

**スチレン**  
 $C_8H_8, C_6H_5CH=CH_2$   
 [CAS No. 100-42-5]  
**尿中スチレン濃度：20  $\mu\text{g}/\text{l}$**   
**尿中マンデル酸と**  
**尿中フェニルグリオキシル酸を**  
**加えた濃度：160  $\text{mg}/\text{g} \cdot \text{Cr}$**   
**試料採取時期：週の後半の作業終了時**

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

別名は、スチロール、フェニルエチレン、ビニルベンゼンと呼ばれる。用途は、スチレンはプラスチック、合成ゴム（スチレン-ブタジエンゴム）の原料である。ポリスチレンは家電製品のキャビネット、事務機器、台所容器、玩具などに使われている。不飽和ポリエステルはガラスファイバー強化プラスチック（FRP）として、船舶、貯水タンク、浄化槽、ユニットバスなどに使われる。合成ゴムには自動車のタイヤなどがある<sup>1)</sup>。

物理化学的性質は、常温常圧で液体、分子量 104.2  $\text{g}/\text{mol}$ 、沸点145.2 $^{\circ}\text{C}$ 、オクタノール/水分係数  $\log \text{Pow}$  2.95、蒸気圧 6.4  $\text{mmHg}$  (8.5  $\text{hPa}$ )、水への溶解量 310  $\text{mg}/\text{l}$ <sup>2)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

#### a) 吸収

職業的にスチレンを取り扱う労働者の主たる侵入経路は蒸気の吸入に伴う経気道侵入であって曝露実験によれば65~93%、が吸収される<sup>3,4)</sup>。経皮からの吸収は1.9~5%と報告されている<sup>5,6)</sup>。

#### b) 代謝と排泄

スチレン代謝が起こる主要臓器は肝臓のシトクロム P450であるが肺でのスチレン-7,8-オキシドグルタチオン結合の報告がある。スチレンの主たる代謝経路はベンジル基の酸化・還元により、スチレン-7,8-オキシドを得て、尿中にマンデル酸 (MA) とフェニルグリオキシル酸 (PGA) として排出される経路で、吸収の約90%が MA と PGA として尿中に排泄される<sup>7,8)</sup>。また MA と PGA の排泄割合は工場の労働者の調査で大略 3:1 であることが明らかになった<sup>9)</sup>。MA の尿中排泄の半減期は二相性を示し3.9~9.4時間と16.6~26.5時間、PGA は10.5 $\pm$ 1.4時間である<sup>10,11)</sup>。

スチレン-7,8-オキシドを得て安息香酸から馬尿酸 (HA) 経路は人間の場合通常の曝露では有意に増加せず高濃度曝露時に認められる<sup>9,12)</sup>。約5%はスチレンのベンゼン環が酸化されスチレンオキシドとなり尿中にビニルフェノールの抱合体として排泄される<sup>13-15)</sup>。その他、尿中にフェニルヒドロキシエチルメルカプツール酸<sup>16,17)</sup>、尿中未変化体のスチレンが排泄される。呼気からも約

2%の未変化体のスチレンが排泄される<sup>18)</sup>。

### 3. 曝露と生物学的指標との関係

生物学的指標としては尿中 MA、尿中 PGA、血液中スチレン、尿中スチレンが推奨されている<sup>19-22)</sup>。

その他、呼気中スチレン<sup>23)</sup>、尿中4-ビニルフェノール<sup>15)</sup>および尿中フェニルヒドロキシメルカプツル酸の報告や、スチレン-7,8-オキシドとアルブミン、ヘモグロビンとの付加物についての報告がある<sup>16)</sup>。

スチレン作業者の曝露と生物学的指標との関係は作業終了時に採尿したスポット尿の MA、PGA、MA+PGA 濃度と曝露濃度の関係を回帰方程式（一次式）で示している。血液中スチレン、尿中スチレンも作業終了時に採血、採尿しその濃度と曝露濃度の関係を回帰方程式で示している。血液中スチレン濃度は曝露とともに速やかに上昇し、曝露終了時はピークに達する。曝露終了後は比較的速やかに減少する（半減期40分）<sup>24,25)</sup>。従って血液中スチレンと曝露濃度を解析する場合には採血時間が問題となる。尿中スチレンも同じ挙動を示すと考えられる。

