

平成 30 年度
職場における化学物質の
リスク評価推進事業
(有害性評価書作成等)

実施結果報告書
Vol.2

平成 31 年 3 月

株式会社三菱ケミカルリサーチ

II 化学物質に係る特殊健康診断項目の検討のための調査

実施結果の概要

化学物質の健康診断に関する専門委員会において、特殊健康診断項目の改定に係る包括的検討を実施し、報告書として取りまとめた。

また、個別物質の健康診断項目に係る検討として本年度は、ピリジン及びスチレンについての検討を実施し、報告書として取りまとめた。

目 次

II 化学物質の健康診断に関する専門委員会報告書	1
1. 化学物質の健康診断に関する専門委員会委員	1
2. 委員会の開催状況	1
化学物質の健康診断に関する専門委員会 報告書	3
I. 特殊健康診断項目の改定に係る包括的検討	3
1. 化学物質ばく露の評価方法について	3
(1) 改定の必要性	3
(2) 対象となる物質	3
(3) 改定案	3
2. 膀胱がんに係る健診項目について	4
(1) 改定の必要性	4
(2) 対象となる物質 (11 物質)	4
(3) 改定案 (下線が追加の項目)	4
3. 発がんのリスクがある特別有機溶剤に係る健診項目について	6
(1) 改定の必要性	6
(2) 対象となる物質 (5 物質)	7
(3) 改定案 (下線が追加の項目)	7
4. その他の特別有機溶剤に係る健診項目について	8
(1) 対象となる物質 (4 物質)	8
(2) 改定の必要性	8
(3) 改定案 (下線が追加の項目)	9
5. 四アルキル鉛に係る健診項目について	9
(1) 改定の必要性	9
(2) 改定案 (下線が追加の項目)	9
6. カドミウムに係る健診項目について	10
(1) 改定の必要性	10
(2) 改定案 (下線が追加の項目)	10
7. 廃止が妥当と考えられる健診項目について	10
(1) 改定の必要性	10
(2) 改定案	11
II. 初期リスク評価において「高リスク物質」と評価された物質の健康診断項目の検討	13
ピリジン	13
1. 目的	13
2. 実施内容	13
(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集	13
(2) 健康診断項目案の検討	13
(3) 健康診断項目案の作成についての基本的な考え方	13
3. 実施結果	15
(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集	15

(2) 健康診断項目案の検討	15
4. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について	15
(1) 健康影響のまとめと健康診断の必要性について	15
(2) 健康診断項目の提案理由	16
(3) 健康診断項目の提案	17
ピリジン 提案書	18
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2000) (NITE CHRIP)	18
2. 物理化学的情報 (ICSC 2000)	18
(1) 物理的化学的性状	18
(2) 物理的化学的危険性 (初期リスク評価書による)	18
3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2014) (経産省 2014)	18
4. 大気中、飲料水、食物からのピリジンの摂取について (化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.85 (製品評価技術基盤機構 2007) による)	18
5. 生体内運命 (初期リスク評価書による)	19
6. 健康リスクの整理 (初期リスク評価書による)	20
(1) 実験動物に対する毒性	20
ア 急性毒性	20
イ 刺激性及び腐食性	21
ウ 感作性	21
エ 反復投与毒性	21
オ 生殖毒性	22
カ 遺伝毒性	23
キ 発がん性	24
ク 神経毒性	26
ケ その他の試験	26
(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)	26
ア 急性毒性	26
イ 刺激性及び腐食性	27
ウ 感作性	27
エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)	27
オ 生殖毒性	27
カ 遺伝毒性	28
キ 発がん性	28
ク 神経毒性	29
7. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について	30
(1) 健康影響のまとめと健康診断の必要性について	30
(2) 健康診断項目の提案理由	31
(3) 健康診断項目の提案	32
Ⅲ. 新たなリスク評価に基づき再検討が必要とされた物質における健康診断項目の検討	33
スチレン	33
1. 経緯	33

2. 実施結果	33
(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集	33
(2) 健康診断項目案の検討	33
3. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について	33
(1) 過去の検討会の経緯	33
(2) 新たな健康影響のまとめ	33
(3) 健康診断の必要性について	34
(4) 健康診断項目案	35
スチレン 提案書	38
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006) (NITE CHRIP)	38
2. 物理的・化学的性状 (ICSC 2006 ; NIHS 2018) (ACGIH 2001)	38
3. 生産・輸入量、使用量、用途	38
4. 大気中、飲料水、食物からのスチレンの摂取について (化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.52 (製品評価技術基盤機構 2007) 等による)	39
5. 生体内運命	39
(1) 吸収	39
(2) 分布	39
(3) 代謝	39
(4) 排泄	40
6. 健康リスクの整理 (有害性評価書による)	40
(1) 実験動物に対する毒性	40
ア 急性毒性	40
イ 刺激性及び腐食性	42
ウ 感作性	42
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)	42
オ 生殖・発生毒性	44
カ 遺伝毒性	45
キ 発がん性	46
ク 神経毒性	48
(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)	49
ア 急性毒性	49
イ 刺激性及び腐食性	50
ウ 感作性	50
エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)	50
オ 生殖毒性	50
カ 遺伝毒性	51
キ 発がん性	52
ク 神経毒性	59
(3) 許容濃度の設定	61
7. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について	66
IV. 今後の検討課題	71

1) 尿中代謝物の検査における区分について	71
2) 新たな健康影響に係る知見への対応.....	71

平成 30 年度 職場における化学物質のリスク評価推進事業
(有害性評価書作成等)

Ⅱ

化学物質の健康診断に関する専門委員会 報告書

平成 31 年 3 月

II 化学物質の健康診断に関する専門委員会報告書

1. 化学物質の健康診断に関する専門委員会委員

委員長

櫻井 治彦 慶應義塾大学 名誉教授

委員

圓藤 吟史 中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター所長

大前 和幸 慶應義塾大学名誉教授

櫻井 治彦 慶應義塾大学名誉教授

宮本 俊明 新日鐵住金株式会社君津製鐵所 総括産業医

山田 誠二 山田誠二産業保健センター 所長

山瀧 一 一般財団法人君津健康センター 産業保健部長

山本 健也 東京大学 環境安全本部 助教

山本 誠 ヤマハ株式会社人事部環境安全グループ 産業医

2. 委員会の開催状況

第1回 化学物質の健康診断に関する専門委員会

開催日時：平成31年2月1日（金） 10:00～12:00

開催場所：株式会社三菱ケミカルリサーチ 大会議室

第2回 化学物質の健康診断に関する専門委員会

開催日時：平成31年3月15日（金） 10:00～12:00

開催場所：株式会社三菱ケミカルリサーチ 大会議室

化学物質の健康診断に関する専門委員会
報告書

平成 31 年 3 月

化学物質の健康診断に関する専門委員会

目次

I. 特殊健康診断項目の改定に係る包括的検討

II. 初期リスク評価において「高リスク物質」と評価された物質の健康診断項目の検討

1) ピリジン

III. 新たなリスク評価に基づき再検討が必要とされた物質における健康診断項目の検討

1) スチレン

IV. 今後の検討課題

化学物質の健康診断に関する専門委員会 報告書

I. 特殊健康診断項目の改定に係る包括的検討

これまでの本委員会での検討結果を踏まえつつ、改めて以下の考え方に基づき特殊健康診断（以下「特殊健診」という。）の健康診断項目（以下「健診項目」という。）の見直しについて再検討を行った。

- ① ばく露による健康影響の早期発見だけではなくその予防対策を強化するため、当該業務従事労働者のばく露の状況を把握し、それに応じて必要な検査項目を効率的かつ的確に実施できるようにすること
- ② 最新の医学的知見に基づき、新たな健康リスクが明らかになった物質について、必要な検査項目を追加すること
- ③ 最新の医学的知見に基づき、健診として実施する意義が低下した検査項目を削除すること

再検討の結果として、現時点で改定の必要性に係る優先順位の高い項目として「化学物質ばく露の評価方法」「膀胱がんに係る化学物質の健診項目」「発がん性のリスクがある特別有機溶剤に係る健診項目」「その他の特別有機溶剤に係る健診項目」「その他改定が必要な化学物質（四アルキル鉛・カドミウム）に係る健診項目」「廃止が妥当と考えられる健診項目」について、以下の結論を得た。

1. 化学物質ばく露の評価方法について

(1) 改定の必要性

化学物質ばく露による発がんや経皮吸収による健康障害等の新たな問題に鑑み、現在の特殊健診の方法ではこれらの健康障害の予防には不十分であることが明らかになった。健康障害のスクリーニングを、よりの確に実施するためには、作業者の健康リスク評価の手段として、個々の作業者のばく露の程度をより適切かつ具体的に把握し、「過剰なばく露が疑われる」と判断された場合には、一次健診と二次健診を一体的に実施できるようにする必要がある。

(2) 対象となる物質

化学物質による健康障害防止に係る特別則（有機溶剤中毒予防規則（有機則）、特定化学物質障害予防規則（特化則）、鉛中毒予防規則（鉛則）、四アルキル鉛中毒予防規則（四アルキル鉛則））及び通達等で、健診項目が提示されている物質。

(3) 改定案

一次健診項目に、医師による問診等を主な手段とする「作業条件の簡易な調査（作業者が従事する単位作業場所の作業環境測定結果の記録、保護具の使用状況等の聴取）」を追加する。また、「業務の経歴の調査」「自覚症状（既往歴を含む。）の有無」及び「作業条件の簡易な調査」の結果、医師により「過去又は現在の過剰なばく露が疑われる」と判断された場合には、一次健診と二次健診を一体的に実施できることを改めて周知する。

なお、上記のうち「作業条件の簡易な調査」の導入に係る措置は、平成 21 年以降に特定化学

物質（以下「特化物」という。）として規制対象に加えられた全ての物質（24 物質）及び個別に項目変更された1 物質では、既に採用されているものである。

あわせて、一次健診項目での「業務の経歴の調査」、「自覚症状（既往歴を含む）の有無」及び「作業条件の簡易な調査」の結果、医師により「過去又は現在の過剰なばく露」が明らかになると判断された場合等においては、医師の判断により一部の項目の実施を省略することを可能とする。ただし、例えば、生物学的ばく露モニタリング検査などは、自覚症状や作業条件の簡易な調査等では把握できないばく露の検知を可能とする場合もあることから、その省略の是非については慎重な判断が必要であることに鑑み、この省略の可否についてガイドライン等で例示をすることが望ましい。あわせて、前述の「過去又は現在の過剰なばく露が疑われた場合に一次健診と二次健診を一体的に実施できるようにすること」については、「一次健診の結果医師が必要と認める場合に実施する検査は、必ずしも全ての二次健診項目をする必要はないこと」「一次健診と同日又は前後を問わず数日以内に二次健診を実施することも可能であること」等をガイドライン等で周知することが必要である。

2. 膀胱がんに係る健診項目について

(1) 改定の必要性

平成 28 年度に、膀胱がんを発生させる化学物質（オルトトルイジン）の健診項目の改定が実施された際に、最新の医学的知見及び診療ガイドライン等に基づき膀胱がん等に係る健診項目が整理された。それに基づき、下記の 11 物質（以下「膀胱がん関連物質」という。）についても、膀胱がんの早期発見を的確に行うために、オルトトルイジンと同等の健診項目を採用することが必要である。

(2) 対象となる物質（11 物質）

ベンジジン及びその塩、ベーターナフチルアミン及びその塩、4-アミノジフェニル及びその塩、4-ニトロジフェニル及びその塩、ジクロロベンジジン及びその塩、アルファ-ナフチルアミン及びその塩、オルトトリジン及びその塩、ジアニシジン及びその塩、オーラミン、パラジメチルアミノアゾベンゼン、マゼンタ

(3) 改定案（下線が追加の項目）

■膀胱がん関連物質の健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査*1
- 2.作業条件の簡易な調査*1
- 3.表 1 及び血尿、頻尿、排尿痛等の自覚症状の既往歴の有無の検査
- 4.表 1 及び血尿、頻尿、排尿痛等の自覚症状の有無の検査
- 5.皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査*2
- 6.尿潜血の有無の検査
- 7.尿中の代謝物の量の測定*1*3*4
- 8.尿沈渣検鏡の検査*4
- 9.尿沈査のパパニコラ法による細胞診の検査*4

二次健康診断

- 10.作業条件の調査*1
- 11.膀胱鏡検査

12.腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

13.赤血球数、網状赤血球数、メトヘモグロビンの量等の赤血球系の血液検査*1*5

- *1：業務従事労働者の健診に限る。
- *2：ベンジジン及びその塩、ベータ-ナフチルアミン及びその塩、ジクロルベンジジン及びその塩、アルファ-ナフチルアミン及びその塩、パラ-ジメチルアミノアゾベンゼン
- *3：現時点では 6 物質（ベンジジン、ベータ-ナフチルアミン、4-ニトロジフェニル、ジクロルベンジジン、アルファ-ナフチルアミン、オルト-トリジン）
- *4：医師の判断により省略が可能な項目
- *5：ベータ-ナフチルアミン、4-アミノジフェニル、4-ニトロジフェニル、アルファ-ナフチルアミン

<各物質の自他覚症状について>

膀胱がん関連物質のばく露による自他覚症状の有無について、NIOSH- pocket guide to chemical hazard 及び International Chemical Safety Card (ILO) に記載のある症状群を基に、一次健診として採用すべき自他覚症状について検討した。本来は各物質に記載されている症状の原因となるばく露濃度に関する情報を基に検討することが望ましいが、今回例示されている症状については、各種二次文献及び RTECS 収載の一次文献において当該症状を呈するばく露濃度の記載はほとんどなく、その把握は困難であった。しかしながら、仮に高濃度ばく露による症状であっても、その症状の有無により過剰なばく露の把握等に資する情報を得られることから、一次健診において検査すべき自他覚症状として今回採用することとした。

採用する自他覚症状は表 1 のとおりである。なお、メトヘモグロビン血症に係る知見については、平成 28 年度に特化則に設定されたオルト-トルイジンに比して、膀胱がん関連物質における RTECS 収載一次文献数は極めて少ない状況であったが、オルト-トルイジンとの構造活性の類似性等に鑑み、4 物質についてメトヘモグロビン血症に係る自他覚症状を採用することとした。あわせて、これら 4 物質については、オルト-トルイジンの健診項目に準じ、二次健診でメトヘモグロビン血症に係る健診項目を設定した。

また、皮膚炎等に係る皮膚症状の記載がある物質については、一次健診項目として「皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査」を設定した。

なお、オーラミン及びマゼンタについては、ばく露による自他覚症状に係る知見の記載が見出せなかったことより、今回は設定を見送ることとした。

表 1：膀胱がん関連物質の健診で確認すべき自他覚症状

物質名	自他覚症状
ベータ-ナフチルアミン (注1) 及びその塩	頭痛、悪心、めまい、昏迷、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、顔面蒼白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色、
4-アミノジフェニル(注1) 及びその塩	頭痛、めまい、眠気、倦怠感、呼吸器の刺激症状、疲労感、顔面蒼白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色
4-ニトロジフェニル(注1) 及びその塩	頭痛、めまい、眠気、倦怠感、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、疲労感、顔面蒼白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色
ジクロルベンジジン及 びその塩	頭痛、めまい、咳、呼吸器の刺激症状、咽頭痛

物質名	自他覚症状
アルファーナフチルアミン ^(注1) 及びその塩	頭痛、悪心、めまい、昏迷、倦怠感、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、顔面蒼白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色
オルトトリジン及びその塩	眼の刺激症状
ジアニシジン及びその塩	皮膚粘膜刺激症状
オーラミン	(今回設定なし)
パラジメチルアミノアゾベンゼン	咳、咽頭痛、喘鳴、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、
マゼンタ	(今回設定なし)

(注1)：メトヘモグロビン血症の発生が疑われる物質

3. 発がんのリスクがある特別有機溶剤に係る健診項目について

(1) 改定の必要性

ア 腎臓がんについて（トリクロロエチレン）

国際がん研究機関（IARC）において、トリクロロエチレンによるヒトの腎臓がんの発生が確認され、国内外での各種法規制も進んでいることから、特殊健診においても、腎臓がんに係る健診項目を一次健診項目として設定する必要がある。

イ 肝胆道系がんについて（トリクロロエチレン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン）

IARC 等による医学的知見に基づく検討より、新たに肝胆道系がんの健康リスクが認められたことから、肝胆道系がんに係る検査項目を二次健診項目として設定する必要がある。なお、肝胆道系がんを発生させる他の化学物質（ジクロロメタン・1,2-ジクロロプロパン）の健診項目が平成26年度に整理されていることより、これらとの検査項目の整合性を図る必要がある。

ウ 膀胱がんについて（テトラクロロエチレン）

IARC 等による医学的知見に基づく検討より、新たに膀胱がんの健康リスクが認められたことから、膀胱がんに係る検査項目を二次健診項目として設定する必要がある。

エ 造血器がんについて（スチレン、トリクロロエチレン）

IARC 等による医学的知見に基づく検討より、新たに造血器がんの健康リスクが認められた。スチレンにおける造血器がんはヒトの疫学研究において極めて低濃度ばく露により発生するとされており、尿中代謝物検査でのばく露の把握が困難であると考えられるため、造血器がんに係る検査項目を一次健診項目として設定する必要がある。なお、トリクロロエチレンに係る造血器がんは、ヒトでのがんの発生については限定的な知見であることから、造血器に係る検査項目は二次健診項目として設定することが適当である。

(2) 対象となる物質 (5 物質)

トリクロロエチレン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエチレン、スチレン

(3) 改定案 (下線が追加の項目)

■トリクロロエチレン (腎臓がん、肝胆道系がん及び造血器がん関連) の健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査*1
- 2.作業条件の簡易な調査*1
- 3.トリクロロエチレンによる中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の自他覚症状の既往歴の有無の検査
- 4.中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の自他覚症状の有無の検査
- 5.肝機能検査 (GOT/GPT/ γ -GTP)
- 6.皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- 7.尿中のトリクロロ酢酸又は総三塩化物の量の検査*1
- 8.尿潜血の有無の検査*2
- 9.腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査*2

二次健康診断

- 10.作業条件の調査*1
- 11.腎機能検査
- 12.肝機能検査 (一次健診項目以外)
- 13.白血球数及び白血球分画、血液像その他の血液に関する精密検査
- 14.血液中の腫瘍マーカーの検査
- 15.特殊なエックス線又はMRI等による画像検査
- 16.神経学的検査

*1: 業務従事労働者の健康診断に限る。

*2: 医師の判断により省略が可能な項目

■四塩化炭素及び1,2-ジクロロエタン (肝胆道系がん関連) の健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査*1
- 2.作業条件の簡易な調査*1
- 3.当該物質*2による自他覚症状の既往歴の有無
- 4.中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自他覚症状の有無
- 5.肝機能検査 (GOT/GPT/ γ -GTP)
- 6.皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

二次健康診断

- 7.作業条件の調査*1
- 8.腎機能検査
- 9.肝機能検査 (一次健診項目以外)
- 10.腹部超音波等の画像検査
- 11.血液中の腫瘍マーカーの検査
- 12.神経学的検査

*1: 業務従事労働者の健診に限る。

*2: 四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン

■テトラクロロエチレン (膀胱がん関連) の健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査*1
- 2.作業条件の簡易な調査*1
- 3.テトラクロロエチレンによる中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自他覚症状の既往歴の有無の検査

4. 中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自他覚症状の有無の検査
5. 肝機能検査 (GOT/GPT/ γ -GTP)
6. 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
7. 尿潜血の有無の検査
8. 尿中のトリクロル酢酸又は総三塩化物の量の検査*¹

二次健康診断

9. 作業条件の調査*¹
10. 腎機能検査
11. 肝機能検査 (一次健診項目以外)
12. 尿沈渣検査又は尿沈渣のパパニコラ法による細胞診の検査
13. 膀胱鏡検査、腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査
14. 神経学的検査

*¹: 業務従事労働者の健康診断に限る。

■ スチレン (造血器がん関連) の健診項目

一次健康診断

1. 業務の経歴の調査*¹
2. 作業条件の簡易な調査*¹
3. スチレンによる中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状、頸部等のリンパ節の腫大の有無等に関する自他覚症状の既往歴の有無の検査
4. 中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状、頸部等のリンパ節の腫大の有無等に関する自他覚症状の有無の検査
5. 白血球数及び白血球分画の検査
6. 肝機能検査 (GOT/GPT/ γ -GTP) *²
7. 尿中のマンデル酸及び尿中フェニルグリオキシシル酸の量の検査*¹

二次健康診断

8. 作業条件の調査*¹
9. 腎機能検査
10. 肝機能検査 (一次健診項目以外)
11. 血液像その他の血液に関する精密検査
12. 耳鼻科学的検査 (聴力の検査) *²
13. 眼科的検査 (色覚の検査) *²
14. 神経学的検査

*¹: 業務従事労働者の健診に限る。

*²: スチレンについては、本報告書第Ⅲ章における検討を踏まえ、造血器がんに係る知見と併せて肝毒性及び神経毒性 (聴覚異常、色覚異常) に係る知見も認められることから、当該健康障害に係る健診項目についても追加することが必要である。また、尿中代謝物検査については、労働衛生に係る各機関での分析技術の現況を踏まえ、尿中のマンデル酸及び尿中フェニルグリオキシシル酸の総量によるばく露の把握をすることが望ましい。

4. その他の特別有機溶剤に係る健診項目について

(1) 対象となる物質 (4 物質)

クロロホルム、1,4-ジオキサン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、メチルイソブチルケトン

(2) 改定の必要性

米国衛生管理者会議 (ACGIH) 等による医学的知見に基づく検討の結果、以下の物質について新たな健康リスクが認められたことから、検査項目の追加が必要である。

ア 一次健診での皮膚刺激性に係る検査 (1,1,2,2-テトラクロロエタン)

イ 皮膚吸収性の高い物質のうち、一次健診で実施する生物学的モニタリング検査 (医師の判断により省略可)

(3) 改定案（下線が追加の項目）

■その他の特別有機溶剤の健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査*1
- 2.作業条件の簡易な調査*1
- 3.当該物質*2 による中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自覚症状の既往歴の有無の検査
- 4.中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自覚症状の有無の検査
- 5.皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（皮膚吸収物質に限る。）*3
- 6.尿中の当該物質の量の測定*1*4*5

二次健康診断

- 7.作業条件の調査*1
- 8.貧血検査
- 9.腎機能検査
- 10.肝機能検査（一次健診項目以外）
- 11.神経学的検査

*1：業務従事労働者の健康診断に限る

*2：クロロホルム、1,4-ジオキサン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、メチルイソブチルケトン

