

CERI 有害性評価書

スチレン

Styrene

CAS 登録番号：100-42-5

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

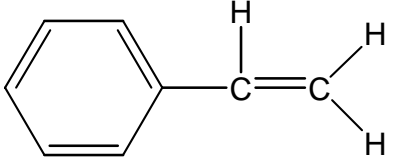
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	13
7.3.1 急性毒性.....	13
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	14
7.3.3 感作性.....	15
7.3.4 反復投与毒性.....	15
7.3.5 生殖・発生毒性.....	18
7.3.6 遺伝毒性.....	20
7.3.7 発がん性.....	24
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	28
文 献.....	30

1. 化学物質の同定情報

物質名	スチレン 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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-177
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-4
CAS登録番号	100-42-5
構造式	
分子式	C ₈ H ₈
分子量	104.15

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第二石油類
労働基準法	疾病化学物質
労働安全衛生法	危険物引火性の物、第二種有機溶剤 (含有量が 5 重量%を超えるもの)、名称等を表示すべき有害物 (含有量が 5 重量%を超えるもの)、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 50 ppm
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類、危険物
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類
悪臭防止法	特定悪臭物質、規制基準 0.4~2.0 ppm ^{注1)}
食品衛生法	① ポリスチレン・発泡ポリスチレン製器具又は容器包装の材質試験基準 5,000 ppm ^{注2)} 2,000 ppm ^{注2)} (熱湯を用いる発泡ポリスチレン ^{注3)}) ② 乳及び乳製品の内容物に直接接触する部分に使用するポリスチレンの材質試験基準 1,500 ppm 1,000 ppm (熱湯を用いる発泡ポリスチレン ^{注3)})

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

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

注 3：容器に直接熱湯を注ぎ食用に供するカップめん等に使用されるものをいう。

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外觀	無色～淡黄色液体	Merck, 2001
融点	-30.6℃	Merck, 2001
沸点	145～146℃	Merck, 2001
引火点	31℃ (密閉式)	IPCS, 1999; NFPA, 2002
発火点	490℃	IPCS, 1999; NFPA, 2002
爆発限界	0.9～6.8 vol% (空气中)	IPCS, 1999; NFPA, 2002
比重	0.9059 (20℃)	Merck, 2001
蒸気密度	3.59 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	0.7 kPa (20℃)	IPCS, 1999
分配係数	log Kow = 2.95 (測定値)、 2.89 (推定値)	SRC:KowWin, 2003
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 270～550 (測定値)	Gangolli, 1999
溶解性	水：310 mg/L (25℃)	SRC: PhysProp, 2002
	アルコール、エーテル、アセトン、 二硫化炭素などの有機溶媒：可溶	Merck, 2001
ヘンリー定数	279 Pa・m ³ /mol (25℃、測定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 4.33 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.231 ppm	計算値
その他	加熱や光の影響などにより重合したり、 爆発性の過酸化物を生じることがある。	IPCS, 1999

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

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

注：国内供給量＝製造量＋輸入量－輸出量

出典：経済産業省 (2004)、財務省 (2005)

表 4-2 用途別使用量の割合

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

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

スチレンは、主として包装材料や家電製品などの外装に用いられているポリスチレン樹脂等の合成樹脂の原料として使用されている（製品評価技術基盤機構, 2003）。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性（表 5-1）

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	5.8×10 ⁻¹¹ (25℃、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	4~7 時間
オゾン	2.2×10 ⁻¹⁷ (25℃、測定値)	7×10 ¹¹	10 時間
硝酸ラジカル	1.5×10 ⁻¹³ (25℃、測定値)	2.4×10 ⁸ ~2.4×10 ⁹	0.6~6 時間

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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

5.2.2 生分解性

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

a 好氣的生分解性（表 5-2、表 5-3）

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	100	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	

注：揮発性物質用改良型培養瓶を用いて試験を実施。

被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月20日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出 典
未馴化の家庭排水由来の微生物を用試験 (クローズドボトル法)	不明	5 日	65%	Price et al., 1974
		20 日	87%	
人工海水を用試験 (クローズドボトル法)	不明	5 日	8%	Price et al., 1974
		20 日	80%	

b 嫌氣的生分解性

スチレンの生分解速度は、嫌氣的条件下では好氣的条件下よりも遅く、スチレンを含む地下水を用いた嫌氣的条件下での半減期は4～30週間と推定されている (Howard et al., 1991)。

また、嫌氣的汚泥を用いたメタン発酵条件下での生分解性試験では、まずスチレンの二重結合に水が付加してフェニルエタノールとなり、次に生分解されるとの報告がある (Grbic-Galic, 1990)。

5.2.3 下水処理による除去

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

5.3 環境水中での動態

スチレンは、水に対する溶解度が 310 mg/L (25°C)、蒸気圧が 0.7 kPa (20°C)、ヘンリー定数が $279 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) であるので、水面から揮散して大気へ移行しやすいと推定される (3章参照)。スチレン濃度が $2\sim 10 \text{ mg/L}$ の実験では、試験水として湖水を用いた場合には $1\sim 3$ 時間で、蒸留水を用いた場合には $6\sim 7$ 時間で、それぞれ初期濃度の 50% が揮散により失われるとの報告がある (Fu and Alexander, 1992)。

スチレンは、土壌吸着係数 (K_{oc}) が $270\sim 550$ (3章参照) であるので、環境水中の懸濁物質及び底質に吸着されると推定される。

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

5.4 生物濃縮性

スチレンの生物濃縮係数 (BCF) は、キンギョでは 13.5 との報告がある (Ogata et al., 1984)。なお、BCFはオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) の値 2.95 (3章参照) から 37 と計算されており (SRC: BcfWin, 2003)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

スチレンの藻類に対する毒性のうち、セレナストラムでの $72\sim 96$ 時間の EC_{50} は、バイオマスによる算出で $0.72\sim 1.4 \text{ mg/L}$ 、生長速度による算出で $4.9\sim 6.3 \text{ mg/L}$ であり、NOECと同様に長期試験の指標となる EC_{10} は、 0.13 mg/L (バイオマス) 及び 0.28 mg/L (生長速度) であった (Cushman et al., 1997)。

海産藻類では、珪藻スケルトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} が 78 mg/L であった

(U.S. EPA, 1978)。

表 6-1 スチレンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	U.S. EPA GLP 止水 密閉	24-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	1.4	Cushman et al., 1997
				バイオマス		
			96 時間 EC ₅₀	生長速度	0.72	
				バイオマス		
96 時間 EC ₁₀	生長速度	0.13				
	バイオマス					
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケトネマ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	78 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

スチレンの無脊椎動物に対する急性毒性のうち、スチレンの揮発性を考慮して試験が実施された試験での最小の毒性値は、オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 4.7 mg/L であった。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-2 スチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

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

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の 一種)	7-14 日齢	U.S.EPA GLP 流水	22	36-40	7.0- 7.6	96 時間 LC ₅₀	9.5 (m)	Cushman et al., 1997
<i>Gammarus fasciatus</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の 一種)	ND	半止水	20-22	300-400	7-8	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	53 51 (n)	Erben & Pisl, 1993

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

スチレンの魚類に対する毒性のうち、スチレンの揮発性を考慮して流水方式で試験を実施して得られた LC₅₀ は、4.02~10 mg/L の範囲にあり (Abram and Collind, 1981; Cushman et al., 1997; Geiger et al., 1990)、そのうち最小値は試験液中のスチレンの平均測定濃度として得られたファットヘッドミノーに対する 4.02 mg/L であった (Geiger et al., 1990)。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 スチレンの魚類に対する毒性試験結果

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

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

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

藻類の生長阻害試験のうち、セテナストラムを用いた試験の生長速度による算出値は 4.9 mg/L (72 時間)、6.3 mg/L (96 時間) であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の指標となる生長阻害に関する EC₁₀ は、生長速度による算出で 0.28 mg/L (96 時間) であった。

無脊椎動物のうち、スチレンの揮発性を考慮して実施された、甲殻類を用いた試験での LC₅₀ あるいは EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は、4.7~27mg/L であり、最小値であるオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 4.7 mg/L は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

魚類の急性毒性データ (24~96 時間)のうち、スチレンの揮発性を考慮して流水方式で試験を実施して得られた LC₅₀ は、4.02~10 mg/L の範囲にあり、いずれも GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

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

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

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

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

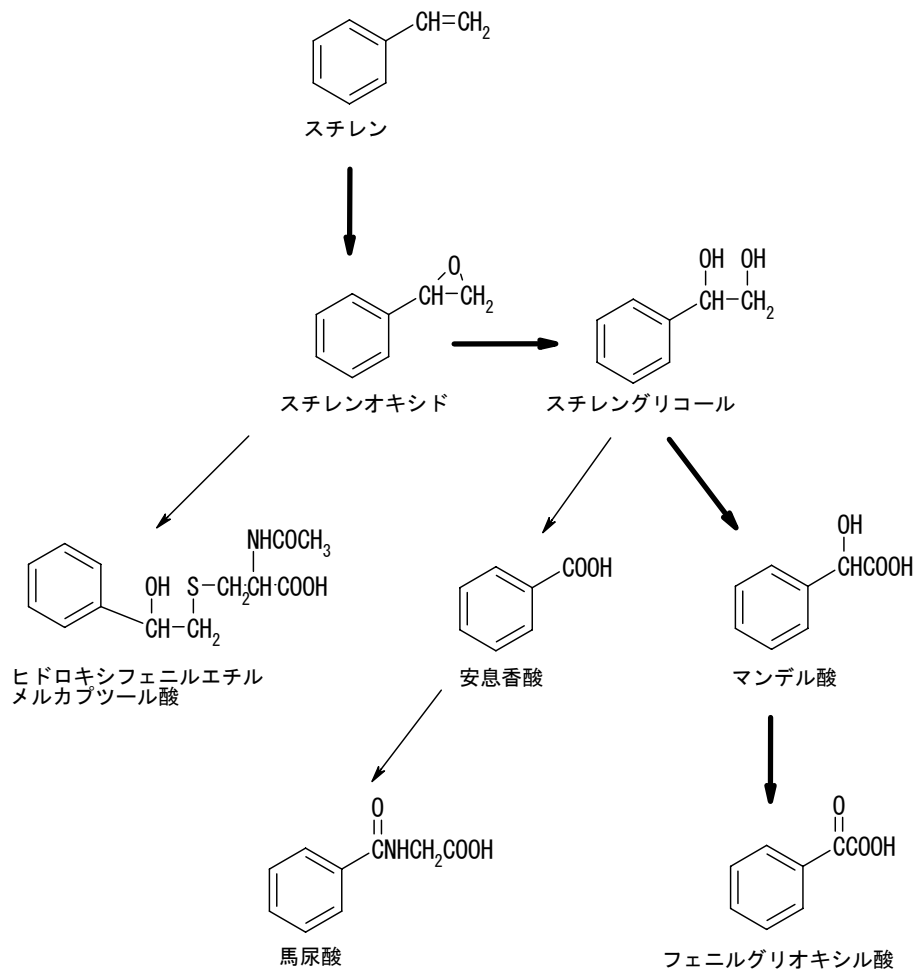


図 7-1 ヒトにおけるスチレンの主な代謝経路 (ATSDR, 1992より作成)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

