**, 53-55.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1979) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 19.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 60.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ikeda, M., Imamura, T., Hayashi, M., Tabuchi, T. and Hara, I. (1974) Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 93-101.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1992) Styrene, Environmental Health Criteria, 26 WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishidate, M., Jr. and Yoshikawa, K. (1980) Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells in vitro with and without metabolic activation—a comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch. Toxicol., Suppl.* **4**, 41-44. (IARC, 1994 から引用)
- Jantunen, K., Maki-Paakkanen, J. and Norppa, H. (1986) Induction of chromosome aberrations by styrene and vinylacetate in cultured human lymphocytes: Dependence on erythrocytes. *Mutat. Res.* **159**, 109-116. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Jegaden, D., Amann, D., Simon, J.F. et al. (1993) Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 527-531. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Jersey, G.M., Balmer, J., Quast, J. et al. (1978) Two-year chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study on monomeric styrene in rats - final report. Report to Manufacturing Chemists Association, Washington, DC, by Dow Chemical USA, Midland, MI. MCA No. Sty 1.1-Tox-Inh (2 yr). (ATSDR, 1992 から引用)
- Katz, B.Y. (1962) Toxicological affection of the liver with styrene under operating conditions (Russ). *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **10**, 21-24. (IARC, 1979 から引用)
- Kankaanpää, J.T., Eovaara, E., Hemminki, K. et al. (1980) The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **47**, 127-129.

- Katoh, T., Higashi, K. and Inoue, N. (1989) Sub-chronic effects of styrene and styrene oxide on lipid peroxidation and the metabolism of glutathione in rat liver and brain. *J. Toxicol. Sci.*, **14**, 1-9. (IARC, 1994 から引用)
- Kishi, R., Katakura, Y., Ikeda, T., Chen, B.Q. and Miyake, H. (1992a) Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol. Lett.*, **63**, 141-146.
- Kishi, R., Katakura, Y., Okui, T., Chen, B.Q., Nasu, T., Wang, R.S., Ogawa, H., Ikeda, T. and Miyake, H. (1992b) Distribution and effects of styrene on the fetus in pregnancy. *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, **38**, p2. (Environment Canada, Health Canada, 1993 から引用)
- Kligerman, A.D., Allen, J.W., Bryant, M.F., Campbell, J.A., Collins, B.W., Doerr, C.L., Erexson, G.L., Kwanyuen, P. and Morgan, D.L. (1992) Cytogenetic studies of mice exposed to styrene by inhalation. *Mutat. Res.*, **280**, 35-43. (ATSDR, 1992、 IARC, 1994 から引用)
- Kligerman, A.D., Allen, J.W., Erexson, G.L. and Morgan, D.L. (1993) Cytogenetic studies of rodents exposed to styrene by inhalation. In: Sorsa, M., Peltonen, K., Vainio, H. and Hemminki, K. eds., *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards* (IARC Scientific Publications No. 127), Lyon (IARC, 1994 から引用)
- Klimkova-Deutschova, E. (1962) Neurologic factors in the plastic industry in styrene workers. *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **19**, 35-50. (in German) (IARC, 1979 から引用)
- Kogevinas, M., Ferro, G., Andersen, A., Bellander, T., Biocca, M., Coggon, D., Gennaro, V., Hutchings, S., Kolstad, H., Lundberg, I., Lynge, E., Partanen, T. and Saracci, R. (1994a) Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **20**, 251-261.
- Kogevinas, M., Ferro, G., Saracci, R., Andersen, A., Bellander, T., Biocca, M., Bjerck, J.E., Breum, N.O., Coggon, D., Fontana, V., Ferro, S., Galassi, C., Gennaro, V., Hutchings, S., Jensen, A.A., Kolstad, H., Lundberg, I., Lynge, E., Partanen, T. and Pfaffli, P. (1994b) Historical multicentric cohort study of workers exposed to styrene. Report of the Epidemiological Study and the Industrial Hygiene Investigation (IARC Intern. Tech. Rep. 94/002), Lyon, IARC
- Kulig, B.M. (1989) The neurobehavioral effects of chronic styrene exposure in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.*, **10**, 511-517. (IARC, 1994 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lemen, R.A. and Young, R. (1976) Investigation of health hazards in styrene-butadiene rubber facilities. In: Ede, L. ed., *Proceedings of NIOSH Styrene-Butadiene Rubber Briefing*, Covington, Kentucky, April 30, 1976 (HEW Publ. No. (NIOSH) 77-129), Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 3-8. (IARC, 1994 から引用)
- Letz, R., Mahoney, F.C., Hershman, D.L., Woskie, S. and Smith, T.J. (1990) Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boatbuilders. *Neurotoxicol. Teratol.*, **12**, 665-668. (IARC, 1994; 日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Lijinsky, W. (1986) Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **77**, 471-476. (ATSDR, 1992 から引用)

