

## 資料

## 生殖毒性物質 (2015) の提案理由 (改訂)

平成 27 年 5 月 14 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

スチレン  
 $C_6H_5C_2H_3$   
[CAS No.100-42-5]  
生殖毒性 第 2 群

スチレンのヒトに対する生殖毒性に関しては、いくつかの報告がされている。

Hemminiki ら<sup>1)</sup> はスチレン/ビスコースレーヨン工業などの化学工場働く女性労働者 9,000 人の自然流産の割合は 15.57% で、フィンランドの国全体の 7.98% の約 2 倍であった ( $p < 0.001$ ) と報告している。また、Lemasters ら<sup>2)</sup> はスチレンの気中濃度 82 ppm の強化プラスチック工場働く女性の出産した児の体重は、対照女性のそれと比較すると 4% 低かった (95% 信頼区間:  $-7.7\% \sim +0.6\%$ ,  $p = 0.08$ ) と報告している。McDonald ら<sup>3)</sup> はカナダにおける 56,012 人の妊娠の経験のある婦人の調査において、受胎時期にプラスチック工場週 30 時間以上作業していた女性労働者 193 人のうち、ポリスチレン関連作業員 76 名のみ、自然流産発生比 (観測値/期待値比 1.58; 90% 信頼区間: 1.02-2.35) が上昇したと報告している。なお、この報告ではポリオレフィンやポリビニル関連では有意差はみられなかった。しかしながら、ポリスチレンのみの取り扱い作業員は 26 名のみであり、他の 50 名は混合曝露であった。Harkonen ら<sup>4)</sup> はスチレンのラミネート作業に従事していた 67 人の女性従業員において、出生児数の減少がみられた (有意差なし) が、自然流産に関しては特に差はなかったと報告している。しかしながら、スチレン曝露が女性の生殖系に影響しないという報告もある。Ahlborg ら<sup>5)</sup> は職業上スチレン曝露の経験があるスウェーデン人妊婦 1,397 人、ノルウェー人妊婦 282 人の疫学研究では、先天異常、子宮内胎児死亡、または未熟児の増加は認められなかったと報告している。Mutti ら<sup>6)</sup> は、高濃度のスチレン (8h-TWA で 130 ppm) に曝露した女性塗装工の血漿プロラクチン (PRL) 濃度は対照者のその 2 倍になっており、血漿 PRL 濃度と尿中スチレン代謝物濃度に相関が認められた ( $r = 0.577$ ,  $p < 0.001$ ) と報告している。Arfini ら<sup>7)</sup> は 16 人の女性スチレン曝露者 (8h-TWA で 50 ppm) と、16 人の対照者の血漿 PRL 濃度にはほとんど差が認められなかった

が、曝露者の脳下垂体の PRL 分泌細胞は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン刺激が与えられた場合は、対照者のそれより過敏に反応し、PRL 放出量の急激な増加がみられたと報告している。この 16 人の曝露者には続発性無月経や月経周期の乱れなどが見られており、このことから Arfini らは血漿 PRL 濃度の増加といった神経内分泌系の変化は、生殖毒性を引き起こす原因の一つになると述べている。

以上の報告以外にもいくつかスチレン曝露と生殖および胎児発達との関連について調査した報告があるが、職場のスチレン濃度が測定されていないものが多く、またスチレン以外の化学物質の使用についての記述や、交絡要因についての説明が不十分だったりするため、スチレン曝露による生殖毒性および発達毒性について結論するのは難しい。

動物実験においては、Kishi ら<sup>8)</sup> が放射性同位元素を用いて、母マウスに注入したスチレンが、注入後 5 分で胎盤中の濃度がピークに、1 時間で胎児血中の濃度がピークになり、24 時間での母マウスの血中および脳中濃度と胎児の血中濃度はほぼ同程度であったことを観察し、胎盤をとおして胎児に移行することを明らかにしている。そのほか、Kankaanpaa ら<sup>9)</sup> による妊娠 6~16 日の母マウスへの 250 ppm 1 日 6 時間のスチレン反復曝露で、胎児吸収、胎児死亡の増加が認められたという報告や、Kishi ら<sup>10,11)</sup> による妊娠 7~21 日の母ラットへの 50 および 300 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復曝露で、高濃度曝露による児動物の体重減少が認められたほか、児への神経行動影響として、開眼、歯牙萌出、聴覚、驚愕反射、正向反射など、成長や神経系機能の発達に遅れが認められ、これらの神経行動影響と 5-hydroxytryptamine (5-HT) などの神経伝達物質の脳内濃度差が符合していたという報告がある。同じグループの報告であるが、Katakura ら<sup>12,13)</sup> は、妊娠 6~20 日の母ラットへの 50 および 300 ppm 1 日 6 時間のスチレン反復曝露で、母体の食餌摂取量を制限した対照群を設け、食餌摂取減少による低栄養の影響を除外して児の発達に及ぼす影響を調べており、脳内 5-HT など神経伝達物質への影響を示す<sup>12)</sup> とともに、開眼や空間正向反射など成長の遅れも確認している<sup>13)</sup>。一方、Cruzan ら<sup>14,15)</sup> は一般的なテストガイドラインに準拠しつつ二世代生殖毒性試験および発達神経毒性試験を実施し (曝露濃度は 0, 50, 150, 500 ppm, 1 群 25 匹)、繁殖能に対する影響も次世代発達神経毒性も認められないと結論している (ただし、F2 世代の体重や脳の長径には有意な減少が生じており、F0 世代の雌では 500 ppm 曝露で性周期に有意な短縮も生じている)。このように比較的大規模な試験で生殖毒性・発達神経毒性が認められなかったとする報告もあるものの、Kishi ら<sup>10,11)</sup> や