スチレンは、眼、皮膚、鼻、咽喉に刺激性を示し、呼吸器への影響として閉塞性肺障害、慢性気管支炎等を引き起こす。また、めまい、頭痛、疲労感、錯乱、不眠などの中枢神経系への作用、反応時間、言語性記憶の低下などの精神神経機能への影響、視覚・聴覚への影響、リンパ球数増加、血小板数の減少などの血液系への影響、AST、GGT、ALT 活性上昇などの肝臓への影響もみられている。環境省 (2002) は、作業環境での神経行動機能に対する LOEL を 25 ppm (110 mg/m³) としている。また、スチレンは、染色体異常頻度の増加、自然流産率の増加のほか、白血病やリンパ腫発生率の増加を引き起こすとの報告もある。しかしながら、これらヒトでの事例や疫学調査では、暴露量が明確でないことや他の物質との複合暴露の可能性もあるため、スチレンのヒトへの影響を明確に結論づけることは困難である。

表 7-1 スチレンの疫学調査及び事例

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

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

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

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

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

ND: データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

スチレンの経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ は、ラットで 5,000 mg/kg、吸入暴露による LC₅₀ は、マウスで 5,000 ppm (2 時間) ないし 4,940 ppm (4 時間)、ラットで 2,800 ppm (4 時間) ないし 2,770 ppm (4 時間) であった。

マウス、ラット及びモルモットの吸入暴露による主な急性毒性症状として、筋協調運動失調、振戦、痙攣、意識消失又は不安定、衰弱などのような中枢神経への影響、眼、鼻、肺の刺激、また、肺に著しい刺激性、充血、水腫、出血と白血球浸潤がみられた。

表 7-2 スチレンの急性毒性試験結果

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

ND: データなし

出展 : Ohtsuji and Ikeda, 1971; Shugaev, 1969; Spencer et al., 1942; Union Carbide Corporation, 1957; Wolf et al., 1956

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

刺激性については、スチレンは皮膚及び眼に対し刺激性を示す。

表 7-3 スチレンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス	吸入暴露	3 分間	156 ppm (675 mg/m ³ 相当)	呼吸器の刺激	Alarie, 1973
ラット	吸入暴露	ND	1,300 ppm (5,500 mg/m ³)	粘膜の著しい刺激	Fielder et al., 1981
ラット及 びモルモ ット	吸入暴露	7-8 時間/日 214-360 日	1,300 又は 2,000ppm (5,630-8,660 mg/m ³ 相当)	眼、鼻の刺激	Wolf et al., 1956
ウサギ	皮膚刺激 (耳に適用)	単回	ND	皮膚刺激性なし	Spencer et al., 1942
ウサギ	皮膚刺激 (耳に適用)	20 回 (4 週以上)	ND	皮膚の水胞及び脱毛	Spencer et al., 1942
ウサギ	皮膚刺激 腹部の閉塞 貼付	単回	ND	皮膚の著しい刺激及び部分的な変性	Spencer et al., 1942
ウサギ	皮膚刺激	4 週間	20,000 mg/kg (total)	著しい刺激と皮膚の変性	Spencer et al., 1942
ウサギ	眼刺激	単回	ND	眼瞼の炎症及び腫脹	Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	1 日	0.1 mL	中等度の結膜刺激と一過性の角膜障害	Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	単回	0.1 mL(2 滴)	投与後直ちに、中等度の結膜刺激及び損傷(7 日間持続)	Wolf et al., 1956

ND: データなし

7.3.3 感作性

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

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

スチレンの反復投与毒性については、マウス、ラット、イヌを用いた経口投与試験、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルを用いた吸入暴露試験が行われており、マウス、ラット、モルモット、ウサギなど実験動物における反復投与毒性については、中枢神経系、肝臓、腎臓、精巣、鼻腔粘膜への影響がみられている。

経口投与では、雄 Wistar ラット (体重 $225 \pm 10\text{g}$ 、6 匹/群) にスチレン 0、200、400 mg/kg/日を 60 日間経口投与した試験で、400 mg/kg/日群で精細管の萎縮、精巣上体の精子数減少がみられた。精巣重量に変化はみられなかったが、精巣中のソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、酸性フォスファターゼ活性の低下、乳酸デヒドロゲナーゼ、GGT、 β -グルクロニダーゼ、グルコース-6-フォスファターゼ活性の上昇がみられた。また、雄 Wistar ラットに 0、100、200 mg/kg/日を生後 1 日から 60 日間経口投与した試験で、200 mg/kg/日群で精巣上体の精子数の減少のほか、上述と同様の精巣の酵素活性の変化がみられており、著者はより若齢なラットほど感受性が高いことを示唆している (Srivastava et al., 1989,1992)。本評価書では精巣への影響を指標として NOAEL を 100 mg/kg/日と判断する。

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

表 7-4 スチレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス Swiss 雄	経口投与	5 日間	20-50 mg/kg/日	液性及び細胞性免疫抑制 4 週間反復投与後、ウイルス、マラリア、 鉤虫に対し感染抵抗力の低下	Dogra et al., 1989, 1992
ラット	経口投与	7 日間	450 mg/kg/日	450 mg/kg/日: グルタチオン-S-トランス フェラーゼ活性の阻害、グルタチオン の減少	Dixit, 1982
ラット	経口投与	14 日間	0、100、200 mg/kg/日	200 mg/kg/日: 脳切片におけるセロトニン 量の減少	Husain et al, 1985
ラット Wistar 雄 6 匹/群 (体重 $225 \pm 10\text{g}$)	経口投与	60 日間 6 日/週	0、200、400 mg/kg/日	400 mg/kg/日: 核の損傷を伴う精細管の 萎縮、精巣上体の精子数減少、精巣 中の SDH、酸性フォスファターゼ活 性低下、乳酸デヒドロゲナーゼ、 GGT、 β -グルクロニダーゼ、グルコ ース-6-フォスファターゼ活性上昇	Srivastava et al., 1989, 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雄	経口投与	生後 1-60 日間 6日/週	0、100、200 mg/kg/日	100 mg/kg/日: 異常なし 200 mg/kg/日: 精巣上体中精子量の減少、 精巣中 SDH、酸性フォスファターゼ 活性の低下、乳酸デヒドロゲナーゼ、 GGT、 β -グルクロニダーゼ、グルコ コース-6-フォスファターゼ活性の上昇 NOAEL: 100 mg/kg/日(本評価書の判断)	Srivastava et al., 1992
ラット	強制経口	6か月間 5日/週	0、66.7-667 mg/kg/日	133 mg/kg/日: 影響なし 400 mg/kg/日: 腎臓重量増加(132 日目)が みられたが、病理組織学検査で異常な し NOAEL: 133 mg/kg/日(IPCS, 1983)	Wolf et al., 1956
イヌ ビーグル 雌雄 10か月齢 各16匹	強制経口 投与	561日間 7日/週 (600 mg/kg/日 群は 318-469日 の間はピー ーナツ油 のみ投与)	0、200、400、 600 mg/kg/日 純度 99.70%	200 mg/kg/日: 雌でハインツ小体の散在 的增加 400 mg/kg/日: 雄でヘマトクリット値 (PCV)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビ ン濃度(Hgb)のいずれか1つ以上で有 意な減少、赤血球のハインツ小体の 増加(雌雄)、肝臓の網内細胞にヘモジ デリン沈着(雌雄) 600 mg/kg/日: 雄で PCV、RBC、Hgb の減 少、赤血球のハインツ小体の増加(雌 雄)、赤血球の大小不同、血色素量の 減少(雄)、赤血球沈降速度の減少(雌 雄)、肝臓の網内細胞にヘモジデリン 沈着(雌雄)、肝臓に好酸性核内封入体 の増加(雌雄) LOAEL: 200 mg/kg/日(IPCS, 1983) NOAEL: 200 mg/kg/日 (U.S.EPA, 2002; 環 境省, 2002) 赤血球のハインツ小体の増加及び肝臓へ の影響を指標	Quast et al., 1979
マウス B6C3F ₁	吸入暴露	14日間 6時間/日	0、259 ppm (0、 1,122 mg/m ³)	肝細胞壊死	Morgan et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各6匹/群	吸入暴露	2、3、5、 10日間暴 露 6時間/日 5日/週	0、150、200 ppm (0、650、 866 mg/m ³)	150 ppm: 小葉中心性肝細胞の変性及び凝 固性壊死(雌全暴露群) 200 ppm: 血清 ALT、SDH 活性上昇 (雌3 日間暴露群のみ)、小葉中心性肝細胞 の変性及び凝固性壊死(雌全暴露群、 雄3日間暴露群1例のみ)、GSH 減少 (雌雄全例)	Morgan et al., 1995
マウス Swiss 雌雄 各6匹/群	吸入暴露	2、3、5、 10日間暴 露 6時間/日 5日/週	0、150、200 ppm (0、650、 866 mg/m ³)	150 ppm: 異常なし 200 ppm: GSH 減少(雌雄全例)	
ラット Wistar 雄 4匹/暴露 群、12匹/ 対照群	吸入暴露	4日間 6時間/日	0、100、200、 400 ppm (0、 433、866、1,732 mg/m ³)	暴露 0.5 時間後 100 ppm: 異常なし 200、400 ppm: 肝臓グルタチオン減少 暴露 18 時間後 100-400 ppm: 異常なし	Vainio et al., 1979