- Lilis, R., Lorimer, W.V., Diamond, S. and Selikoff, I.J. (1978) Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ. Res.*, **15**, 133. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lindbohm, M.L., Hemminki, K. and Kyyronen, P. (1985) Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am. J. Ind. Med.*, **8**, 579-586.
- Lindenberg, A.B. (1956) Physicochimie des solutions. Sur une relation simple entre le volume moleculaire et la solubilité dans l'eau des hydrocarbures et dérivés halogénés. *Comptes Rendus des Seances de l'Académie des Sciences*, **243**, 2057-2060. [French] (ATSDR, 1992 から引用)
- Lindstrom, K., Harkonen, H. and Hernberg, S. (1976) Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **3**, 129-139. (IARC, 1979 から引用)
- Linnainmaa, K., Meretoja, T., Sorsa, M. and Vainio, H. (1978) Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide on human lymphocytes and *Allium cepa*. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 156-162. (IARC, 1994 から引用)
- Lof, A., Lundgren, E., Nydahl, E.M. and Nordqvist, M.B. (1986) Biological monitoring of styrene metabolites in blood. *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, 70-74. (ATSDR, 1992 から引用)
- Loprieno, N., Abbondandolo, A., Barale, R., Baroncelli, S., Bonatti, S., Bronzetti, G., Camellini, A., Corsi, C., Corti, G., Frezza, D., Leporini, C., Mazzaccaro, A., Nieri, R., Rosellini, D. and Rossi, A.M. (1976) Mutagenicity of industrial compounds: styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat. Res.*, **40**, 317-324. (IARC, 1994 から引用)
- Lorimer, W.V., Lilis, R., Nicholson, W.J. et al. (1976) Clinical studies of styrene workers: Initial findings. *Environ. Health Perspect.*, **17**, 171-181. (IARC, 1994 から引用)
- Maki-Paakkanen, J. (1987) Chromosome aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. *Mutat. Res.*, **189**, 39-406. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Maki-Paakkanen, J., Walles, S., Osterman-Golkar, S. and Norppa, H. (1991) Single-strand breaks, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in blood lymphocytes of workers exposed to styrene during the production of reinforced plastics. *Environ. Mol. Mutag.*, **17**, 27-31. (IARC, 1994 から引用)
- Male, R., Lillehaug, J.R., Djurhuus, R. and Pryme, I.F. (1985) In vitro transformation and tumor promotion studies of styrene and styrene oxide. *Carcinogenesis*, **6**, 1367-1370. (IARC, 1994 から引用)
- Maltoni, C. (1978) Up to date conclusions and comments on the long-term carcinogenicity bioassays at the Tumour Center at the Institute of oncology by Bologna, Italy. Report to the EEC, 1 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Matsuoka, A., Hayashi, M. and Ishidate, M.Jr. (1979) Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mutat. Res.*, **66**, 277-290. (IARC, 1994 から引用)
- Mattson V.R. et al. (1976) Acute toxicity of selected organic compounds to fathead minnows. U.S EPA/600/3-76/097. Environmental Research Lab, Duluth, Minnesota. (EU, 2002 から引用)

