

有害性総合評価表

1
2
3

物質名：スチレン

有害性の種類	評価結果																										
ア 急性毒性	<p data-bbox="432 477 520 510"><u>致死性</u></p> <table border="1" data-bbox="454 517 1509 1099"> <thead> <tr> <th data-bbox="454 517 719 566"></th> <th data-bbox="719 517 986 566">マウス</th> <th data-bbox="986 517 1251 566">ラット</th> <th data-bbox="1251 517 1509 566">ウサギ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="454 566 719 853">吸入、LC₅₀</td> <td data-bbox="719 566 986 853">21,000 mg/m³ (2 時間) 9,500 mg/m³ (4 時間) 4,940 ppm (2 時間)</td> <td data-bbox="986 566 1251 853">11,800 mg/m³ (4 時間) 2,770 ppm (4 時間)</td> <td data-bbox="1251 566 1509 853">データなし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 853 719 954">経口、LD₅₀</td> <td data-bbox="719 853 986 954">316 mg/kg 体重</td> <td data-bbox="986 853 1251 954">5,000 mg/kg 体重 2,650 mg/kg 体重</td> <td data-bbox="1251 853 1509 954">データなし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 954 719 1003">経皮、LD₅₀</td> <td data-bbox="719 954 986 1003">データなし</td> <td data-bbox="986 954 1251 1003">データなし</td> <td data-bbox="1251 954 1509 1003">データなし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1003 719 1052">腹腔内、LD₅₀</td> <td data-bbox="719 1003 986 1052">660 mg/kg 体重</td> <td data-bbox="986 1003 1251 1052">898 mg/kg 体重</td> <td data-bbox="1251 1003 1509 1052">データなし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1052 719 1099">静脈内、LD₅₀</td> <td data-bbox="719 1052 986 1099">90 mg/kg 体重</td> <td data-bbox="986 1052 1251 1099">データなし</td> <td data-bbox="1251 1052 1509 1099">データなし</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="432 1205 549 1238"><u>健康影響</u></p> <p data-bbox="432 1249 579 1283"><u>吸入ばく露</u></p> <ul data-bbox="432 1294 1516 1809" style="list-style-type: none"> • Carpenter らはスチレンの感覚器への影響と麻酔作用について、他の炭化水素のそれと比較している。800 ppm のスチレンの 4 時間以上のばく露による麻酔作用は同じ濃度のトルエンよりも高かった。生理学的ならびに心身的な訴えに関しては 50-100 ppm のスチレン吸入や、平均 92 ppm の作業所でのばく露で訴えが堅調に増加したと報告されているが、10 又は 35 ppm のばく露労働者ではこのような訴えの増加は認められなかった。 • Stewart らは 9 人のボランティアを 50、100、216、376 ppm のスチレンに最大 7 時間ばく露させた。50 ppm で 1 時間ばく露を受けたボランティアには、全く自覚症状や客観的な臨床所見はなかった。しかし 100 ppm ばく露では、半数の人数が軽い一時的な自覚症状を示し、376 ppm では殆どのヒトが不快な自覚上場と、明らかな神経衰弱の兆候を示した。 <p data-bbox="432 1921 549 1955"><u>経口投与</u></p> <ul data-bbox="432 1966 1516 2000" style="list-style-type: none"> • ラット(系統・匹数不明)に 1,600 mg/kg を単回経口投与すると、全例生存、8,000 mg/kg 				マウス	ラット	ウサギ	吸入、LC ₅₀	21,000 mg/m ³ (2 時間) 9,500 mg/m ³ (4 時間) 4,940 ppm (2 時間)	11,800 mg/m ³ (4 時間) 2,770 ppm (4 時間)	データなし	経口、LD ₅₀	316 mg/kg 体重	5,000 mg/kg 体重 2,650 mg/kg 体重	データなし	経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	データなし	腹腔内、LD ₅₀	660 mg/kg 体重	898 mg/kg 体重	データなし	静脈内、LD ₅₀	90 mg/kg 体重	データなし	データなし
	マウス	ラット	ウサギ																								
吸入、LC ₅₀	21,000 mg/m ³ (2 時間) 9,500 mg/m ³ (4 時間) 4,940 ppm (2 時間)	11,800 mg/m ³ (4 時間) 2,770 ppm (4 時間)	データなし																								
経口、LD ₅₀	316 mg/kg 体重	5,000 mg/kg 体重 2,650 mg/kg 体重	データなし																								
経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	データなし																								
腹腔内、LD ₅₀	660 mg/kg 体重	898 mg/kg 体重	データなし																								
静脈内、LD ₅₀	90 mg/kg 体重	データなし	データなし																								