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雄 5匹/群	吸入暴露	168時間	0、0.21、0.43、 0.85 g/m ³ (0、 49、99、196 ppm)	49 ppm 以上: 血中赤血球アミノレブリン 酸脱水素酵素(ALA-D) 活性の減少	Fujita et al., 1987
ラット	吸入暴露	3週間 14時間/ 日	0、800、1,000、 1,200 ppm (0、3,464、 4,330、5,196 mg/m ³ 本評価 書換算)	800 ppm: 12 kHz 以上で聴覚反射 (behavioral auditory response) 閾値の 上昇 1,000 ppm: 4 kHz 以上で聴覚反射閾値の 上昇 BABR 検査(聴覚誘発性刺激に対する脳幹 の応答)でも同様な結果	Pryor et al., 1987
ラット	吸入暴露	8週間 4時間/日 最終暴露3 週間後に 解剖	0、30、800 ppm (0、130、3,464 mg/m ³)	30 ppm: 鼻腔粘膜の分泌亢進 800 ppm: 鼻腔粘膜、気管粘膜の上皮細胞 空胞化及び細胞の剥脱、核濃縮 LOAEL: 30 ppm (本評価書の判断)	Ohashi et al., 1985
ラット Wistar 雄 40匹/群	吸入暴露	11週間 6時間/日 5日/週	0、100、300 ppm (0、420、 1,299 mg/m ³)	100 ppm: 異常なし 300 ppm: 肝臓、腎臓のエトキシマリン -O-デエチラーゼ、シトクロム P450、 エポキシヒドラーターゼ、UDP-グルク ロノシルトランスフェラーゼ活性の 上昇、肝臓の変性 NOAEL: 100 ppm (420 mg/m ³) (IPCS, 1983)	Vainio et al., 1979
ラット SD 雄	吸入暴露	3か月間 最終暴露4 か月後に 解剖	0、90、320 ppm (0、390、1,386 mg/m ³)	90 ppm: 異常なし 320 ppm: 中枢神経系異常を示唆する海馬 の変化、感覚運動皮質中の GFAP(神 経膠の線維状酸性タンパク)増加 NOAEL: 90 ppm (390 mg/m ³) (ATSDR, 1992)	Rosengren & Haglid., 1989
ラット	吸入暴露	18週間 16時間/日 5日/週	0、350、700、 1,400 ppm (0、 1,517、3,033、 6,066 mg/m ³)	350 ppm 以上: 視覚弁別課題における学 習能力の低下 350、700 ppm: 移動量増加 700 ppm 以上: 握力低下傾向 1,400 ppm: 移動量減少	Kulig, 1989
ラット、モ ルモット	吸入暴露	6か月間、 7-8時間/ 日 5日/週	0、1,300 ppm (0、5,629 mg/m ³)	鼻への刺激性 モルモット死亡例: 肺のうっ血、出血、水 腫、滲出液、急性の炎症反応	Spencer et al., 1942
ラット Wistar 4、8週齢 雄 8匹/群	吸入暴露	32週間 8時間/日 5日/週	0、200、2,000 ppm (0、866、 8,660 mg/m ³)	4週齢暴露開始群 200 ppm: 体重の低値 2,000 ppm: 体重の低値、尾部末梢神経伝 達速度 SCV(sensory nerve conduction velocity)の低値 8週齢暴露開始群 200 ppm: 尾部末梢神経伝達速度 SCV の 低値 2,000 ppm: 体重の低値、尾部末梢神経伝 達速度 SCV の低値	Yamamoto et al., 1997
ラット、モ ルモット、 ウサギ、ア カゲザル	吸入暴露	214-360日 間 7時間/日	0、650、1,300 ppm (0、 2,730、5,460 mg/m ³)	650 ppm: 影響なし 1,300 ppm: ラット及びモルモットで眼及 び鼻粘膜に刺激 NOAEL : 650 ppm (2,730 mg/m ³) (IPCS, 1983)	Wolf et al., 1956

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット	吸入暴露	18-21 か月 間 6 時間/日 5 日/週	0、600 ppm (0、2,598 mg/m ³ 本 評 価書換算)	600 ppm: 肝臓重量増加	Jersey, 1978
ウサギ 雄	吸入暴露	ND	ND	脳の線条体、隆起漏斗のドパミン量の減少、ホモバニリン酸の増加	Mutti et al., 1984b

ND: データなし

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

スチレンの生殖・発生毒性について、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラット、ウサギ、ハムスターを用いた吸入暴露試験、マウスを用いた腹腔内投与試験が行われており、マウス、ハムスターを用いた吸入暴露試験で、胚/胎児死亡率の増加や F₁ 世代に骨格変異を惹起するとの報告があるが、ラットを用いた複数の経口投与又は吸入暴露試験において、母動物の体重に影響がみられる用量まで投与又は暴露しても、胎児に死亡や催奇形性はみられていない。また、ラットを用いた経口 (飲水) 投与による三世代繁殖試験で、F₀、F₁、F₂、F₃ のいずれの世代においてもスチレン投与に関連した生殖毒性はみられていない。雌雄 SD ラット (対照群: 雄 15 匹、雌 30 匹、投与群: 雄 10 匹/群、雌 20 匹/群) にスチレン (純度 98.9%、安定剤として *t*-ブチルカテコール 5.5~5.8 ppm) 0、125、250 ppm を三世代にわたって経口 (飲水) 投与し、受胎能、産児数、新生児の生存率、性比及び体重などを測定した繁殖試験において、F₀ 世代に影響はみられなかった。F₁ 世代では、250 ppm 群で各児を標本単位として統計解析を行った場合は生後 21 日目に生存率の有意な低下がみられたが、1 腹児を標本単位とした場合は有意差はみられなかった。F₂ 世代では、250 ppm 群で生後 1、7、14 日目に生存率低下がみられたが、21 日目では有意差はなかった。F₃ 世代では 250 ppm 群で生後 7、14 日目に体重低値がみられたが、21 日目では有意差はみられなかった。著者はスチレン投与に関連した生殖毒性はみられなかったとして、NOAEL を 250 ppm としている (Beliles et al., 1985)。

表 7-5 スチレンの生殖・発生毒性試験結果

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

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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

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

表 7-6 スチレンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
				-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	プレート法	52 μ g/mL 0.5 52 52 52	(+) (+) - + - - - - - -	Vainio et al., 1976
		ネズミチフス菌 TA1535	ND	52 μ g/mL	- +	De Meester et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	ND	500 μ g/mL 500 500 500 500	- - - - - - - - - -	Stoltz & Withey, 1977
		ネズミチフス菌 TA100 TA1530 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	蒸気暴露 (TA1530 は 72 時間、他は 48 時間培養)	1,000 μ g/mL 0.02 1,000 1,000 1,000 1,000 (気相中濃度)	- + + + - + - - - - - -	De Meester et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA1535	ND	521 μ g/mL	ND +	Poncelet et al., 1980
		大腸菌	プレインキュベーション法	ND	- -	Dunkel, et al., 1985
		酵母	ND	104 μ g/mL	+ ND	Del Carratore et al., 1983
	前進突然変異試験	酵母	ND	10,400 μ g/mL	- -	Loprieno et al., 1976
	遺伝子変換試験	酵母	ND	104 μ g/mL	+ ND	Del Carratore et al., 1983
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	ND	1,771 μ g/mL	- ND	Loprieno et al., 1976
		チャイニーズハムスターV79 細胞	ND	6,250 μ g/mL	- +	Beije & Jenssen, 1982
	染色体異常試験	ヒト全血リンパ球	ND	208 μ g/mL	+ ND	Jantunen et al., 1986
		CHL 細胞 ²⁾	ND	250 μ g/mL	- (+)	Matsuoka et al., 1979
		CHL 細胞 ²⁾	ND	100 μ g/mL	(+) ND	Ishidate & Yoshikawa, 1980
ヒト、リンパ球		ND	50 μ g/mL	+ ND	Pohlova et al., 1985	
小核試験	ヒト全血リンパ球	ND	270 μ g/mL	+ ND	Linnainmaa et al., 1978	
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 ¹⁾	ND	455 μ g/mL	- +	De Raat, 1978	

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
				-S9	+S9		
	CHO 細胞 ¹⁾	ND	830 μ g/mL	-	+	Norppa et al., 1985	
	ラット、リンパ球	ND	50 μ g/mL	+	ND	Norppa et al., 1985	
	ヒト全血リンパ球	ND	1 μ g/mL	+	ND	Chakrabarti et al., 1993	
	DNA 鎖切断試験	ラット初代培養肝細胞	ND	312 μ g/mL	+	ND	Sinha et al., 1983
	SOS クロモテテスト	大腸菌	ND	10,000 μ g/mL	-	ND	Brams et al., 1987
	宿主経路遺伝子変換試験	酵母(指標菌)、マウス(宿主)	ND	1,000 μ g/mL	+		Loprieno et al., 1976
	形質転換試験	マウス C3H10T1/2 細胞	ND	10 μ g/mL	-	ND	Male et al., 1985
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	キイロシヨウジョウバエ	経口(混餌)投与	182 μ g/mL	+	Donner et al., 1979	
	染色体異常試験	ヒト、リンパ球	ND	7 mg/kg	+		Camurri et al., 1983
		ヒト、リンパ球	ND	41 mg/kg	-		Maki-Paakanen, 1991
		ヒト、リンパ球	吸入暴露、13.0 時間	101.2 mg/kg 相当	+		Somorovska et al., 1999
		CD-1 マウス、骨髄	経口投与、4 日間	500 mg/kg/日	-		Sbrana et al., 1982
		CD-1 マウス、骨髄	経口投与、70 日間	200 mg/kg/日	-		Sbrana et al., 1982
		CD-1 マウス、骨髄	腹腔内投与、6、24、48 時間	LD ₅₀ × 1/2 or LD ₅₀ × 1/6 × 5 回	-		Cerna & Kypenova, 1977
		マウス、骨髄	経口投与	500 mg/kg	-		Sbrana et al., 1983
		マウス、骨髄	腹腔内投与、1 回	750 mg/kg	-		Sharief et al., 1986
		ラット、骨髄	吸入暴露、6 時間/日、5 日/週、1 年間	900 mg/kg/日相当	-		Sinha et al., 1983
		ラット、骨髄	吸入暴露、6 時間/日、5 日/週、9 週間	270 mg/kg/日相当	+		Meretoja et al., 1978
		Wistar ラット、骨髄	吸入暴露、9-11 週間	1,275 mg/m ³	+		Meretoja et al., 1978
		チャイニーズハムスター、骨髄多染性赤血球	吸入暴露、4、21 日間	1,275 mg/m ³	-		Cerna & Kypenova, 1977
		チャイニーズハムスター、骨髄細胞	吸入暴露、6 時間/日、5 日/週、3 週間	225 mg/kg/日相当	-		Norppa et al., 1980
		マウス、脾細胞	吸入暴露、6 時間/日、14 日間	900 mg/kg/日相当	-		Klingerman et al., 1992
		マウス、肺細胞	吸入暴露、6 時間/日、14 日間	900 mg/kg/日相当	-		Klingerman et al., 1992
		ラット、末梢血リンパ球	吸入暴露、6 時間/日、14 日間	450 mg/kg/日相当	-		Klingerman et al., 1993
染色体異数性検出試験	キイロシヨウジョウバエ	ND	500 μ g/mL	-		Penttila et al., 1980	