*3：1,1,2,2-テトラクロロエタン

*4：メチルイソブチルケトン（尿中のメチルイソブチルケトンの量の検査）

*5：医師の判断により省略が可能な項目

5. 四アルキル鉛に係る健診項目について

(1) 改定の必要性

現行の健診項目として、自覚症状の問診に加え、「血圧の測定」、「血色素量又は全血比重の検査」、「好塩基点赤血球数又は尿中のコプロポルフィリンの検査」が必須とされているが、最新の医学的知見からみてこれらの検査結果の意義は低下してきていると考えられることより、自覚症状の項目のみ現行の方法とし、他は無機鉛と同等の方法を採用すべきである。また取扱量の減少等に鑑み、「3 か月以内に1回」という健診頻度を、他の物質と同様に「6 か月以内に1回」に緩和することが適当である。

(2) 改定案（下線が追加の項目）

■四アルキル鉛の健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査
- 2.作業条件の簡易な調査
- 3.四アルキル鉛による自覚症状の既往歴の有無の検査

<四アルキル鉛による自覚症状>

（いらいら・不眠・悪夢・食欲不振・顔面蒼白・倦怠感・盗汗・頭痛・振せん・四肢の腱反射亢進・悪心・嘔吐・腹痛・不安・興奮・記憶障害その他の神経症状又は精神症状の有無の検査）

- 4.自覚症状の有無の検査
- 5.血液中鉛の量の検査
- 6.尿中デルタアミノレブリン酸の量の検査

二次健康診断

- 7.作業条件の詳細な調査
- 8.貧血検査
- 9.赤血球中のプロトポルフィリンの量の検査
- 10.神経学的検査

なお前回の健康診断において一次健診項目の 5.及び 6.を受けた者について

は、医師が必要でないと認めるときは、同項の規定にかかわらず、当該項目を省略することができる。

6. カドミウムに係る健診項目について

(1) 改定の必要性

カドミウムは数年以上の長期のばく露により腎臓に蓄積し、腎障害を起こす物質であることから、現行の尿蛋白検査が陽性になった段階では、既に治療が困難であり、その後の健康の維持に悪影響をもたらす可能性がある。このため、リスクのあるばく露を明らかにするための生物学モニタリングとして、血中カドミウム濃度の測定が必須である。加えて、早期の腎機能異常を検出するために、尿 β_2 -ミクログロブリン量の測定を必須項目とする必要がある。なお、尿中カドミウム濃度は血中カドミウム濃度より大幅に遅れて変化するばく露指標であり、短期的なばく露を検出するには適さないが、過去の長期的なばく露の指標として有用であるため、二次健診項目として採用すべき項目である。

また、IARC 等による最新の医学的知見に基づく検討より、肺がんの健康リスクが認められたことから、関連する検査項目を設定する必要がある。

なお、肺がんの健康リスクを高めるカドミウムばく露のレベルは、腎障害よりも高いと考えられることから、腎障害に関する検査は一次健診の必須項目として実施し、肺がんに関する検査は二次健診の医師判断項目として実施することが適当である。

(2) 改定案（下線が追加の項目）

■カドミウムの健診項目

一次健康診断

- 1.業務の経歴の調査*¹
- 2.作業条件の簡易な調査*¹
- 3.カドミウムによるせき、たん、のどのいらいら、鼻粘膜の異常、息切れ、食欲不振、悪心、嘔吐、反復性の腹痛又は下痢、体重減少等の自覚症状の既往歴の有無の検査
- 4.せき、たん、のどのいらいら、鼻粘膜の異常、息切れ、食欲不振、悪心、嘔吐、反復性の腹痛又は下痢、体重減少等自覚症状の有無の検査
- 5.血液中のカドミウムの量の測定*¹
- 6.尿中の β_2 -ミクログロブリンの量の測定*¹

二次健康診断

- 7.作業条件の調査*¹
- 8.尿中のカドミウムの量の測定*¹
- 9.尿中の α_1 -ミクログロブリンの量又は NAG の量の測定*¹
- 10.腎機能検査
- 11.胸部エックス線直接撮影検査又は特殊なエックス線撮影検査
- 12.喀痰の細胞診
- 13.呼吸器に係る他覚所見又は自覚症状がある場合は、肺換気機能検査

*¹: 業務従事労働者の健康診断に限る。

7. 廃止が妥当と考えられる健診項目について

(1) 改定の必要性

ア 平成 20 年度の労働安全衛生法における特殊健診等に関する検討会での審議結果に基づき、現在における臨床的意義の低下に鑑み、「尿中ウロビリノーゲン検査」及び「全血比重の検査」の実施を一律に削除することが適当である。

- イ 同検討会での審議結果に基づき、有機則健診の「必ず実施する検査」である「尿中の蛋白の有無の検査」は、腎機能障害に係る知見が認められない物質については一律に削除することが適当である。なお、これは「医師の判断により実施する検査」に規定のある「腎機能検査」での「尿中の蛋白の有無の検査」の実施を妨げるものではない。

- ウ オーラミンについては特化則別表 4 において「医師が必要と認める場合は、膀胱鏡検査又は肝機能検査」が設定されている。このうち肝機能検査については、平成 16 年度の本委員会における報告書において、当該物質における肝障害に係る知見が十分ではないとの判断から、別表 3 の尿中ウロビリノーゲン検査と併せてその削除が提案されている。今般の健康障害に係る検討においても、動物実験においてヘパトーマの増加に係る知見があるものの、その対照群が不明である等の指摘がされており、また反復ばく露による全身毒性として、ラット 300mg/kg/日の 9 か月ばく露での肝細胞障害が lowest toxic dose であるなど、その影響は高濃度のばく露によるものであると考えられることから、肝機能検査については削除することが望ましい。

(2) 改定案

- ア 特化則健診における「尿中ウロビリノーゲン検査」及び「全血比重の検査」を一律に廃止する。

- イ 有機則健診の「必ず実施する検査」である「尿中の蛋白の有無の検査」を廃止する（腎機能障害に係る知見が認められる物質を除く）。

- ウ オーラミンの「肝機能検査」を廃止する。

Ⅱ. 初期リスク評価において「高リスク物質」と 評価された物質の健康診断項目の検討

ピリジン

II. 初期リスク評価において「高リスク物質」と評価された物質の健康診断項目の検討 ピリジン

1. 目的

労働安全衛生法における労働安全衛生規則第95条の6に基づく有害物ばく露作業報告の対象物質として厚生労働大臣が告示する物質のうち、委託者から指示のあった一部の物質について、特殊健康診断の対象となることを想定して、文献調査等により健康診断項目を検討するための情報収集を行う。あわせて、収集した文献の情報をもとに、特殊健康診断項目の案（以下「健康診断項目案」とする。）を作成する。

2. 実施内容

(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集

委託者より指示を受けた対象物質はピリジン1物質であり、健康診断項目案を検討するための基礎となる情報収集を行った。その際、検討のための文献として、「化学物質のリスク評価検討会報告書」（平成19年、厚生労働省）及び別冊の「有害性評価書」を基本とし、健康診断項目検討のために不十分と思われた場合等についてはさらに情報収集を行うこととした。なお、収集する文献は一次及び二次文献とし、必ずしもすべて一次文献まで遡って収集する必要はないものとした。

(2) 健康診断項目案の検討

上記(1)の1物質について収集した文献情報をもとに、健康診断項目案の検討を行った。検討に際しては、健康診断の必要性の有無についての検討を行い、必要性を認めた場合、健康診断項目案を検討するものとした。

(3) 健康診断項目案の作成についての基本的な考え方

ア 健康診断の必要性の有無についての基本的な考え方

今回検討した物質は、健康影響事例が集積発生した事案を基に、取扱い事業場において一定の健康リスクがあることが示唆された物質である。対象化学物質による作業者の健康障害防止のため、作業環境管理、作業管理等に係る規則が必要となる場合があり、また健康管理としての健康診断の必要性については、対象となる化学物質の有害性の種類及び程度を考慮するとともに、現在の科学的知見に基づき、健康障害の早期発見又は障害の重篤化の防止のために有効な健康診断項目を特別に設定することが可能な場合等において、健康診断が必要と考える。健康診断項目の設定の可否については、以下の点を考慮して検討した。

(7) 文献情報等から、対象化学物質の標的臓器及び中毒症状に関する情報が得られ、健康障害の早期発見又は障害の重篤化の防止に有効な健康診断項目を設定できるか。

(4) 労働者の健康リスクの評価及びリスク低減に有効な健康診断項目を設定できるか。

イ 健康診断項目案の設定についての基本的な考え方

平成 19 年度「特殊健康診断の健康項目に関する調査研究委員会」において、労働安全衛生法に基づく省令である有機溶剤中毒予防規則、特定化学物質障害予防規則、鉛中毒予防規則、四アルキル鉛中毒予防規則により定められている物質の健康診断項目について、項目の追加、削除又は変更の検討が行われ、その結果が報告されている。この中で「健診項目の追加又は変更の考え方」として、「生物学的モニタリング」、「健康障害を早期に発見するための健診項目」について考え方が示されている。あわせて「作業条件の簡易な調査」を「必ず実施する健康診断項目とする」ことも報告されている。

さらに、平成 20 年 11 月 26 日付基発第 1126001 号「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令及び労働安全衛生規則等の一部を改正する省令の施行について」では、ニッケル化合物等及び砒素等に係る健康診断の項目に、「作業条件の簡易な調査」が一次健康診断項目として加わり、ガイドラインも示された。

本委員会ではこれらの考え方を基本的に踏襲し、健康診断の必要性を認めた場合、以下の事項について考慮し、健康診断項目案を検討するものとした。

(7)一次健康診断の必須項目

「業務の経歴の調査」、「作業条件の簡易な調査」、「当該化学物質による自覚症状及び他覚所見の既往歴の有無の検査」、「自覚症状及び他覚所見の有無の検査」を一次健康診断項目の必須項目とした。

「業務の経歴の調査」は雇入れの際又はその健康診断の対象物質に係る作業に配置換えする際に、過去のばく露状況を把握する上で重要な情報となること、また、「作業条件の簡易な調査」は現状における対象物質へのばく露状況の概要を把握するための重要な項目であることから、必須項目とした。

なお、一次健康診断における「作業条件の簡易な調査」とは、労働者の当該物質へのばく露状況を適切に把握することにより、健康診断結果の解釈、一次健康診断における医師判断による健診項目の追加、二次健康診断の実施の必要の有無の判断及び健康診断結果に基づく措置を行う際の判断に資することを目的としたものであり、概ね以下の情報を収集することとする。

ア 当該労働者が主に従事する単位作業場所における作業環境測定結果

イ 作業における当該化学物質の平均的な使用頻度及び前回の健康診断以降の作業工程や取扱量等の変更

ウ 局所排気装置等の有無及び稼動状況

エ 保護具の使用状況

オ 事故や修理等の際における大量ばく露

カ その他、作業環境及び作業態様について労働者への問診によって得られる情報

さらに、「当該化学物質による自覚症状及び他覚所見の既往歴の有無の検査」及び「自覚症状及び他覚所見の有無の検査」は、それぞれ当該化学物質による健康障害の既往歴の確認、及び健康障害の早期発見又は障害の重篤化の防止のための重要な項目であることから、必須項目とした。

(イ)健康障害を発見するための項目

健康診断項目を採用するか否か判断する場合、事業者に一定の費用負担を負わせること等に鑑み、以下の事項を考慮するものとした。なお、これらの事項のすべては満たさないが、健康障害の発見に有効と考えられる項目は、医師が必要と認める場合に実施する項目としての採用を検討するものとした。

- i) 医学的に確立した検査法である。
- ii) 目的とする障害を検出する敏感度 (Sensitivity) 及び特異度 (Specificity) が妥当なレベルにある。
- iii) 受診者に大きな負担をかけない。
- iv) 全国どこでも検査が行える。
- v) 予想される健康障害予防の成果に比較して、手間や費用が大き過ぎない。

(ウ)生物学的モニタリング

生物学的モニタリングは、作業員個人のばく露レベルの指標として高い精度を持っている。生物学的モニタリングを採用するか否かを判断する場合、以下の事項を考慮するものとした。①、②、③を満たすものについては健康診断項目として採用する方向で検討し、「必ず実施する健康診断項目」、「医師が必要と認める場合に実施する項目」のいずれとするかの判断は、④、⑤も考慮して行うものとする。

- ①作業に起因する生体内への取込み量に定量的に対応する測定値が得られる。
- ②分析試料の採取、運搬などに特別の問題がない。
- ③生物学的モニタリングを追加することにより、健康障害予防の精度を高めることができる。
- ④健康リスクの有無、又は程度を判断できる基準値がある。
- ⑤予想される健康障害予防の成果に比較して、手間や費用が大き過ぎない。

3. 実施結果

(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集

対象物質の健康診断項目案の検討に必要な文献を別途収集した。(詳細については、別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」の「引用文献」を参照)

(2) 健康診断項目案の検討

収集した文献から別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」をまず作成し、その内容を基に健康診断の必要性の有無について検討を行った。これにより、健康診断の必要性を認めた場合、健康診断項目案を次項へととりまとめた。

4. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

(1) 健康影響のまとめと健康診断の必要性について

ピリジンは特徴的な臭気のある蒸気圧の高い無色の液体で、嗅覚閾値は低い (0.17 ppm)。労働環境以外でのばく露要因は、喫煙及び飲食によるものと考えられる。ピリジンの代謝にはチトク

ロム P-450 が関与し、また用量依存性があり、低用量では N-メチル化の代謝経路が優勢で、比較的高用量では N-酸化の割合が増加し、それぞれ N-メチルピリジニウムイオン、ピリジン-N-オキシドへと代謝され、尿中に排泄される。

動物実験における LC₅₀、LD₅₀ はともに比較的高い。ヒトにおける急性毒性として、ピリジン蒸気ばく露による一過性の中枢神経抑制症状（頭痛、めまい、嗜眠等）及び皮膚粘膜刺激性があるが、ばく露量は不明である。動物実験でウサギの皮膚への 10mg の適用で刺激性を示したとの報告がある。感作性については、ヒトの研究での接触皮膚炎に係る報告はあるが、呼吸器感作性についての報告はなく、動物実験においても感作性を支持する知見に乏しい。

反復ばく露毒性として、125ppm の蒸気を 1 日 4 時間 1～2 週間吸入した労働者での中枢神経抑制症状（悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振）が見られ、より低濃度である 6～12ppm の蒸気濃度で同様の報告がある。動物実験ではラットへの 13 週の飲水試験で肝重量増加や小葉中心性の肝細胞変性が認められている（NOAEL 50ppm）。なお、生殖毒性において吸入ばく露に係る報告はなく、経口投与実験を含めても生殖毒性を支持する知見には乏しい。遺伝毒性については陰性の研究結果が多く、遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性について、ヒトの疫学研究でばく露群の SMR の増加が報告されているがピリジンばく露量との関連は不明であり、ヒトにおける標的臓器の特定には至っていない。動物実験においては、いずれも飲水試験によるものであるが、250ppm で肝細胞がん及び肝芽腫（マウス）、400ppm で尿細管腺腫又は尿細管がん（ラット）、200ppm で単核球性白血病（ラット）と、いずれも比較的高濃度のばく露による発生率の有意な増加が認められている。

なお、平成 29 年度のリスク評価事業におけるばく露実態調査の結果、8 時間 TWA の最大値は 0.94ppm（信頼率 90%の区間推定上側限界値は 2.9ppm）である。ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は最大測定値の高い方の値を最大値とする）に準拠すると最大ばく露量は 2.9ppm であり、二次評価値 1ppm を上回っていることから、作業員への過剰なばく露の可能性が想定される。

ピリジンを取り扱う作業によるばく露において予防すべき臓器障害は肝障害及び腎障害であり、早期に発現する自覚症状の有無又は検査異常所見を把握することにより、当該化学物質のばく露状況の把握及び健康リスクの低減を図ることができると考えられることから、作業環境管理、作業管理と併せて健康診断を通じて健康管理を実施する必要があると考えられる。

（2）健康診断項目の提案理由

ヒトへのピリジンばく露による健康影響は急性ばく露による中枢神経抑制症状及び皮膚粘膜刺激症状が主であり、嗅覚閾値が低いこと、及び中枢神経抑制症状が 6ppm～12ppm の蒸気濃度で発生した報告があることから、作業条件の調査によるばく露状況の把握と併せて、これらに関する自覚症状及び他覚所見を確認することによって、過剰なばく露の有無や健康影響のリスクをある程度は把握できるものとする。また、臓器障害については肝臓毒性が臨界影響と考えられ、ラットの 13 週間連日経口投与実験における NOAEL は飲水中ピリジン濃度として 50ppm（5mg/kg/day に相当）（肝重量増加や小葉中心性の肝細胞変性が認められない濃度）と考えられる。この経口用量を作業員の吸入ばく露に換算（労働日数補正 7/5、経口から吸入への換算 60

kg/10m³) すると 1.3 ppm であり¹、ヒトの自覚症状の発生が報告されている数値 (6ppm~12ppm) よりも低い値であることから、自覚症状の聴取のみでは臓器障害の早期発見には十分ではないと考えられることより、当該臓器障害のための臨床検査項目を設定することが望ましい。ただし、ヒトにおける臓器障害に係る知見に乏しいことに鑑み、作業条件の簡易な調査及び作業条件の調査に基づき過剰なばく露があると判断された際の二次健康診断において、肝機能検査、腎機能検査を実施することが望ましい。

なお、動物実験により肝細胞がん、腎細胞がん、単球性白血病の発生が認められているが、いずれも比較的高濃度ばく露によるものであり、また、ヒトに関する発がんの知見では、現時点において標的臓器の推定が困難であることから、発がんに関する検査項目の設定は見送り、今後の知見の集積を待って判断をすることとした。

なお、尿中代謝物として N-メチルピリジニウムイオン、ピリジン-N-オキドが同定されているが、これらの生物学的モニタリングとしての有用性についての知見に乏しいことから、ばく露指標としての尿中代謝物検査の検査項目の設定は見送り、今後の知見の集積を待って判断することとした。

(3) 健康診断項目の提案

一次健診項目

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査
3. ピリジンによる眼の刺激症状、悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振、嗜眠傾向等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の調査
4. 眼の刺激症状、悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振、嗜眠傾向等の他覚症状又は自覚症状の有無の調査
5. 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

二次健診項目

6. 作業条件の調査
7. 肝機能検査
8. 腎機能検査
9. 神経学的検査

1: 経口による無毒性量等 (mg/kg/day) から吸入による無毒性量等 (mg/m³) へ変換する必要がある場合には、呼吸量 10m³/8 時間、体重 60kg、不確実係数 10 として換算する (厚生労働省 リスク評価の手法より)。5*7/5*60/10*1/10=4.2mg/m³。これを ppm 換算すると 1.3ppm。

ピリジン 提案書

物質名：ピリジン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2000) (NITE CHRIP)

名称：ピリジン

別名：アザベンゼン、Azine

化学式：C₅H₅N

分子量：79.1

CAS 番号：110-86-1

労働安全衛生法施行令第 18 条の 2 別表 9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) の第 467 号

2. 物理化学的情報 (ICSC 2000)

(1) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

発火点：482°C

比重 (水=1)：0.98

爆発限界 (空気中)：1.8~12.4 vol%

沸点：115 °C

溶解性 (水)：混和する

蒸気圧：2.0 kPa (20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 0.65

蒸気密度 (空気=1)：2.73

換算係数：

融点：-42°C

1ppm = 3.24 mg/m³ (25°C)

引火点 (C.C.)：20°C

1mg/m³ = 0.309 ppm (25°C)

嗅覚閾値：0.17 ppm (ACGIH 2004)

(2) 物理的・化学的危険性 (初期リスク評価書による)

ア 火災危険性 : 引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性 : この物質の蒸気は空気より重い。地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性はある。

エ 化学的危険性 : 燃焼すると分解し、有毒なフェーム (窒素酸化物、シアン化水素) を生じる。弱塩基である。強酸化剤、強酸と激しく反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2014) (経産省 2014)

製造・輸入数量：4,000 t (2012 年度)

用途：医薬品 (スルホンアミド剤、抗ヒスタミン剤)、無水金属塩の溶剤及び反応媒介剤、医薬品原料、界面活性剤、加硫促進剤、鎮静剤、アルコールの変性

4. 大気中、飲料水、食物からのピリジンの摂取について (化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.85 (製品評価技術基盤機構 2007) による)

ピリジンの環境経路のヒトへのばく露経路は、主として呼吸からの吸入ばく露と飲料水及び食物か

らの経口ばく露が考えられる。

成人体重を平均 50 kg と仮定して、体重あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量：2.4 (µg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.048 (µg/kg/日)

経口摂取量：(0.15+580) (µg/人/日) / 50 (kg/人) = 12 (µg/kg/日)

合計摂取量：0.048 (µg/kg/日) + 12 (µg/kg/日) = 12 (µg/kg/日)

5. 生体内運命（初期リスク評価書による）

¹⁴C でラベルしたピリジン 0.05mg/kg をボランティア 2 人に経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の約 67%が尿中に排泄されており、少なくとも 67%は体内に吸収されていたことが示されている。ラット及びモルモットに ¹⁴C でラベルしたピリジン 7mg/kg を経口投与した結果、24 時間で各々投与した放射活性の 58%及び 76%が尿中に排泄された。また、ラットに ¹⁴C でラベルしたピリジン 7、68、357mg/kg を経口投与したところ、尿中の放射活性は 24 時間で各々 58%、13%、20%であり、ピリジンの体内吸収は高投与量で飽和する傾向が示唆された。ラット、モルモット、アレチネズミ、マウス、ハムスター、ウサギに ¹⁴C でラベルしたピリジン 7mg/kg を腹腔内投与した結果、ウサギ、ネコで 77、75%、ラットで 48%の放射活性が尿中に排泄され、他の動物種はこれらの中間にあった（環境省 2004）。

ヒトではボランティアの尿中代謝物として投与量の 9%が N-メチルピリジニウムイオン、32%がピリジン-N-オキシドと同定された。実験動物の尿ではこれらの他に、2-ピリドン、3-ヒドロキシピリジン、4-ピリドン及び未変化体が同定されたが、その割合は種によって異なり、モルモット及びネコ以外では最大 37%が未知の代謝物であったことから、N-酸化やピリジン環の酸化、N-メチル化以外にも代謝経路が存在するものと考えられた。ピリジンの代謝には用量依存性があり、低用量では N-メチル化の代謝経路が優勢で、N-酸化の代謝経路は多くの動物で 10%未満であったが、40mg/kg 程度の比較的高用量では N-酸化の割合が増加し、ラットで約 10%、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレットで 20~40%であった。ラットの腹腔内投与では、投与量の増加（1~500mg/kg）に伴って N-メチルピリジニウムイオンは 10%から 0.8%へと低下し、N-メチル化による代謝割合が減少したが、この傾向は経口投与でも、モルモットでも同様であった（環境省 2004）。

ピリジンはチトクロム P-450 (CYP2E1、CYP4B) によって代謝を受け、ラット及びウサギの肝臓で種々の P-450 酵素を誘導することが分かっている。なお、代謝産物の N-メチルピリジニウムはピリジンよりもラット及びマウスに対して毒性が強く、複数の代謝物をラットの腹腔内投与した試験でも致死や肝臓への影響がみられ、これらの代謝産物が単独で、あるいは複合して影響を及ぼすものと考えられている（環境省 2004）。ピリジンの代謝経路を図 1 に示す（ATSDR 1992）。