	<p>を単回経口投与すると、全例死亡が認められた。死亡は主に食道及び胃における刺激だった。</p>
イ 刺激性／ 腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与総量 20,000 mg/kg を 4 週間以上ウサギの剃毛した腹部に適用すると皮膚の変性を伴う著しい刺激が認められた。 ・ラット (60 匹)、モルモット (94 匹)、ウサギ (12 匹) 及びサル (4 匹) にスチレン 0、1,300 ppm (0、5,460 mg/m³) を 7-8 時間/日、5 日/週、6 か月以上吸入ばく露した試験において、モルモットでのみ病理的变化がみられた。1,300 ppm にばく露した約 10%のモルモットが数回のばく露後死亡し、死亡例の病理組織検査から、急性炎症反応を特徴とする肺の刺激を示した。死因は呼吸不全であった。 <p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギを用いた試験でスチレン原液の適用により、中等度の結膜刺激性及び一過性の角膜障害が観察された。 ・ラット、モルモット、ウサギ及びアカゲザルにスチレン 0、650、1,300 ppm (0、2,730、5,460 mg/m³) を 7 時間/日、214~360 日間吸入ばく露した試験において、1,300 ppm 群でラット及びモルモットの眼及び鼻に軽い刺激がみられたが、650 ppm (2,730 mg/m³) 群の何れの動物種ではみられなかった。 ・高濃度スチレンによるヒト眼への刺激性が報告されている。800 ppm のスチレンに 4 時間ばく露された二人に目の刺激が報告された。376 ppm で 1 時間ばく露された 5 人中 2 人のボランティアに目の刺激があったと報告された。7-20 年間 5-200 ppm のスチレンにばく露された労働者 345 人 (98%男性) の眼球毒性について検討した。視神経炎、中心網膜静脈閉塞、眼球後神経炎は認めなかった。50 ppm 以上ばく露された 345 人中 22%で結膜刺激の苦情があった。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：情報なし</p> <p>呼吸器感作性：情報なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性／ 遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載)	<p>LOAEL = 50 ppm</p> <p>根拠：ヒトにおいて、スチレンばく露で、代謝における肝の重大な役割から潜在的な肝障害があることが示唆されている。すなわち近年の研究では、50 ppm 以下のスチレンばく露は、肝臓のトランスアミナーゼ濃度の緩やかな上昇と関連し、また抱合型ビリルビンの肝臓でのクリアランス低下と関連する。この変化は穏やかな「胆汁鬱滞」にも関連していると思われる。これらの知見は低濃度スチレンばく露によって、サブクリニカルな損傷と関係していることを示している。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p>