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
				-S9	+S9		
小核試験	ヒト、リンパ球	ND	14 mg/kg		+	Nordenson & Beckman, 1984	
	ヒト、リンパ球	ND	14 mg/kg		—	Maki-Paakkanen, 1987	
	ヒト、リンパ球	ND	6 mg/kg		+	Brenner, et al., 1991	
	ヒト、リンパ球	ND	41 mg/kg		—	Maki-Paakkanen, 1991	
	マウス	腹腔内投与、30時間	250、1,000 mg/kg		+	Norppa et al., 1981	
	マウス	腹腔内投与、30時間	500、1,500 mg/kg		—	Norppa et al., 1981	
	マウス、骨髄	腹腔内投与	250 mg/kg		+	Norppa, 1981	
	マウス、脾細胞、赤血球	吸入暴露、6時間/日、14日間	900 mg/kg/日相当		—	Klingerman et al., 1992	
	ラット、骨髄	腹腔内投与	3,000 mg/kg		—	Simula & Priestly, 1992	
	ラット、末梢血リンパ球	吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当		—	Klingerman et al., 1993	
	チャイニーズハムスター、骨髄	腹腔内投与	1,000 mg/kg		—	Norppa et al., 1980	
	姉妹染色分体交換試験	ヒト、リンパ球	ND	9 mg/kg		+	Yager et al., 1990
		ヒト、リンパ球	ND	41 mg/kg		—	Maki-Paakkanen, 1991
マウス、骨髄、肝臓、肺胞マクロファージ		吸入暴露、6時間/日、4日間	580 mg/kg/日相当		+	Conner et al., 1979, 1980, 1982	
マウス、骨髄細胞		腹腔内投与	500 mg/kg		+	Sharief et al., 1986	
マウス、リンパ球、肺細胞		吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当		+	Klingerman et al., 1992	
マウス、脾細胞		腹腔内投与	450 mg/kg		(+)	Simula & Priestly, 1992	
ラット、脾細胞		腹腔内投与	750 mg/kg		+	Simula & Priestly, 1992	
ラット、末梢血リンパ球		吸入暴露、6時間/日、14日間	225 mg/kg/日相当		+	Klingerman et al., 1993	
DNA 鎖切断試験	マウス、腎臓、肝臓、肺、精巣、脳	腹腔内投与	170 mg/kg		+	Walls & Orsen, 1983	
DNA 一本鎖切断試験	ラット、末梢血リンパ球	吸入暴露、6時間/日、14日間	450 mg/kg/日相当		—	Klingerman et al., 1992	
	ヒト、リンパ球	ND	6 mg/kg		+	Brenner et al., 1991	
	ヒト、リンパ球	ND	10 mg/kg		+	Walls et al., 1993	

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 - S9 +S9	文献
コメットアッセイ	雌 C57BL/6 マウス、骨髄、末梢血リンパ球、肝細胞、腎細胞	単回腹腔内投与	100-500 mg/kg	+ (骨髄: 350mg/kg 以上、末梢血リンパ球、肝細胞: 250mg/kg 以上、腎細胞: 100mg/kg 以上)	Vaghef & Hellman, 1998
不定期 DNA 合成試験	ヒト、リンパ球	ND	ND	+	Pero et al., 1982
DNA 結合性試験	マウス、肝臓	腹腔内投与	114 mg/kg	+	Byfalt Nordqvist et al., 1985
	マウス、肝臓	吸入暴露、9 時間	110 mg/kg 相当	(+)	Cantoreggi & Lutz, 1993
精子形態異常試験	マウス	腹腔内投与、5 回	200 mg/kg	(+)	Simula & Priestly, 1992
	ラット	腹腔内投与、5 回	1,000 mg/kg	(+)	Simula & Priestly, 1992
ヘモグロビン結合性試験	マウス	腹腔内投与	114 mg/kg	+	Byfalt Noedqvist et al., 1985
	ヒト	吸入暴露	6 mg/kg 相当	(+)	Brenner et al., 1991
	ヒト	吸入暴露	45,000 mg/kg 相当	(+)	Christakopoulos et al., 1993

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

2) CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-7、表 7-8)

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

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

表 7-7 スチレンの発がん性試験結果

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

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄 6週齢 各50匹/群	強制経口 投与	78週間 5日/週 105週で解剖 (低用量のみ103週間、 5日/週、104週で解剖)	0、500、1,000、 2,000 mg/kg/日 純度99.7%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (雌雄とも、2,000 mg/kg/日群での死亡率が高 かったため、500 mg/kg/日群を設置した。)	NCI, 1979
ラット SD 雌雄 13週齢 各40匹/群	強制経口 投与	52週間 4-5日/週	0、50、250 mg/kg/ 日 純度>99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (最後の動物が死亡した時点で試験を終了 しているが、具体的な記述なし) (IARC(1994)は本報告が不完全なものであ ること、期間が短すぎることを指摘してい る。)	Conti, 1988.
ラット SD 雌雄 各30匹/群	強制経口 投与	52週間 4-5回/週 140週で解剖	0、50、250 mg/kg/ 回	腫瘍発生率の有意な増加はみられず	Maltoni, 1978
ラット SD 雌雄 7週齢 雄76匹/群、 雌104匹/群	経口投与 (飲水)	104週間	0、125、250 mg/L 純度98.9% (換算摂取量: 雄 0、7.7、14 mg/kg/ 日、雌0、12、21 mg/kg/日)	腫瘍発生率の有意な増加はみられず (IARC(1994)は用量が低すぎることを指摘 している。)	Beliles, 1985.
ラット SD 及び Wistar 雌雄	経口投与 (飲水)	104週間	0、17.5、35 mg/kg/ 日 (投与量17.5及び 35 mg/kg/日の飲水 中の実測濃度は、 平均でそれぞれ規 定の89.8%、88.5%)	腫瘍発生率の有意な増加はみられず	Beliles, 1985.
ラット BDIV 雌雄 経胎盤投与: 対照群10 匹、投与群 21匹 強制経口投 与: 対照群 雄36匹、雌 39匹、投与 群雄73匹、 雌71匹	経胎盤投 与、その後 強制経口 投与	妊娠17日目 に母動物に 1回経口投 与(経胎盤 投与) その後児へ 離乳時から 120週齢ま で1回/週強 制経口投与	経胎盤投与、強制 経口投与とも0、 1,350 mg/kg/日 純度99%	腫瘍発生率の有意な増加はみられず	Ponoma kov & Tomatis, 1978

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 13週齢 対照群各 60 匹、投与群 各 30 匹/群	吸入暴露	52 週間 4 時間/日 5 日/週	0、25、50、100、 200、300 ppm 純度>99% (0、105、210、420、 840、1,260 mg/m ³)	<p>乳腺 悪性/良性腫瘍</p> <p>雄 対照 25 50 100 200 300 (ppm) 34/60 24/30* 21/30 23/30 24/30* 25/30*</p> <p>乳腺 悪性腫瘍</p> <p>雌 対照 25 50 100 200 300 (ppm) 6/60 6/30 4/30 9/30* 12/30* 9/30*</p> <p>*Fisher's exact test で有意(本評価書検定)</p> <p>(最後の動物が死亡した時点で試験を終了しているが、具体的な記述なし。) (IARC(1994)は本報告が不完全なものであること、本系統のラットの乳腺腫瘍の自然発生率が高いことを指摘している。)</p>	Conti, 1988.
ラット 雌雄 各 85 匹/群	吸入暴露	18-20 か月 間 6 時間/日 5 日/週	0、600、1,200 ppm 純度 99.5% (高用量は、体重減少がみられたため 途中から 1,000 ppm とした。)	<p>乳腺の腺がんが雌 600 ppm でみられたが用量依存性なし</p> <p>リンパ肉腫、白血病が雌の投与群で背景データと比較して高率に発生したが、用量依存性なし</p> <p>(マウス肺炎の発生がみられ、結果の解釈が困難)</p>	Jersey, 1978.
ラット SD 雌雄 13週齢 各 40 匹/群	腹腔内投与	4 回 2 か月間隔	0、50 mg/匹 純度>99%	<p>腫瘍発生率の有意な増加はみられず (最後の動物が死亡した時点で試験を終了しているが、具体的な記述なし)</p> <p>(IARC(1994)は、本報告には体重変化や生存率のデータがなく、不完全なものであること、期間が短く用量も低すぎることを指摘している)</p>	Conti, 1988.
ラット SD 雌雄 13週齢 各 40 匹/群	皮下投与	単回	50 mg/匹 純度>99%	<p>腫瘍発生率の有意な増加はみられず</p> <p>(IARC(1994)は本報告には体重変化や生存率のデータがなく、不完全なものであること、投与回数が 1 回のみであり用量も低すぎることを指摘している)</p>	Conti, 1988.

表 7-8 スチレンの国際機関等での発がん性評価

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

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

スチレンは、呼吸器及び消化管から速やかに吸収され、広範囲の組織に分布する。中でも脂肪組織に最も高濃度で分布する。スチレンはシトクロム P450 によりスチレンオキシドに代謝され、次いで、加水分解されてスチレングリコールになる。スチレングリコールはマンデル酸 (MA)、次いでフェニルグルオキシシル酸 (PGA) へ代謝されるか、又は安息香酸、次いで馬尿酸へ代謝される。他の経路では、スチレンオキシドはグルタチオン-S-トランスフェラーゼによって、ヒドロキシフェニルエチルメルカプツール酸へ代謝される。ヒトにおける主な尿中代謝物は MA と PGA であり、ラットでは MA、PGA、馬尿酸である。肝臓での代謝には種差があり、マウス、ラットでヒトよりスチレンオキシドを生成する能力が高い。スチレンは、眼、皮膚、気道に刺激性を示し、呼吸器への影響として肺障害や気管支炎等を引き起こす。また、中枢神経系、血液系や肝臓への影響もみられている。また、スチレンは、染色体異常頻度の増加、自然流産率の増加のほか、白血病やリンパ腫発生率の増加を引き起こすとの報告もある。しかしながら、これらヒトでの事例や疫学調査では、暴露量が明確でないことや他の物質との複合暴露の可能性もあるため、スチレンのヒトへの影響を明確に結論づけることは困難である。

実験動物では、スチレンの経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ は、ラットで 5,000 mg/kg、吸入暴露での LC₅₀ はマウスで 5,000 ppm (2 時間) ないし 4,940 ppm (4 時間)、ラットで 2,800 ppm (4 時間) ないし 2,770 ppm (4 時間) である。主な急性毒性症状として、筋協調運動失調、振戦、痙れん、意識消失又は不安定、衰弱などのような中枢神経への影響、眼、鼻、肺の刺激、また、肺に著しい刺激性、充血、水腫、出血と白血球浸潤がみられる。

吸入暴露による主な急性毒性症状としては、筋協調運動失調、振戦、痙れんなどの中枢神経への影響、眼、鼻、肺への刺激性がみられ、また、経口投与による症状としては、食道及び胃への著しい刺激性がみられている。

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

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

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

遺伝毒性については、スチレンは、*in vitro* ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、CHO 細胞及びヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で S9 の有無にかかわらず陽性を示している。*in vivo* ではヒトリンパ球による染色体異常試