- McDonald, A.D., Lavoie, J., Cote, R. and McDonald, J.C. (1988) Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 9-14. (IARC, 1994 から引用)
- Mendrala, A.L., Langvardt, P.W., Nitschke, K.D., et al. (1991) In vitro metabolism of styrene and styrene oxide in human and animal tissues. Dow Chemical Company Study K-000874-033. Sponsored by The Styrene Information and Research Center, Washington, DC.(ATSDR, 1992 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Meretoja, T. and Vainio, H. (1979) In: Berg, K. ed., Genetic damage in man caused by environmental agents, S.213, Academic Press, New York (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Meretoja, T., Jarventaus, H., Sorsa, M. et al. (1978) Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Stand. J. Work Environ. Health*, **4**, 259-264. (GDCh BUA, 1990; ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Moller, C., Odkvist, L., Larsby, B., Tham, R., Ledin, T. and Bergholtz, L. (1990) Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 189-194. (IARC, 1994 から引用)
- Morgan, D.L., Mahler, J.F., Moorman, M.P., Wilson, R.E., Price, H.C.Jr., Richards, J.H. and O'connor, R.W. (1995) Comparison of styrene hepatotoxicity in B6C3F1 and Swiss mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **27**, 217-222.
- Morgan, D.L., Mahler, J.F., O'Connor, R.W., Price, H.C.Jr. and Adkins, B.Jr. (1993) Styrene inhalation toxicity studies in mice. I. Hepatotoxicity in B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 325-335. (IARC, 1994 から引用)
- Muijser, H., Hoogendijk, E.M.G. and Hooisma, J. (1988) The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology*, **49**, 331-340. (ATSDR, 1992, IARC, 1994 から引用)
- Murray, F.J., John, J.A., Balmer, M.F. and Schwetz, B.A. (1978) Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology*, **11**, 335-343. (IARC, 1994 から引用)
- Mutti, A., Falzoi, M., Romanelli, A. and Franchini, I (1984b) Regional alterations of brain catecholamines by styrene exposure in rabbits. *Arch. Toxicol.*, **55**, 173-177. (IARC, 1994 から引用)
- Mutti, A., Falzoi, M., Romanelli, A., Bocchi, M., Ferroni, C., Franchini, I. (1988) Brain dopamine as a target for solvent toxicity; effects of some monoeyelic aromatic hydrocarbons. *Toxicology*, **49**, 77-82. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Mutti, A., Mazzucchi, A., Rustichell, P., Frigeri, G., Arfini, G. and Franchini, I. (1984c) Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am. J. Ind. Med.*, **5**, 275-286.
- Mutti, A., Vescovi, P.P., Falzoi, M., Arfini, G., Valenti, G. and Franchini, I. (1984a) Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **10**, 225-228. (ATSDR, 1992 から引用)
- NCI (1979) Bioassay of styrene for possible carcinogenicity. Bethesda, MD: National Cancer Institute,

- Division of Cancer Cause and Prevention. Technical Report Series No. 185. NCI-CG-TR-185. NIH 79-1741. NTIS Publication No. PB-300977. (IARC, 1994 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- Nicholson, W.J., Selikoff, I.J. and Seidman, H. (1978) Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. Initial findings. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 247-252. (IARC, 1994 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nordenson, I. and Beckman, L. (1984) Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. *Hum. Hered.*, **34**, 178-182. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Norppa, H. (1981) Styrene and vinyltoluene induce micronuclei in mouse bone marrow. *Toxicol. Lett.*, **8**, 247-251. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Norppa, H., Sorsa, M., Pfaffli, P. and Vainio, H. (1980) Styrene and styrene oxide induce SCEs and are metabolized in human lymphocyte cultures. *Carcinogenesis*, **1**, 357-361. (GDCh BUA, 1990, IARC, 1994 から引用)
- Norppa, H., Tursi, F. and Einista, P. (1985) Erythrocytes as a metabolic activation system in mutagenicity tests. In: Janiaud, P., Averbeck, D. and Moustacchi, E., eds., *Mutagenesis and Genetic Toxicology. Theoretical and Practical Results (INSERM Vol. 119)*, Paris, Editions INSERM, pp. 35-50. (IARC, 1994 から引用)
- Odkvist, L.M., Cstrand, I., Larsby, B. and Kakk, C. (1980) Does styrene include disturbances in the human balance mechanisms. *Arbete och Hals*, **2**: 5-19. (in Swedish).
- Odkvist, L.M., Larsby, B., Tham, R., Ahlfeldt, H., Andersson, B., Eriksson, B. and Liedgren, S.R.C. (1982) Vestibulo-oculomotor disturbances in humans exposed to styrene. *Acta Otolaryngol.*, **94**, 487-493. (ATSDR, 1992 から引用)
- Ogata, M., Fujisawa, K., Ogino, Y. and Mano, E. (1984) Partition coefficient as a measure of bioconcentration potential of crude oil compounds in fish and shellfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 561-567. (EU, 2002 から引用).
- Ohashi, Y., Nakai, Y., Ikeoka, H., Koshimo, H., Esaki, Y., Horiguchi, S. and Teramoto, K. (1985) Electron microscopic study of the respiratory toxicity of styrene. *Osaka City Med. J.*, **31**, 11-21.
- Ohtsuji, H. and Ikeda, M. (1971) The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of Phenobarbital. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **18**, 321-328. Oltramare, M., Desbaumes, E., Imhoff, C. and Michiels, W. (1974) *Toxicology of Styrene Monomer. Experimental and Clinical Studies in Man*, Geneva, Editions Medecine et Hygiene (in French) (IARC, 1979; GDCh BUA, 1990 から引用)
- Ott, M.G., Kolesar, R.C., Scharnweger, H.C., Schneider, E.J. and Venable, J.R. (1980) A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. *J. Occup. Med.*, **22**, 445-460. (GDCh BUA, 1990 から引用)