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

	<p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル= 5 ppm</p> <p>計算式：50 ppm × 1/10 (UF) = 5 ppm</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スチレンにばく露された労働者において、リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換がみられ、小核の増加はみられなかった。DNA 一本鎖切断がリンパ球で誘導され、グリコホリン A の突然変異は高濃度ばく露で陽性、HPRT 突然変異試験では陽性又は弱陽性の結果がみられた。 ・スチレンは <i>in vitro</i> ではネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化なしで陰性、代謝活性化ありで陰性と陽性の結果が得られている。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験で代謝活性化なしで陽性を示している。<i>In vivo</i> では、姉妹染色分体交換試験については、マウスで陽性、ラットで陰性又は陽性の結果が得られている。染色体異常試験ではマウス、ラットの骨髄細胞、もしくはリンパ球で何れも陰性の結果が得られている。マウス骨髄細胞による小核試験では陰性又は陽性の結果がみられた。DNA 損傷性については、マウスの骨髄及びリンパ球で陰性、腎、肝、精巣及び脳細胞で陽性であった。マウス肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であった。これらの結果から、スチレンは遺伝毒性を有すると判断する。
キ発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：(IARC 2018 における分類は 2A であり、従来の 2B から変更されているが、モノグラフは準備中 (in prep) なので、Lancet Online News に記載情報を根拠とした)。</p> <p>IARC ワーキンググループは、全ての類型のリンパ造血系悪性腫瘍の知見を評価し、いくつかの研究における白血病及びリンパ腫の亜型の発生率又は死亡率の増加（白血病及び特に骨髄性白血病についてはより一貫して認められている）に着目した。最も参考になる研究では、急性骨髄性白血病の発生率は、累積スチレンばく露の増加に伴い、潜伏期間 15 年間を経て大きく増加した。米国の研究では、累積スチレンばく露が最大であるカテゴリーで、骨髄性白血病（急性及び慢性の合計）死亡率の増加が報告されている。欧州コホート研究では、骨髄性白血病（急性及び慢性の合計）の死亡率は全体としては増加していなかったが、暴露されてから 10 年以降について見ると、平均ばく露強度の増加に伴った死亡率の増加が観察された。稀ながんである鼻咽頭腺がんの発生率は、強化プラスチック労働者の 1 つの大きなコホートで増加した</p>

が、症例数は少なく、交絡を無視できない。

肺がんなどの固型腫瘍の証拠は、ごく僅かであるかまたは一貫性に欠けていた。

IARC ワーキンググループは、全体として、疫学的研究は、スチレンへのばく露がリンパ造血器悪性腫瘍を引き起こすことについての信憑性のある証拠となるが、交絡、バイアス、又は偶然性を除外することはできないと結論付けている。

一方、動物試験系では、CD-1 マウスにおいてスチレンの吸入ばく露により雌雄で気管支肺胞がんの発生率が増加した。別の試験では、気管支肺胞腺腫又はがん（合計）もまた増加した。O20 マウスでは、経胎盤ばく露と出生後の強制投与により、雌の肺がん、及び雌雄の肺腺腫又はがんの発生率が増加した。B6C3F1 マウスにおいて、強制経口投与によるスチレンへのばく露で、雄における気管支肺胞腺腫又はがん（合計）の発生率が増加し、雌では肝細胞腺腫が増加した。2 件の吸入試験のうちの 1 件では、スチレンばく露により雌ラットにおける悪性乳腺腫瘍の発生率が増加した。

これらの知見から、IARC ワーキンググループは、ヒトにおける限定された証拠と実験動物における発がん性の十分な証拠に基づいて、スチレンをグループ 2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類した。

ヒトにもあてはまる作用メカニズムについての強い証拠があり、スチレンのグループ 2A 分類の裏付けとなる。スチレンは急速に吸収され、脂肪組織に広く分布し、ヒトでも実験系でも大部分が代謝される。吸入スチレンから形成され排泄される物質の約 60%は、スチレンの代謝により生成するスチレン-7,8-オキシドに由来する。スチレン-7,8-オキシドは求電子剤であり、DNA と直接反応する。スチレン及びスチレン-7,8-オキシドには遺伝毒性があるという強い証拠があった。ばく露された労働者では、血液中にスチレン-7,8-オキシド由来の DNA 付加物が見出されている（その他の遺伝毒性の指標については結果が混在していた）。ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験において、スチレン及びスチレン-7,8-オキシドは、DNA 損傷、遺伝子変異、染色体異常、小核形成、及び姉妹染色分体交換を誘導した。様々な実験系において同様の所見が見られた。スチレン又はスチレン-7,8-オキシドにばく露されたげっ歯類での試験結果は細胞遺伝学的影響については不明確であったが、複数の組織における DNA 損傷に対して陽性であった。なお、IARC はスチレン-7,8-オキシドについても、既にグループ 2A (IARC モノグラフ 60 (1994)) に分類している。(IARC in press 2018) (Lancet Oncology Online News: April 18, 2018)