験及び小核試験で陰性と陽性の双方の結果がみられたが、マウス骨髄による小核試験では陽性であり、また、高濃度で常時スチレンに暴露されている労働者の末梢血リンパ球で染色体異常頻度の増加がみられている。姉妹染色分体交換試験については、マウスの骨髄、マウス及びラットの末梢血リンパ球などでの試験で陽性の結果が得られている。DNA 損傷性については、ヒトリンパ球での DNA 鎖切断試験及び不定期 DNA 合成試験、プラスチック工場労働者の末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイで陽性を示している。これらのことから、スチレンは遺伝毒性を有すると判断する。

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

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- Abram, F.S.H. and Collins, L.J. (1981) The toxicity of xylene and styrene monomer to rainbow trout. Report for the Anglian Water Authority. WRc Report No 78-M, February 1981. (EU, 2002 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati, OH.
- Ahlborg, G., Bjerkedal, T. and Egenaes, J. (1987) Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 507-517. (ATSDR, 1992 から引用)
- Alarie, Y. (1973) Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 279-297. (ATSDR, 1992 から引用)
- Aliberti, L.M. and Severini, G. (1987) Urinary enzyme excretion in subjects exposed to styrene. *Ann Clin. Biochem.*, **24**, 114. (ATSDR, 1992 から引用)
- Andersson, H.C., Trenberg, E.A., Uggla, A.H. and Zetterberg, G. (1980) Chromosomal aberrations and sisterchromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. *Mut. Res.*, **73**, 387-401. (IARC, 1994 から引用)
- Apostoli, P., Brugnone, F., Perbellini, L., Cocheo, V., Bellomo, M.L. and Silvestri, R. (1983) Occupational styrene exposure: Environmental and biological monitoring. *Am.J. Ind. Med.*, **4**, 741-754. (ATSDR, 1992 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for Styrene, Atlanta, GA.
- ATSDR, Agency for Toxic Substance and Disease Registry (1992) Toxicological profile for styrene.
- Axelsson, O. and Gustavson, J. (1978) Some hygienic and clinical observations on styrene exposure. *Stand J. Work Environ. Health*, **4**, 215-219. (ATSDR, 1992 から引用)
- Bardodej, Z., Malek, B., Volfova, B. and Zelena, E. (1960) The hazard of styrene in the production of glass laminates. *Ceskosl. Hyg.*, **5**, 541-546 (in Czech) (IARC, 1979 から引用)
- BASF (1988) Ecological lab, unpublished data (Ber.v.07.07.88). (EU, 2002 から引用)
- Basirov, A.A. (1975) Biochemical indexes of the gastric juice in the early diagnosis of stomach illness under the effect of toxic substances (1,3-butadiene and styrene), *Azerb. Med. Zh.*, **52**, 60-66. (Russian, cited in WHO 1983). (ATSDR, 1992 から引用)
- Beije, B. and Jenssen, D. (1982) Investigation of styrene in the liver perfusion/cell culture system. No indication of styrene-7,8-oxide as the principal mutagenic metabolite produced by the intact rat liver. *Chem. Biol. Interactions*, **39**, 57-76. (IARC, 1994 から引用)
- Beliles, R.P., Butala, J.H. Stack, C.R. and Makris, S. (1985) Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 855-868.
- Berode, M., Droz, P.O. and Guillemin, M. (1985) Human exposure to styrene: VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **55**, 331-336. (ATSDR, 1992 から引用)
- Block, J.B. (1976) A Kentucky study: 1950-1975. In: Ede, L. ed., *Proceedings of NIOSH Styrene-Butadiene Rubber Briefing*, Covington, Kentucky, April 30, 1976 (HEW Publ. No. (NIOSH) 77-129), Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 28-32. (IARC, 1994 から引用)
- Bond, J.A. (1989) Review of the toxicology of styrene. *C.R.C. Crit. Rev. Toxicol.*, **19**, 227-249. (IARC, 1994 から引用)
- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen-Fayt, M.C., De Meester, C., Lauwerys, R. and Léonard, A. (1987) A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.*, **38**, 123-133. (IARC, 1994 から引用)
- Brenner, D.D., Jeffrey, A.M., Latriano, L., Wazneh, L., Warburton, D., Toor, M., Pero, R.W., Andrews, L.R., Wallis, S. and Perera, F.P. (1991) Biomarkers in styrene-exposed boatbuilders. *Mutat. Res.*, **261**, 225-236. (IARC, 1994 から引用)
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) The Acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Res.*, **13**, 623-626.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser.*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98. (in German)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I.

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

- bakterienfressende flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G. Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., **15**, 1-6.
- Brunnemann, K.D., Rivenson, A., Cheng, S.C., Saa, V. and Hoffmann, D. (1992) A study of tobacco carcinogenesis. XLVII. Bioassays of vinylpyridines for genotoxicity and for tumorigenicity in A/J mice. Cancer Lett., **65**, 107-113. (IARC, 1994 から引用)
- Byfalt Nordqvist, M., Lof, A., Osterman-Golkar, S. and Walles, S.A.S. (1985) Covalent binding of styrene and styrene-7,8-oxide to plasma proteins, haemoglobin and DNA in the mouse. Chem. Biol. Interactions, **55**, 63-73. (IARC, 1994 から引用)
- Camurri, L., Codeluppi, S., Pedroni, C. and Scarduelli, L. (1983) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. Mutat. Res., **119**, 361-369. (IARC, 1994 から引用)
- Cantoreggi, S. and Lutz, W.K. (1993) Covalent binding of styrene to DNA in rat and mouse. Carcinogenesis, **14**, 355-360. (IARC, 1994 から引用)
- Carlsson, A. (1981) Distribution and elimination of 14-C styrene in rat. Stand. J. Work Environ. Health, **7**, 45-50. (ATSDR, 1992 から引用)
- Carpenter, C.P., Shaffer, C.B., Weil, C.S. et al. (1944) Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. J. Ind. Hyg. Toxicol., **26**, 69-78. (ATSDR 1992 から引用)
- Cerna, M. and Kypenova, H. (1977) Comparison of DNA Damaging activity of mutagens and carcinogens in bacteria with different DNA repair capacities. Mut. Res., **46**, 35. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Chakrabarti, S.K., Duhr, M.A., Senecal-Quevillon, M. and Richer, C.L. (1993) Dose-dependent genotoxic effects of styrene on human blood lymphocytes and the relationship to its oxidative and metabolic effects. Environ. Mol. Mutag., **22**, 85-92. (IARC, 1994 から引用)
- Chernoff, N., Woodrow Setzer, R. Miller, D.B. Rosen, M.B. and Rogers, J.M. (1990) Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. Teratology, **42**, 651-658. (IARC, 1994 から引用)
- Cherry, N., Waldron, H.A., Wells, G.G., Wilkinson, R.T., Wilson, H.K. and Jones, S. (1980) An investigation of the acute behavioural effect of styrene on factory workers. Br. J. Ind. Med., **37**, 234-240. (IARC, 1994 から引用)
- Chmielewski, J. and Renke, W. (1976) Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effects of styrene. III. Morphology, coagulation and fibronolysis systems of the blood in persons exposed to the action of styrene during their work. Bull. Inst. Marit Trop. Med. Gdynia, **27**, 63-68. (IARC, 1979 から引用)
- Christakopoulos, A., Bergmark, E., Zorcec, V., Norppa, H., Mäki-Paakanen, J. and Osterman-Golkar, S. (1993) Monitoring occupational exposure to styrene from hemoglobin adducts and metabolites in blood. Scand. J. Work Environ. Health, **19**, 255-263. (IARC, 1994 から引用)
- Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1980) Sister chromatid exchange in murine alveolar macrophages, bone marrow, and regenerating liver cells induced by styrene inhalation. Toxicol. Appl. Pharmacol., **55**, 37-42. (IARC, 1994 から引用)
- Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1979) Sister chromatid exchange in regenerating liver and bone marrow cells of mice exposed to styrene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **50**, 365-367. (GDCh BUA, 1990; IARC 1994 から引用)
- Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1982) Multiple tissue comparisons of sister-chromatid exchanges induced by inhaled styrene. In: Tice, R., Costa, D.L., Schaich, K.M. eds., Genotoxic effects of airborne agents. New York, Plenum Press, 433-441. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Conti, B., Maltoni, C. Perino, G. and Ciliberti, A. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by sprague-dawley rats and, and para-methylstyrene administered by ingestion in sprague-dawley rats and swiss mice. Ann. N.Y. Acad. Sci., **534**, 203-234.
- Cushman, J.R., Rausina, G.A., Cruzan, G., Gilbert, J. Williams, E., Harrass, M.C., Sousa, J.V., Putt, A.E., Garvey, N.A., Laurent, J.P.S., Hoberg, J.R. and Machado, M.W. (1997) Ecotoxicity hazard assessment of styrene. Ecotoxicol. Environ. Saf., **37**, 173-180.
- Daston, G.P., Overmann, G.J., Taubeneck, M.W., Lehman-McKeeman, L.D., Rogers, J.M. and Keen, C.L. (1991) The role of metallothionein induction and altered zinc status in maternally mediated developmental toxicity: comparison of the effects of urethane and styrene in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **110**, 450-463. (IARC, 1994 から引用)