Katakura ら<sup>12,13)</sup>の比較的少数の動物を用いて得られた次世代神経系に対する影響を否定することはできない。なお、スチレンの次世代影響については片倉・岸による総説<sup>16)</sup>があり、発達神経毒性や児の脳内伝達物質への影響に関する相当数の論文が紹介されている(著者らによる実験も含めて、形態異常<sup>9,17)</sup>、胚吸収<sup>9)</sup>、児の生存率や成長への影響<sup>10,11,13,20,21)</sup>、ドパミンやセロトニン系への影響<sup>10-13,19,20)</sup>、開眼・歯芽萌出・正向反射等発達指標への影響<sup>10,11,20)</sup>、活動性や学習への影響<sup>10,11,19,20)</sup>などが含まれている)。

ヒトでは、不妊や妊娠出産異常のリスク増加とスチレン曝露について、曝露濃度に対応したデータは得られておらず、またこれらの生殖への影響は交絡要因が非常に多く、ヒトでの影響は証拠が十分とはいえないが、動物実験においてはその次世代に対する影響が多くの実験により示されていることから、スチレンを生殖毒性第2群に分類する。

#### 許容濃度

日本産業衛生学会(1999年) 20 ppm (85 mg/m<sup>3</sup>) (末梢および中枢神経障害)

ACGIH (2005年) TWA 20 ppm, STEL 40 ppm

#### 文 献

- Hemminki K, Franssila E, Vaninio H. Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 123-6.
- Lemasters GK, Samuels SJ, Morrison JA, Brooks SM. Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered Birth Weight. *J Occup Med* 1989; 31: 115-20.
- McDonald AD, Lavoie J, Cote R, McDonald, JC. Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture. *Am J Ind Med* 1988; 14: 9-14.
- Harkonen H, Holmberg PC. Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Stand J Work Environ Health* 1982; 8: 74-7.
- Ahlborg G, Bjerkedal T, Egeaes J. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am J Ind Med* 1987; 12: 507-17.
- Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G, Franchini I. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health*. 1984; 10: 225-8.
- Arfini G, Mutti A, Vescovi PP, et al. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further evidence from PRL response to TRH stimulation. *J Occup Med* 1987; 29: 826-30.
- Kishi R, Katakura Y, Okui T, Ogawa H, Ikeda T, Miyake H. Placental transfer and tissue distribution of <sup>14</sup>C-styrene: an autoradiographic study in mice. *Br J Ind Med* 1989; 46: 376-83.
- Kankaanpaa JTJ, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. The effects of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980; 47: 127-9.
- Kishi R, Katakura Y, Ikeda T, Chen BQ, Miyake H. Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol Lett* 1992; 63: 141-6.
- Kishi R, Chen BQ, Katakura Y, Ikeda T, Miyake H. Effect of prenatal exposure to styrene on the neurobehavioral development, activity, motor coordination, and learning behavior of rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 121-30.
- Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal exposure to styrene on neurochemical levels in rat brain. *Toxicol Lett* 1999; 105: 239-49.
- Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. *Environ Res* 2001; 85: 41-7.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, et al. Two generation reproduction study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 211-20.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, et al. Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 221-32.
- 片倉洋子, 岸玲子. 実験的な神経行動発達研究の重要性—スチレン曝露による次世代影響を中心に—. *日衛誌 (Jpn.J.Hyg.)*, 2005; 60: 411-7.
- Vainio H, Hemminki K, Elovaara E. Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos. *Toxicology*, 1978; 8: 319-25.
- Beliles RP, Butala JJ, Stack CR, Makris S. Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1985; 5: 855-68.
- Zaidi NF, Agrawal AK, Srivastava SP, Seth PK. Effects of gestational and neonatal styrene exposure on dopamine receptors. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 1985; 7: 23-8.
- Khanna VK, Husain R, Hanig JP, Seth PK. Increased neurobehavioral toxicity of styrene in protein malnourished rat. *Neurotoxicol Teratol*, 1991; 13: 153-9.
- Stribastaba S, Seth PK, Srivastaba SP. Altered activity of hepatic mixed function oxidase, cytochrome P-450 and glutathione-S-transferase by styrene in rat fetal liver. *Drug Chem Toxicol*, 1992; 15: 233-44.