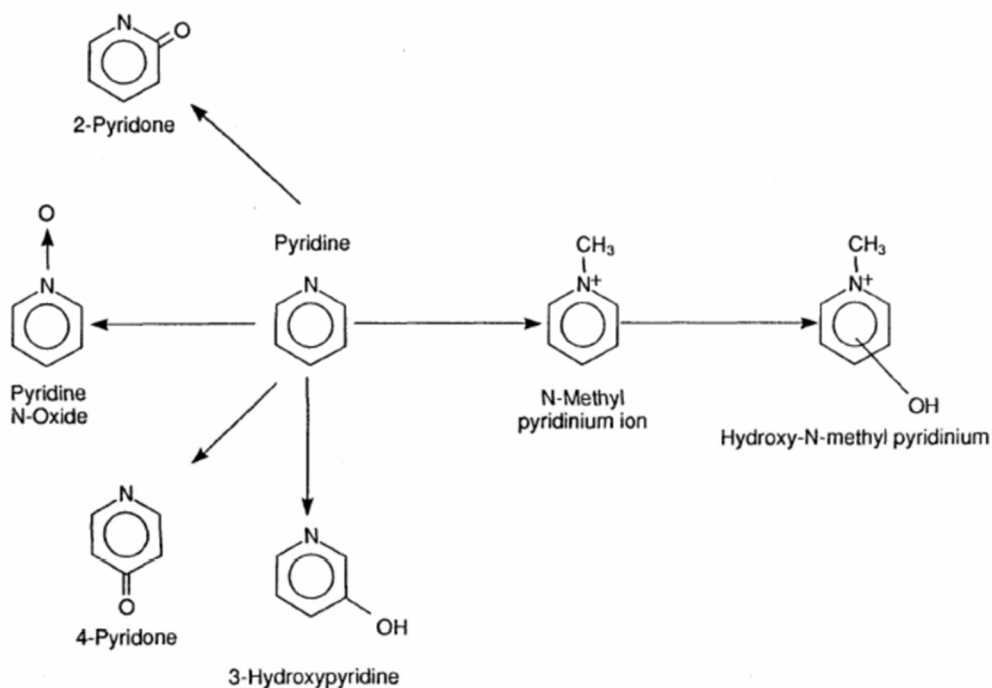


図1 Proposed Metabolic Pathway for Pyridine (ATSDR 1992)

6. 健康リスクの整理（初期リスク評価書による）

（1）実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するピリジンの急性毒性試験結果を以下にまとめる（NIOSH 2011）（NTP 2000）（ACGIH 2004）（HSDB2014）

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀ (ppm)	データなし	8,000-9,000(1時間) 4,900 ppm(4時間)	データなし
経口、 LD ₅₀ (mg/kg)	1,500	891-1,580	データなし
経皮、 LD ₅₀ (mg/kg)	データなし	データなし	1,121
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	1,200 950 mg/kg	866	データなし

健康影響

- ・ラットに 1,520～3,040 ppm（5～10mg/L）のピリジンを 40 分間吸入ばく露した試験で、尿中へのアンモニアの排泄増加を伴う腎臓のグルタミン量の減少がみられた（ATSDR 1992）。
- ・マウスにピリジンを経口、皮下及び静脈内投与した試験（投与量不明）で、傾眠及び呼吸困難がみられた（NIOSH, 2011）。

- ・雄 SD ラットに 1 mmol/kg (80mg/kg 相当) のピリジンを腹腔内投与した試験で、血清中のソルビトールデヒドロゲナーゼの増加がみられた (IARC 2000)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚に 500mg のピリジンを 24 時間適用した試験で、弱い刺激性がみられた (NIOSH 2011)。
- ・ウサギの眼に 0.1mL のピリジンを適用した試験で、刺激性がみられた (Bagley, 1999)。
- ・雄の F344 ラットに 5, 444 ppm (16.2, 1,439 mg/m³ 相当) のピリジンを 6 時間/日、4 日間吸入ばく露した試験で、5ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺におけるカルボキシエステラーゼ活性の増加がみられた (Nikula & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995)。
- ・ピリジンはウサギの皮膚に腐食性を示した。少量(10mg)では刺激性のみであった (ACGIH 2004)。

ウ 感作性

- ・モルモットの感作性試験でピリジンは陰性であった (ACGIH 2004)。
- ・マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA) でピリジンは陽性との報告がある (Basketter, 1999)。

エ 反復投与毒性

吸入ばく露

- ・雄の F344 ラットに 5, 444 ppm (16.2, 1,439 mg/m³ 相当) のピリジンを 6 時間/日、4 日間吸入ばく露し、嗅粘膜に対する影響を検討した試験で、5ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺におけるカルボキシエステラーゼ活性の増加がみられた (Nikula & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995)。

ばく露	支持細胞の空胞変性		神経細胞の減少		上皮菲薄化		上皮細胞間の管腔形成	
	発生頻度 ^a	平均重症度 ^b	発生頻度	平均重症度	発生頻度	平均重症度	発生頻度	平均重症度
濾過空気	0/10	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-
5 ppm	5/5	2	1/5	2.0	2/5	3.0	2/5	1.0
440 ppm	5/5	2.8	4/5	1.5	1/5	3.0	3/5	2.7
^a 病変のみられた動物数/検査動物数								
^b 重症度スコア合計/病変のみられた動物数								

ACGIHはこのデータと、ラット及びマウスの2年間飲水投与の結果を総合してTLV-TWAを導き出している。DFG MAKではこのデータからNOAELが決定できず、2年間の試験からもNOAELが決定できないとしてMAK値を設定していない。

- ・ラットに 10, 50 ppm (32.4, 162 mg/m³ 相当) のピリジンを 7 時間/日、5 日/週で 6 か月間吸入ばく露した結果、10 ppm では体重増加及び死亡率に影響はみられなかったが、肝臓の相対重量の増加がみられたと報告されている。さらなる試験の詳細は不明である。(Encyclopedia of Occupational Safety and Health Vol. II, 3 rd ed. 1983. International Labor Office, Geneva, Switzerland.

p. 1810-1811. (1983)). IRIS は LOAEL を 10ppm としている (IRIS1989, Last updated on 2012)。

経口投与

- F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) に 0、50、100、250、500、1,000ppm (0、5、10、25、55、90 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 13 週間投与した試験で、50ppm 以上の雌で貧血、100ppm 以上の雌雄で肝臓の相対重量の増加、500ppm 以上の雌雄で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞の肥大及び変性、血清 ALT、ソルビトールデヒドロゲナーゼ及び胆汁酸の増加がみられた (NTP, 2000)。
- F344 ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、100、200、400ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 103~104 週間投与した試験で、100 ppm 以上の雄で肝臓の色素沈着、雌で肝臓の胆管過形成、200ppm 以上の雌雄で体重増加抑制、雄で慢性腎症の増悪、200ppm 以上の雄ならびに 400ppm の雌で小葉中心性肝細胞の巨大細胞化や肝細胞の空胞化、400ppm の雌雄で小葉中心性肝細胞の変性、雄で肝臓の小葉周辺性の線維化などがみられた (NTP, 2000)。
- 雄 Wistar ラット (1 群 50 匹) に、0、8、17、36 mg/kg/日のピリジンを 2 年間飲水投与した結果、8mg/kg 以上の群で平均体重の有意な減少、17mg/kg 以上の群で生残率の有意な低下を認めた。また、肝臓の組織検査では、8mg/kg 以上の群で小葉中心性変性、17mg/kg 以上の群で門脈周囲の線維化、線維増多、色素沈着、36mg/kg 群で小葉中心性壊死の発生率に有意な増加を認めた。この他、8、17mg/kg 群の腺胃で石灰化、副甲状腺で過形成、8mg/kg の尿細管で過形成、線維性の骨形成異常の発生率に増加がみられ、対照群を含むすべての群で精巢の間質細胞に過形成がみられ、有意な変化ではなかったものの、17mg/kg 以上の群で発生率に増加を認めた (NTP 2000)。
- 雌雄の SD ラット (1 群雌雄各 10 匹) に 0、0.25、1、10、25、50mg/kg/日のピリジンを 90 日間経口投与した試験で、10mg/kg 以上の雄で体重増加抑制、雌で肝臓の絶対・相対重量の増加、25mg/kg 以上の雌で血清コレステロールの増加、50 mg/kg の雌雄で肝臓の胆管増生、胆管周囲の細胞浸潤、肝細胞の肥大、空胞化及び壊死がみられた (NITE 2007)。
- B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹) に 0、50、100、250、500、1,000ppm (雄: 0、10、20、50、85、160 mg/kg/日相当、雌: 0、10、20、60、100、190mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 13 週間投与した試験で、100ppm 以上の雄ならびに 250ppm 以上の雌で肝臓の絶対・相対重量の増加、1,000ppm の雌で体重増加抑制がみられた (NTP, 2000)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

調査した範囲内では、吸入ばく露に関する報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) に 0、250、500、1,000 ppm (0、25、55、90 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 13 週間投与した試験で、雌で性周期の僅かな延長が認められた (NTP, 2000)。
- B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹) に 0、250、500、1,000ppm (雄 : 0、50、85、160mg/kg/日、雌 : 0、60、100、190 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 13 週間投与した試験で、全て

の投与群で精子運動能の軽微な低下が認められた。雌の性周期に影響はなかった (NTP, 2000)。

カ 遺伝毒性

- *In vitro* 試験系においてピリジンは、ネズミチフス菌を用いる復帰及び前進突然変異試験で陽性の報告があるが、ほとんどの結果は S9 の添加及び無添加にかかわらず陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) を用いた姉妹染色分体交換試験で弱い陽性報告があるが、CHO 細胞あるいはチャイニーズハムスター肺細胞 (Don 細胞) を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) あるいはチャイニーズハムスター肺細胞 (V79 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験において、S9 の添加及び無添加にかかわらず陰性であった。V79 細胞を用いる DNA 単鎖切断においても陰性であった。*Saccharomyces cerevisiae* を用いる染色体異常 (異数性) 試験及び性染色体欠損と不分離では陽性であった (NITE 2007)。
- *in vivo* 試験系においては、雄マウスの骨髄細胞を用いた小核試験、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験で陰性であった。キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では陰性あるいは疑陽性～陽性、相互転座試験では陰性であった (NITE 2007)。

試験方法		使用細胞種・動物種・用量 ¹⁾	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、(±S9)、10,000 µg/プレート (NTP 2000)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA109、 (±S9) (NITE 2007)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537、(± S9) (NITE 2007)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TM1535、TM1537、 TM1538、TM1536、(±S9) (NITE 2007)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、(±S9)、10µL/プレート (HSDB 2014)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、 <i>S.cerevisiae</i> D4、(±S9)、 50µL/プレート (HSDB 2014)	—
	復帰及び前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537、TM677、(±S9) (NITE 2007)	—
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TM677、(-S9)、6mM/L (NITE 2007)	+
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (±S9) 5,000 µg/mL (NTP 2000)	—
		チャイニーズハムスター肺細胞 (V79 細胞)、 (-S9)、9 µL/mL (HSDB 2014)	—
DNA 単鎖切断	チャイニーズハムスター肺細胞 (V79細胞)、 10 µL/mL (HSDB 2014)	—	

試験方法		使用細胞種・動物種・用量 ¹⁾	結果	
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター肺細胞 (Don 細胞) 395 µg/mL (IARC 2000)	—	
		チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO細胞)、 (-S9) (NITE 2007)	(+)	
		CHO細胞、(±S9) 5,020 µg/mL (NTP 2000)	—	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞(Don細胞)(- S9)、395 µg/mL (IARC 2000)	—	
		CHO 細胞、(-S9) (NITE 2007)	—	
		CHO 細胞、(±S9)、5,000 µg/mL (NTP 2000)	—	
		CHO 細胞、(-S9) 4,000 µg/mL (NITE 2007)	—	
	(異数性、性染色体欠 損と不分離)	<i>S. cerevisiae</i> D61、(-S9)、9,000 µg/mL (IARC 2000)	+	
	<i>In vivo</i>	小核試験	B6C3F1雄マウス骨髄、500 mg/kg腹腔内投与 (NTP 2000)	—
			雄マウス、1,000 mg/kg経口投与 (NITE 2007)	—
染色体異常試験		B6C3F1雄マウス骨髄、600 mg/kg腹腔内投与 (NTP 2000)	—	
不定期DNA合成試験		B6C3F1雄マウス骨髄、700 mg/kg経口投与 (ACGIH 2004)	—	
伴性劣性致死試験		キイロシヨウジョウバエ 混餌 700 µg/mL 注射 7,000 µg/mL (NTP 2000)	? —	
		キイロシヨウジョウバエ 混餌 500 µg/mL 注射 4,300 µg/mL (NTP 2000)	— +	
		キイロシヨウジョウバエ 混餌 730 µg/mL 注射 500 µg/mL (IARC 2000)	— —	
相互転座試験		キイロシヨウジョウバエ 注射 4,300 µg/mL (NTP 2000)	—	

¹⁾ 最低陽性濃度あるいは最高陰性濃度

— : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性 ? : どちらとも言えない

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・調査した範囲内では、吸入ばく露に関する報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・F344 ラット (7 週齢、1 群雌雄各 50 匹) にピリジン (純度 99.8%) を 0、100、200、400ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当) で雄に 103 週間、雌に 104 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雄の 400ppm で腎腺腫 (尿細管腺腫) 又は腺がんの発生率が有意に増加した。なお、ある種の化学物質では雄ラットにおける腎尿細管腫瘍の発生に α -2 μ グロブリン (α -2 マイクログロブリン) 腎症が関与するとの報告がなされているが、本試験ではその関連性は否定されている。雌では 200ppm 以上で単核細胞性白血病の発生率増加がみられ、400ppm ばく露群では過去の飲水実験での発生率 (ヒストリカルコントロール; 30.9 \pm 10.0%、16-44%) を超えていたが有意ではなかった (NTP, 2000)。なお IARC は雌ラットの飲水試験における単核細胞性白血病は自然発生的に起こり得るとしており、単核細胞性白血病の自然発生の少ない雄の Wistar ラットでの実験ではその発生率に有意な増加は認められなかったとしている (IARC2017)。
- ・雄の Wistar ラット (7 週齢、1 群 50 匹) にピリジン (純度 99.8%) を 0、100、200、400ppm (0、8、17、36mg/kg/日相当) で 103 週間経口 (飲水) 投与した実験では、腎尿細管腫瘍の発生率の増加はみられなかった。400ppm では精巣間質細胞腺腫の発生率が有意に増加したが同じ条件でのヒストリカルコントロールデータはなく、また 100 及び 200ppm ばく露の群では有意な発生率の増加はみられなかったことより、曖昧なエビデンスと結論付けている (NTP, 2000) (IARC2017)。
- ・F344 ラット (4 週齢、1 群雌雄各 10~40 匹) にピリジン (市販品) 0、3、10、30、100 mg/kg/日を、生理食塩水を溶媒として 2 日/週、52 週間皮下投与後、6 か月間観察した実験では、腫瘍発生率の増加はみられなかった (IARC 2000)。
- ・B6C3F1 マウス (7 週齢、1 群雌雄各 50 匹) にピリジン (純度 99.8%) を雄に 0、250、500、1,000ppm (0、35、65、110mg/kg/日相当) で 104 週間、雌に 0、125、250、500 ppm (0、15、35、70 mg/kg/日相当) で 105 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雄の 250、1,000 ppm で肝細胞腺腫 (0: 29/50、250: 40/50 (p=0.003)、500: 34/49、1,000: 39/50 (p=0.011))、雌雄の 250ppm 以上で肝細胞がん (雄 0: 15/50、250: 35/50、500: 41/49、1,000: 40/50 (p < 0.001、全投与群) ; 雌 0: 13/49、125: 23/50 (p=0.014)、250: 33/50 (p<0.01)、500: 41/50 (p<0.001)) 及び肝芽腫の発生率 (雄 0: 2/50、250: 18/50、500: 22/49、1,000: 15/50 (p< 0.001、全投与群)、雌 0: 1/49、125: 2/50、250: 9/50 (p=0.007)、500: 16/50 (p<0.001)) が有意に増加した (NTP 2000)。

2年間飲水投与によるピリジンの発がん性実験におけるB6C3F1マウスの肝細胞腫瘍及び肝芽腫の発生率 (NTP 2000を一部改変)										
性別	雄					雌				
濃度 (ppm)	0	250	500	1,000	Trend test ^a	0	125	250	500	Trend test
肝細胞腺腫	29/50 (58%)	40/50 (80%)	34/49 (69%)	39/50 (78%)	P=0.031	37/49 (76%)	39/50 (78%)	43/50 (86%)	34/50 (68%)	P=0.372N ^b
		P=0.003 ^a	P=0.134	P=0.011			P=0.336	P=0.015	P=0.442N	
肝細胞がん	15/50 (30%)	35/50 (70%)	41/49 (84%)	40/50 (80%)	P<0.001	13/49 (27%)	23/50 (46%)	33/50 (66%)	41/50 (82%)	P<0.001
		P<0.001	P<0.001	P<0.001			P=0.014	P<0.001	P<0.001	
肝芽腫	2/50 (4%)	18/50 (36%)	22/49 (45%)	15/50 (30%)	P=0.005	1/49 (2%)	2/50 (4%)	9/50 (18%)	16/50 (32%)	P<0.001
		P<0.001	P<0.001	P<0.001			P=0.493	P=0.007	P<0.001	
^a Poly-3 test										
^b 対照群と比較し投与群で低いことを示す										

ク 神経毒性

- マウスにピリジンを経口、皮下及び静脈内投与した試験（投与量不明）で、傾眠及び呼吸困難がみられた（NIOSH, 2011）。
- 雄の F344 ラットに 5、444ppm（16.2、1,439 mg/m³相当）のピリジンを経口吸入ばく露した試験で、5ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺におけるカルボキシエステラーゼ活性の増加がみられた（Nikula & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995）。
- 雌雄の SD ラット（1 群雌雄各 10 匹）に 0、0.25、1、10、25、50mg/kg/日のピリジンを経口投与した試験で、脳には影響はみられなかったが、全ての投与群で情動不安（restlessness）が観察された（ATSDR 1992）。
- マウスにピリジンを経口投与した試験で、380mg/kg で、小脳と線条体のマロンジアルデヒド（脂質過酸化の指標）が有意に増加し、大脳皮質でも有意ではないが増加した。NOAEL は 38mg/kg であった（ATSDR 1992）。

ケ その他の試験

- シリアンハムスター胎児初代培養細胞を用いた形質転換試験においてピリジンは陰性であった（IARC 2000）。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ピリジンの数オンス（1 オンス= 28.35g）の摂取によって、重度の嘔吐、下痢、せん妄、高体温を生じた後に死亡し、剖検では誤嚥による肺水腫及び気管・気管支炎が認められた（HSDB 2014）。
- ピリジンを経口投与した 29 歳の男性で、悪心、めまい、腹痛がみられ、2

日（43時間）後に死亡した。剖検では喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道及び胃のうっ血が認められた（ATSDR, 1992）。なお、本症例は入院中に粘滑薬（demulcents）や、ミルク、ブランデーの投与、喉と胸部へのマスタードの塗布やアマニの湿布、ブランデーの浣腸を受けており、死亡とこれらの医療行為との関連性も疑われる（ATSDR, 1992）。

- ばく露濃度及び時間は明らかでないが、ピリジン蒸気にばく露された健常な成人で、一過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促迫がみられた（ATSDR, 1992）。
- こぼれたピリジンを15～20分間に亘って清掃除去した女性で、10時間後から3日後まで発話障害とび慢性皮膚障害がみられた（ACGIH 2004）。
- IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) として、1,000ppmが勧告されている（NIOSH 2011）。

イ 刺激性及び腐食性

- ピリジンは皮膚、眼、上部気道に対して刺激性を示し（HSDB 2014）、ヒトでのおおよその経口致死量は0.5～5.0 g/kgとされる（HSDB 2014）。
- ピリジンをコップ半量（約125 mL）誤飲し死亡した29歳の男性の剖検で、喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道及び胃のうっ血が認められた（ATSDR, 1992）。

ウ 感作性

- 24人の成人ボランティアにおいて、誘導に50%、惹起に10%のピリジン（純度不明）のワセリン溶液を用いたマキシミゼーション試験で、1例に弱い陽性がみられた。ボランティアが他の物質に以前あるいは同時にばく露されていたかどうかは不明である。著者はrarely sensitizerと記述している（Kligman 1966）（MAK 2009）。
- 化学ラボに実験補助員として半年間勤務した女性で、両手の指先や指の間に湿疹がみられた。種々の薬剤によるパッチテストは、カールフィッシャー試薬（ピリジン、ヨウ素、二酸化硫黄を含む）のみ陽性で、ヨウ素及び二酸化硫黄は陰性であったことから、アレルギー性接触皮膚炎にピリジンが関与する可能性が示されている（ACGIH 2004）。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

- ピリジンを1日あたり1.85～2.46 mLの用量で約1か月に亘って経口投与した5人のてんかん患者で、投薬期間中に食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛及び腹部膨満感、頭痛、昏迷、倦怠感、抑うつ状態がみられた。また、その中の2例では血清総蛋白の減少や窒素血症、アルブミン尿症などが認められ、肝臓ならびに腎臓の障害が示された（Pollock et al., 1943）。
- 職業ばく露においては、約125ppm（405 mg/m³）の濃度のピリジン蒸気を1日4時間、1～2週間に亘って吸入した労働者で悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振がみられた（IARC 2000）。
- ピリジンの蒸気濃度が6～12ppm（19.4～38.9mg/m³）の化学工場の7人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化管トラブルがみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退がみられた（ACGIH 2004）。

オ 生殖毒性

- 調査した範囲内では、生殖毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、遺伝毒性に関する報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・ピリジンから 4,4'-ビピリジルを製造している英国北西部の 3 工場の男性労働者 729 人を対象としたコホート研究が実施されている。対象となった労働者は研究が開始された 1983 年の時点で就労しており、製造に関わる労働者については 1961 年から工程に従事していた。1985 年末までの死亡が算定され（なお、対象集団の 3.4%は追跡できず）、期待値 96.3 に対して 75 例の死亡がみられ（標準化死亡比（SMR）, 0.8 [95%信頼限界, 0.6~1.0]）、がんを死因とする死亡は期待値 27.1 に対して 29 例で認められ（SMR, 1.1 [95%信頼限界, 0.7~1.5]）、また肺がんにおける SMR は 1.2（95%信頼限界, 0.7~12.1）で、共に有意ではなかった。ばく露開始から追跡調査開始までに 10 年の期間がある場合には、肺がんによる死亡率の増加がみられ（SMR, 1.7 [95%信頼限界, 0.9~3.1]）、15 年ではさらに増加した（SMR, 2.1）。追加解析として、職種、工場あるいはばく露化学物質毎のカテゴリーによるケースレファレンス研究（nested case-286referent study）が実施されたが、肺がんとピリジンばく露量との量的な関連は報告されていない（IARC, 2017）。