- De Raat, V.K. (1978) Induction of sister chromatid exchanges by styrene and its presumed metabolite styrene oxide in the presence of rat liver homogenate. *Chem. Biol. Interact.*, **20**, 163-170. (ATSDR, 1992 から引用)
- Decarie, S. and Chakrabarti, S. (1989) Metabolism and hepatorenal toxicity due to repeated exposure to styrene in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J. Toxicol. Environ. Health*, **27**, 455-465.
- Del Carratore, R., Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Nieri, R., Paolini, M. and Giagoni, P. (1983) Cytochrome P-450 factors determining synthesis in strain D7 *Saccharomyces cerevisiae*. An alternative system to microsomal assay. *Mutat. Res.*, **121**, 117-123. (IARC, 1994 から引用)
- DeMeester, C., Poncellet, F., Roberfroid, M., et al. (1977) Mutagenicity of styrene and styrene oxide. *Mutat. Res.*, **56**, 147-152.
- DeMeester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M. et al. (1981) Mutagenicity of styrene in the *Salmonella typhimurium* test system. *Mutat. Res.*, **90**, 443-450.
- Dixit, R., Das, M. Mushtaq, M. Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1982) Depletion of glutathione content and inhibition of glutathione-S-transferase and aryl hydrocarbon hydroxylase activity of rat brain following exposure to styrene. *Neurotoxicology*, **3**, 142-145. (ATSDR, 1992 から引用)
- Dogra, R. K. S., Chandra, K., Chandra, S., Gupta, S., Khanna, S., Srivastava, S.N., Shukla, L.J., Katiyar, J.C. and Shanker, R. (1992) Host resistance assays as predictive models in styrene immunomodulation. *Int. J. Immunopharmacol.*, **14**, 1003-1009. (IARC, 1994 から引用)
- Dogra, R.K.S., Khanna, S., Srivastava, S.N., Shukla, L.J. and Shanker, R. (1989) Styrene-induced immunomodulation in mice. *Int. J. Immunopharmacol.*, **11**, 577-586.
- Donner, M., Sorsa, M. and Vainio, H. (1979) Recessive lethals induced by styrene and styrene oxide in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **67**, 373-376. (IARC, 1994 から引用)
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D. McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. Simmon, V.F. (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mut.* **7**(Suppl. 5) 1-248. (ATSDR, 1992 から引用)
- Dutkiewicz, T. and Tyras, H. (1968) Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br. J. Ind. Med.*, **25**, 243. (ATSDR, 1992 から引用)
- Eguchi, T., Kishi, R., Harubuchi, I. et al. (1995) Impaired color discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 534-538. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Engstrom, J., Bjurstrom, R., Astrand, I. et al. (1978a) Uptake, distribution and elimination of styrene in man: Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **4**, 315-323. (ATSDR, 1992 から引用)
- Engstrom, J., Astrand, I. and Wigaeus, E. (1978b) Exposure to styrene in apolymerization plant: Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **4**, 324-329. (ATSDR, 1992 から引用)
- Environment Canada, Health Canada (1993) Priority Substances List Assessment Report: Styrene. Canadian Environmental Protection Act.
- Erben, R. and Pisl, Z. (1993) Acute toxicity for some evaporating aromatic hydrocarbons for freshwater snails and crustaceans. *Int. Rev. Gesamten. Hydrobiol.*, **78**, 161-167.
- EU, European Chemicals Bureau (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- EU, European Chemicals Bureau (2002) European Union Risk Assessment Report, styrene. European Commission Joint Research Centre.
- Fielder, R.J. et al. (1981) Toxicity Review 1: Styrene Health and Safety Executive, p15. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Fleig, I. and Thiess, A.M. (1978) Mutagenicity study of workers employed in the styrene and polystyrene processing and manufacturing industry. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 254-258. (IARC, 1994 から引用)
- Flodin, U., Ekberg, K. and Andersson, L. (1989) Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 805-808. (IARC, 1994 から引用)
- Fu, M.H. and Alexander, M. (1992) *Environ. Sci. Technol.*, **26**, 1540-1544. (U.S. NLM : HSDB, 2003 から引用).
- Fujita, H., Koizumi, A., Furusawa, T. et al. (1987) Decreased erythrocyte 6-aminolevulinic acid dehydratase activity after styrene exposure. *Biochem Pharmacol.*, **36**, 711-716.
- Gamberale, F., Lisper, H.O. and Olson, B.A. (1976) The effect of styrene vapour on the reaction time of workers in the plastic boat industry. In: Horvath, M. ed., *Adverse effects of environmental chemicals and psychomotor drugs. Neurophysiological and behavioral tests*. London, England: Elsevier Scientific Publishing Company, 135-148. (ATSDR, 1992 から引用)
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1990) Styrene, BUA Report No.48, S. Hirzel Verlag. Stuttgart.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales*

- promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.
- Gobba, F. and Cavalleri, A. (1993) Kinetics of urinary excretion and effects on color vision after exposure to styrene. IARC Sci. Pub., **127**, 79-88. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Gobba, F., Galassi, C., Imbriani, M. et al. (1991) Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. J. Occup. Med., **33**, 761-765. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Grbic-Galic, D. (1990) Geomicrobiology, **8**, 167-200. (U.S. NLM : HSDB, 2003 から引用).
- Guillemin, M.P. and Bauer, D. (1979) Human exposure to styrene. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **44**, 249-263. (ATSDR, 1992 から引用)
- Guillemin, M.P. and Berode, M. (1988) Biological monitoring of styrene: A review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **49**, 49 5. (ATSDR, 1992 から引用)
- Harkonen, H. (1977) Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **40**, 231-239. (IARC, 1979; GDCh BUA, 1990 から引用)
- Harkonen, H. and Holmberg, P.C. (1982) Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. Stand. J. Work. Environ. Health, **8**, 74-77. (ATSDR, 1992 から引用)
- Harkonen, H., Lehtniemi, A. and Aitio, A. (1984) Styrene exposure and the liver. Scand. J. Environ. Health, **10**, 59-61. (IARC, 1994 から引用)
- Harkonen, H., Lindstrom, K., Seppalainen, A.M. and Hernberg, S. (1978) Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions. Stand. J. Work. Environ. Health, **4**, 53-59. (IARC, 1979; ATSDR, 1992 から引用)
- Hemminki, K., Franssila, E. and Vainio, H. (1980) Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **45**, 123-126. (ATSDR, 1992 から引用)
- Hemminki K, Lindbohm M.L., Hemminki, T. and Vainio, H. (1984) Reproductive hazards and plastics industry. In: Jarvisalo, J., Pfaffli, P., Vainio, H. Eds., Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers. New York, NY: Alan R. Liss, Inc. 79-87.
- Heitmuller, P.T., Hollister, T.A. and Parrish, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **27**, 596-604.
- Hogstedt, B., Hedner, K., Mark-Vendel, E., Mitelman, F., Schutz, A. and Skerfving, S. (1979) Increased frequency of chromosome aberrations in workers exposed styrene. Scand. J. Work Environ. Health, **5**, 333-335. (IARC, 1994 から引用)
- Hogstedt, B. and Mitelman, F. (1983) Individual susceptibility to genotoxic agents in human population. Plenum Publishing Corp. (in Druck); zitiert in IPCS (32), Seite 103. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Holmberg, P.C. (1977) Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry. Chance or a causal relation? Scand.J.Work Environ.Health, Dec; **3**, 212-214. (IARC, 1994 から引用)
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates. Lewis Publishers Inc., Michigan. (EU, 2002 から引用)
- Hotz, P., Guillemin, M.P. and Lob, M. (1980) Study of some hepatic effects (induction and toxicity) caused by occupational exposure to styrene in the polyester industry. Stand. J. Work. Environ. Health, **6**, 206-215. (ATSDR, 1992 から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D. M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity Studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. Environ. Toxicol. Chem., **12**, 1079-1094.
- Husain, R., Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1985) Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. Arch. Toxicol., **57**, 53-55.
- IARC, International Agency for Reserarch on Cancer (1979) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 19.
- IARC, International Agency for Reserarch on Cancer (1994) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 60.
- IARC, International Agency for Reserarch on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ikeda, M., Imamura, T., Hayashi, M., Tabuchi, T. and Hara, I. (1974) Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. Int. Arch. Arbeitsmed., **32**, 93-101.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1992) Styrene, Environmeational Health Criteria, 26 WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.

- (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishidate, M., Jr. and Yoshikawa, K. (1980) Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells in vitro with and without metabolic activation-a comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch. Toxicol., Suppl.* **4**, 41-44. (IARC, 1994 から引用)
- Jantunen, K., Maki-Paakkanen, J. and Norppa, H. (1986) Induction of chromosome aberrations by styrene and vinylacetate in cultured human lymphocytes: Dependence on erythrocytes. *Mutat. Res.* **159**, 109-116. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Jegaden, D., Amann, D., Simon, J.F. et al. (1993) Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 527-531. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Jersey, G.M., Balmer, J., Quast, J. et al. (1978) Two-year chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study on monomeric styrene in rats - final report. Report to Manufacturing Chemists Association, Washington, DC, by Dow Chemical USA, Midland, MI. MCA No. Sty I.I-Tox-Inh (2 yr). (ATSDR, 1992 から引用)
- Katz, B.Y. (1962) Toxicological affection of the liver with styrene under operating conditions (Russ). *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **10**, 21-24. (IARC, 1979 から引用)
- Kankaanpaa, J.T., Eovaaara, E., Hemminki, K. et al. (1980) The-effect of maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice and chinese hamsters. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **47**, 127-129.
- Katoh, T., Higashi, K. and Inoue, N. (1989) Sub-chronic effects of styrene and styrene oxide on lipid peroxidation and the metabolism of glutathione in rat liver and brain. *J. Toxicol. Sci.*, **14**, 1-9. (IARC, 1994 から引用)
- Kishi, R., Katakura, Y., Ikeda, T., Chen, B.Q. and Miyake, H. (1992a) Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol. Lett.*, **63**, 141-146.
- Kishi, R., Katakura, Y., Okui, T., Chen, B.Q., Nasu, T., Wang, R.S., Ogawa, H., Ikeda, T. and Miyake, H. (1992b) Distribution and effects of styrene on the fetus in pregnancy. *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, **38**, p2. (Environment Canada, Health Canada, 1993 から引用)
- Kligerman, A.D., Allen, J.W., Bryant, M.F., Campbell, J.A., Collins, B.W., Doerr, C.L., Erexson, G.L., Kwanyuen, P. and Morgan, D.L. (1992) Cytogenetic studies of mice exposed to styrene by inhalation. *Mutat. Res.*, **280**, 35-43. (ATSDR, 1992 ; IARC, 1994 から引用)
- Kligerman, A.D., Allen, J.W., Erexson, G.L. and Morgan, D.L. (1993) Cytogenetic studies of rodents exposed to styrene by inhalation. In: Sorsa, M., Peltonen, K., Vainio, H. and Hemminki, K. eds., *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards* (IARC Scientific Publications No. 127), Lyon (IARC, 1994 から引用)
- Klimkova-Deutschova, E. (1962) Neurologic factors in the plastic industry in styrene workers. *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **19**, 35-50. (in German) (IARC, 1979 から引用)
- Kogevinas, M., Ferro, G., Andersen, A., Bellander, T., Biocca, M., Coggon, D., Gennaro, V., Hutchings, S., Kolstad, H., Lundberg, I., Lynge, E., Partanen, T. and Saracci, R. (1994a) Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **20**, 251-261.
- Kogevinas, M., Ferro, G., Saracci, R., Andersen, A., Bellander, T., Biocca, M., Bjerck, J.E., Breum, N.O., Coggon, D., Fontana, V., Ferro, S., Galassi, C., Gennaro, V., Hutchings, S., Jensen, A.A., Kolstad, H., Lundberg, I., Lynge, E., Partanen, T. and Pfaffli, P. (1994b) Historical multicentric cohort study of workers exposed to styrene. Report of the Epidemiological Study and the Industrial Hygiene Investigation (IARC Intern.Tech.Rep. 94/002), Lyon, IARC.
- Kulig, B.M. (1989) The neurobehavioral effects of chronic styrene exposure in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.*, **10**, 511-517. (IARC, 1994 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lemen, R.A. and Young, R. (1976) Investigation of health hazards in styrene-butadiene rubber facilities. In: Ede, L. ed., *Proceedings of NIOSH Styrene-Butadiene Rubber Briefing*, Covington, Kentucky, April 30, 1976 (HEW Publ. No. (NIOSH) 77-129), Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 3-8. (IARC, 1994 から引用)
- Letz, R., Mahoney, F.C., Hershman, D.L., Woskie, S. and Smith, T.J. (1990) Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boatbuilders. *Neurotoxicol. Teratol.*, **12**, 665-668. (IARC, 1994; 日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Lijinsky, W. (1986) Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 471-476. (ATSDR, 1992 から引用)
- Lilis, R., Lorimer, W.V., Diamond, S. and Selikoff, I.J. (1978) Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ. Res.*, **15**, 133. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lindbohm, M.L., Hemminki, K. and Kyyronen, P. (1985) Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am. J. Ind. Med.*, **8**, 579-586.
- Lindenberg, A.B. (1956) Physicochimie des solutions. Sur une relation simple entre le volume moleculaire et la