血液中スチレン、尿中スチレン、尿中代謝物 (MA、PGA) とスチレン曝露濃度の関係から得られた回帰方程式を表 1 に示す。表 1 はスチレンの生物学的許容値 (OEL-B) の提案理由2007年<sup>19)</sup>の表に新しい回帰方程式を追加した。

#### a) 血液中スチレンと曝露濃度の関係<sup>23,26-29)</sup> (表 1)

血液中スチレンと曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:5) より算出した許容濃度 (OEL-M) 10 ppm に相当する血液中スチレンの濃度は 0.03~0.13  $\text{mg}/\text{l}$  が得られた。回帰方程式の相関係数は0.67~0.87であった。

#### b) 尿中スチレンと曝露濃度の関係<sup>28-33)</sup> (表 1)

尿中スチレンと曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:6) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中スチレンの濃度は 0.004~0.030  $\text{mg}/\text{l}$  が得られた。回帰方程式の相関係数は0.65~0.89であった。

#### c) 尿中代謝物 (MA, PGA) と曝露濃度の関係<sup>23,26-28,34-36)</sup>

(表 1)

尿中 MA と曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:7) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中 MA の濃度は 131~405  $\text{mg}/\text{l}$  が得られた。回帰方程式の相関係数は0.52~0.93であった。

尿中 PGA と曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:7) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中 PGA の濃度は 84~215  $\text{mg}/\text{l}$  が得られた。回帰方程式の相関係数は0.42~0.85であった。