<発がんの定量的リスク評価>

- ・（IRIS 2012）（WHO/AQG-E 2000）（WHO/AQG-G 2005）（CalEPA 2011）に、ユニットリスクに関する情報なし（2015/01/28 検索）。

発がん性分類

IARC : 2B (2017)

分類根拠：発がん性に関するヒトでの明らかなデータはないものの、B6C3F1 マウス雌雄での肝細胞がん及び肝芽腫、F344 ラット雄での腎細胞腺腫あるいは腎細胞がん（合計）及び雌での単核球性白血病及び精巣間質細胞腺腫の発生率が有意に増加したことから **sufficient evidence** と判断し、機序からも発がん性が否定できないため **Group 2B** としている。

ACGIH : A3 (2004)

分類根拠：雌雄の B6C3F1 マウスで肝細胞がんと肝芽腫、雄の F344 ラットで腎腺腫又は腺がんの発生率増加が認められたことから、**A3**（確認された動物発がん性物質であるが、ヒトとの関連は不明である）に分類している。

産衛学会：第 2 群 B（暫定分類）

DFG : 3B (MAK 2009)

EU CLP : 情報なし (EU CLP)

NTP RoC12th : 情報なし (NTP 2011)

ク 神経毒性

- ・てんかん治療薬として臨床適用された経緯があり、中枢神経系の抑制作用を有することが報告されている (ATSDR, 1992)。
- ・他の薬剤とともにピリジンを 4 か月間投与された 1 名のてんかん患者で、昏迷、遅く不明瞭な会話及び遅い反射がみられた (ATSDR, 1992)。
- ・ばく露濃度及び時間は明らかでないが、ピリジン蒸気にばく露された健常な成人で、一過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促進がみられた (ATSDR 1992)
- ・こぼれたピリジンを 15~20 分間に亘って清掃除去した女性で、10 時間後から 3 日後まで会話障害と diffuse cortical affliction がみられた (ACGIH 2004)。
- ・職業ばく露においては、約 125ppm (405mg/m³) の濃度のピリジン蒸気を 1 日 4 時間、1~2 週間に亘って吸入した労働者で悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振がみられた (IARC 2000)。
- ・ピリジンの蒸気濃度が 6~12ppm (19.4~38.9mg/m³) の化学工場の 7 人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化管トラブルがみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退がみられた (ACGIH 2004)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH : TLV-TWA 1ppm (3.1mg/m³) (2004 年設定) (ACGIH 2014)

勧告根拠 : TLV-TWA 1ppm はピリジンのばく露による有害作用を最小限にするのに十分である。

ヒトの吸入ばく露データは利用できないため、TLV は動物データに基づく。ラットの短期間吸入ばく露試験で、試験の最低濃度の 5ppm で嗅上皮の障害がみられた。長期間の吸入ばく露試験は利用できないが、ラット及びマウスで反復経口投与の影響が検討された。NOEL は 8 未満~50mg/kg の範囲、すなわち 2 年間の飲水投与試験の最も低い NOEL は、F344 ラットで 7mg/kg、Wistar ラットで <8mg/kg、マウスで <15mg/kg であった。げっ歯類では、肝臓及び腎臓の変化が有害作用の最初の兆候であった。7mg/kg/日の経口用量は、仕事中の 70kg の男性が 10m³ の空気を呼吸するとして、49mg/m³ (15ppm) の吸入用量に相当する。この計算吸入用量は、用いた長期試験によって NOEL と LOEL を示す。これを 5 ppm でラットの鼻組織の病変が生じたデータと統合すると、TWA として 1ppm を守ればピリジンによる障害を最小化することが示唆される。ピリジンは極めて悪臭があるため、臭いの訴えがないようにすれば、ばく露は TLV 未満になる。経皮 LD₅₀ はかなり高い(1,000~2,000mg/kg) が、Skin の表記の基になるデータは十分ではない。ピリジンは、げっ歯類で長期の比較的高い用量で腫瘍を起こすことから、A3 (確認された動物発がん性物質であるがヒトとの関連は不明である) の表記が割り与えられた。ピリジンの感作性は、動物実験において陰性で、ピリジンを含む製剤によって感作性が示唆される 1 症例を除いてヒトのデータと一致するため、感作性の表記は勧告されない。TLV-STEL を勧告するのに十分なデータはない (ACGIH 2004)。

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし、H (2008) (MAK 2014)

根拠：ピリジンは *in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性を示さない。雌雄 B6C3F1 マウスを用いた最低用量 15mg/kg 体重/日の飲水投与による発がん性試験で、肝腫瘍が用量依存的に有意に増加した。雄ラットで、最高用量の 33mg/kg 体重/日で腎臓の尿細管腺腫が有意に増加し、ライディッヒ細胞腺腫が観察された。雌ラットでは、最高用量で単核性白血病の発生率が増加した。マウスにおける 15 mg/kg からの肝腫瘍の用量依存的な有意な増加は、以前に 100mg/kg 体重の高用量でのみ報告されていた異物代謝酵素の誘導に起因する。腎臓の尿細管腺腫が α -2 マイクログロブリン媒介メカニズムによるということは明らかではない。ライディッヒ細胞腺腫及び単核性白血病のメカニズムはわかっていない。したがって、ピリジンは発がん性カテゴリー3B に分類されている。哺乳動物細胞におけるピリジンの全ての *in vivo* 遺伝毒性試験は陰性であった。生殖細胞変異原性物質に分類できない。MAK 値の設定の基となるヒトのデータはない。5mL/m³ の吸入ばく露 4 日後のラットの鼻で退行性変化がみられた。刺激性の NOAEC は決定できなかった。全身作用の NOAEL は 2 年間の研究から導き出せなかった。最初の全身作用は、動物種、性別及び投与期間に依存し、5~8 mg/kg 体重/日から生じる。肝がんの最も敏感なエンドポイントと考えられている肝臓の酵素誘導においても NOAEL はない。生殖毒性のデータは利用できない。MAK 値がないので、妊娠リスクグループとの関連付けは行われぬ。経皮吸収の研究は利用できない。ウサギにおける経皮 LD₅₀ は、ラットにおける経口 LD₅₀ と同じくらい高く、マウスにおける経口 LD₅₀ よりわずかに低い。これは良好な皮膚浸透性を示している。モデル計算では、70kg の体重で、48 あるいは 85 mg/kg の非常に高い摂取を示す。この用量はラットの経口 LOAEL を十分超えている。したがって経皮ばく露は全身毒性につながる可能性があり、ピリジンは "H (脚注 1)" が付される。感作性の報告はほとんどなく、あっても不十分のため、ヒトでのピリジンの感作性を推測することはできない。ボランティア及びモルモットにおける陰性結果は、感作性がないことを示している。気道感作の影響は利用できない。したがって、“Sh” も “Sa” (脚注 2) も付されない (MAK 2009)。

NIOSH : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (NIOSH 2011)

UK : Long-term exposure limit 5 ppm (16 mg/m³)、

Short-term exposure limit 10 ppm (33 mg/m³) (UK/HSE 2011)

7. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

(1) 健康影響のまとめと健康診断の必要性について

ピリジンは特徴的な臭気のある蒸気圧の高い無色の液体で、嗅覚閾値は低い (0.17 ppm)。労働環境以外でのばく露要因は、喫煙及び飲食によるものと考えられる。ピリジンの代謝にはチトクロム P-450 が関与し、また用量依存性があり、低用量では N-メチル化の代謝経路が優勢で、比較的高用量では N-酸化の割合が増加し、それぞれ N-メチルピリジニウムイオン、ピリジン-N-オキシドへと代謝され、尿中に排泄される。

動物実験における LC₅₀、LD₅₀ はともに比較的高い。ヒトにおける急性毒性として、ピリジン蒸気ばく露による一過性の中樞神経抑制症状 (頭痛、めまい、嗜眠等) 及び皮膚粘膜刺激性があるが、

^{1/2} H: Danger of percutaneous absorption, Sh: Skin-sensitizing substances, Sa: Substances causing airway sensitization

ばく露量は不明である。動物実験でウサギの皮膚への 10mg の適用で刺激性を示したとの報告がある。感作性については、ヒトの研究での接触皮膚炎に係る報告はあるが、呼吸器感作性についての報告はなく、動物実験においても感作性を支持する知見に乏しい。

反復ばく露毒性として、125ppm の蒸気を 1 日 4 時間 1~2 週間吸入した労働者での中枢神経抑制症状（悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振）が見られ、より低濃度である 6~12ppm の蒸気濃度で同様の報告がある。動物実験ではラットへの 13 週の飲水試験で肝重量増加や小葉中心性の肝細胞変性が認められている（NOAEL 50ppm）。なお、生殖毒性において吸入ばく露に係る報告はなく、経口投与実験を含めても生殖毒性を支持する知見には乏しい。遺伝毒性については陰性の研究結果が多く、遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性について、ヒトの疫学研究でばく露群の SMR の増加が報告されているがピリジンばく露量との関連は不明であり、ヒトにおける標的臓器の特定には至っていない。動物実験においては、いずれも飲水試験によるものであるが、250ppm で肝細胞がん及び肝芽腫（マウス）、400ppm で尿細管腺腫又は尿細管がん（ラット）、200ppm で単核球性白血病（ラット）と、いずれも比較的高濃度のばく露による発生率の有意な増加が認められている。

なお、平成 29 年度のリスク評価事業におけるばく露実態調査の結果、8 時間 TWA の最大値は 0.94ppm（信頼率 90%の区間推定上側限界値は 2.9ppm）である。ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は最大測定値の高い方の値を最大値とする）に準拠すると最大ばく露量は 2.9ppm であり、二次評価値 1ppm を上回っていることから、作業員への過剰なばく露の可能性が想定される。

ピリジンを取り扱う作業によるばく露において予防すべき臓器障害は肝障害及び腎障害であり、早期に発現する自覚症状の有無又は検査異常所見を把握することにより、当該化学物質のばく露状況の把握及び健康リスクの低減を図ることができると考えられることから、作業環境管理、作業管理と併せて健康診断を通じて健康管理を実施する必要があると考えられる。

（2）健康診断項目の提案理由

ヒトへのピリジンばく露による健康影響は急性ばく露による中枢神経抑制症状及び皮膚粘膜刺激症状が主であり、嗅覚閾値が低いこと、及び中枢神経抑制症状が 6ppm~12ppm の蒸気濃度で発生した報告があることから、作業条件の調査によるばく露状況の把握と併せて、これらに関する自覚症状及び他覚所見を確認することによって、過剰なばく露の有無や健康影響のリスクをある程度は把握できるものとする。また、臓器障害については肝臓毒性が臨界影響と考えられ、ラットの 13 週間連日経口投与実験における NOAEL は飲水中ピリジン濃度として 50ppm（5mg/kg/day に相当）（肝重量増加や小葉中心性の肝細胞変性が認められない濃度）と考えられる。この経口用量を作業員の吸入ばく露に換算（労働日数補正 7/5、経口から吸入への換算 60 kg /10m³）すると 1.3 ppm であり³、ヒトの自覚症状の発生が報告されている数値（6ppm~12ppm）よりも低い値であることから、自覚症状の聴取のみでは臓器障害の早期発見には十分ではないと考えられることより、当該臓器障害のための臨床検査項目を設定することが望ましい。ただし、ヒトにおける臓器障害に係る知見に

³：経口による無毒性量等（mg/kg/day）から吸入による無毒性量等（mg/m³）へ変換する必要がある場合には、呼吸量 10m³/8 時間、体重 60kg、不確実係数 10 として換算する（厚生労働省 リスク評価の手法より）。 $5 \times 7/5 \times 60/10 \times 1/10 = 4.2 \text{mg/m}^3$ 。これを ppm 換算すると 1.3ppm。

乏しいことに鑑み、作業条件の簡易な調査及び作業条件の調査に基づき過剰なばく露があると判断された際の二次健康診断において、肝機能検査、腎機能検査を実施することが望ましい。

なお、動物実験により肝細胞がん、腎細胞がん、単球性白血病の発生が認められているが、いずれも比較的高濃度ばく露によるものであり、また、ヒトに関する発がんの知見では、現時点において標的臓器の推定が困難であることから、発がんに関する検査項目の設定は見送り、今後の知見の集積を待って判断をすることとした。

なお、尿中代謝物として N-メチルピリジニウムイオン、32%がピリジン-N-オキシドが同定されているが、これらの生物学的モニタリングとしての有用性についての知見に乏しいことから、ばく露指標としての尿中代謝物検査の検査項目の設定は見送り、今後の知見の集積を待って判断することとした。

(3) 健康診断項目の提案

一次健診項目

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査
3. ピリジンによる眼の刺激症状、悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振、嗜眠傾向等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の調査
4. 眼の刺激症状、悪心、めまい、頭痛、不眠、食欲不振、嗜眠傾向等の他覚症状又は自覚症状の有無の調査
5. 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

二次健診項目

6. 作業条件の調査
7. 肝機能検査
8. 腎機能検査
9. 神経学的検査

Ⅲ. 新たなリスク評価に基づき再検討が必要とされた 物質における健康診断項目の検討

スチレン

Ⅲ. 新たなリスク評価に基づき再検討が必要とされた物質における健康診断項目の検討 スチレン

1. 経緯

スチレンは平成 19 年度の特健康診断に係る検討の時点において、色覚異常等の神経障害の知見から、それに基づく健康診断項目の改訂に係る議論がされており、特別有機溶剤として特定化学物質となったのちも、本検討会において検査項目に係る検討が進められていた。

今般、IARC によりスチレンの発がん性分類が 2B から 2A に変更され、その要因として造血器系悪性腫瘍との関連が認められるとされたことより、改めて特健康診断項目の是非について検討を行うこととした。

2. 実施結果

(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集

対象物質の健康診断項目案の検討に必要な文献を別途収集した。(詳細については、別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」の「引用文献」を参照)

(2) 健康診断項目案の検討

収集した文献から別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」をまず作成し、その内容を基に健康診断の必要性の有無について検討を行った。これにより、健康診断の必要性を認めたため、健康診断項目案を次項へととりまとめた。

3. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

(1) 過去の検討会の経緯

平成 14～16 年度において実施された「特健康診断に係る調査研究事業」をにおいてレビューされた個別物質の検討結果を基に、平成 19 年度の「特健康診断の健診項目に関する調査研究委員会報告書」において「スチレンの低濃度長期ばく露によって、色覚異常が起こることが知られているので、眼科的検査(色覚検査を含む)を医師判断項目として追加することについて、他の健診項目の内容等も含め、早期の検討が必要である。」とされ、「眼科的検査を医師判断項目として追加することを早期に検討すべきである」と提言されている。

その後、平成 27 年度の同検討会においても継続して検討が行われたが詳細は省略する。

(2) 新たな健康影響のまとめ

i) 造血器がんについて

平成 16 年度の「特健康診断に係る調査研究」事業におけるレビューにて、スチレンによる発がんについては、合成ゴム工場のスチレン-ブタジエンばく露作業者の疫学研究等の結果から、造血器がんとスチレンばく露との関連に係る知見が紹介されていたが、この時点ではヒトでの発がんについての十分な知見がないとされた。

今般、1968 年から 2011 年までのデンマークにおける 456 の中小強化プラスチック企業の 73,036 人における累積スチレンばく露に係る疫学研究にて、累積スチレンばく露推定値が大きい場合は、

急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、及び T 細胞リンパ腫の罹患率比（年齢、性別、歴年で調整）が高いことが示唆された。さらに、ばく露されてからの時間を考慮すると、スチレンへの高ばく露による急性骨髄性白血病のリスクは、約 15 年の潜伏期間を経て上昇することを示唆している、と結論付けている（Christensen et al. 2018）。その他の研究として、造血器がんの増加を認めるものの有意な発生率ではないなどの知見がある。IARC では発がん性分類をグループ 2A としている（2018）。

ii) 神経毒性（聴覚異常及び色覚異常）

スチレンの末梢神経毒性については、平成 16 年度の「特殊健康診断に係る調査研究」事業におけるレビューにて、「20ppm 以下の比較的低濃度でも視覚系の障害が発生する可能性はある」との知見から色覚異常に係る検査の実施を提案したほか、「末梢神経伝導速度は 50 ppm 程度の比較的低濃度のスチレンばく露で運動神経及び感覚神経の伝導速度に影響が認められる」「スチレンばく露による聴力への影響に関しては、10-40 ppm の範囲では未だ一致した結果が得られていない」との知見が紹介されている。

このうち聴覚異常について今般、スチレンばく露と純音聴力検査等における聴力閾値の上昇に係る知見が複数認められており、高濃度（平均ばく露濃度 30ppm 以上）で 10 年以上の慢性ばく露群において、低濃度短期ばく群（N=34）に比して高周波数領域（3-6 kHz）の聴力閾値上昇が有意に認められることや（Triebeg et al,2009）、騒音や他の有機溶剤との混合ばく露によるオッズ比の増加など、スチレンばく露による聴神経の影響が指摘されており、ACGIH は聴覚異常を含む神経毒性等を標的臓器として新たに TLV を 20ppm から 10ppm とすることを提案している

（2019）。なお、この聴覚異常に係る知見については調査時点でスチレンばく露作業に従事している研究が大半であり、一部に長期ばく露されているコホートを含む研究もあるが、影響の可逆性については判断ができない。なおその中で、比較的高濃度ばく露からの離脱で聴覚改善を示す知見が含まれている。また、色覚異常についても同様であり、ばく露からの離脱後の影響の可逆性については相対する知見が報告されている。

(3) 健康診断の必要性について

スチレンはこれまでに有機溶剤中毒予防規則に基づく特殊健康診断を実施されており、平成 29 年度の健康診断実施事業所数は 3,980 事業場、受診者数は 39,993 人である。平成 28 年の特別有機溶剤（特化則）移管の際には健康診断項目は据え置きとされたが、本検討委員会における検討としては、肝細胞毒性に係る肝機能検査の実施を提案してきたところである。今般新たに、慢性ばく露に伴う造血器がん（骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫）の過剰発生に係る疫学的知見が国際的に認知され、また聴覚異常についても慢性ばく露による影響を認める知見が充足された。肝障害はヒトに対しする 50ppm 以下のばく露から認められており、また聴覚障害については 20-40ppm での比較的低濃度のばく露による影響とされている。また、造血器がんは年間平均ばく露濃度 46mg/m³（約 10ppm）に 15-29 年ばく露された群での急性骨髄性白血病の相対危険度が 2.4 であることなど、低濃度長期ばく露での影響が明らかにされてきた。

以上のことより、スチレンを取り扱う作業によるばく露において予防すべき臓器障害は、従来の有機溶剤として共通性の高い健康影響に加え、肝障害、造血器がん及び聴覚障害・色覚異常等の神経障

害が挙げられ、早期に発現する臨床検査異常所見を把握することにより、当該化学物質のばく露状況の把握及び健康リスクの低減を図ることができると考えられることから、作業環境管理、作業管理と併せて健康診断を通じて健康管理を実施する必要性があると結論される。

(4) 健康診断項目案

i) 標的健康影響に係る検査項目

a) 肝障害

肝障害については、これまでの本委員会での検討を踏まえ、50ppm以下のばく露において血清中の肝細胞由来酵素の上昇に係る知見があること等から、新たに一次健康診断においてAST/ALT/GGTに係る検査を実施することが望ましい。

b) 造血器がん

造血器がんに係る検査項目は、平成27年度の本委員会において、トリクロロエチレンにおける健診項目を提案する際に検討を行った。その際、「造血器腫瘍診療ガイドライン(2013年)」では、造血器腫瘍のスクリーニングに係るアルゴリズムや検査の妥当性に関する記載はなく、診断に必要な検査として「末梢血血球算定、生化学検査、血清学的検査、ウイルス検査、尿検査、画像・その他の検査(骨髄穿刺・生検等)」についてそれぞれ例示されていた。委員会での検討の結果、「スクリーニングとしてのエビデンスレベルに関する記載はないが、スクリーニング検査の容易性及び有効性を検討し、他覚所見として「頸部等のリンパ腺の肥大等」を必ず実施する検査として実施し、「作業条件の調査」において高濃度ばく露が認められた際には、医師が必要と認める検査として末梢血血球算定(白血球数、血液像)、CT等の特殊なエックス線撮影による検査又はMRI検査等の画像検査を実施することが望ましい。」とされた。なお、造血器腫瘍診療ガイドラインは2018年度に改定がされているが、診断やスクリーニングに係る記載に新たな追加は認めなかった。

今般の知見の整理から、造血器がんとして骨髄性腫瘍及びリンパ性腫瘍の双方での発症が見られることより、他覚所見としての頸部等のリンパ腺の肥大等、及び臨床検査としての末梢血血球算定(白血球数、血液像)、CT等の特殊なエックス線撮影による検査又はMRI検査等の画像検査を健診項目として採用することが望ましいと判断した。

c) 神経毒性について

スチレンによる色覚異常については、比較的低濃度でも視覚系の障害が発生する可能性があるとの研究結果等を踏まえ、過剰なばく露の可能性が把握された場合に色覚異常に係る眼科学的検査を実施することが妥当と判断した。

スチレンによる聴覚障害に関する知見としては、純音聴力検査結果に基づき、ある条件による診断基準を設定してのノンパラメトリックなものが大半であるが、その多くが3kHz以上の高周波数領域での聴力低下を観察している。したがって、高周波数領域での聴覚異常の有無を把握する検査の実施が望ましい。スクリーニング検査の方法として、近年の研究では他覚的聴力検査として耳音響放射(otoacoustic emission)があり、これを指標とした調査研究も多く実施されているが、耳音響放射に係る検査は労働衛生機関等の検査機関での普及率は

低いと考えられ、またその保険点数が 100 点（選別聴力検査は 40 点）と選別聴力検査に比して高額であること等より、一般健康診断等で実施されている選別聴力検査で足りると思われる。なお、騒音性難聴や老人性難聴等の交絡要因を考慮する必要がある。

ii) 各種検査項目の位置付けについて

神経毒性については、聴力異常及び色覚異常ともに、当該異常に対する検査をすることで低濃度のスチレンばく露の影響を早期に把握する意義はある。しかし、スチレンの単独ばく露から離脱後の当該影響の可逆性の是非については一定のコンセンサスが得られていない状況であることから、早期ばく露指標として積極的に一次健康診断として実施するのは時期尚早と考えられる。

また、スチレンは尿中代謝物であるマンデル酸の測定が必須検査項目となっていることから、上記健康診断の項目とその位置付けの検討に際して、尿中マンデル酸によるばく露の把握と健康影響の発現との関連を考慮する必要がある。

スチレンの環境濃度と尿中マンデル酸との相関については、FRP 事業場におけるばく露調査の結果⁴より、尿中マンデル酸濃度 (mg/gCr) = $-71.19 + 17.84 \times$ 個人ばく露濃度 (ppm) (ただし、簡易マスク装着者による) がある。この結果に基づけば、20ppm に対応する尿中マンデル酸濃度は 285 mg/gCr であり、現在の代謝物区分 1 のカットオフ値である 300 mg/gCr に近似することから、20ppm 以上のばく露については、尿中代謝物検査が適切に実施されていれば、その健康リスクを尿中マンデル酸の測定により早期に把握することが可能と考えられる。今般の新たな知見のうち、聴覚毒性についてはその健康影響が平均 30ppm (20-40ppm) 以上とされており、また肝毒性は 50ppm 以下のばく露による血中の肝細胞由来酵素の逸脱が認められていることから、尿中代謝物の測定でばく露を把握することによる健康影響予防効果が期待できる。ただし、尿検体検査の精度管理には事業場や作業員要因が関係することより、尿試料の採取が作業実施後に行われないうなど、必ずしも適切な検査がされるとは限らず、偽陰性によりばく露が過小評価される可能性に留意する必要がある。

一方で、造血器がんの過剰発生が認められたとの報告で長期ばく露を受けた作業員集団の平均ばく露濃度 46mg/m³ は気中濃度 10ppm に相当する。河合ら⁵は尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を基にした職場環境濃度の評価下限値として、非ばく露作業員の値を考慮してそれぞれ 12.6 ppm 及び 9.8ppm としており、気中濃度 10ppm のばく露はそれと同等又は下回ることから、造血器がんのばく露リスクの把握において、尿中マンデル酸及び尿中フェニルグリオキシル酸測定を用いることは必ずしも有用とは言えない点にも留意が必要である。

以上のことを踏まえると、色覚異常・聴覚毒性に係る検査については、作業条件の簡易な調査等の一次健康診断結果に基づき、医師が判断した場合に実施する二次健康診断とすることが望ましい。また、肝障害については 50ppm 以下での健康影響が認められているが、無毒性量が不明であることや、尿中代謝物検査における偽陰性の場合の臓器障害としての影響の大きさに鑑み、一次健康診断として実施することが望ましい。また、造血器腫瘍の検査については、動物実験による病理学的根拠が不明であるものの、人における低濃度での長期ばく露の知見があること、また

⁴ 「FRP 事業場におけるスチレンの環境濃度と個人ばく露に関する研究 (平成 13 年度 岡山県産業保健推進センター 研究代表者 内田玄柱)」

⁵ Kawai et al., Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* (1992) 64:223-234.