- solubilité dans l'eau des hydrocarbures et dérivés halogénés. Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, **243**, 2057-2060. [French] (ATSDR, 1992 から引用)
- Lindstrom, K., Harkonen, H. and Hernberg, S. (1976) Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **3**, 129-139. (IARC, 1979 から引用)
- Linnainmaa, K., Meretoja, T., Sorsa, M. and Vainio, H. (1978) Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide on human lymphocytes and *Allium cepa*. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 156-162. (IARC, 1994 から引用)
- Lof, A., Lundgren, E., Nydahl, E.M. and Nordqvist, M.B. (1986) Biological monitoring of styrene metabolites in blood. *Stand. J. Work Environ. Health*, **12**, 70-74. (ATSDR, 1992 から引用)
- Loprieno, N., Abbondandolo, A., Barale, R., Baroncelli, S., Bonatti, S., Bronzetti, G., Camellini, A., Corsi, C., Corti, G., Frezza, D., Leporini, C., Mazzaccaro, A., Nieri, R., Rosellini, D. and Rossi, A.M. (1976) Mutagenicity of industrial compounds: styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat. Res.*, **40**, 317-324. (IARC, 1994 から引用)
- Lorimer, W.V., Lillis, R., Nicholson, W.J. et al. (1976) Clinical studies of styrene workers: Initial findings. *Environ. Health Perspect.*, **17**, 171-181. (IARC, 1994 から引用)
- Maki-Paakkanen, J. (1987) Chromosome aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. *Mutat. Res.*, **189**, 39-406. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Maki-Paakkanen, J., Walles, S., Osterman-Golkar, S. and Norppa, H. (1991) Single-strand breaks, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in blood lymphocytes of workers exposed to styrene during the production of reinforced plastics. *Environ. Mol. Mutag.*, **17**, 27-31. (IARC, 1994 から引用)
- Male, R., Lillehaug, J.R., Djurhuus, R. and Pryme, I.F. (1985) In vitro transformation and tumor promotion studies of styrene and styrene oxide. *Carcinogenesis*, **6**, 1367-1370. (IARC, 1994 から引用)
- Maltoni, C. (1978) Up to date conclusions and comments on the long-term carcinogenicity bioassays at the Tumour Center at the Institute of oncology by Bologna, Italy. Report to the EEC, 1 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Matsuoka, A., Hayashi, M. and Ishidate, M.Jr. (1979) Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mutat. Res.*, **66**, 277-290. (IARC, 1994 から引用)
- Mattson V.R. et al. (1976) Acute toxicity of selected organic compounds to fathead minnows. U.S EPA/600/3-76/097. Environmental Research Lab, Duluth, Minnesota. (EU, 2002 から引用)
- McDonald, A.D., Lavoie, J., Cote, R. and McDonald, J.C. (1988) Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 9-14. (IARC, 1994 から引用)
- Mendrala, A.L., Langvardt, P.W., Nitschke, K.D., et al. (1991) In vitro metabolism of styrene and styrene oxide in human and animal tissues. Dow Chemical Company Study K-000874-033. Sponsored by The Styrene Information and Research Center, Washington, DC. (ATSDR, 1992 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Meretoja, T. and Vainio, H. (1979) In: Berg, K. ed., Genetic damage in man caused by environmental agents, S.213, Academic Press, New York. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Meretoja, T., Jarventaus, H., Sorsa, M. et al. (1978) Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Stand. J. Work Environ. Health*, **4**, 259-264. (GDCh BUA, 1990; ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Moller, C., Odkvist, L., Larsby, B., Tham, R., Ledin, T. and Bergholtz, L. (1990) Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 189-194. (IARC, 1994 から引用)
- Morgan, D.L., Mahler, J.F., Moorman, M.P., Wilson, R.E., Price, H.C.Jr., Richards, J.H. and O'connor, R.W. (1995) Comparison of styrene hepatotoxicity in B6C3F1 and Swiss mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **27**, 217-222.
- Morgan, D.L., Mahler, J.F., O'Connor, R.W., Price, H.C.Jr. and Adkins, B.Jr. (1993) Styrene inhalation toxicity studies in mice. I. Hepatotoxicity in B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 325-335. (IARC, 1994 から引用)
- Muijsers, H., Hoogendijk, E.M.G. and Hooisma, J. (1988) The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology*, **49**, 331-340. (ATSDR, 1992 ; IARC, 1994 から引用)
- Murray, F.J., John, J.A., Balmer, M.F. and Schwetz, B.A. (1978) Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology*, **11**, 335-343. (IARC, 1994 から引用)
- Mutti, A., Falzoi, M., Romanelli, A. and Franchini, I. (1984b) Regional alterations of brain catechol- amines by styrene exposure in rabbits. *Arch. Toxicol.*, **55**, 173-177. (IARC, 1994 から引用)
- Mutti, A., Falzoi, M., Romanelli, A., Bocchi, M., Ferroni, C., Franchini, I. (1988) Brain dopamine as a target for solvent toxicity; effects of some monoeyelic aromatic hydrocarbons. *Toxicology*, **49**, 77-82. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Mutti, A., Mazzucchi, A., Rustichell, P., Frigeri, G., Arfini, G. and Franchini, I. (1984c) Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions.

- Am. J. Ind. Med., **5**, 275-286.
- Mutti, A., Vescovi, P.P., Falzoi, M., Arfini, G., Valenti, G. and Franchini, I. (1984a) Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **10**, 225-228. (ATSDR, 1992 から引用)
- NCI (1979) Bioassay of styrene for possible carcinogenicity. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Cause and Prevention. Technical Report Series No. 185. NCI-CG-TR-185. NIH 79-1741. NTIS Publication No. PB-300977. (IARC, 1994 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- Nicholson, W.J., Selikoff, I.J. and Seidman, H. (1978) Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. Initial findings. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 247-252. (IARC, 1994 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nordenson, I. and Beckman, L. (1984) Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. *Hum. Hered.*, **34**, 178-182. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Norppa, H. (1981) Styrene and vinyltoluene induce micronuclei in mouse bone marrow. *Toxicol. Lett.*, **8**, 247-251. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Norppa, H., Sorsa, M., Pfaffli, P. and Vainio, H. (1980) Styrene and styrene oxide induce SCEs and are metabolized in human lymphocyte cultures. *Carcinogenesis*, **1**, 357-361. (GDCh BUA, 1990 ; IARC, 1994 から引用)
- Norppa, H., Tursi, F. and Einista, P. (1985) Erythrocytes as a metabolic activation system in mutagenicity tests. In: Janiaud, P., Averbeck, D. and Moustacchi, E., eds., *Mutagenesis and Genetic Toxicology. Theoretical and Practical Results (INSERM Vol. 119)*, Paris, Editions INSERM, pp. 35-50. (IARC, 1994 から引用)
- Odkvist, L.M., Cstrand, I., Larsby, B. and Kakk, C. (1980) Does styrene include disturbances in the human balance mechanisms. *Arbete och Hals*, **2**: 5-19. (in Swedish).
- Odkvist, L.M., Larsby, B., Tham, R., Ahlfeldt, H., Andersson, B., Eriksson, B. and Liedgren, S.R.C. (1982) Vestibulo-oculomotor disturbances in humans exposed to styrene. *Acta Otolaryngol.*, **94**, 487-493. (ATSDR, 1992 から引用)
- Ogata, M., Fujisawa, K., Ogino, Y. and Mano, E. (1984) Partition coefficient as a measure of bioconcentration potential of crude oil compounds in fish and shellfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 561-567. (EU, 2002 から引用)
- Ohashi, Y., Nakai, Y., Ikeoka, H., Koshimo, H., Esaki, Y., Horiguchi, S. and Teramoto, K. (1985) Electron microscopic study of the respiratory toxicity of styrene. *Osaka City Med. J.*, **31**, 11-21.
- Ohtsuji, H. and Ikeda, M. (1971) The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of Phenobarbital. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **18**, 321-328. Oltramare, M., Desbaumes, E., Imhoff, C. and Michiels, W. (1974) *Toxicology of Styrene Monomer. Experimental and Clinical Studies in Man*, Geneva, Editions Medecine et Hygiene. (in French) (IARC, 1979; GDCh BUA, 1990 から引用)
- Ott, M.G., Kolesar, R.C., Scharnweger, H.C., Schneider, E.J. and Venable, J.R. (1980) A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. *J. Occup. Med.*, **22**, 445-460. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Penttila, M., Sorsa, M. and Vainio, H. (1980) Inability of styrene to induce nondisjunction in *Drosophila* or a positive micronucleus test in the Chinese hamster. *Toxicol. Lett.*, **6**, 119-123. (GDCh BUA, 1990 ; IARC 1994 から引用)
- Pero, R.W., Bryngelsson, T., Hogstedt, B. and Akesson, B. (1982) Occupational and in vitro exposure to styrene assessed by unscheduled DNA synthesis in resting human lymphocytes. *Carcinogenesis*, **3**, 681-685. (ATSDR, 1992 から引用)
- Plotnick, H.B. and Weigel, W.W. (1979) Tissue distribution and excretion of ¹⁴C-styrene in male and female rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **24**, 515-524. (ATSDR, 1992 から引用)
- Pohlova, H., Rossner, P. and Sram, R.J. (1985) Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes in culture exposed in vitro to styrene and styrene oxide. *J. Hyg. Epidem. Microbial. Immunol.*, **29**, 269-274. (IARC, 1994 から引用)
- Poncelet, F., de Meester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1980) Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch. Toxicol., Suppl.* **4**, 63-66. (IARC, 1994 から引用)
- Ponomarkov, V. and Tomatis, L. (1978) Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Stand. J. Work. Environ. Health*, **4** Suppl. 2, 127-135. (IARC, 1994 から引用)
- Ponomarkov, V., Cabral, J.R.P., Wahrendorf, J. et al. (1984) A carcinogenicity study of styrene-7,8-oxide in rats. *Cancer Lett.*, **24**, 95-101. (ATSDR 1992 から引用)
- Price, K.S., Waggy, G.T. and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **46**, 63-77.
- Pryor, G.T. Rebert, C.S. and Howd, R.A. (1987) Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene.