- Penttila, M., Sorsa, M. and Vainio, H. (1980) Inability of styrene to induce nondisjunction in *Drosophila* or a positive micronucleus test in the Chinese hamster. *Toxicol. Lett.*, **6**, 119-123. (GDCh BUA, 1990、IARC 1994 から引用)
- Pero, R.W., Bryngelsson, T., Hogstedt, B. and Akesson, B. (1982) Occupational and in vitro exposure to styrene assessed by unscheduled DNA synthesis in resting human lymphocytes. *Carcinogenesis*, **3**, 681-685. (ATSDR, 1992 から引用)
- Plotnick, H.B. and Weigel, W.W. (1979) Tissue distribution and excretion of ¹⁴C-styrene in male and female rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **24**, 515-524. (ATSDR, 1992 から引用)
- Pohlova, H., Rossner, P. and Sram, R.J. (1985) Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes in culture exposed in vitro to styrene and styrene oxide. *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol.*, **29**, 269-274. (IARC, 1994 から引用)
- Poncelet, F., de Meester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1980) Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch. Toxicol., Suppl.* **4**, 63-66. (IARC, 1994 から引用)
- Ponomarkov, V. and Tomatis, L. (1978) Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **4** Suppl. 2, 127-135. (IARC, 1994 から引用)
- Ponomarkov, V., Cabral, J.R.P., Wahrendorf, J. et al. (1984) A carcinogenicity study of styrene-7,8-oxide in rats. *Cancer Lett.*, **24**, 95-101. (ATSDR 1992 から引用)
- Price, K.S., Waggy, G.T. and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **46**, 63-77.
- Pryor, G.T. Rebert, C.S. and Howd, R.A. (1987) Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 55-61.
- Quast, J.F., Humiston, C.G., Kalnins, R.V., Olson, K.J., McColliater, S.B., Wade, C.E., Beyer, J.E. and Schwetz, B.A. (1979) Results of a toxicity study of monomeric styrene administered to Beagle dogs by oral intubation for 19 months. In: Final Report, Dow Chemical, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, USA, Midland, MT 48640. EPA Doc. I.D. 88-920010178, OTS0546563.
- Qureshi, A.A., Flood, K.W., Thompson, S.R., Janhurst, S.M., Inniss, C.S. and Rokosh, D.A. (1982) Correlations between the RTG-2 cytotoxicity test EC50 and in vivo LC₅₀ rainbow trout bioassay. *Chemosphere*, **32**, 2141-2157.
- Ramsey, J.C. and Andersen, M.E. (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **73**, 159-175. (ATSDR, 1992 から引用)
- Ramsey, J.C. and Young, J.D. (1978) Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Stand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 84-91. (ATSDR, 1992 から引用)
- Ramsey, J.C., Young, J.D., Karbowski, R.J., Chenoweth, M.B., Mccarty, L.P. and Braun, W.H. (1980) Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **53**, 54-63. (ATSDR, 1992 から引用)
- Riihimaki, V. and Pfaffli, P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Stand. J. Work*