尿中代謝物検査では低濃度ばく露の把握が容易ではないことに鑑み、一次健康診断において他覚所見及び「末梢血血球算定（白血球数、血液像）」を実施し、その他の CT 等の画像検査等については二次健康診断として実施することが望ましい。

iii) 生物学的モニタリング検査の測定項目について

生物学的モニタリング検査として実施されている尿中マンデル酸について、ACGIH では 1997 年の TLV の改定 (TLV-TWA50→20ppm) に際して、2003 年に尿中マンデル酸とさらにその代謝物である尿中フェニルグリオキシル酸とを合わせたものを推奨し、TLV - TWA20ppm に該当する濃度として尿中マンデル酸+尿中フェニルグリオキシル酸合わせて BEI=400 mg/gCr を、また 2015 年には尿中スチレン (BEI=40 µg/L) 提案している。また、日本産業衛生学会では 2007 年度に尿中マンデル酸+尿中フェニルグリオキシル酸の濃度として OEL - B=430 mg/gCr、血中スチレン濃度として OEL - B = 0.2 mg/L を提案している。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、近年の疫学研究においては尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の双方をばく露指標として健康影響との関連を評価する知見が増えている。また、尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸は HPLC 法で同時分析が可能であり分析コストが大きく増加しない。以上のことから、生物学的モニタリングに係る実施要件（本報告書Ⅱ-2-(3)-イ-ウ)のうち①～⑤の条件をすべて満たすことから、尿中代謝物検査による生物学的ばく露モニタリングとして、従来の尿中マンデル酸に尿中フェニルグリオキシル酸を一次健康診断項目として追加をすることが望ましいと判断する。なお、日本産業衛生学会が提案している血中スチレン濃度について、生物学的モニタリングに係る実施要件のうち②について、スピッツからの揮発を防止する等の手間に係る恐れがあり、また運搬時の揮発等の可能性もあること、尿中マンデル酸及び尿中フェニルグリオキシル酸の評価によりこれまで以上に精度の高いばく露評価が期待できること等の理由により、今回はその採用は見送ることとした。

一次健康診断

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査
3. 中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状自覚症状及び他覚所見の既往歴の有無の検査
4. 中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自覚症状及び頸部等のリンパ腺の肥大等の他覚所見の有無の検査
5. 白血球数及び白血球分画の検査
6. AST、ALT、 γ -GT (GGT) の検査
7. 尿中マンデル酸及び尿中フェニルグリオキシル酸の量の検査

二次健康診断

1. 作業条件の調査
2. 肝機能検査
3. 血液像その他の血液に関する精密検査
4. 耳鼻科学的検査（聴力低下の検査）
5. 眼科的検査（色覚等の検査）
6. 特殊なエックス線撮影又は MRI 等の画像検査
7. 神経学的検査

スチレン 提案書

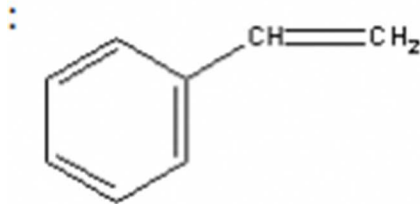
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006) (NITE CHRIP)

名称：スチレン

別名：スチロール、フェニルエチレン、ビニルベンゼン、エテニルベンゼン、Styrene、Vinylbenzene、Phenylethylene、Ethenylbenzene

化学式：C₈H₈ / C₆H₅CHCH₂

構造式：



分子量：104.2

CAS 番号：100-42-5

適用法規：労働安全衛生法施行令別表第 9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第 323 号

労働安全衛生法施行令別表第 3 第 2 号 (特定化学物質第 2 類) 22 の 2
特定化学物質障害予防規則で定められた特別有機溶剤
女性労働基準規則の対象物質
労働安全衛生法に基づくがん原性に係る指针对象物質

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

外観：無色～黄色の油状液体

引火点 (C.C.) : 31℃

比重：0.91

発火点：490℃

沸点：145℃

溶解性 (水) : 0.03 g/100 ml (20℃)

蒸気圧：0.67 kPa (20℃)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 3.0

蒸気密度 (空気=1) : 3.6

換算係数 : 1 ppm=4.26 mg/m³ (25℃)

融点：-30.6℃

1 mg/m³=0.23 ppm (25℃)

嗅覚閾値：0.04～0.32 ppm

3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：1,947,843 トン (2016 年、推定)

輸入量：輸入量：2,087 トン (2016 年)

製造・輸入数量：1,822,104 トン (平成 28 年度)

用途：ポリスチレン樹脂、合成ゴム、不飽和ポリエステル樹脂、AS 樹脂、ABS 樹脂、イオン交換樹脂、合成樹脂塗料

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

4. 大気中、飲料水、食物からのスチレンの摂取について（化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.52（製品評価技術基盤機構 2007）等による）

スチレンの一般環境からの吸収は 18.2-55.2 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ (0.3-0.8 $\mu\text{g}/\text{kg bw}$) 程度であり、その多くは大気等からの吸入ばく露及び食餌等による経消化管ばく露である。スチレンモノマーが残留しているポリスチレン樹脂や ABS 樹脂などを使用している建材や消費者製品から室内空気中にスチレンが放出されることによる吸入ばく露、ポリスチレン製食品容器から食品へのスチレンモノマーが移行することによる経口ばく露が考えられる。また喫煙も主な吸入ばく露の原因であり、20本の喫煙（主流煙）で非喫煙者の1日摂取量を越えるとの報告もある。

5. 生体内運命

(1) 吸収

- ・スチレンは、ヒト及び動物において、吸入、経口及び経皮ばく露より吸収される (IARC 2002)。
- ・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) 負荷した際に吸入ばく露した実験で、吸気中のスチレンの約 63% (59-70%) が体内に吸収された (ATSDR 2010)。
- ・Berode ら (1985) は、9 人の男性ボランティアの一方の手に液体スチレンを 10 分から 30 分間浸漬させ、0.5~1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ という吸収率を算出した。このようにスチレン蒸気の経皮吸収については、体表面での濃縮が起こらない限り、吸入ばく露単独ほど有意に生物学的レベルが増加しないと思われる。ACGIH TLV もドイツ MAK もスチレンの皮膚マークに対する表記はない (産衛 2007)。
- ・Riihimaki and Pfaffli (1978) は、ヒトでは、スチレン蒸気 (300 及び 600ppm) への皮膚ばく露により、気道から吸収されると推定される量の約 0.1~2%に相当する経皮吸収をもたらしたことを実証した (ATSDR 2010)。
- ・初期の報告では、スチレンの経皮吸収が重要なばく露経路であったが、手袋やその他の保護衣服を着用した場合と着用しなかった労働者のばく露に関する生物学的指標の測定結果から、ガラス繊維強化ポリエステル製品の製造においては、皮膚を通じた吸収は全体的なばく露に対して無視できるほどの寄与しかしていないことが示された (IARC 2002)。

(2) 分布

- ・ラットにスチレン 50~2,000 ppm を吸入ばく露した実験で、スチレンは心臓、肝臓、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 (ATSDR2010)。

(3) 代謝

- ・スチレン代謝の主要経路はチトクロム P450 による側鎖の酸化で、スチレン 7,8-オキシドが生成される。スチレンオキシドはエポキシドヒドラー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マンデル酸に変換された後、フェニルグリオキシル酸へ代謝されるか、又は安息香酸を経て馬尿酸へと代謝される。スチレンオキシドはこのほか、グ

ルタチオンと抱合しヒドロキシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝される。スチレン代謝のマイナーな経路には、スチレンオキシドからフェニルアセトアルデヒドへの代謝や、スチレンがチトクロム P450 によりフェネチルアルコール、次いでフェニル酢酸への代謝がある。このほかのマイナーな経路には、スチレンの環の酸化でスチレン 3,4-オキシドになり、次いでビニルフェノールに代謝される経路もある（図 1）（ATSDR, 2010）。

- ・ヒトにおける主な尿中代謝物はスチレングリコール由来（マンデル酸、フェニルグリオキシル酸、馬尿酸）が 95%以上に対し、マウスは 49-59%、ラットは 68-72%であった。ラット及びマウスでは代謝物の 20-35%がグルタチオン抱合体（メルカプツール酸）であった。他の代謝産物はフェニル酢酸（マウス 12-22%、ラット 3-5%）及び環酸化（マウス 4-8%、ラット<1%）由来であった（ATSDR 2010）。
- ・ヒト肝臓において、CYP2B6 が最も活性が高く、CYP1A2 及び CYP2E1 は CYP2B6 の約半分だった。低いスチレン濃度では CYP2E1 が、高い濃度では CYP2B6 が主なアイソフォームであった。マウス及びラットの肝臓において、各々CYP1A1 及び CYP2B1 が最も活性を示した。ヒトの肺ミクロゾームにおいて、CYP2F1 が最も活性を示した。マウス及びラットの肺ミクロゾームにおいて、CYP2E1 及び CYP2F2 が主なアイソフォームだった（ATSDR 2010）。

（４）排泄

- ・ラットに 20mg/kg の ¹⁴C スチレンを経口投与した実験で、投与 24 時間以内に 90%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（ATSDR 2010）。

6. 健康リスクの整理（有害性評価書による）

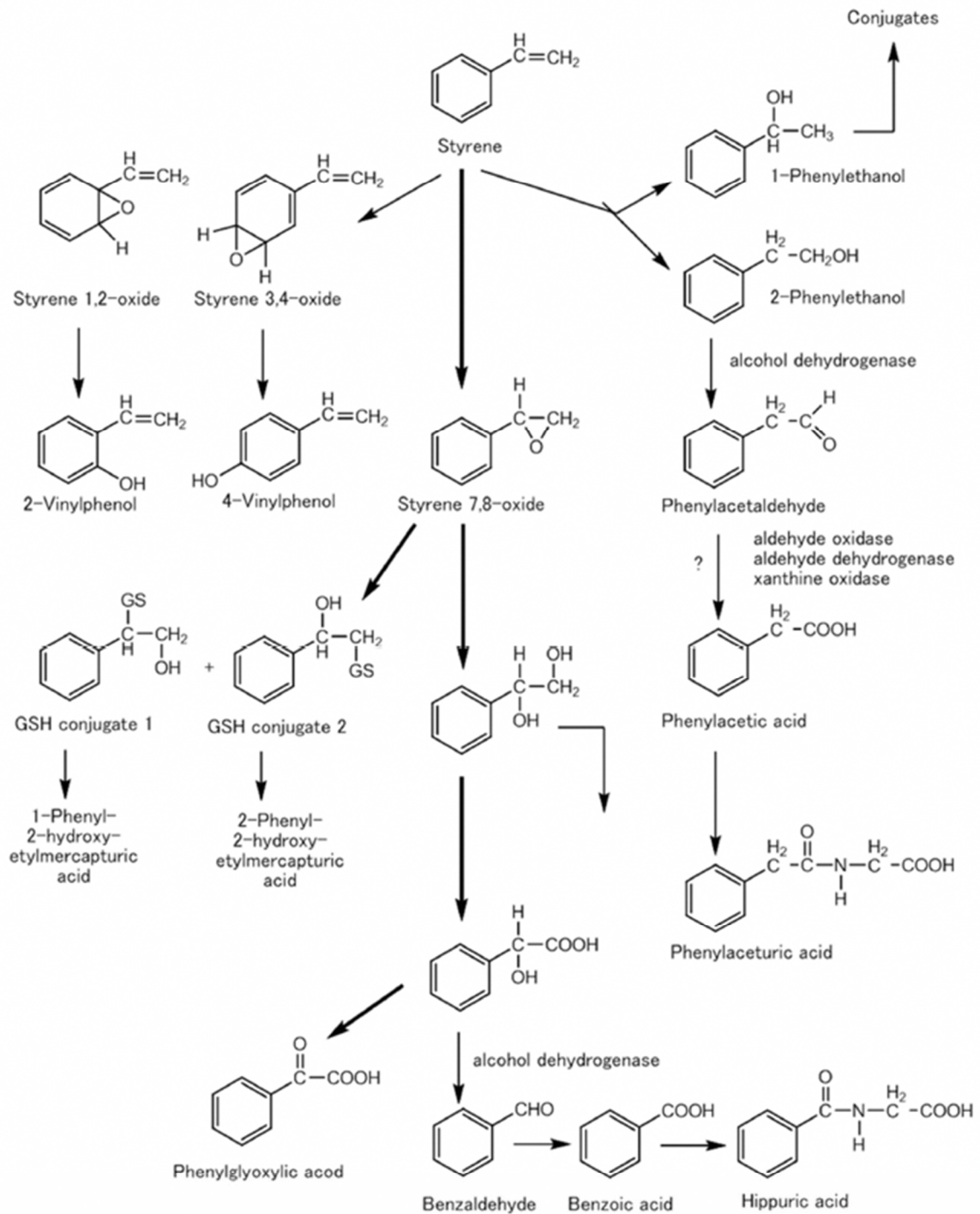
（１）実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するスチレンの急性毒性試験結果を以下にまとめる（RTECS 2017）。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	21,000 mg/m ³ (2時間) 9,500 mg/m ³ (4時間) 4,940 ppm (2時間)	11,800 mg/m ³ (4 時間) 2,770 ppm (4時間)	データなし
経口、LD ₅₀	316 mg/kg体重	5,000 mg/kg体重 2,650 mg/kg体重	データなし
経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	データなし
腹腔内、LD ₅₀	660 mg/kg体重	898 mg/kg体重	データなし
静脈内、LD ₅₀	90 mg/kg体重	データなし	データなし



GSH = glutathione

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

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

健康影響

吸入ばく露

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

経口投与

- ・ ラット (系統・匹数不明) にスチレン 1,600 mg/kg を単回経口投与すると、全例生存、8,000 mg/kg を単回経口投与すると、全例死亡が認められた。死亡は主に食道及び胃における刺激によるものであった (ATSDR 2010)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ スチレン投与総量 20,000 mg/kg を 4 週間以上ウサギ (系統・匹数不明) の剃毛した腹部に適用すると皮膚の変性を伴う著しい刺激が認められた (ATSDR 2010)。
- ・ ウサギ (系統・匹数不明) を用いた試験でスチレン原液の適用により、中等度の結膜刺激性及び一過性の角膜障害が観察された。この効果は 2 滴 (約 0.1 mL) を 1 回点眼してから 3 分以内に現れ、観察期間の 7 日間続いた (ATSDR 2010)。
- ・ ラット、モルモット、ウサギ及びアカゲザル (系統・匹数不明) にスチレン 0、650、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、650ppm (2,730 mg/m³) 群では何れの動物種でも刺激性はみられなかった (IPCS 1983)。
- ・ ラット (60 匹)、モルモット (94 匹)、ウサギ (12 匹) 及びサル (4 匹) (系統不明) にスチレン 0、1,300 ppm (0、5,460 mg/m³) を 7-8 時間/日、5 日/週、6 か月以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。1,300ppm 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 (IPCS 1983)。

ウ 感作性

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

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)

吸入ばく露

- ・ 雄 Wistar ラット (40 匹/群) にスチレン 0、100、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、11 週間吸入ばく露した試験において、300 ppm 群でばく露開始 2 週間後に肝臓に変性がみられた。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チトクロム P450 量が 2 倍に増加した。この遊離グルタチオンの減少はばく露期間中継続してみられた。ばく露 11 週間にわたって肝臓にはエポキシヒドロラーゼ、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)。
- ・ SD ラット (雌雄各 10 匹/群) にスチレン 0、200、500、1,000 及び 1,500 ppm を 6 時間/日、5

日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、投与による生存率、臓器重量、血液学的及び臨床化学的变化はみられなかった。200 ppm 群ではばく露されると目を閉じ、500 ppm 以上の群では流涎及び足と頬を擦る動作などのスチレンの刺激をあらわす行動を示した。雄 1,500 ppm 群は 13 週時点で 10%の体重増加抑制及び 7%の摂餌量の減少が、雌雄 1,000 及び 1,500 群で飲水量の増加が見られた。尿 pH は用量依存的に低下し、スチレン代謝産物の尿中排泄による変化と考えられた。病理組織学的病変は 500-1,500 ppm にばく露されたラットの鼻腔粘膜嗅上皮に限られ、初期ロゼット形成を伴う局所的な配列の乱れ、基底細胞の限局性過形成、単細胞壊死及び著しい細胞消失が認められた。別に設けた途中解剖群（上記と同様のばく露量、2、5、13 週目解剖、雄 5 匹/時点/群）において、2、5、13 週間のばく露による肝細胞及び肺胞・気管支細胞の増殖促進は認められなかった。ラットにおける NOAEL は鼻腔への影響を指標として 200 ppm、そのほかの臓器を指標として 500 ppm と判断されている (Cruzan et al. 1997)。

- 250 ppm (6 時間/日、5 日/週、2 週間) のスチレンにばく露された雌の CD-1 及び B6C3F1 マウスの死亡率は増加したが、500 ppm では死亡例は認められなかった。雄では 250 ppm で死亡例が殆どなく、500 ppm で死亡例が増えた。一方、13 週間、1500 ppm (6 時間/日、5 日/週) 濃度でばく露した SD ラットでは死亡例は認められなかった (ATSDR 2010)。
- B6C3F1 マウス (雌雄各 6 匹/群) 及び Swiss マウス (雌雄各 6 匹/群) にスチレン 0、150、200 ppm を 6 時間/日、5 日/週、最長 2 週間吸入ばく露し、経時的に解剖した試験で、B6C3F1 マウスでは 150 ppm の雌全ばく露群及び 200 ppm の雌全ばく露群、雄 3 日間ばく露群 1 例のみで、小葉中心性肝細胞の変性及び凝固性壊死がみられ、200 ppm の雌 3 日間ばく露群のみで血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性の上昇が、200 ppm の雌雄全例で肝のグルタチオン (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)。
- 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 200ppm 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、血液学的及び臨床生化学的变化はみられなかった。また、別に設けた 1 週目解剖群 (雌雄各 5 匹/群) において、肝毒性は雄より雌で著しく、200 ppm をばく露した雌からは炎症、鉄貪食、組織球症を伴う肝細胞の消失及び壊死がみられた。死亡例において、小葉中心性の肝細胞壊死及び類洞内うっ血が認められ、この肝所見が死因と考えられた。13 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、鼻腔の病変は全投与群で認められたが、50 ppm 群での影響は少なかった。別に設けた途中解剖群 (上記と同様のばく露、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 (散発的) にみられた。鼻腔への影響についての NOAEL は決められず、肝毒性及びクララ細胞の増殖亢進についての NOAEL は 50 ppm と判断されている (Cruzan et al. 1997)。
- 1-4 日間、スチレン 250 又は 500 ppm (6 時間/日) のばく露によって B6C3F1 マウスに肝細胞の著しい壊死及び変性が誘発された。壊死は小葉中心性凝固壊死で、拡張した類洞にうっ血が認められた。壊死は 500 ppm 単回又は 250 ppm 2 回ばく露でよく認められたが、ばく露期間に