- ・産衛学会では 2B（人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質（証拠が比較的十分でない））に、NTP 14th ではヒト発がん性物質であることが合理的に予想

される物質に、DFG では 5 (発がん性及び遺伝毒性はあるが、その発がん作用は低いと考えられる物質) に、ACGIH では A4 (ヒトに対し発がん性物質として分類できない物質) に分類している。なお、ACGIH 2018(Notice of Intended Changes) において、A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明) に変更することを示唆している。EU CLP ではまだ設定していない。

閾値の有無：なし

根拠：遺伝毒性が陽性である。

発がんの定量的リスク評価は調査した範囲内では報告は得られていない。

(参考として) US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.5) で LogLogistic model を適応して計算した BMC を以下に示す。

閾値なしの場合、評価レベルは 0.015 ppm である。

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

BMCL10 = 20.6 ppm (マウス、吸入ばく露、雌の細気管支/肺胞腺腫)

BMCL10 を発がんの過剰発生リスク (10⁻⁴) に直線外挿し、勤務時間を (6/8) を修正すれば、0.015 ppm である。

	<p>「参考」</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>LOAEL = 20 ppm (マウス、吸入ばく露、雌の細気管支/肺胞腺腫)</p> <p>根拠：CD-1 マウス (雌雄各 50 匹/群、約 12 週齢) にスチレン 0、20、40、80 及び 160 ppm (85、170、341 及び 682 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、98 (雌) あるいは 104 (雄) 週間吸入ばく露 (全身) した試験で、雄マウスの細気管支/肺胞腺腫の発生率が用量依存性はないものの有意に増加したが (対照、15/50 ; 20 ppm、21/50 ; 40 ppm、35/50 (p<0.05) ; 80 ppm、30/50 (p<0.05) ; 160 ppm 33/50 (p<0.05))、細気管支/肺胞腺がんの発生率は増加しなかった (0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 4/50、5/50、3/50、6/50 及び 7/50)。雌マウスでは細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加した (対照、6/50 ; 20 ppm、16/50 (p<0.05) ; 40 ppm、16/50 (p<0.05) ; 80 ppm、11/50 ; 160 ppm 24/50 (p<0.05))。細気管支/肺胞上皮がんの発生率は (0、20、40、80 及び 160 ppm 群で各々 0/50、0/50、2/50、0/50 及び 7/50 (p<0.05)) であった。</p> <p>本有害性評価書では、雌マウス 20 ppm 群の細気管支/肺胞腺腫の発生率が有意に増加 (16/50) したことから、LOAEL は、20 ppm であると判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000</p> <p>根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 0.015 ppm</p> <p>計算式：20 ppm × 6/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/1000 (UF) = 0.015 ppm</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>LOAEL = 50 ppm</p> <p>根拠：スチレンによる神経影響は、スチレンが親油性であることからその影響が持続する傾向にある。後天的色覚障害は低濃度ばく露では一時的で、スチレンばく露による障害が起きた後、2 ヶ月から 2 年間、ばく露を中止すれば改善される。しかし濃度が 50 ppm を超えた場合は影響が持続する。スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は、中枢神経系における神経路の機能低下を反映している。球後視神経炎は希なケースに限定される。濃度影響関係としては、20-100 ppm のスチレンばく露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる。そして 20 ppm 程度の低いばく露でも色覚や反応時間の遅れが生じる可能性は指摘されるが、20 ppm 以下の低濃度での閾値ははまだ十分なデータがない。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p>