#### d) 尿中代謝物のクレアチニン補正と曝露濃度の関係<sup>23,26-29,34,36)</sup> (表 1)

尿の濃淡はクレアチニン (Cr) 補正を行っている。尿中 MA クレアチニン補正の回帰方程式 (n:7) より算出し

表 1. 血液中, 尿中スチレン, 尿中代謝物 (MA, PGA) とスチレン曝露濃度の回帰方程式とスチレン 10 ppm に相当する濃度

番号	回帰方程式 (A)	相関係数	10 ppm 相当 y 濃度 <sup>1)</sup>	回帰方程式 (B)	相関係数	10 ppm 相当 y 濃度 <sup>1)</sup>	調査 人数	文献
血液中 (実測値)								
			mg/l					
A-b	$y (mg/l) = 0.009 + 0.0018x (ppm)$	0.67	0.03				23	26)
B-b	$y (mg/l) = 0.006 + 0.010x (ppm)$	0.83	0.11				34	27)
D-b	$y (mg/l) = 0.034 + 0.007x (ppm)$	0.85	0.10				61	28)
E-b	$y (mg/l) = -0.195 + 0.032x (ppm)$	0.87	0.13				30	23)
F-b	$y (\mu g/l) = -0.299 + 0.825X (mg/m^3)$	0.70	0.03				34	29)
	平均値 ± 標準偏差		0.08 ± 0.05					
尿中スチレン (実測値)								
			mg/l					
G-u	$y (nmol/l) = 154.2 + 0.32x (umol/m^3)$	0.88	0.030				51	30)
H-u	$y (nmol/l) = 129.17 + 0.29x (umol/m^3)$	0.88	0.026				196	31)
I-u	$y (umol/l) = 0.033 + 0.007x (ppm)$	0.89	0.011				31	32)
D-u	$y (mg/l) = 0.031 + 0.0009x (ppm)$	0.65	0.040				61	28)
F-u	$y (\mu g/l) = 1.626 + 0.058x (mg/m^3)$	0.79	0.004				34	29)
J-u	$y (\mu g/l) = 16.1 + 0.32x (mg/m^3)$	0.84	0.029				69	33)
	平均値 ± 標準偏差		0.023 ± 0.013					
尿中 MA (実測値)								
			mg/l	尿中 PGA (実測値)		mg/l		
A-m	$y (mg/l) = 56 + 15x (ppm)$	0.53	206	$y (mg/l) = 64 + 5x (ppm)$	0.54	114	23	26)
C-m	$y (mg/l) = 118 + 10x (ppm)$	0.84	218	$y (mg/l) = 52 + 3x (ppm)$	0.65	182	118	36)
B-m	$y (mg/l) = 135 + 27x (ppm)$	0.52	405	$y (mg/l) = 18 + 15x (ppm)$	0.62	168	34	27)
K-m	$y (mg/l) = 56 + 15x (ppm)$	0.66	206	$y (mg/l) = 144 + 4x (ppm)$	0.42	184	39	34)
L-m	$y (mg/l) = -99 + 23x (ppm)$	0.89	131	$y (mg/l) = 155 + 6x (ppm)$	0.81	215	28	35)
D-m	$y (mg/l) = 78 + 16x (ppm)$	0.93	238	$y (mg/l) = 88 + 7x (ppm)$	0.85	158	61	28)
E-m	$y (mg/l) = 59 + 16x (ppm)$	0.59	219	$y (mg/l) = 14 + 7x (ppm)$	0.72	84	39	23)
	平均値 ± 標準偏差		232 ± 84			158 ± 45		
尿中 MA <sup>3)</sup> (クレアチニン補正值)								
			mg/g · Cr	尿中 PGA <sup>3)</sup> (クレアチニン補正值)		mg/g · Cr		
A-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 15 + 7.5x (ppm)$	0.60	90	$y (mg/g \cdot Cr) = 13 + 3.1x (ppm)$	0.61	44	23	26)
C-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 55 + 15.4x (ppm)$	0.86	209	$y (mg/g \cdot Cr) = 38 + 4x (ppm)$	0.82	78	118	36)
B-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 185 + 14x (ppm)$	0.52	325	$y (mg/g \cdot Cr) = 41 + 9x (ppm)$	0.73	131	34	27)
K-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 57 + 7x (ppm)$	0.66	127	$y (mg/g \cdot Cr) = 105 + 2x (ppm)$	0.23	125	39	34)
D-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 39 + 13x (ppm)$	0.91	169	$y (mg/g \cdot Cr) = 49 + 6x (ppm)$	0.91	109	61	28)
E-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 4 + 15x (ppm)$	0.83	154	$y (mg/g \cdot Cr) = 16 + 5x (ppm)$	0.84	66	39	23)
F-cr	$y (mg/g \cdot Cr) = 25.97 + 1.11x (mg/m^3)$	0.84	73	$y (mg/g \cdot Cr) = 11.17 + 0.446x (mg/m^3)$	0.83	30	34	29)
	平均値 ± 標準偏差		164 ± 85			83 ± 40		
尿中 MA + PGA (実測値)								
			mg/l					
C-mp	$y (mg/l) = 169 + 13.2x (ppm)$	0.81	302				118	36)
B-mp	$y (mg/l) = 170 + 40.7x (ppm)$	0.55	577				34	27)
L-mp	$y (mg/l) = 58 + 29.4x (ppm)$	0.89	352				28	35)
E-mp	$y (mg/l) = 72 + 21.1x (ppm)$	0.79	283				39	23)
	平均値 ± 標準偏差		379 ± 135					
尿中 MA + PGA (クレアチニン補正值)								
			mg/g · Cr					
C-mpc	$y (mg/g \cdot Cr) = 93 + 19.4x (ppm)$	0.82	287				118	36)
B-mpc	$y (mg/g \cdot Cr) = 240 + 22.1x (ppm)$	0.61	461				34	27)
E-mpc	$y (mg/g \cdot Cr) = 20.6 + 9.83x (ppm)$	0.86	119				39	23)
F-mpc	$y (mg/g \cdot Cr) = 37.13 + 1.56x (mg/m^3)$	0.86	103				34	29)
M-mpc	$y (mg/g \cdot Cr) = 7.24 + 3.41x (mg/m^3)$	0.95	153				48	38)
	平均値 ± 標準偏差		225 ± 151					

1) y 濃度は回帰方程式にスチレン OEL 濃度を代入して尿中濃度を求めた。単位は mg/l, mg/g · creatinine (mg/g · Cr) である。