よる増加はみられなかった。しかし、持続ばく露によって再生及び初期肝傷害の修復がみられた (ATSDR 2010)。

経口投与

- ・雌ラット (系統・匹数不明) にスチレン 400 及び 667 mg/kg/日を 5 日/週、6 か月間強制経口投与した試験で、体重増加抑制及び腎臓重量の増加がみられたが、その程度及び統計学的有意性については報告されていない。病理組織学検査では異常はなかったことから、腎臓重量変化の毒性学的意味は低いと考えられた (ATSDR 2010)。
- ・ビーグル犬 (雌雄各 16 匹/群) にスチレン 0、200、400、600 mg/kg/日を 7 日/週、560 日間強制経口投与した実験で、末梢赤血球のハインツ小体が、雌雄の 400 又は 600 mg/kg/日群で用量依存的に、雌の 200 mg/kg/日群で散発的に認められた。雌雄の 600 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球沈降速度の偶発的な増加が認められたが、これらは赤血球への傷害に対する二次的な変化と考えられた (ATSDR 2010) (US EPA/IRIS)。ATSDR 及び IRIS は、200 mg/kg/日を NOAEL としている (ATSDR 2010) (US EPA/IRIS)。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・SD ラット (雌雄各 25 匹/群) を用いた 2 世代繁殖毒性試験において、スチレン 0、50、150 及び 500 ppm を 6 時間/日吸入ばく露しても F0 及び F1 世代の繁殖成績、性周期、生殖器重量、精子形成パラメータ及び生殖器における組織学的変化は認められなかった。500 ppm ばく露した雌雄の F2 群における、授乳期 (生後 1-21 日) の体重増加抑制、切歯萌出の遅延、前肢握力の減弱及び水迷路試験における遊泳時間の延長がみられたが、自発運動及び学習記憶機能に変化はなかった。授乳期 (生後 13-21 日) の体重増加抑制は雄の 150 ppm 群でも認められた。雌の 150 及び 500 ppm 群の生後 21 日で脳 (brain) の長さの減少がみられ、雌の 500 ppm 群の生後 21 日で体重の減少及び脳の相対重量の増加がみられた (Cruzan et al. 2005a) (Cruzan et al. 2005b)。
- ・妊娠 7-21 日の Wistar ラットにスチレン 0、50 及び 300 ppm を 6 時間/日吸入ばく露した試験 (親動物各 5、2、5 匹/群) において、F1 世代 (児動物各 28、12、29 匹/群) の神経行動学的な解析を行った。50 ppm ばく露の F1 群において、運動及び反射の発達遅延に加え運動協調性の障害がみられた。300 ppm ばく露の F1 群において、神経行動発達の遅延に加え、オープンフィールド行動の変化及び自発運動活性の増加が認められた (Kishi et al. 1995)。
- ・Wistar ラット (親動物各 14、12、9、14 匹/群) にスチレン 0、0 (ペアフィード対照)、50 及び 300 ppm を 6 時間/日、妊娠 6~20 日に吸入ばく露した生殖毒性試験において、300 ppm ばく露の親動物において摂餌量の減少、妊娠期間の延長及び死産児の増加がみられた。300 ppm ばく露の親動物の F1 において、出産 1 日の大脳の絶対及び相対重量の減少、大脳のセロトニン及びホモバニリン酸量 (3~4 匹/親動物) の減少がみられた。さらに雌雄各 4 匹/親動物について身体発育と反射作用を検討し、空中立ち直り反射、切歯萌出、開眼の遅延が認められ、生後 21 日の雄の体重の減少がみられた (Katakura et al. 2001)。
- ・妊娠マウス (系統・匹数不明) にスチレン 0、250 ppm、6 時間/日、妊娠 6~16 日に吸入ばく露した結果、吸収胎児や奇形、胎児死亡が認められた (Kankaanpaa et al. 1980) (産衛 2015)。

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

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・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、グルタミントランスペプチターゼ (GGT)、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 (Srivastava et al. 1989)。ATSDR では精巣への影響を指標として NOAEL を 200 mg/kg/日と判断している (ATSDR 2010)。
- ・雄 Wistar ラット (21 匹/群) に 0、100、200 mg/kg/日を生後 1 日から 60 日間経口投与した試験で、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. 1992) (環境省 2015)。ATSDR では精巣への影響を指標として NOAEL を 100 mg/kg/日と判断している (ATSDR 2010)。

カ 遺伝毒性

In vitro 試験

- ・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 (ATSDR 2010) (NITE 2007) (IARC 2002)。

In vivo 試験

- ・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 (ATSDR 2010) (IARC 2002)。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 (代謝活性化-/+)	-/+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1530、TA1535 (代謝活性化-/+)	-/+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 (代謝活性化-/+)	-/-

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
		大腸菌 WP2 uvrA (代謝活性化-/+)	-/-
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球 (代謝活性化-) (IARC 2002)	+
	染色体異常試験	ヒトリンパ球 (代謝活性化-)	+
<i>In vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	マウス肝細胞	-
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞	(+)
		マウス脾臓細胞、肺細胞及び赤血球	+
		マウス骨髄細胞、肝細胞、肺胞マクロファージ	+
		ラットリンパ球	+
		F344 ラットリンパ球、4,260 mg/m ³ 、吸引ばく露、6 時間/日、5 日/週、4 週	-
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞	-
		ラット骨髄細胞	-
		F344 ラットリンパ球 4,260 mg/m ³ 、吸引ばく露、6 時間/日、5 日/週、4 週	-
	小核試験	マウス骨髄細胞及び多染色性赤血球	(+)
		マウス骨髄細胞	(+)
		マウス骨髄細胞	-
		マウス脾臓細胞、肺細胞及び赤血球 (ATSDR 2010)	-
		ラットリンパ球 (ATSDR 2010)	-
	DNA 一本鎖切断試験	マウス骨髄細胞及びリンパ球	-
マウス腎、肝、精巣及び脳細胞		+	

- : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

・ CD ラット (雌雄各 60 匹/群、約 4 週齢) をスチレン 0、50、200、500 及び 1,000 ppm (213、850、2,130 及び 4,260 mg/m³) に 6 時間/日、5 日/週、104 週間吸入ばく露 (全身) した試験で、雌 500 及び 1,000 ppm 群で試験期間を通して体重増加抑制が認められたが、生存率は用量依存的な増加を示した (0、50、200、500 及び 1,000 ppm 群で各々 48、47、48、67 及び 82%)。いずれの臓器にも腫瘍性病変の発生率の有意な変化はみられなかった。雌ラットにおいて、用量

依存的な乳腺腫瘍発生率の減少がみられた。乳腺腺がんは雌 0、50、200、500 及び 1,000 ppm 群の 20/61 (33%)、13/60 (22%)、9/60 (15%)、5/60 (8%) 及び 2/60 (3%) で認められた。良性線維腺腫（上皮異型を持つ病変を含む）の減少が見られ、発生率は各々27/61 (44%)、22/60 (37%)、18/60 (30%)、21/60 (35%) 及び 19/60 (32%) だった (IARC 2002)。

- SD ラット（雌雄各 30 匹/群、約 12 週齢）をスチレン 0、25、50、100、200 及び 300 ppm (106、213、430、850 及び 1,260 mg/m³) に 4 時間/日、5 日/週、52 週間吸入ばく露し、死亡時まで観察した試験で、雌における悪性乳腺腫瘍は各々6/60 (10%)、6/30 (20%)、4/30 (13%)、9/30 (30%)、12/30 (40%) 及び、9/30 (30%) のラットで認められた。全乳腺腫瘍の発生率は各々34/60 (57%)、24/30 (80%)、21/30 (70%)、23/30 (70%)、24/30 (80%) 及び 25/30 (83%) だった。IARC は短いばく露期間、不完全な報告及びこの系統における乳腺腫瘍の高い自然発生率を指摘した (IARC 2002)。
- 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）した試験が行われた（雌は、対照群の生存率低下 (23/50) のため、計画より 6 週早く解剖が行われた）。投与群の生存率は対照群より高かった (20、40、80 及び 160 ppm 群で各々32、33、34 及び 35/50 であった)。別のマウス（雌雄各 10 匹/群）はばく露 52 及び 78 週目に解剖を行った。雌雄の 80 及び 160ppm 群で試験期間を通して体重増加抑制が認められた。104 週間、40、80 及び 160ppm にばく露した雄マウスにおいて細気管支/肺胞腺腫の発生率が用量依存性はない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 160ppm (80ppm 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 160ppm 群で各々0/50、0/50、2/50、0/50 及び 7/50 (p<0.05) であった。160 ppm 群の発生率 14%は、研究施設 (5 件の経口試験) 及びブリーダー (9 件の経口試験) の背景データの範囲 (各々0-4% 及び 0-13.5%) よりわずかに高かった。52 及び 78 週間ばく露した雌雄マウスにおいて肺腫瘍の発生率は増加しなかった。104 週間のばく露後の増加は、対照群に比べ腫瘍の平均サイズが減少したことから、主に小型の腫瘍が増えたと考えられた。腫瘍発生率の増加は 78 週以降でのみ認められることとこれらの腫瘍が小型であったことは、後から発達した腫瘍であることを示した。腫瘍の形態において対照群と違いは認めなかった。肺胞管まで入り込む終末細気管支の上皮過形成は、途中及び最終解剖例で用量依存的にみられた。過形成に先立ってクララ細胞の好酸性染色の低下及び細胞の過密が認められた (IARC 2002)。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- B6C3F1 マウス（雌雄各 50 匹/群）にスチレン 0、150、300mg/kg/日を 5 日/週、78 週間強制経口投与した試験で、雄 300mg/kg/日群で肺の細気管支/肺胞上皮の腺腫とがんの合計の発生率の有意な増加がみられた。細気管支/肺胞上皮がん発生率は 0、150、300mg/kg/日群で各々0/20、3/44、5/43、腺腫とがんの合計の発生率は 0/20、6/44、9/43 であった。雌におけるがんの発生は

なく、腺腫とがんの合計の発生率は 0/20、1/43、3/43 であった。雄 300mg/kg/日群における細気管支/肺胞上皮がんの発生率は無処置対照群の背景データ (12%) と差がなく、媒体対照群の背景データ (0/40) より低い (ATSDR 2010)。しかし、IARC は媒体対照群の背景データの数が少ないことと腺腫/がんの発生率が背景データの範囲内であることを指摘した (IARC 2002)。

- 妊娠 17 日の 29 匹の雌 O20 マウスにスチレン 0、1,350mg/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 週間、雌雄の F1 (雄 45 匹、雌 39 匹) にスチレン 0、1,350 mg/kg を 1 回/週強制経口投与し、120 週間の観察期間で、雌雄 1,350 mg/kg 群で肺の腫瘍発生率の有意な増加がみられた (雄、各々 8/19、20/23、雌、各々 14/21、32/32)。この投与量は投与による毒性及び死亡を伴っていた (ATSDR 2010) (IARC 2002)。同様に妊娠 17 日の 15 匹の雌 C57BL マウスにスチレン 300mg/kg を 1 回強制経口投与 (経胎盤投与) し、出生後離乳時から 120 週間、雌雄の F1 にスチレン 0、300 mg/kg を 1 回/週強制経口投与した試験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった (IARC 2002)。
- スチレン及びスチレンオキシドの肺毒性を調べるため、C57BL/6 (野生型)、CYP2F2 (-/-) ノックアウトマウスを用いて、スチレン (400 mg/kg/日、強制経口投与又は 200 又は 400 mg/kg 腹腔内投与) 又は S-又は R-スチレンオキシド (200 mg/kg/日、腹腔内投与) で 5 日間処置した試験で、野生型マウスは、スチレン処理により肺のクララ細胞の著しい壊死及び剥離を示し、またスチレン又は S-又は R-スチレンオキシドにばく露された野生型マウスの末端細気管支では S 期細胞の累積 BrdU 標識指数が顕著に増加した。対照的に、CYP2F2 (-/-) マウスでは、スチレン又はスチレンオキシドのいずれかにばく露されてもクララ細胞及び末端気管支細胞への毒性は観察されなかった。これはスチレンとスチレンオキシドのマウス肺毒性は CYP2F2 による代謝に決定的に依存していることを明らかに示している。
- ヒトの CYP2F、CYP2F1 アイソフォームの発現は、かなりの低レベルに留まり、スチレン代謝への寄与は低いと考えられることから、「スチレン誘導性マウス肺腫瘍は、定性的にまたおそらく定量的にも、ヒトにおける肺腫瘍の可能性を示唆するものではない」という仮説が支持される。(Cruzan et al. 2012)

ク 神経毒性

吸入ばく露

- 650 及び 750 ppm 濃度でスチレンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間投与した Long-Evans ラット (匹数不明) において、聴力損失及びコルチ器官内の外有毛細胞消失が 750ppm 群で認められた (Pouyatos et al. 2002)。
- 100、300 及び 600ppm 濃度でスチレンを 12 時間/日、5 日/週、4 週間投与した雄 Wistar ラット (各 9-19 匹/群) において、600 ppm のスチレンばく露は聴力損失 (8kHz で 3 dB) 及びコルチ器官内の外有毛細胞消失を誘発した (Makitie et al., 2001)。ATSDR は NOAEL を 300 ppm とした (ATSDR 2010)。
- 32 匹の雄 SD ラットにスチレン 0、90、320 ppm を 24 時間/日 (週 1-2 時間の中断)、3 か月間吸入ばく露した試験で、320 ppm 群で中枢神経系の異常を示唆する海馬の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 は NOAEL を 90 ppm とした (ATSDR 2010)。

- ・6時間/日、5日/週、2週間スチレン 0、15、60、250 及び 500 ppm を吸入ばく露した CRL CD-1 及び B6C3F1 マウス（雌雄各 20 匹/群）において、500 ppm 群で不活発及び不安定歩行が認められた。ATSDR は NOAEL を 50 ppm とした（ATSDR 2010）。
- ・6時間/日、5日/週、32週間スチレン 0、200 及び 2,000 ppm を吸入ばく露した 24 匹の雄 Wistar ラット（雌雄各 8 匹/群）において、2,000 ppm 群で神経伝達速度の低下がみられた。ATSDR は NOAEL を 200 ppm とした（ATSDR 2010）。
- ・スチレン 830-4,000 ppm に少なくとも 60 分以上ばく露されたラット（系統・匹数不明）に視動性、内耳前庭性、又はその両方の刺激及び断続的な刺激による用量依存的な眼振の変化が認められた（ATSDR 2010）。
- ・6時間/日、5日間スチレン 0、1,000 ppm を吸入ばく露した Long-Evans ラット及びモルモット（匹数不明）において、ラットにばく露 2 又は 4 週後、聴力損失及びコルチ器官内の外有毛細胞消失が観察されたが、モルモットには認められなかった（ATSDR 2010）。
- ・6時間/日、5日間スチレン 0、1,600 ppm を吸入ばく露した Long-Evans ラット（雄 7-8 匹/群）において、ばく露 5 又は 8 週後、聴力損失が認められた（ATSDR 2010）

経口投与

- ・500 mg/kg/day のスチレンを 5 日/週、8 週間強制経口投与した Long-Evans ラット（雄 8 匹/群）において、空間認識の逆転学習に障害が認められ、一部のラットではばく露 1 年後まで持続した（Bushnell, 1994）。
- ・100 又は 200 mg/kg/day のスチレンを 14 日間投与した雄ラット（系統・匹数不明）において、学習障害を示す回避反応の平均百分率の有意な増加が見られた。200mg/kg/day を投与したラットにおいて視床下部、海馬及び中脳におけるセロトニン濃度の有意な増加がみられたが、ドーパミン及びノルアドレナリンの濃度の変化はなかった（Husain et al. 1985）。
- ・200 又は 400 mg/kg/day のスチレンを 1 日又は 90 日間投与したラット（雄 6 匹/群）において、ドーパミン受容体結合を標識スピロペリドールを用いて測定したところ、ドーパミン受容体結合の有意な増加が見られた（ATSDR 2010）。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・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 の作業場でのばく露で訴えが顕著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（産衛 1999）。
- ・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症状と、明らかな神経衰弱の兆候を示した（産衛 1999）。
- ・IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) として、700 ppm が勧告されている (NIOSH 2016)。

イ 刺激性及び腐食性

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

ウ 感作性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- ・労働現場のスチレン濃度が50 ppm以上になると人体に刺激性の影響が現れる。眼の刺激は濃度100 ppmから起こる。主に過去にスチレンばく露を受けていない労働者が強く粘膜刺激を訴えるので、ばく露には慣れが一つの役割を果たしていると思われる。粘膜刺激の程度とばく露濃度レベルの間に関係はみられなかったという報告もある(産衛 2007)。
- ・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る、サブクリニカルな損傷との関係を示している(産衛 2007)。

オ 生殖毒性

- ・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、国全体の7.98%の約2倍であったという報告がある(産衛 2015)。
- ・スチレンの気中濃度82 ppmの強化プラスチック工場働く女性が出産した児の体重は、対照女性と比較すると4%低かった(95% 453信頼区間:-7.7%~+0.6%)と報告されている(産衛 2015)。
- ・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者は26名のみであり、他の50名は混合ばく露であった(産衛 2015)。

- ・ 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（産衛 2015）。
- ・ また職業上スチレンばく露の経験があるスウェーデン人妊婦 1,397 人、ノルウェー人妊婦 282 人の疫学研究では、先天異常、子宮内胎児死亡、又は未熟児の増加は認められなかったと報告されている（産衛 2015）。
- ・ 高濃度のスチレン（8h-TWA で 130 ppm）にばく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 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（産衛 2015）。
- ・ 16 人の女性スチレンばく露者（8h-TWA で 50 ppm）と、16 人の対照者の血漿 PRL 濃度には殆ど差が認められなかったが、ばく露者の脳下垂体 PRL 分泌細胞は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン刺激が与えられた場合は、対照者より過敏に反応し、PRL 放出量の急激な増加が見られたとの報告がある。この 16 人のばく露者には続発性無月経や月経周期の乱れなどが見られていることから、著者らは血漿 PRL 濃度の増加といった神経内分泌系の変化は、生殖毒性を引き起こす原因のひとつになりうると述べている（産衛 2015）。
- ・ 上記の報告以外にもいくつかスチレンばく露と生殖及び胎児発達との関連につい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、説明が不十分だったりするため、スチレンばく露による生殖毒性及び発達毒性について結論するのは難しい（産衛 2015）。
- ・ スチレンにばく露された男性の精子過少症や、精子異常の増加が 2 件報告されているが、このような現象は実験的に高濃度スチレンをばく露した齧歯類では認められなかった（産衛 1999）。

カ 遺伝毒性

- ・ ボート製造業の 23 人の労働者（ばく露年数不明）と 51 人の対照において、リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換が検討された。スチレン 20-331 ppm（85-1410 mg/m³）の高ばく露群と 0.5-2.9 ppm（2.1-12.4 489 mg/m³）の低ばく露群ともに染色体異常及び姉妹染色分体交換が誘導されたが、低ばく露群ではその反応は弱かった（IARC 2002）。
- ・ グラスファイバー強化プラスチック設備でスチレン 0.5-26 ppm（2.1-111 mg/m³）にばく露された 52 人の労働者（平均ばく露期間 2.9 年）において、24 人の対照と比較して、リンパ球の姉妹染色分体交換及び小核の増加はみられなかった（IARC 2002）。
- ・ 強化プラスチック製造で、ばく露範囲 68-101 mg/m³ のスチレンにばく露されたラミネーション労働者のリンパ球において、DNA 一本鎖切断が報告された（IARC 2002）。
- ・ 二つの異なったプラントにおけるスチレンにばく露されたラミネーション労働者において、リンパ球の HPRT 座の突然変異が検討され、対照に比較し高頻度の突然変異がみられたが、有意な増加は一つのプラントのみであった（IARC 2002）。
- ・ 呼吸域で TWA 37 ppm（158 mg/m³）のスチレンに 1 日 8 時間ばく露された 47 人の労働者において、赤血球におけるグリコホリン A（GPA）の変異頻度が検討され、GPA アリル重複あるいはアリルロスでの変異頻度に有意な増加はみられなかったが、 ≥ 85 mg/m³ のスチレンにばく露された 28 人の労働者では有意な増加であった（IARC 2002）。

キ 発がん性

- 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で白血病とリンパ腫の発生率の増加が報告されている。これらの疫学研究で報告されている症例は、白血病 19 例及びリンパ腫 8 例である。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ばく露されていた可能性があることが指摘されている (IARC 1994)。
- ドイツのスチレン及びポリスチレン工場で、1931 年から 1976 年まで製造作業に従事した 1960 人の作業者を対象とした Frentzel-Beyme らによる研究では、がんによる死亡率の有意な増加は見られなかった。コホートは累積 20,138 人年であった。追跡調査が可能であったのはドイツ人作業者では 93%であったが、ドイツ人以外の作業者では 29%であった。解析に用いた死亡例は 74 例 (期待値 : 96.5 例) であった。リンパ系がんによる死亡例は 1 例のみであった。膵臓がんによる死亡例は 2 例 (期待値 : 0.7 例) であった。1975~1976 年時点のスチレン濃度は、概ね 1 ppm (4.3 mg/m³) 以下であったが、これより高い濃度となる時もあった。IARC は、ばく露時間及び期間による死因別リスクを評価するには情報が乏しいと指摘している (IARC 2002)。
- Ott らはスチレン関連製品を開発及び生産するアメリカの四つの工場の作業者コホートの調査を行った。スチレンばく露は工程や期間によって様々であった。1942 年に測定したバッチ重合用の反応容器に充填中のスチレン濃度は 5-88 ppm (21-375mg/m³) であった ; 1975~1976 年に測定した連続重合及び押出ユニットでの濃度は 10 ppm (43 mg/m³) 以下、通常は 1 ppm 以下だった。各工場のコホートのばく露期間は 1937 年から 1970 年までで、追跡調査は 1940 年から 1975 年まで行われた。スチレン以外のばく露の可能性がある物質としてベンゼン、アクリロニトリル、1,3-ブタジエン、エチルベンゼン、染料及び色素があった。死亡者数の期待値の算出には、米国の年齢及び人種別死亡率が用いられた。最低一年間作業に従事した作業者は 2,904 人であった。Bond らはこの調査をアップデートし、更に 11 年の追跡データを追加した。この更新データを基にすると、全死亡原因の標準化死亡比 (SMR) は 0.76 (95%信頼区間 (CI) 0.70-0.82 ; 死亡例 687)、全がんの SMR は 0.81 (95% CI 0.69-0.95 ; 死亡例 162)、リンパ系及び造血系悪性腫瘍の SMR は 1.4 (95% CI 0.95-2.1 ; 死亡例 28) であった。リンパ系及び造血系悪性腫瘍の過剰がみられたのは雇用期間が 5 年以内の作業者に限られており、15 年経過した作業者で有意に増加した (SMR 1.6 ; 95% CI 1.0-2.4) (IARC 2002)。
- Hodgson らは 1945 年から 1974 年まで 1 年以上英国のスチレン工場で働いた 622 名の男性を 1978 年まで追跡調査した。ばく露測定結果は示されていない。作業場所にはスチレン以外にも多くの化学物質が存在していた。期待死亡者数は全国率を基準に算出した。ばく露を受けた作業者 622 人中の死亡例は 34 (期待値 : 43.1 例) であった。リンパ腫による死亡の有意な上昇 (SMR 5.4 ; 95% CI 1.1-16 ; 死亡例 3) が認められた。この集団のがん登録の解析で、さらにリンパ系白血病 1 例の追加があり、リンパ系及び造血系がんの発生例は合計 4 例であった。一方、地方がん登録率から期待される腫瘍発生数は 1.6 例であった (SIR 2.5 ; 95% CI 0.67-6.4)。また、3 例の喉頭がんが認められた (期待値 : 0.5 例 ; SIR 6.0 ; 95% CI 1.2-18) (IARC 2002)。
- Okun らは 1959 年から 1978 年までアメリカの二つの強化プラスチックボート製造施設で 1 日以上働いた 5,021 名の作業者を調査した。産業衛生調査結果を基にばく露作業者の分類を行い、

2,060名が高ばく露群に分類された。二施設の平均濃度は42.5及び71.7ppm(181及び305 mg/m³)であった。高ばく露群で47の死亡例(期待値:41.5例)が認められたが、高ばく露群及び全コホートにおいて、リンパ系及び造血系がんによる死亡例はなかった(期待値:それぞれ約1例、及び4.2例)(IARC 2002)。