	<p>評価レベル = 5 ppm 計算式 : 50 ppm × 8/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10 (UF) = 5 ppm</p> <p>LOAEL = 16 ppm 根拠 : ヒトでは、色覚障害 (青—黄色の識別障害) において、平均ばく露期間 7 年の 73 名のスチレンばく露作業群は、対照群より色覚障害指標値が有意に高く、その平均ばく露濃度 16 ppm であった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠 : LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 1.6 ppm 計算式 : 16 ppm × 8/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10 (UF) = 1.6 ppm</p>
<p>ケ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH : (ACGIH 2018a) TLV-TWA : 20 ppm (85 mg/m³) (1997 年設定) TLV-STEL : 40 ppm (170 mg/m³) (1997 年設定) BEI : ① 尿中のマンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計 : 400 mg/g (creatinine) Ns (Nonspecific)、Sampling Time : End of shift (2003 年設定) ② 尿中のスチレン量 : 40 µg/L、Sampling Time : End of shift (2015 年設定)</p> <p>なお、以下の変更が予告されている (ACGIH 2018a ; Notice of Intended Change) TLV-TWA : 2 ppm、TLV-STEL : 撤回 Notation : OTO (聴覚への影響)、発がん分類 A3 (A4 からの変更) (BEI は変更なし)</p> <p><u>勧告根拠 TLV (現行) :</u> ヒトを対象とした管理された吸入試験及び労働環境におけるスチレンばく露による中枢及び末梢神経系への影響に関する研究結果をもとに、刺激の可能性を最小限にするために、TLV-TWA として 20 ppm を、TLV-STEL として 40 ppm を推奨する。(ACGIH 2001)</p> <p><u>根拠 TLV (2018 Notice of Intended Change) :</u> スチレンばく露と騒音レベルから特定音域での聴力損失を調査した複数の研究報告 (本評価書、神経毒性の項に記載) から、スチレンの平均レベル 3.5~22 ppm という低ばく露でも非ばく露対照と比較して統計学的に有意な聴力損失と関連していることが示された。したがって、現在の TLV-TWA が 20 ppm 未満のレベルでは、職業ば</p>

く露に伴う聴力損失のリスクがある。(ACGIH 2018c)

ACGIH 根拠 BEI

- ①根拠作業シフト終了後の尿検体でのマンデル酸およびフェニルグリオキシル酸による BEI 値設定を支持する、実験、フィールド試験、および薬物動態シミュレーションモデルでの十分なデータが利用可能であった。スチレン外部ばく露リミット、TLV-TWA 20 ppm は、マンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計、400 mg/g クレアチニンに相当する。(ACGIH BEI 2003)
- ② 2003 年に採用された、スチレンへのばく露の生物学的指標としてのマンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計で 400 mg/g クレアチニン (シフト作業後の尿サンプル) については、数多くのフィールド及び実験室の研究が支持しているが、共にスチレンの代謝物であるため、1) 同様の代謝経路を有する他の化合物 (エチルベンゼン、スチレングリコール、スチレンオキサイド、メチルフェニルケトン等) の同時ばく露の可能性、2) 代謝部位と競合する他の溶媒及び生体異物との同時ばく露 (トルエン、アセトン、キシレン、トリクロロエチレン等)、3) 身体活動のレベル、4) アルコール摂取等の因子による影響があり得る。一方、サンプリング法及び分析法の進歩により、尿中のスチレン量を直接的に正確に定量することが可能となった。また空気中のスチレン量と尿中のスチレン量の相関関係も有意であることが多くのフィールド研究で立証されていることから、本指標が追加として推奨された。(ACGIH 2015)

日本産業衛生学会：

許容濃度：20 ppm (85 mg/m³) (1999 年提案)

分類/記号：皮、生殖毒性物質第 2 群 (2015 年設定)