- Environ. Health, **4**, 73-85. (ATSDR, 1992 から引用)
- Rosen, I., Haeger-Aronsen, B., Rehnstrom, S. et al. (1978) Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **4**, 184-194. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Rosengren, L.E. and Haglid, K.G. (1989) Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 316-320.
- Salomaa, S., Donner, M. and Norppa, H. (1985) Inactivity of styrene in the mouse sperm morphology test. *Toxicol. Lett.*, **24**, 151-155. (GDCh BUA, 1990; IARC, 1994 から引用)
- Sbrana, I., lasciafari, D., Rossi, A.M. and Loprieno, M. (1982) im Druck; zitiert in IPCS (32) (GDChBUA, 1990 から引用)
- Sbrana, I., Lascialfari, D. Rossi, A.M. et al. (1983) Bone marrow cell chromosomal aberrations and styrene biotransformation in mice given styrene on a repeated oral schedule. *Chem. Biol. Interact.*, **45**, 349-357. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Sharief, Y., Brown, A.M., Backer, L.C., Campbell, J.A., Wesbrook-Collins, B., Stead, A.G. and Allen, J.W. (1986) Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environ. Mutag.*, **8**, 439-448. (IARC, 1994 から引用)
- Shugaev, B.B. (1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch. Environ. Health*, **18**, 878-882. (IARC, 1979; ATSDR, 1992 から引用)
- Simula, A.P. and Priestly, B.G. (1992) Species differences in the genotoxicity of cyclophosphamide and styrene in three in vivo assays. *Mutat. Res.*, **271**, 49-58. (IARC, 1994 から引用)
- Sinha, A.K., Jersey, G.C., Linscombe, V.A., Adams, R.L., Mueller, A.M. and McClintock, M.L. (1983) Cytogenetic evaluation of bone marrow cells from rats exposed to styrene vapor for one year. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 95-98. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Somorovska, M., Jahnova, E., Tulinska, J., Zamecnikova, M., Sarmanova, J., Terenova, A., Vodickova, L., liskova, A., Vallova, B., Soucek, P., Hemminki, K., Norppa, H., Hirvonen, A., Tates, A.D., Fuortes, L., Dusinska, M. and Vodicka, P. (1999) Biomonitoring of occupational exposure to styrene in a plastics lamination plant. *Mut. Res.*, **428** (1-2), 255-269.
- Spencer, H.C., Irish, D.D. Adams, E.M. and Rowe, V.K. (1942) The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **24**, 295-301.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- 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.
- Srivastava, S., Seth, P.K. Srivastava, S.P. (1989) Effect of styrene administration on rat testis. Arch. Toxicol., **63**, 43-46 . (IARC, 1994 から引用)
- Srivastava, S.P., Das, M. and Seth, P.K. (1983) Enhancement of lipid peroxidation of rat liver on acute exposure to styrene and acrylamide a consequence of glutathione depletion. Chem. Biol. Interact., **45**, 373-380. (IARC, 1994 から引用)
- Stewart, R.D., Dodd, H.C., Baretta, E.D. and Schaffer, A.W. (1968) Human exposure to styrene vapor. Arch. Environ. Health. **16**, 656-662. (GDCh BUA, 1990; ATSDR, 1992 から引用)
- Stoltz, D.R. and Withey, R.J. (1977) Mutagenicity testing of styrene and styrene epoxide in *Salmonella typhimurium*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **17**, 739-742. (IARC, 1994 から引用)
- Taskinen, H., Anttila, A., Lindbohm, M.L., Sallmén, M. and Hemminki, K. (1989) Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health, **15**, 345-352. (IARC, 1994 から引用)
- Thiess, A.M. and Fleig, I. (1978) Chromosome investigations on workers exposed to styrene/polystyrene. J. Occup. Med., **20**, 747-749.
- Triebig, G., Schaller, K.H. and Valentin, H. (1985) Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction . Int. Arch. Occup. Environ. Health, **56**, 239-247. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Union Carbide Corporation (1957) Toxicology studies: Styrene, New York, Industrial Medicine and Toxicology Department. (IARC, 1979 から引用)
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-Depth Studies on Health and Environmental Impact of Selected Water Pollutants. Contract No.68-01-4646, U.S.EPA : 9 p. (EU, 2002 から引用)
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Vaghef, H. and Hellman, B. (1998) Detection of styrene and styrene oxide-induced dna damage in various organs of mice using the comet assay. Pharmacol. Toxicol., **83**, 69-74.
- Vainio, H., Jarvisalo, J. and Taskinen, E. (1979) Adaptive changes caused by intermittent styrene inhalation on xenobiotic biotransformation. Toxicol. Appl. Pharmacol., **49**, 7-14.
- Vainio, H., Paakkonen, R., Ronnholm, K. et al. (1976) A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. Stand. J. Work Environ. Health, **3**, 147-151. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L. et al. (1963) Carcinogenicity of epoxies, lactones, and peroxy compounds. J. Natl. Cancer Inst., **31**, 41-55. (ATSDR, 1992 から引用)
- Viau, C., Bernard, A., De Russis, R. et al. (1987) Evaluation of the nephrotoxic potential of styrene in