- Wongらは米国の30の強化プラスチック工場で1948~1977年の間に半年以上作業に従事した男女15,826名のコホートの調査について報告している。作業者は1989年まで追跡調査し、累積307,932人年であった。期待死亡数は、年齢別、性別、原因別、暦年別の白人に関する国の死亡率を用いた(この調査では人種に関する情報は得られていないため)。スチレンばく露は、作業ばく露マトリックスで評価した。コホート全体で1,628名(10.3%)が死亡し、このうち97.4%については死亡証明書が得られた。全体のSMRは1.08(95% CI 1.03-1.13)、全がんのSMRは1.16(95% CI 1.05-1.27)であった。がんの部位別にみると、多くの部位でSMRの有意な上昇が認められた:食道1.9(95% CI 1.1-3.2;死亡例14)、気管・気管支・肺1.4(95% CI 1.2-1.6;死亡例162)、子宮頸部2.8(95% CI 1.4-5.2;死亡例10)、及びその他の雌性生殖器2.0(95% CI 1.1-3.5;死亡例13)。リンパ系及び造血系がんによる死亡の増加は、全コホートではみられず(SMR 0.82;95% CI 0.56-1.2;死亡例31)、またいずれのサブコホートにおいても増加は示唆されなかった。回帰分析の結果、累積ばく露及びばく露期間とリンパ系及び造血系がんのリスクとに有意な相関は認められず、また他のいずれのがん関しても、正の用量-反応関係はみられなかった。IARCは、スチレンばく露に関する二つの互いに相関した指標を回帰モデルに含めたために、それぞれの相関係数を人為的に小さくさせたしまった可能性を指摘している(IARC 2002)。
- Kogevinasらは、Coggonらの調査を延長した追跡調査と、Kolstadら及びHärkönenらの調査データの一部をまとめて解析した。この研究はデンマーク、フィンランド、イタリア、ノルウェー、スウェーデン及び英国にある660箇所の強化プラスチック工場に勤めていた40,688人の作業者を対象にした。作業者は8個のサブコホートに割り振った。スチレンへのばく露は作業内容と生産記録、環境測定を用い、さらにイタリアでは生物学的モニタリングも用いて類型化した。ばく露データは約16,400件の個人ばく露濃度及び18,695件の尿内スチレン代謝物の測定結果をベースとした。スチレンばく露濃度は調査期間中に大幅に低下した。デンマークのデータは6か国を代表するものとみなされるが、このデータから、ばく露濃度は1960年代初期は約200ppm(852 mg/m³)、1960年代後期は約100 ppm(430mg/m³)、1980年代後期は約20 ppm(85 mg/m³)であることが分かった。作業者40,668名の累積リスク期間は539,479人・年であり、平均13年間の追跡を行った。追跡不能となったり移住した対象者は全体コホートの3%であり、単一のコホートで8%を超えることはなかった;コホートメンバーのばく露期間は、60%は2年以下であり、10年以上は9%であった。WHO死亡データバンクを使い、国ごとの参照死亡率を性別、年齢別(5年ごとのグループ)及び暦年別に算出した。スチレンばく露作業者では、全死因による死亡率(SMR 0.96;95% CI 0.92-1.00;死亡例2,196)及び腫瘍による死亡率(SMR 0.91;95% CI 0.83-0.99;死亡例536)に有意な増加はなかった。悪性腫瘍のSMRはラミネート作業で0.91(95% CI 0.78-1.06;死亡例167)、非ばく露作業で0.73(95% CI 0.59-0.88;死亡例106)であった。リンパ球系及び造血系腫瘍による死亡率の増加はなかった(SMR 0.98;95% CI 0.72-1.3;死亡例49)。ばく露期間が2年以上又はばく露されはじめてから20年以上経過した場合、すべてのリンパ球系及び造血系がんのSMRは1.7(597 95% CI

0.70-3.6 ; 死亡例 7)、白血病については 1.9 (95%CI 0.40-5.7 ; 死亡例 3) であった。作業の種類によるリスクの評価では、何ら意味のあるパターンを示さなかった。国別解析では、英国及びデンマークのそれぞれ一つのコホートにおいて、リンパ球系及び造血系がんの死亡率が中程度に増加した。他のがんにおける SMR に有意な増加はなかったが、高ばく露区分 (≥ 500 ppm 年) で膀胱がんの有意に近い増加がみられた (SMR2.6 ; 95% CI 0.90-7.3 ; 死亡例 10)。IARC は高ばく露群の SMR が全体的に非常に低いこと、これはおそらくいくつかのサブコホートで死亡率の確定に問題があったためであろうと指摘し、このため本調査の SMR には悪い方向へのバイアスがかかっている可能性があるとしてコメントしている。外部参照を用いた SMR 解析の結果とは異なり、内部参照を用いた結果からは、スチレンばく露に関連したリスクの一部に統計学的に有意な増加が示された。平均ばく露に関するポアソン回帰モデルで、リンパ球系及び造血系がんのリスク増加が認められ ($p=0.019$)、 > 200 ppm の高ばく露カテゴリーでは、相対リスクが 3.6 (95% CI 1.0-13 ; $n=8$) になった。ばく露されはじめてからの期間に関しても統計学的有意な傾向がみられ ($p=0.012$)、相対リスクは 20 年後にピークの 4.0 (95% CI 1.3-12 ; $n=9$) に達した。累積ばく露やばく露期間に関しては、ポアソン回帰分析で傾向はみられなかった (IARC 2002)。

- Kolstad らは、552 箇所の強化プラスチック生産と関連する会社で働く 64,529 名 (男性 53,731 名、女性 10,798 名) について、1970 年から 1989 年まで、デンマークがん登録及び国内死亡率データベースを用いて追跡調査した。IARC は Kolstad らの二つ目の論文では、女性の大多数は強化プラスチックの生産に関わっていなかったとの理由で、解析から除外していることを指摘している。調査対象者のうち男性 12,837 名、女性 2,185 名は、強化プラスチック製造を実施している 287 事業所で作業を行っていた。調査期間全体での人年数は 584,556 人年であった。産業界で測定したばく露を反映させて、128 の事業所について算出した平均の年間スチレンばく露レベルは、1964~1970 年で 180 ppm (767 mg/m^3)、1976~1988 年で 43 ppm (183 mg/m^3) であった。就労期間は、1964~1989 年間の年金給付開始時期から算出した。ただし、671 作業員を対象として小規模の検証を行ったところ、記録ミスにより、約 40%の作業員については就労期間の過小評価、約 13%については過大評価していたことが判明している。女性については人数が少なすぎて、統計的に安定した結果は得られなかった。男性では、コホート中で総計 4,281 人が死亡し、1,915 人ががんが認められた (SIR 1.02 ; 95% CI 0.97-1.07)。強化プラスチック製造企業でみると、リンパ系及び造血系がん (SIR 1.2 ; 95% CI 0.98-1.4 ; 発生例 112) 又は白血病 (SIR 1.2 ; 95% CI 0.88-1.7 ; 発生例 42) のリスクがわずかに上昇した。作業開始から 10 年経過した群に白血病リスクの統計学的に有意な上昇が認められた (SIR 1.6 ; 95% CI 1.1-2.2 ; 発生例 32) が、このリスクは就労 1 年未満の作業員に限定されていた (SIR 2.3 ; 95% CI 1.4-3.6 ; 発生例 20)。1964~1970 年の間 (スチレンへのばく露が最も大きかった期間) に勤めた作業員に、白血病発生数の有意な増加がみられた (SIR 1.5 ; 95% CI 1.0-2.2 ; 発生例 30) (IARC 2002)。
- Kolstad らはデンマークの強化プラスチック工場の男性作業員の固形がん (すなわちリンパ系及び造血系がんは含めない) について報告した。調査コホートは基本的に前述の調査と同じである。強化プラスチック製造会社の 36,310 名及び強化プラスチックは生産しないが、類似産業の 14,293 名の男性作業員を対象とした (前述の調査より 127 名増)。1970~89 年の間で、強化プラスチック製造会社の作業員に、固形がん全体で 1134 例が認められた (SIR 0.99 ; 95% CI

0.93-1.1)。内訳は直腸がん 47 例 (SIR 0.78 ; 95% CI 0.58-1.0)、すい臓がん 41 例 (SIR 1.2 ; 95% CI 0.86-1.6)、及び脳神経系腫瘍 46 例 (SIR 0.97 ; 95% CI 0.71-1.3) である。非ばく露群に対する、スチレンばく露の可能性が高く就労期間が 1 年以上の作業者のすい臓がん発生の相対リスクは、2.2 (95% CI 1.1-4.5 ; 発生例 17) であった (IARC 2002)。

- アラバマ大学研究者らは、アメリカとカナダにある 8 つのスチレン-ブタジエンゴム製造工場 で 1 年以上勤めた 15,649 名の男性労働者の死亡について調査した。対象者の 97%については作業歴を入手することができた。1943~91 年の間におけるコホートの総人年は 386,172 人年であった。死因に関する情報は死亡者の 97%について入手できた。このコホートの死亡例は総計 3,976 であり、一方、米国及びオンタリオ州の一般集団の死亡率に基づく期待値は 4,553 であった (SMR 0.87 ; 95% CI 0.85-0.90)。がんによる死亡例は 950 (SMR 0.93 ; 95% CI 0.87-0.99) であり、期待値よりもやや低かった。リンパ系がんによる死亡は 101 例であり、期待値よりもやや多かった (SMR 1.1 ; 95% CI 0.88-1.3)。コホート全体で白血病による死亡が 48 例認められた (SMR 1.3 ; 95% CI 0.97-1.7)。作業別にみると、白血病による死亡率の有意な増加が、重合 (SMR 2.5 ; 95% CI 1.4-4.1 ; 死亡例 15)、メンテナンス作業 (SMR 2.7 ; 95% CI 1.4-4.5 ; 死亡例 13) 及び実験 (SMR 4.3 ; 95% CI 2.1-7.9 ; 死亡例 10) の従事者にみられた。これらの作業場所では、1,3-ブタジエンやスチレンモノマーへのばく露可能性が比較的高かった。就労期間が 10 年以上かつ就労開始後 20 年以上経過している時間給制の作業者に、白血病による死亡率の有意な上昇がみられた (SMR 2.2 ; 95% CI 1.5-3.2 ; 死亡例 28) (IARC 2002)。
- Delzell ら及び Sielken & Faldez-Flores がアメリカとカナダのコホートにおける白血病による死亡率に関するアラバマ大学の研究結果 (上記の調査) を再分析した。この研究は、以前の研究報告と比較し、1,3-ブタジエンとスチレンのばく露評価の見直しが行われ、また、ジメチルジチオカルバミン酸 (DMDTC) へのばく露推定値が導出されている。また、IARC は、白血病例について仕事内容や部署を把握した上でばく露評価を行っている点も以前と異なることを指摘している。二つの施設の作業者ばく露の記録は不十分なのでオリジナルの研究から除外した結果、1943-91 年の間 (234,416 人年) の 6 か所の 669 工場における 13,130 名の男性作業者が対象となり、白血病による死亡例は 59 となった (このうち病歴が得られたのは 48 例であり、残りのうち 1 例は特定されていない急性白血病であった)。対象者の 99%以上は生死が判明しており、死亡者の 98%の死因は明らかであった。コホート内の比較 (ポアソン回帰) では、以前のコホート (SMR) 研究とは異なり、すべての白血病死亡例 (白血病が死因である場合と死因に寄与した場合を含む) が用いられた。病歴から 49 例の白血病による死亡例が確認された。コホートメンバーの約 79%が 1,3-ブタジエンにばく露され、累積ばく露の中央値は 71 ppm-年 (301mg/m³-年) であり、85%がスチレンにばく露され、累積ばく露の中央値は 17 ppm-年 (71 mg/m³-年)、また、62%が DMDTC にばく露され、累積ばく露の中央値は 373.9mg/cm-年であった。個人ばく露についてのポアソン回帰分析の結果、スチレンへの累積ばく露に応じた 4 群 (0、0~20.6 ppm-年未満、20.6~60.4 ppm-年未満、及び 60.4 ppm-年以上) と、累積ばく露と白血病の相対リスクとの間に正の単調増加関係が示された (各群の相対リスクはそれぞれ 1.0、1.2、2.3 及び 3.2) また、1,3-ブタジエンばく露と白血病の間にも同様の関係が示された。これらの物質へのばく露において、それぞれ最高累積ばく露群で、相対リスクの上昇は統計学的に有意であった (スチレン ; 相対リスク 3.2; 95% CI 1.2-8.8; 18 死亡例、1,3-ブタジエン ; 相

対リスク 3.8: 95% CI 1.6-9.1; 17 死亡例)。DMDTC と白血病に関するばく露-反応関連は、単調増加ではなかったが、相対リスクの有意な上昇が各ばく露群でみられた。三物質すべてへのばく露を考慮したモデルでは、スチレンのばく露-反応関係は負の関係となり、1,3-ブタジエンは弱い正の相関、DMDTC は単一の場合と変わらず不規則のままだった。1,3-ブタジエンを考慮したスチレンのモデル (DMDTC は含めない) は、正の相関であった。IARC は、スチレンばく露と 1,3-ブタジエンばく露との間に強い相関があることを指摘し、これがスチレン自体のリスクを評価する際の障害であると考察している。また、IARC はこの業界におけるスチレンへのばく露レベルは強化プラスチック業界よりもかなり低いことを指摘している。さらに IARC は、DMDTC にはげっ歯類の造血系に毒性作用があるにせよ、潜在的な発がん物質であることを示唆する疫学及び毒性学的データがないため、解析の際に DMDTC で調整することの正当化が充分できているかどうか疑問であるとした。最後に IARC は、本調査の以前の解析は、対象集団や診断基準が若干異なり、また初期のばく露評価を基にしたものであったが、そこで得られていた結果は、今回の解析結果とは多少異なっていたとし、IARC はより新しい結果がもっと参考になると判断した (IARC 2002)。

- 英国のスチレンを使用したガラス強化プラスチック製造 8 社の従業員 7,970 名に対するフォローアップを延長したコホート研究で、合計 3,121 人のコホートメンバーの死亡例を分析した結果、リンパ造血がんによる死亡者は、イングランドとウェールズの一般死亡率と比較し、有意差は無かった (死亡 62 705 例、SMR 0.90: 95% CI, 706 0.69-1.15)。また高濃度に 1 年以上ばく露された労働者群 (8 時間加重平均濃度推定値 40~100ppm) と非ばく露労働者群と比較すると、非ホジキンリンパ腫/慢性リンパ性白血病のオッズ比は 0.54 (95%CI, 0.23- 1.27) であった。一方、肺がんによる死亡率は有意に上昇し、リスクはばく露カテゴリー全体にわたって漸進的に増加し、高ばく露が 1 年以上である労働者の SMR は 1.44 (95%CI, 1.10-1.86) であった。肺がんの増加は、他の研究との一貫性があるとは言えないので、さらに追究する必要がある。(Coggon et al. 2015)
- 1968 年から 2011 年までのデンマークにおける 456 の中小強化プラスチック企業の 73,036 人の労働者を追跡し、累積スチレンばく露とリンパ造血悪性腫瘍の発生率との間のばく露-反応関係の調査が行われた。スチレンばく露は、雇用歴、調査データ、過去のスチレンばく露量から類型化し、リンパ造血悪性腫瘍に関する情報は、全国がん及び患者登録から得た。1,581,976 人・年のフォローアップを行い、さまざまなリンパ造血器悪性腫瘍又はその組み合わせとして 21 類型 (それぞれ症例は 20 以上)、全体で 665 例を同定した。一次分析で、累積スチレンばく露推定値が大きい場合は、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、及び T 細胞リンパ腫の罹患率 (RR ; 年齢、性別、歴年で調整) が高いことが示唆された。さらに、ばく露されてからの時間を考慮すると、累積スチレンばく露に関して傾向が認められ ($p=0.01$)、29 年前から 15 年前の期間における累積ばく露推定値の高い群では、低い群に比べ急性骨髄性白血病のリスクが 2 倍 (RR = 2.4, 95%CI 1.2~4.6) であった。これらの期間よりも後でばく露された群では、リスクの上昇は認められず、ホジキンリンパ腫及び T 細胞についてのリスクパターンには一貫性がなかった。著者らは、この調査結果は、スチレンへの高ばく露による急性骨髄性白血病のリスクは、約 15 年の潜伏期間を経て上昇することを示唆していると結論付けている。(Christensen et al. 2018)

- ・米国強化プラスチック業界で 1948 年から 1977 年の間にスチレンにばく露された 15,826 名の労働者を 1948 年から 2008 年まで追跡し、スチレンへのばく露が比較的高い労働者におけるリンパ造血細胞がん、肺がん、膵臓がん及びその他がんのリスクとばく露レベルの関連性を調べた研究で、標準化死亡率は、リンパ性及び造血性がんの全体については 0.84 (95%CI, 0.69-1.02)、非ホジキンリンパ腫について 0.72 (0.50-1.00)、また白血病について 0.84 (0.60-1.14) であり、スチレンの累積ばく露量及びピーク回数との関係性は認められなかった。膵臓がんの死亡率は、ほぼ期待値 (0.96 [0.73-1.22]) と同じであったが、肺がんの死亡率は予測を上回った (1.34 [1.23-1.46]) ことから、この研究ではスチレンばく露による発がんリスクを増大させるという一貫した証拠は見出せなかった。(Collins et al., 2013)
 - ・鼻咽頭腺がんは職業性木粉ばく露との強い関連性が疑われる稀な疾患であるが、高レベルの職業的スチレンばく露と鼻咽頭腺がん及び他の亜型とのばく露-応答関係を調べた研究で、1968 年から 2011 年までにスチレンばく露した労働者 73,092 人を追跡し、デンマークがん登録簿で鼻咽頭腺がんを特定した。累計 1,585,772 人・年で、9 例の鼻咽頭腺がんを観察し、累積スチレンばく露比較において低ばく露の推定値に対して、高累積ばく露ではオッズ比は有意ではないものの 5 倍に上昇していた (OR 5.11: 95%CI, 0.58-45.12)。リスクの増加は、最近 15 年間に受けた被ばくに限られ、他の組織学的亜型ではリスクの上昇を示さなかった。(Nissen et al., 2018)
- 上記の新たな報告も含め、IARC の作業グループは、2018 年 3 月、スチレンの発がん分類を従来の 2B から 2A に変更することを IARC モノグラフ 121 巻で公表することを明らかにした。(IARC in press 2018) (Lancet Oncology Online News: April 18, 2018)

発がんの定量的リスク評価

- ・調査した範囲内では報告は得られていない (US EPA/IRIS) (WHO/AQG-E756 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b)。
- ・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)。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; 20ppm, 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 (IARC 2002)。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 (EPA 2005) 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 over background) を US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.5) (EPA BMDS) 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。

発がん性分類

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

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 の記載情報を根拠とした)

IARC ワーキンググループは、全ての種類のリンパ造血系悪性腫瘍の知見を評価し、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、ばく露されてから 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、ごく僅かであるか又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)

● スチレン 7,8-オキシドに関する考察

- ・ スチレン 7,8-オキシドはスチレンからの主な代謝産物で、ヒトにおいては「発がん性の不十分な証拠」、実験動物においては「発がん性の十分な証拠」があると評価されている。スチレン 7,8-オキシドは、①ヒト、ラット及びマウスの DNA と共有結合を形成する；②微生物及び齧歯類細胞を用いた *in vitro* 試験で遺伝子突然変異を誘導する；③ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験で染色体異常、小核及び姉妹染色分体交換を起こす；④マウス細胞を用いた *in vivo* 試験で染色体異常及び姉妹染色分体交換を起こす。これらのサポートエビデンスを考慮し、IARC はスチレン 7,8-オキシドを 2A—ヒトに対しておそらく発がん性がある—に分類している (IARC 1994)。
- ・ *In vivo* 及び *in vitro* 実験、ならびにヒトの研究結果は、スチレンからスチレン 7,8-オキシドへの代謝能を持つ個体において、スチレンばく露は低レベルの DNA 付加体及び DNA 損傷を誘発し得る可能性を示している。しかし、スチレンばく露したマウス及びラットともに DNA 付加体を形成するにも関わらず、マウスでのみ肺腫瘍が認められる。肺以外の臓器でも DNA 付加体形成はみられ、循環系中のスチレン 7,8-オキシドも重要な役割を果たしている可能性もあるが、ラットの血中濃度はマウスより二桁も高い。(IARC 2002)
- ・ 細胞毒性及び細胞増殖を惹起するスチレン 7,8-オキシドが肺で生成された結果、マウスの肺腫瘍が誘発された可能性もあるが、循環スチレン 7,8-オキシド及び DNA 付加体の役割も無視できない。代謝を考慮すると、マウスのクララ細胞におけるスチレンからスチレン 7,8-オキシドへの代謝に関連して提唱された機序は、ヒトの肺で生物学的に意味を示すほど有効でないと思われる。しかし、労働者における血中スチレン 7,8-オキシド、DNA 付加体及び染色体損傷に基づく、他の臓器においてこの機序及び他の機序も除外できない。(IARC 2002)

産衛学会：2B—人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質（証拠が比較的十分でない）（産衛 2017）

EU CLP：設定なし (EU CLP 2018/06/18)

NTP 14th：ヒト発がん性物質であることが合理的に予想される (NTP 2016)

ACGIH：A4—ヒトに対し発がん性物質として分類できない物質 (ACGIH 2018)

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 (ACGIH 2018a)

DFG：5—発がん性及び遺伝毒性はあるが、その発がん作用は低いと考えられる物質 (MAK 2018)

ク 神経毒性

- ・ ボランティアによる研究で、マウスチューブを通して 350 ppm で 30 分間、150 又は 380 ppm で 1 時間、50 又は 200 ppm で 1.5 時間のスチレン吸入により、単純反応時間が延長し、協同運動機能は低下した。300 ppm で 1 時間のスチレン吸入ではボランティア全員（5 人）の眼球追跡機能は低下したが、平衡機能や協同運動機能の低下は起こらなかった（産衛 1999）。