3) MA はマンデル酸, PGA はフェニルグリオキシル酸

た OEL-M 10 ppm に相当する尿中 MA の濃度は 73~325 mg/g · Cr が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.52~0.91 であった。

尿中 PGA クレアチニン補正の回帰方程式より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中 PGA の濃度は 30~131 mg/g · Cr が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.23~0.91 であった。

e) 尿中 MA + 尿中 PGA と曝露濃度の関係<sup>23, 27, 29, 35, 36, 38)</sup> (表 1)

個々の尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度と曝露濃度の関係から得られた実測値の回帰方程式 (n:4) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する濃度は 283~577 mg/l が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.55~0.89 であった。

クレアチニン補正の回帰方程式 (n:5) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する濃度は 103~461 mg/g · Cr が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.61~0.95 であった。

f) 非曝露者の尿中 MA と尿中 PGA 濃度

非曝露者の尿中 MA と尿中 PGA 濃度は高速液体クロマトグラフ (HPLC) で検出機器が紫外検出 (UV) で得られた値と検出が質量検出 (MS/MS) で得られた値が示されている。

UV で得られた非曝露者 20 名の幾何平均 (幾何標準偏差) は尿中 MA 14.7 (2.27), 95% 上限値 76.0, PGA 7.7 (2.52), 95% 上限値 49.1 mg/l, クレアチニン補正では尿中 MA 13.2 (2.81), 95% 上限値 104, PGA 6.9 (2.40), 95% 上限値 39.9 mg/g · Cr である<sup>26)</sup>。

MS/MS で得られた非曝露者の尿中 MA は 0.443 (2.34), 範囲は 0.0084~2.339 mg/g · Cr, 尿中 PGA は 0.107 (3.49), 範囲は 0.009~1.239 mg/g · Cr である<sup>37)</sup>。職業的にスチレン曝露を受けないアメリカ住民の生活環境での尿中 MA, 尿中 PGA 測定の実測値がある。アメリカ人の非喫煙者 3,823 名の尿中 MA は中央値 0.121, 最大値 0.161 mg/g · Cr である。尿中 PGA は中央値 0.164, 最大値 0.231 mg/g · Cr であった。喫煙者 867 名の尿中 MA は中央値 0.246, 最大値 0.382 mg/g · Cr である。尿中 PGA は中央値 0.258, 最大値 0.416 mg/g · Cr であった<sup>70)</sup>。

g) 作業終了時の尿中 MA, PGA 濃度と次の作業前の尿中 MA, PGA 濃度

Prieto (2002) ら<sup>29)</sup>はスチレン 15~157 mg/m<sup>3</sup> (3.5~37.0 ppm) とアセトン 48~1,205 mg/m<sup>3</sup> に 4 時間曝露された作業者 36 名の作業終了時と 20 時間後の作業前の尿中 MA, PGA を HPLC-UV 法で測定している。作業後の尿中 MA 105.5, 尿中 PGA 42.6 は次の作業前は尿中 MA 49.2, 尿中 PGA 29.6 mg/g · Cr であった。

Bonanni (2015) ら<sup>38)</sup>はスチレン 4.9~157.5 mg/m<sup>3</sup> (1.1~37.0 ppm) とアセトン 4.8 から 81.5 mg/m<sup>3</sup> に 8 時間曝露された作業者 12 名の尿中 MA, PGA を HPLC-MS/MS で測定している。連続して 3 日間の作業前, 作業後 (月曜,

火曜, 水曜) の測定結果について, 尿中 MA + PGA (中央値) は月曜作業前 45.8, 作業後 323.2 mg/g · Cr, 火曜作業前 121.4, 作業後 414.0 mg/g · Cr, 水曜作業前 109.4, 作業後 352.5 mg/g · Cr であった。

h) スチレン単一曝露と混合溶剤曝露

動物 (ラット) に単一曝露スチレン (60 ppm), 混合曝露スチレン (60 ppm) とトルエン (45 ppm) を 6 時間行った。その結果はスチレン単一曝露の尿中 MA, PGA 排泄量に比べ混合曝露の排泄量は減少した。トルエン濃度が増加するとより尿中 MA, 尿中 PGA 排泄量が減少した。単一曝露でスチレンが 100 ppm を超えると尿中 MA, 尿中 PGA 排泄量は曲線となる<sup>39)</sup>。すなわち代謝の変化が起こっている。