生物学的ばく露指標：

- ① 尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計：430 mg/L、試料採集時期：週後半の終業時
- ② 血中スチレン濃度：0.20 mg/L、試料採集時期：週後半の終業時 (2007 年設定)

勧告根拠 (許容濃度)：

職場のスチレンばく露で障害が起きるという研究結果をまとめると、1) 50 ppm またそれ以上のばく露では、末梢神経伝達速度の遅れがおり得る。2) 25-50 ppm 以上のばく露では神経行動テストバッテリーのうち、数文字符号テストや反応時間の遅れが現れる。3) 50

ppm 以下の比較的濃度のばく露でも後天性の色覚傷害が起きうる。色覚傷害を引き起こす閾値は 4 ppm という報告もあるが、これは数学モデルによるものなので、実測データからは 30-50 ppm 程度と推定するのが妥当であろう。色覚障害は 1-2 か月間のばく露の減少があれば改善されるという意味で、固定的ではないが障害は持続する。視覚や末梢神経及び中枢神経系の機能障害が、平均的なばく露濃度又は最大ピーク濃度のどちらと密接に関連しているのかは、現在までのところ必ずしも明らかでない。以上のデータに基づいて、ばく露による神経機能障害を引き起こす可能性がないであろう濃度として 20 ppm を提案する（産衛 1999）。

(生殖毒性)

動物実験においては、Kishi らが放射性同位元素を用いて、スチレンが胎盤をとおして胎児に移行することを明らかにしている。そのほか、Kankaanpaa らによる胎生 6~16 日の母マウスへの 250 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復ばく露で、吸収胎児や奇形、胎児死亡が認められたという報告や、Kishi らによる胎生 7~21 日の母ラットへの 50 及び 300 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復ばく露で、高濃度ばく露による出生時体重の減少が認められたほか、児への神経行動影響として、開眼、歯牙萌出、聴覚、驚愕反射、立ち直り反射など成長の遅れや、神経機能と平衡機能の発達の遅れが認められ、これらの行動毒性と 5-hydroxytryptamine (5-HT) などの神経伝達物質の脳内濃度差が符合していたという報告がある。ヒトでは、不妊や妊娠出産異常のリスク増加とスチレンばく露について、ばく露濃度に対応したデータは得られておらず、またこれらの生殖への影響は交絡要因が非常に多く、ヒトでの影響は証拠が十分とはいえないが、動物実験においてはその影響が明らかであることから、スチレンは生殖毒性を有すると考えられ、その分類を第 2 群とする（産衛 2015）。

根拠（生物学的ばく露指標）：ばく露指標値の提案は下記の内容を考慮して提案する。

- 1) 一般的にばく露指標値は単一ばく露の値を基準とする。
- 2) 単一ばく露と混合ばく露についての当該物質排泄量の違いは明らかでない。
- 3) 人種差（遺伝子）による当該物質の排泄パターンの違いが考えられる。
- 4) スチレンばく露により尿中マンデル酸(MA)、尿中フェニルグリオキシル酸(PhG)は増加し、HPLC 法で同時分析が可能である。また両物質はスチレンの主な代謝物質で合計は尿中代謝物 90 %を占める。
- 5) スチレン 20 ppm での生体物質でのばく露評価は可能である。

6) ばく露濃度と尿中代謝物の関係は実測値、尿クレアチニン補正、尿比重補正をしても相関係数に著しい改善は認められない。

7) PhG/MA の割合はばく露パターンに影響する。

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

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

採尿時期

ボランティアによる実験研究では、スチレンばく露から最初の 3 日間だけ僅かに排出物が増加したが、排出パターンからみて、週労働時間を越えて体内にスチレンやその代謝物が蓄積することはほとんどないとされてきた。しかしスチレンとアセトンの混合ばく露作業 19 名のばく露量と尿中代謝物を月曜から次の週の月曜まで作業前、作業後に採尿し測定した事例において、作業後の代謝物の排泄量が増加し、金曜日の作業後が最も高値となり、蓄積が認められている。ばく露濃度は月曜日がスチレン 87.3 mg/m³、アセトン 361 mg/m³、金曜日が 43.7 mg/m³、156 mg/m³ であった。このことから週後半の作業終了時に採尿することを推奨する。