- J. Appl. Toxicol., **7**, 55-61.
- Quast, J.F., Humiston, C.G., Kalnins, R.V., Olson, K.J., McColliater, S.B., Wade, C.E., Beyer, J.E. and Schwetz, B.A. (1979) Results of a toxicity study of monomeric styrene administered to Beagle dogs by oral intubation for 19 months. In: Final Report, Dow Chemical, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, USA, Midland, MT 48640. EPA Doc. I.D. 88-920010178, OTS0546563.
- Qureshi, A.A., Flood, K.W., Thompson, S.R., Janhurst, S.M., Inniss, C.S. and Rokosh, D.A. (1982) Correlations between the RTG-2 cytotoxicity test EC50 and in vivo LC₅₀ rainbow trout bioassay. *Chemosphere*, **32**, 2141-2157.
- Ramsey, J.C. and Andersen, M.E. (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **73**, 159-175. (ATSDR, 1992 から引用)
- Ramsey, J.C. and Young, J.D. (1978) Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Stand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 84-91. (ATSDR, 1992 から引用)
- Ramsey, J.C., Young, J.D., Karbowski, R.J., Chenoweth, M.B., Mccarty, L.P. and Braun, W.H. (1980) Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **53**, 54-63. (ATSDR, 1992 から引用)
- Riihimaki, V. and Pfaffli, P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Stand. J. Work Environ. Health*, **4**, 73-85. (ATSDR, 1992 から引用)
- Rosen, I., Haeger-Aronsen, B., Rehnstrom, S. et al. (1978) Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **4**, 184-194. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Rosengren, L.E. and Haglid, K.G. (1989) Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 316-320.
- Salomaa, S., Donner, M. and Norppa, H. (1985) Inactivity of styrene in the mouse sperm morphology test. *Toxicol. Lett.*, **24**, 151-155. (GDCh BUA, 1990; IARC, 1994 から引用)
- Sbrana, I., lasciarfari, D., Rossi, A.M. and Loprieno, M. (1982) im Druck; zitiert in IPCS (32) (GDChBUA, 1990 から引用)
- Sbrana, I., Lascialfari, D. Rossi, A.M. et al. (1983) Bone marrow cell chromosomal aberrations and styrene biotransformation in mice given styrene on a repeated oral schedule. *Chem. Biol. Interact.*, **45**, 349-357. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Sharief, Y., Brown, A.M., Backer, L.C., Campbell, J.A., Wesbrook-Collins, B., Stead, A.G. and Allen, J.W. (1986) Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environ. Mutag.*, **8**, 439-448. (IARC, 1994 から引用)
- Shugaev, B.B. (1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch. Environ. Health*, **18**, 878-882. (IARC, 1979; ATSDR, 1992 から引用)
- Simula, A.P. and Priestly, B.G. (1992) Species differences in the genotoxicity of cyclophosphamide and styrene in three in vivo assays. *Mutat. Res.*, **271**, 49-58. (IARC, 1994 から引用)
- Sinha, A.K., Jersey, G.C., Linscombe, V.A., Adams, R.L., Mueller, A.M. and McClintock, M.L. (1983) Cytogenetic evaluation of bone marrow cells from rats exposed to styrene vapor for one year. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 95-98. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Somorovska, M., Jahnova, E., Tulinska, J., Zamecnikova, M., Sarmanova, J., Terenova, A., Vodickova, L., liskova, A., Vallova, B., Soucek, P., Hemminki, K., Norppa, H., Hirvonen, A., Tates, A.D., Fuortes, L., Dusinska, M. and Vodicka, P. (1999) Biomonitoring of occupational exposure to styrene in a plastics lamination plant. *Mut. Res.*, **428** (1-2), 255-269.
- Spencer, H.C., Irish, D.D. Adams, E.M. and Rowe, V.K. (1942) The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **24**, 295-301.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Srivastava, S., Seth, P.K. and Srivastava, S.P. (1992) Effect of styrene on testicular enzymes of growing rat. *Indian J. Exp. Biol.*, **30**, 399-401.
- Srivastava, S., Seth, P.K. Srivastava, S.P. (1989) Effect of styrene administration on rat testis. *Arch. Toxicol.*, **63**, 43-46. (IARC, 1994 から引用)
- Srivastava, S.P., Das, M. and Seth, P.K. (1983) Enhancement of lipid peroxidation of rat liver on acute exposure to styrene and acrylamide a consequence of glutathione depletion. *Chem. Biol. Interact.*, **45**, 373-380. (IARC, 1994 から引用)
- Stewart, R.D., Dodd, H.C., Baretta, E.D. and Schaffer, A.W. (1968) Human exposure to styrene vapor. *Arch. Environ. Health*. **16**, 656-662. (GDCh BUA, 1990; ATSDR, 1992 から引用)

- Stoltz, D.R. and Withey, R.J. (1977) Mutagenicity testing of styrene and styrene epoxide in *Salmonella typhimurium*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **17**, 739-742. (IARC, 1994 から引用)
- Taskinen, H., Anttila, A., Lindbohm, M.L., Sallmén, M. and Hemminki, K. (1989) Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health, **15**, 345-352. (IARC, 1994 から引用)
- Thiess, A.M. and Fleig, I. (1978) Chromosome investigations on workers exposed to styrene/polystyrene. J. Occup. Med., **20**, 747-749.
- Triebig, G., Schaller, K.H. and Valentin, H. (1985) Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **56**, 239-247. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Union Carbide Corporation (1957) Toxicology studies: Styrene, New York, Industrial Medicine and Toxicology Department. (IARC, 1979 から引用)
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-Depth Studies on Health and Environmental Impact of Selected Water Pollutants. Contract No.68-01-4646, U.S.EPA : 9 p. (EU, 2002 から引用)
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Vaghef, H. and Hellman, B. (1998) Detection of styrene and styrene oxide-induced dna damage in various organs of mice using the comet assay. Pharmacol. Toxicol., **83**, 69-74.
- Vainio, H., Jarvisalo, J. and Taskinen, E. (1979) Adaptive changes caused by intermittent styrene inhalation on xenobiotic biotransformation. Toxicol. Appl. Pharmacol., **49**, 7-14.
- Vainio, H., Paakkonen, R., Ronnholm, K. et al. (1976) A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. Stand. J. Work Environ. Health, **3**, 147-151. (ATSDR, 1992; IARC, 1994 から引用)
- Van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L. et al. (1963) Carcinogenicity of epoxies, lactones, and peroxy compounds. J. Natl. Cancer Inst., **31**, 41-55. (ATSDR, 1992 から引用)
- Viau, C., Bernard, A., De Russis, R. et al. (1987) Evaluation of the nephrotoxic potential of styrene in man and in rat. J. Appl. Toxicol., **7**, 313-316. (ATSDR, 1992 から引用)
- Vodicka, P., Tvrdik, T., Osterman-Golkar, S., Vodickova, L., Peterkova, K., Soucek, P., Sarmanova, J., Farmer, P.B., Granath, F., Lambert, B. and Hemminki, K. (1999) An evaluation of styrene genotoxicity using several biomarkers in a 3-year follow-up study of hand-lamination workers. Mutat. Res., **445**, 205-224.
- Walles, S.A.S., Edling, C., Anundi, H. and Johanson, G. (1993) Exposure dependent increase in DNA single strand breaks in leukocytes from workers exposed to low concentrations of styrene. Br.J. Ind. Med., **50**, 560-574. (IARC, 1994 から引用)
- Walles, S.A.S. and Orsen, I. (1983) Single-strand breaks in DNA of various organs of mice induced by styrene and styrene oxide. Cancer Lett., **21**, 9-15. (IARC, 1994 から引用)
- Watanabe, T., Endo, A., Sato, K., Ohtsuki, T., Miyasaka, M., Koizumi, A. and Ikeda, M. (1981) Mutagenic potential of styrene in man. Industrial Health, **19**, 37-45.
- Wieczorek, H. and Piotrowski, J.K. (1988) Kinetic interpretation of the exposure test for styrene. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **61**, 107-113. (IARC, 1994 から引用)
- Wigaeus, E., Lof, A., Bjurström, R. and Nordqvist, M.B. (1983) Exposure to styrene: Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. Scand. J. Work Environ. Health, **9**, 479-488. (ATSDR, 1992 から引用)
- Withey, J.R. and Collins, P.G. (1979) The distribution and pharmacokinetics of styrene monomer in rats by the pulmonary route. J. Environ. Pathol. Toxicol., **2**, 1329-1342. (ATSDR, 1992 から引用)
- Withey, J.R. and Karpinski, K. (1985) Fetal distribution of styrene in rats after vapor phase exposures. Biol. Res. Pregnancy, **6**, 59-64. (ATSDR, 1992 から引用)
- Withey, J.R. (1976) Quantitative analysis of styrene monomer in polystyrene and foods including some preliminary studies of the uptake and pharmacodynamics of the monomer in rats. Environ. Health Perspect., **17**, 125-133. (ATSDR, 1992 から引用)
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D. and Hollingsworth, R.L. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene: Experiments on laboratory animals. AMA. Arch. Ind. Health, **14**, 387-398.
- Yager, J.W., Paradisin, W.M., Symanski, E. and Rappaport, S.M. (1990) Sister chromatid exchanges induced in peripheral lymphocytes of workers exposed to low concentrations of styrene. Prog. Clin. Biol. Res., **340C**, 347-356. (IARC, 1994 から引用)
- Yamamoto, T., Teramoto, K. and Horiguchi, S. (1997) Effects of styrene on peripheral nerve conduction velocities in

- rats. J. Occup. Health, **39**, 319-324.
- Yokoyama, K., Araki, S. and Murata, K. (1992) Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology*, **13**, 551-556. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Yuasa, J., Kishi, R., Eguchi, T. et al. (1996) Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *Am. J. Ind. Med.*, **30**, 41-47. (日本産業衛生学会, 1999 から引用)
- Zaidi, N.F., Agrawal, A.K., Srivastava, S.P. and Seth, P.K. (1985) Effect of Gestational and Neonatal Styrene Exposure on Dopamine Receptors. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **7**, 23-28.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク初期評価 第1巻 (平成14年3月), スチレン, 242-253.
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度実績) の確報値. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用)
- 経済産業省 (2004) 平成15年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度: 平成15年度, 平成14年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成15年度) . (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成15年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)
- 建設省 (1999) 平成10年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果. (http://www.mlit.go.jp/river/press/9901_06/990330.html から引用)
- 財務省 (2005) 貿易統計. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用)
- 厚生労働省 (2003) 室内空気中化学物質についての相談マニュアル作成の手引き. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0107/h0724-1d.html> から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成14年度研究報告書. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業)
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成17年度研究報告書. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業)
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本化学工業協会 (2005) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004年度化学物質排出量調査結果— (2003年度実績).
- 日本産業衛生学会 (1999) 許容濃度等の勧告 (1999年度), 産衛誌, **41**, 130-138.
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005年度), 産衛誌, **47**, 150-177.
- 馬場二夫, 細川守, 山田明男 (1987), ポリスチレン製品の材質中の揮発性成分とその食品への移行. 大阪市立環境科学研究所報告, **49**, 80-86.

CERI 有害性評価書 スチレン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。