- 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 か月から2 年間で、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 20ppm 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いまだ十分なデータがない（産衛 2007）。
- Viaene らは、ミクロソームエポキシ加水分解酵素（mEH）活性に関係する労働者の不定愁訴の持続について調査した。自覚的症状は可逆的であるが、いくつかの症状や視覚運動機能や知覚スピードの機能障害は持続する。mEH フェノタイプの活性はスチレンの神経系への影響を調節する役目を果たすと思われる。その結果、スチレン平均気中濃度 155 mg/m³（40 ppm）に10 年未満ばく露すると、結果として神経系の影響が持続することが示唆された（産衛 2007）。
- Arata らは日本国内の FRP（バスタブ製造）工場労働者を対象に過去のばく露と神経系への影響について調査を行った。その結果、神経行動バッテリーでは、Vocabulary test score, Digit symbol, Digit span において CEI>5.0 年（単位は 20 ppm）の高ばく露群とコントロール群との間に有意な差が見られ、作業中のスチレン濃度をより低くする必要があることを示した（産衛 2007）。
- 心理的パフォーマンスに対する低濃度スチレンばく露の影響を、FRP ボート製造工場の 12 人の男性ラミネート労働者（平均勤務年数 4±3 年、平均年齢 40±9 歳）と同じ地区の製鋼所の男性労働者 11 人（対照群）において、絵画完成、符号検査及びモーズレイ人格検査により検討した。スチレンの職場気中濃度は、検査の 3 か月前で平均 26±24ppm（範囲 1-77 ppm）、検査の 2 か月後で平均 14±11ppm（範囲 6-46ppm）であった。検査当日のばく露は、労働後の尿中代謝物濃度から推定し、221±74ppm（範囲 0-61ppm）であった。その結果、対照群に比べばく露群で絵画完成検査のスコアが有意に低下した（Yokoyama et al. 1992）。
- スチレンばく露と色覚の関係については、主に青—黄色の識別障害が検出されており、平均ばく露濃度 16 ppm、平均ばく露期間 7 年の 73 名のスチレンばく露作業群は対照群より色覚障害指標値が有意に高く、その度合いはスチレンばく露と量—反応関係があった（ACGIH 2001）（産衛 1999）。
- Fallas らは強化ガラスポリエステルを用いる造船所でスチレンにばく露した男性 60 名を評価し、ばく露作業群では尿中マンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の上昇が見られ、赤—緑又は青—黄の色覚異常の有意な増加がみられた（p <0.05）。これらの作業群の平均ばく露期間は 3.7 年で、平均職場濃度は 50~100 ppm（尿中マンデル酸から換算）と推定された（ACGIH 2001）。
- Eguchi らは、平均濃度 18.5 ppm（範囲：6.6~35.4 ppm）のスチレンにばく露された男性労働者の 64 人のうち、高濃度ばく露群は低ばく露群又は対照群と比較し、色弁別能力の低下がみられた。同様に Mergler らにより 128 人の全作業群うち、88 人のサブ群の追跡調査で、50 ppm（尿中マンデル酸濃度 0.6 mol/mmol クレアチニン）以上及び未満の 2 つの群で、高ばく露群 21 人中 12 人（57%）、低ばく露群では 67 人中 18 人（27%）が色弱と評価された（ACGIH 2001）。
- 前庭機能に関しては、スチレンばく露群（N=18、平均ばく露濃度 37±20 ppm、平均ばく露期間 7.6±4.6 年）は対照群（N=18）よりも重心動揺度、回転刺激検査の結果が低下していた（産

衛 1999)。

- 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がある。スウェーデンで実施された横断研究 (Johnson ら (2006)、Morata ら (2002)) では、313 人のばく露労働者に対して尿中のマンデル酸の個人的サンプリング及び生物学的モニタリングによりスチレン及び騒音測定を行った。スチレン TWA ばく露はスチレン単独群 (N=89) で 16 (0.2-96) mg/m³、スチレンと騒音混合ばく露群 (N=81) で 12 (0.03-50) mg/m³ だった。騒音 TWA ばく露 (dBA) はコントロール群 (N=78) が 77 (69-86)、騒音単独群 (N=65) が 85 (75-116)、スチレン単独群が 82 (75-84)、スチレンと騒音混合群が 89 (85-108) だった。ノイズだけにばく露された又はばく露されていない労働者に比べて、スチレンにばく露された労働者 (騒音の有無にかかわらず) では 2、3、4 及び 6 kHz で純音聴力閾値が有意に悪化した。(ACGIH 2018b)
- Triebeg ら (2009) の報告では、248 名のスチレンばく露労働者を尿中マンデル酸とフェニルオキシル酸濃度 51±27、229±103、及び 970±410 mg/g クレアチニンの 3 群に分けた (スチレン濃 2-3、8-15、及び 40-50ppm に対応する)。純音聴力閾値と衝撃騒音の閾値に 3 群間の違いは見られなかったが、高濃度 (30-50 ppm) で 10-26 年間ばく露した群 (N=17) においては低濃度で 2-16 年間ばく露した群 (N=34) に比べ 3-6 kHz の閾値が上昇しており、交絡要因で調整後のオッズ比は 7.5 となった (ACGIH 2018b)。
- スチレンを主成分とする溶剤の混合物に曝された 290 人のヨットとプラスチック工場労働者についての 2003 年の調査では、個々のワークライフ平均スチレンばく露レベルは 14 (0.8~71) ppm、また平均騒音レベルは 82 (71-93) dBA と推定された。ばく露の種類に応じて、スチレンばく露群を次の 4 つのサブグループに分けた ; 1) スチレンのみにばく露 (n = 194)、2) スチレンと騒音にばく露 (n = 56)、3) スチレン及びトルエン (n = 26) にばく露、4) スチレン、トルエン及び騒音 (n = 14) にばく露。非ばく露群と比較して、すべての被曝群で 2~8 kHz の聴力閾値の有意な上昇が見られ、スチレン及び騒音被曝群で聴力閾値が最も高かった。(ACGIH 2018b)
- スチレンに平均 7 年間ばく露された 32 人のイタリアのボート製造業者の純音聴力測定を実施し、聴力閾値を非ばく露対照被験者と比較した。尿中のマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の生物学的モニタリングを用いてスチレンばく露を測定した。ばく露群の平均値は、149 ± 80 mg/g-クレアチニン (範囲 20~410) であり、約 5ppm のスチレンに相当した。騒音レベルは 73 dBA で測定された。スチレンばく露労働者 24 人を年齢でマッチさせた対照と比較すると、殆どすべての周波数で若干わずかではあるが有意に高い聴力閾値を示した。(ACGIH 2018b)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH

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)

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

根拠 TLV (現行) : 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)

ACGIH TLV-TWA : 2 ppm、TLV-STEL - : 2018 Notice of Intended Change (ACGIH 2018b)

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

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、職業ばく露に伴う聴力損失のリスクがある。(ACGIH 2018b)

根拠 BEI

①作業シフト終了後の尿検体でのマンデル酸及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、及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 : (産衛 2017)

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 : 430mg/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)

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研究結果をまとめると、1)50ppm 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こり得る。2) 25-50ppm 以上のばく露では神経行動テストバッテリーのうち、数字符号テストや反応時間の遅れが現れる。3) 50ppm 以下の比較的低濃度のばく露でも後天性の色覚傷害がおこりうる。色覚傷害を引き起こす閾値は 4ppm 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 30-50ppm 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 1029 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 432mg/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員 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 361mg/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、又は血中スチレン 0.20mg/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 2018)

MAK : 20 ppm (86 mg/m³) (設定 : 1987 年)

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) (設定 : 1997 年)

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 及び 200 mL/m³ の短期間ばく露において、被験者は 50 mL/m³ で中枢神経系障害及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ー 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)。

(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、視覚的神経毒性及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 mg MA+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 値及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、視覚機能及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 及び 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及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、高濃度及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、ばく露終了時又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)

NIOSH 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 1137 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

7. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

1) 過去の検討会の経緯

平成 14～16 年度において実施された「特殊健康診断に係る調査研究事業」をにおいてレビューされた個別物質の検討結果を基に、平成 19 年度の「特殊健康診断の健診項目に関する調査研究委員会報告書」において「スチレンの低濃度長期ばく露によって、色覚異常が起こることが知られているので、眼科的検査（色覚検査を含む）を医師判断項目として追加することについて、他の健診項目の内容等も含め、早期の検討が必要である。」とされ、「眼科的検査を医師判断項目として追加することを早期に検討すべきである」と提言されている。

その後、平成 27 年度と同検討会においても継続して検討が行われたが詳細は省略する。

2) 新たな健康影響のまとめ

i) 造血器がんについて

平成 16 年度の「特殊健康診断に係る調査研究」事業におけるレビューにて、スチレンによる発がんについては、合成ゴム工場のスチレン-ブタジエンばく露作業者の疫学研究等の結果から、造血器がんとスチレンばく露との関連に係る知見が紹介されていたが、この時点ではヒトでの発がんについての十分な知見がないとされた。

今般、1968 年から 2011 年までのデンマークにおける 456 の中小強化プラスチック企業の 73,036 人における累積スチレンばく露に係る疫学研究にて、累積スチレンばく露推定値が大きい場合は、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、及び T 細胞リンパ腫の罹患率比（年齢、性別、歴年で調整）が高いことが示唆された。さらに、ばく露されてからの時間を考慮すると、スチレンへの高ばく露による急性骨髄性白血病のリスクは、約 15 年の潜伏期間を経て上昇することを示唆している、と結論付けている (Christensen et al. 2018)。その他の研究として、造血器がんの増加を認めるものの有意な発生率ではないなどの知見がある。IARC では発がん性分類をグループ 2A としている (2018)。

ii) 神経毒性（聴覚異常及び色覚異常）

スチレンの末梢神経毒性については、平成 16 年度の「特殊健康診断に係る調査研究」事業におけるレビューにて、「20ppm 以下の比較的低濃度でも視覚系の障害が発生する可能性はある」との知見から色覚異常に係る検査の実施を提案したほか、「末梢神経伝導速度は 50 ppm 程度の

比較的low濃度のスチレンばく露で運動神経及び感覚神経の伝導速度に影響が認められる」「スチレンばく露による聴力への影響に関しては、10-40 ppm の範囲では未だ一致した結果が得られていない」との知見が紹介されている。

このうち聴覚異常について今般、スチレンばく露と純音聴力検査等における聴力閾値の上昇に係る知見が複数認められており、高濃度（平均ばく露濃度 30ppm 以上）で 10 年以上の慢性ばく露群において、低濃度短期ばく群（N=34）に比して高周波数領域（3-6 kHz）の聴力閾値上昇が有意に認められることや（Triebeg et al,2009）、騒音や他の有機溶剤との混合ばく露によるオッズ比の増加など、スチレンばく露による聴神経の影響が指摘されており、ACGIH は聴覚異常を含む神経毒性等を標的臓器として新たに TLV を 20ppm から 10ppm とすることを提案している（2019）。なお、この聴覚異常に係る知見については調査時点でスチレンばく露作業に従事している研究が大半であり、一部に長期ばく露されているコホートを含む研究もあるが、影響の可逆性については判断ができない。なおその中で、比較的高濃度ばく露からの離脱で聴覚改善を示す知見が含まれている。また、色覚異常についても同様であり、ばく露からの離脱後の影響の可逆性については相対する知見が報告されている。

3) 健康診断の必要性について

スチレンはこれまでに有機溶剤中毒予防規則に基づく特殊健康診断を実施されており、平成 29 年度の健康診断実施事業所数は 3,980 事業場、受診者数は 39,993 人である。平成 28 年の特別有機溶剤（特化則）移管の際には健康診断項目は据え置きとされたが、本検討委員会における検討として、肝細胞毒性に係る肝機能検査の実施を提案してきたところである。今般新たに、慢性ばく露に伴う造血器がん（骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫）の過剰発生に係る疫学的知見が国際的に認知され、また聴覚異常についても慢性ばく露との影響を認める知見が充足された。肝障害はヒトに対する 50ppm 以下のばく露から認められており、また聴覚障害については 20-40ppm での比較的low濃度のばく露による影響とされている。また、造血器がんは年間平均ばく露濃度 46mg/m³（約 10ppm）に 15-29 年ばく露された群での急性骨髄性白血病の相対危険度が 2.4 であることなど、低濃度長期ばく露での影響が明らかにされてきた。

以上のことより、スチレンを取り扱う作業によるばく露において予防すべき臓器障害は、従来の有機溶剤としての健康影響に加え、肝障害、造血器がん及び聴覚障害・色覚異常等の神経障害が挙げられ、早期に発現する臨床検査異常所見を把握することにより、当該化学物質のばく露状況の把握及び健康リスクの低減を図ることができると考えられることから、作業環境管理、作業管理と併せて健康診断を通じて健康管理を実施する必要があると考えられる。

4) 健康診断項目案

i) 標的健康影響に係る検査項目

a) 肝障害

肝障害については、これまでの本委員会での検討を踏まえ、50ppm 以下のばく露において血清中の肝細胞由来酵素の上昇に係る知見があること等から、新たに一次健康診断において AST/ALT/GGT に係る検査を実施することが望ましい。

b) 造血器がん

造血器がんに係る検査項目は、平成 27 年度の本委員会において、トリクロロエチレンにおける健診項目を提案する際に検討を行った。その際、「造血器腫瘍診療ガイドライン（2013 年）」では、造血器腫瘍のスクリーニングに係るアルゴリズムや検査の妥当性に係る記載はなく、診断に必要な検査として「末梢血血球算定、生化学検査、血清学的検査、ウイルス検査、尿検査、画像・その他の検査（骨髄穿刺・生検等）」についてそれぞれ例示されていた。委員会での検討の結果、「スクリーニングとしてのエビデンスレベルに関する記載はないが、スクリーニング検査の容易性及び有効性を検討し、他覚所見として「頸部等のリンパ腺の肥大等」を必ず実施する検査として実施し、「作業条件の調査」において高濃度ばく露が認められた際には、医師が必要と認める検査として末梢血血球算定（白血球数、血液像）、CT 等の特殊なエックス線撮影による検査又は MRI 検査等の画像検査を実施することが望ましい。」とされた。なお、造血器腫瘍診療ガイドラインは 2018 年度に改定がされているが、診断やスクリーニングに係る記載に新たな追加は認めなかった。

一般の知見の整理から、造血器がんとして骨髄性腫瘍及びリンパ性腫瘍の双方での発症が見られることより、他覚所見としての頸部等のリンパ腺の肥大等、及び臨床検査としての末梢血血球算定（白血球数、血液像）、CT 等の特殊なエックス線撮影による検査又は MRI 検査等の画像検査を健診項目として採用することが望ましいと判断した。

c) 神経毒性について

スチレンによる色覚異常については、比較的低濃度でも視覚系の障害が発生する可能性があるとの研究結果等を踏まえ、過剰なばく露の可能性が把握された場合に色覚異常に係る眼科学的検査を実施することが妥当である。

スチレンによる聴覚障害の知見における有意な変化は、純音聴力検査結果に基づき、ある条件による診断基準を設定してのノンパラメトリックなものが大半であるが、その多くが 3kHz 以上の高周波数領域での聴力低下を用いていることより、高周波数領域での聴覚異常の有無を把握する検査の実施が望ましい。スクリーニング検査の方法として、近年の研究では他覚的聴力検査として耳音響放射（otoacoustic emission）があり、これを指標とした調査研究も多く実施されているが、耳音響放射に係る検査は労働衛生機関等の検査機関における普及率は低いと考えられ、またその保険点数が 100 点（選別聴力検査は 40 点）と選別聴力検査に比して高額であること等より、一般健康診断等で実施されている選別聴力検査で足りると思われる。なお、騒音性難聴や老人性難聴等の交絡要因を考慮する必要がある。

ii) 各種検査項目の位置付けについて

神経毒性については、聴力異常及び色覚異常ともに、当該異常に対する検査をすることで低濃度のスチレンばく露の影響を早期に把握する意義はある。しかし、スチレンの単独ばく露から離脱後の当該影響の可逆性の是非については一定のコンセンサスが得られていない状況であることから、早期ばく露指標として積極的に一次健康診断として実施するのは時期尚早と考えられる。

また、スチレンは尿中代謝物であるマンデル酸の測定が必須検査項目となっていることから、上記健康診断の項目とその位置付けの検討に際して、尿中マンデル酸によるばく露の把握と健康影響の発現との関連を考慮する必要がある。

スチレンの環境濃度と尿中マンデル酸との相関については、FRP 事業場におけるばく露調査の結果⁶より、尿中マンデル酸濃度 (mg/gCr) = $-71.19+17.84 \times$ 個人ばく露濃度 (ppm) (ただし、簡易マスク装着者による) がある。この結果に基づけば、20ppm に対応する尿中マンデル酸濃度は 285 mg/gCr であり、現在の代謝物区分 1 のカットオフ値である 300 mg/gCr に近似することから、20ppm 以上のばく露については、尿中代謝物検査が適切に実施されていれば、その健康リスクを尿中マンデル酸の測定により早期に把握することが可能と考えられる。今般の新たな知見のうち、聴覚毒性についてはその健康影響が平均 30ppm (20-40ppm) 以上とされており、また肝毒性は 50ppm 以下のばく露による血中の肝細胞由来酵素の逸脱が認められていることから、尿中代謝物の測定でばく露を把握することによる健康影響予防効果が期待できる。ただし、尿検体検査の精度管理には事業場や作業要因が関係することより、尿試料の採取が作業実施後に行われななど、必ずしも適切な検査がされるとは限らず、偽陰性によりばく露が過小評価される可能性に留意する必要がある。

一方で、造血器がんの過剰発生が認められたとの報告で長期ばく露を受けた作業員集団の平均ばく露濃度 $46\text{mg}/\text{m}^3$ は気中濃度 10ppm に相当する。河合ら⁷は尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を基にした職場環境濃度の評価下限値として、非ばく露作業員の値を考慮してそれぞれ 12.6 ppm 及び 9.8ppm としており、気中濃度 10ppm のばく露はそれと同等又は下回ることから、造血器がんのばく露リスクの把握において、尿中マンデル酸及び尿中フェニルグリオキシル酸測定を用いることは必ずしも有用とは言えない点にも留意が必要である。

以上のことを踏まえると、色覚異常・聴覚毒性に係る検査については、作業条件の簡易な調査等の一次健康診断結果に基づき、医師が判断した場合に実施する二次健康診断とすることが望ましい。また、肝障害については 50ppm 以下での健康影響が認められているが、無毒性量が不明であることや、尿中代謝物検査における偽陰性の場合の臓器障害としての影響の大きさに鑑み、一次健康診断として実施することが望ましい。また、造血器腫瘍の検査については、動物実験による病理学的根拠が不明であるものの、人における低濃度での長期ばく露の知見があること、また尿中代謝物検査では低濃度ばく露の把握が容易ではないことに鑑み、一次健康診断において他覚所見及び「末梢血血球算定 (白血球数、血液像)」を実施し、その他の CT 等の画像検査等については二次健康診断として実施することが望ましい。

iii) 生物学的モニタリング検査の測定項目について

生物学的モニタリング検査として実施されている尿中マンデル酸について、ACGIH では 1997 年の TLV の改定 (TLV-TWA50→20ppm) に際して、2003 年に尿中マンデル酸とさらにその代謝物である尿中フェニルグリオキシル酸とを合わせたものを推奨し、TLV - TWA20ppm に該当する濃度として尿中マンデル酸+尿中フェニルグリオキシル酸合わせて BEI=400mg/gCr を、また 2015 年には尿中スチレン (BEI=40 µg/L) 提案している。また、日本産業衛生学会では 2007 年度に尿中マンデ

⁶ 「FRP 事業場におけるスチレンの環境濃度と個人ばく露に関する研究 (平成 13 年度 岡山県産業保健推進センター 研究代表者 内田玄桂)」

⁷ Kawai et al., Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* (1992) 64:223-234.

ル酸+尿中フェニルグリオキシル酸の濃度として OEL - B=430mg/gCr、血中スチレン濃度として OEL - B =0.2mg/L を提案している。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、近年の疫学研究においては尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の双方をばく露指標として健康影響との関連を評価する知見が増えている。また、尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸は HPLC 法で同時分析が可能であり分析コストが大きく増加しない。以上のことから、生物学的モニタリングに係る実施要件（本報告書Ⅱ-2. - (3) - イ-ウ）のうち①～⑤の条件をすべて満たすことから、尿中代謝物検査による生物学的ばく露モニタリングとして、従来の尿中マンデル酸に尿中フェニルグリオキシル酸を一次健康診断項目として追加をすることが望ましいと判断する。なお、日本産業衛生学会が提案している血中スチレン濃度について、生物学的モニタリングに係る実施要件のうち②について、スピッツからの揮発を防止する等の手間に係る恐れがあり、また運搬時の揮発等の可能性もあること、尿中マンデル酸及び尿中フェニルグリオキシル酸の評価によりこれまで以上に精度の高いばく露評価が期待できること等の理由により、今回はその採用は見送ることとした。

5) 健診項目の提案

一次健康診断

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査
3. 中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状自覚症状及び他覚所見の既往歴の有無の検査
4. 中枢神経症状、皮膚粘膜刺激症状に関する自覚症状及び頸部等のリンパ腺の肥大等の他覚所見の有無の検査
5. 白血球数及び白血球分画の検査
6. AST、ALT、 γ -GT (GGT) の検査
7. 尿中マンデル酸及び尿中フェニルグリオキシル酸の量の検査

二次健康診断

8. 作業条件の調査
9. 肝機能検査
10. 血液像その他の血液に関する精密検査
11. 耳鼻科学的検査（聴力の検査）
12. 眼科的検査（色覚の検査）
13. 特殊なエックス線撮影又は MRI 等の画像検査
14. 神経学的検査

IV. 今後の検討課題

IV. 今後の検討課題

1) 尿中代謝物の検査における区分について

平成元年の法改正により導入された有機溶剤中毒予防規則及び鉛中毒予防規則の生物学的モニタリング検査については、検査の判断の目安として分布1～3までのカットオフ値が例示されていた。この区分の記載は労働基準監督署報告様式（有機則に基づく健康診断）に記載欄が設定されていたが、有機溶剤のうち特別有機溶剤として特化則に移行した物質については、その区分についての記載をする欄が労働基準監督署報告様式（特化則に基づく健康診断）では未設定のままとなっている。

また、これらの分布は制定当時の許容濃度等を背景に設定されていたものであるが、制定から30年を経て新たな医学的知見に基づく許容濃度の変更等がされていることから、分布の見直しが必要である。

2) 新たな健康影響に係る知見への対応

今年度見直しを行ったスチレンのように、新たな健康影響に係る知見に伴う見直しが必要な物質について、特別有機溶剤及びその他一部の物質については近年その見直し作業が行われたが、それ以外の物質について、検討が必要な物質が残された状態であることから、次年度以降に早急に見直しをすることが必要である。合わせて、今後の新たな知見の発生や国際的コンセンサスの変化を定期的にモニターし、これらの変化の発生時に迅速に対応をする体制を維持することが必要である。

引用文献

- 1) 初期リスク評価書・有害性評価書「ピリジン」 厚生労働省化学物質のリスク評価検討会
- 2) 初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.85 「ピリジン」 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構
- 3) 初期リスク評価書・有害性評価書「スチレン」 厚生労働省化学物質のリスク評価検討会
- 4) 初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.52 「スチレン」 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構
- 5) 平成 29 年度 化学物質の健康診断に関する専門委員会報告書
- 6) 日本産業衛生学会 許容濃度提案理由書
- 7) 日本産業衛生学会 生物学的許容値提案理由書
- 8) IARC monographs vol.1, 4, 8, 99, 100F, 119
- 9) ACGIH-TLV documentation
(スチレンについては Draft Documentation, Notice of Intended Change 2018-10-24 を参照)
- 1 0) NIOSH-pocket guide to chemical hazard
<https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html> (2019 年 3 月 15 日アクセス)
- 1 1) International Chemical Safety Card (ICSC) ILO:
https://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_113134/lang--en/index.htm
(2019 年 3 月 15 日アクセス)
- 1 2) 製品評価技術基盤機構(NITE)-CHRIP
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop (2019 年 3 月 15 日アクセス)
- 1 3) RTECS
<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgdrtec.html> (2019 年 3 月 15 日アクセス)