作業場の調査事例としてスチレン単一曝露 (n:118 名, 幾何平均値 23.4 (GSD:4.41) ppm) と混合曝露 (n:38, スチレン 12.4 (3.78) ppm, メタノール 12.2 (3.81) ppm, 酢酸メチル 9.7 (5.78) ppm) の尿中代謝物と曝露濃度の関係より算出された回帰方程式は, 単一曝露は尿中 MA + PGA  $y$  (mg/l) = 169 + 13.2x (ppm), 混合曝露は尿中 MA + PGA  $y$  (mg/l) = 170 + 40.7x (ppm) である。混合曝露回帰方程式の傾きは単一曝露より大きいとその説明はされていない<sup>27)</sup>。

スチレンとアセトンの混合曝露の事例はアセトン高濃度群 (n:9, アセトン中央値 126.7 mg/m<sup>3</sup> (53 ppm), スチレン 31.4 mg/m<sup>3</sup> (7.4 ppm)) の尿中 MA + PGA と曝露濃度の回帰方程式は  $y$  (mg/g · Cr) = 26.3 + 1.83x (mg/m<sup>3</sup>) ( $r:0.854$ ) であった。低濃度群 (n:48, アセトン中央値 20.3 mg/m<sup>3</sup> (8.5 ppm), スチレン 94 mg/m<sup>3</sup> (22 ppm)) の回帰方程式は  $y$  (mg/g · Cr) = 72 + 3.41x (mg/m<sup>3</sup>) ( $r:0.951$ ) である。高濃度群の回帰方程式の傾きは低濃度群の半分と小さいが, 有意差検定は示されていない<sup>38)</sup>。

i) Log Pow を用いた生物学的許容値 (OEL-B) の推定式の活用

日本産業衛生学会は 8 種類の有機化合物の尿中未変化体物質を OEL-B としている。OEL-M から OEL-B を推定する論文が JOH に報告されている<sup>40-42)</sup>。論文は<sup>40-42)</sup>、尿中未変化体物質の排泄は体内代謝には関係なく, 生体内動態は親油性の程度, オクタノール/水分係数 (log Pow) に左右されると述べている。論文は, 作業場の調査事例で得られた尿中未変化体濃度と曝露濃度の関係を示す回帰方程式の傾き (mg/l/ppm) を用いている。溶剤 14 種類と 28 の回帰方程式 (延べ人数 2,663 名) が用いられ, 尿中未変化体濃度と溶剤曝露濃度の回帰方程式の傾きの対数値が log Pow とに直線的な関係になる事を見つけ, 推定式を得ている。推定式は回帰方程式で示され, 一次式として  $\log_{10} Y$  (nmol/l/ppm) = 2.95 - 0.66 log Pow X ( $r: -0.93$ ) である。95% 信頼曲線は二次式として, 上限方程式は  $\log_{10} Y$  (nmol/l/ppm) = 3.321 - 0.810 log Pow X + 0.042

( $\log Pow X$ )<sup>2</sup>, 下限方程式は  $\log_{10} Y (nmol/l/ppm) = 2.589 - 0.517 \log Pow X - 0.043 (\log Pow X)^2$  を得ている<sup>41)</sup>. 論文に用いられた溶剤の物理化学的性質は分子量 32~166 g/mol,  $\log Pow$  -0.77~3.40, 蒸気圧 2.7~478.5 hPa である<sup>40-42)</sup>. 経皮吸収が明らかに多い N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)<sup>43)</sup> は 14 種類の溶剤に含まれていない. 推定式からトルエン, エチルベンゼンの OEL-M に相当する推定値を算出すると尿中濃度として 0.06, 0.012 mg/l が得られた. この値はトルエン, エチルベンゼンの OEL-B 0.06, 0.01 mg/l と一致している<sup>20, 44)</sup>. スチレンの OEL-M 10 ppm に相当する推定値を算出すると尿中スチレン 0.011 mg/l が得られる. 推定式から算出した 95% 信頼区間は 0.005~0.021 mg/l である.