- man and in rat. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 313-316. (ATSDR, 1992 から引用)
- Vodicka, P., Tvrđik, T., Osterman-Golkar, S., Vodickova, L., Peterkova, K., Soucek, P., Sarmanova, J., Farmer, P.B., Granath, F., Lambert, B. and Hemminki, K. (1999) An evaluation of styrene genotoxicity using several biomarkers in a 3-year follow-up study of hand-lamination workers. *Mutat. Res.*, **445**, 205-224.
- Walles, S.A.S., Edling, C., Anundi, H. and Johanson, G. (1993) Exposure dependent increase in DNA single strand breaks in leukocytes from workers exposed to low concentrations of styrene. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 560-574. (IARC, 1994 から引用)
- Walles, S.A.S. and Orsen, I. (1983) Single-strand breaks in DNA of various organs of mice induced by styrene and styrene oxide. *Cancer Lett.*, **21**, 9-15. (IARC, 1994 から引用)
- Watanabe, T., Endo, A., Sato, K., Ohtsuki, T., Miyasaka, M., Koizumi, A. and Ikeda, M. (1981) Mutagenic potential of styrene in man. *Industrial Health*, **19**, 37-45.
- Wieczorek, H. and Piotrowski, J.K. (1988) Kinetic interpretation of the exposure test for styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **61**, 107-113. (IARC, 1994 から引用)
- Wigaeus, E., Lof, A., Bjurström, R. and Nordqvist, M.B. (1983) Exposure to styrene: Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **9**, 479-488. (ATSDR, 1992 から引用)
- Withey, J.R. and Collins, P.G. (1979) The distribution and pharmacokinetics of styrene monomer in rats by the pulmonary route. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 1329-1342. (ATSDR, 1992 から引用)
- Withey, J.R. and Karpinski, K. (1985) Fetal distribution of styrene in rats after vapor phase exposures. *Biol. Res. Pregnancy*, **6**, 59-64. (ATSDR, 1992 から引用)
- Withey, J.R. (1976) Quantitative analysis of styrene monomer in polystyrene and foods including some preliminary studies of the uptake and pharmacodynamics of the monomer in rats. *Environ. Health Perspect.*, **17**, 125-133. (ATSDR, 1992 から引用)
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D. and Hollingsworth, R.L. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene: Experiments on laboratory animals. *AMA. Arch. Ind. Health*, **14**, 387-398.
- Yager, J.W., Paradisin, W.M., Symanski, E. and Rappaport, S.M. (1990) Sister chromatid exchanges induced in peripheral lymphocytes of workers exposed to low concentrations of styrene. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **340C**, 347-356. (IARC, 1994 から引用)
- Yamamoto, T., Teramoto, K. and Horiguchi, S. (1997) Effects of styrene on peripheral nerve conduction velocities in rats. *J. Occup. Health*, **39**, 319-324.
- Yokoyama, K., Araki, S. and Murata, K. (1992) Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology*, **13**, 551-556. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Yuasa, J., Kishi, R., Eguchi, T. et al. (1996) Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *Am. J. Ind. Med.*, **30**, 41-47. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Zaidi, N.F., Agrawal, A.K., Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1985) Effect of Gestational and Neonatal

Styrene Exposure on Dopamine Receptors. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 7, 23-28.

- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク初期評価 第1巻 (平成14年3月), スチレン, p242-253.
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省 (2004) 平成15年化学工業統計年報
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度: 平成15年度、平成14年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成15年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成15年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 建設省 (1999) 平成10年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果. (http://www.mlit.go.jp/river/press/9901_06/990330.html から引用)
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用).
- 厚生労働省 (2003) 室内空气中化学物質についての相談マニュアル作成の手引き (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0107/h0724-1d.html> から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成14年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成17年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによる PRTR の実施について—2004年度化学物質排出量調査結果— (2003年度実績).
- 日本産業衛生学会 (1999) 許容濃度等の勧告 (1999年度), 産衛誌, **41**, 130-138.
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005年度), 産衛誌, **47**, 150-177.
- 馬場二夫, 細川守, 山田明男 (1987) 大阪市立環境科学研究所報告, 49, 80-86, ポリスチレン製品の材質中の揮発性成分とその食品への移行

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭 林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	谷口 芳信 梶原 美次 江田 雅雄 奥田 尚子 山根 重孝

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

安野 正之 滋賀県立大学環境科学部

ヒト健康への影響 (7章)

中江 大 財団法人佐々木研究所病理部

改訂記録

- 2003年 3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
- 2004年 7月 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)} に基づく 4章の改訂、及びデータの更新
- 2004年 10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第20回安全評価管理小委員会審議了承
- 2006年 4月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

^{注)}「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0とした。