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

DFG :

MAK : 20 ppm (86 mg/m³) (1987 年設定)

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

根拠 (MAK) :

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

職場で 40 年間 20 ppm 濃度のスチレンにばく露した結果としてがんになる生涯リスクは、内因性エチレンオキシドによるリスクの約 1/10,000 より小さい。したがって、スチレンが遺伝毒性メカニズムによって作用しているのにもかかわらず、実際には、リスクは非常に小さいと考えてよい。これより、スチレンは MAK と BAT 値リストのセクション III、発がん性物質カテゴリ-5 に分類されている。以前の MAK 値 20 ppm は保持されている (MAK 2012)。DFG BAT

根拠 (BAT) :

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

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

現地調査及びばく露試験の結果から、視覚的神経毒性および聴覚毒性が最も重要であると推測される。より最近の神経心理学的研究から、以前の研究結果と一致して、600 mgMA+PGA/g クレアチニンのスチレンばく露で悪影響はないことが明らかになった。

具体的事例としては、視覚系に対するスチレンの影響に関する研究で、Seeber ら (2009) による造船所の 242 名の労働者の調査で、CCI 値およびコントラスト感度は、異なる濃度のスチレンばく露の亜集団では有意差を示さなかった。さらに、最高被ばく群では、977 mg MA + PGA/g クレアチニン (SD±414) に達していたが、視覚機能および内部ばく露のパラメータ間に統計的に有意な関連はなかった。

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

被験者に起こりうる聴覚毒性の影響を調べるためにばく露試験を実施した。ばく露 (20 mL/m³ および 50 mL/m³ でそれぞれ 6 時間、3 日間) により、50 mL/m³ では、平均内部スチレンばく露が 751±206 mg MA + PGA/g クレアチニンとなった。これらの条件下では、指標とするパラメータ (高周波聴力検査を含む音調閾値聴力検査および一過性誘発耳音響放射の決定) に一貫した変化は検出されなかった。このように約 750 mg の MA + PGA/g クレアチニンの最大内部ばく露に至る数日間のばく露でも、聴力の有意な変化に関連しないことが示されている。この結論は、近年のフィールド研究でも確認でき、高濃度および長期のスチレンばく露後のサブグループでのみ難聴が生じ得ることを示している (Triebig et al. 2009)。ただし、スチレンの聴覚毒性を評価する際には、ノイズへの以前からの又は同時のばく露を考慮する必要があるが、現時点の科学的データベースでは、ノイズとの相乗影響の可能性についての問題に答えるには十分ではない (Hoet and Lison 2008; Johnson et al. 2006)。

平均総代謝物排泄量として 600 mg MA + PGA/g クレアチニンであれば、神経への有害な健康影響は予測されないことから、従来の BAT 値である 95%パーセンタイルに由来する 600mg マンデル酸+フェニルグリオキシル酸/g クレアチニンは、今回の平均値ベースと同等であると確認される。サンプリングは、ばく露終了時またはシフト終了時に実施されなければならない。長期間ばく露では数回シフト作業した後のシフトの終わりに実施する。(DFG BAT 2016)

REL : TWA 50 ppm (215 mg/m³)、STEL 100 ppm (425 mg/m³)、IDLH 700 ppm
OSHA PEL : TWA 100 ppm、STEL /C 200 ppm、
Acceptable maximum peak 600 ppm (5 minutes in any 3 hours)
UK : LTEL 100 ppm (430 mg/m³)、STEL 250 ppm (1080 mg/m³) (UK/HSE 2011)
OARS WEEL : 設定なし

4

5