#### 4. 生物学的指標値と健康影響との関係

スチレン OEL-M は色覚, 聴覚の影響を及ぼす濃度から 10 ppm としている. 尿中 MA, PGA 濃度と健康影響として色覚, 聴覚異常との関係についてまとめる.

##### a) 生物学的指標値と色覚

Gobba ら<sup>45)</sup> は FRP 作業員で曝露濃度  $69.0 \pm 3.6$  (16.2 ppm), 尿中スチレン  $0.0495 \pm 0.0448$  mg/l, で CCI (Color Confusion Index) が対照群より有意に高い ( $p < .01$ ) と報告している.

Eguchi ら<sup>46)</sup> は環境濃度が平均値 18.5 ppm, 濃度範囲 6.6~36.4 ppm のユニットバス製造工程作業員を尿中 MA 濃度で 2 グループ (A グループは尿 MA  $< 0.42$  g/l (平均値 0.20, 標準偏差 0.11), B グループは尿中 MA  $\geq 0.42$  g/l (1.06, 0.93)) に分けて検討した. A, B グループ共 CCI が対象群より高く, B グループは有意に CCI が高いと報告している.

Kishi ら<sup>47)</sup> は, FRP 作業員で環境濃度の平均値 21.0 ppm, 濃度範囲 6.6~36.4 ppm で労働者の性, 年齢をマッチし, 対照労働者間について尿中 MA 濃度で, 0.1 g/l 未満, 0.1~0.2 g/l 未満, 0.2 g/l 以上の 3 群間で比較し, 最も低い曝露レベルでは年齢マッチした対照群と差がないが, 0.1~0.2 g/l 未満, 0.2 g/l 以上の群では対称群より CCI が高く, 尿中 MA 濃度を曝露濃度に換算すると 8~16 ppm と報告している.

Gong ら<sup>48)</sup> は レジャーボート製造工程で FRP 作業に従事している労働者で尿中 MA+PGA 濃度  $0.24$  g/g·Cr を超えると CCI が高いと報告している.

Mc Cague ら<sup>49)</sup> は 355 名の作業員の調査で, 尿中 MA+PGA 濃度の平均値が  $69.5$  mg/g·Cr, 濃度範囲 0.7~941.0 mg/g·Cr, 平均作業年数 4.8 年で, 視覚コントラスト感度の低下が起こる. 色覚異常と曝露濃度とは関連していないと報告している. Seeber ら<sup>50, 51)</sup> は, 尿中 MA+PGA (平均  $\pm$  標準偏差)  $329 \pm 423$  mg/g·Cr (スチレン平均 27 ppm), 平均曝露期間  $14.6 \pm 6.7$  年でも視覚コントラスト感

度の低下, 色覚異常も特定されなかったと報告している.

Castillo ら<sup>52)</sup> は 12 年間 (1887~1998 年, 総数 286 人) 追跡したところ尿中 MA  $0.25$  mmol/mmol·Cr ( $336$  mg/g·Cr), スチレン 25 ppm 相当では色覚異常との間には関連を認めないがコントラスト視力の低下と長期累積曝露との関連が認められたと報告している.

Choi ら<sup>53)</sup> はスチレン曝露による作業員の色覚異常をメタアナリシスにより評価している. メタアナリシスは 135 件の論文から 8 論文を選択している. 論文の選択基準はスチレン曝露濃度, 尿中 MA, 尿中 PGA, 尿中スチレン濃度いずれかが明確に示されている事である. 上記論文以外にメタアナリシスで選択された論文で, Chia ら<sup>54)</sup> は勤続年数平均 18.8 年 (範囲 5~23 年), 尿中 MA 平均値 84 (濃度範囲 1.3~504.1) mg/g·Cr, 尿中 PGA 平均値 66 (0.3~297.4) mg/g·Cr, 尿中 MA+PGA  $150$  mg/g·Cr で色覚異常を, Triebig ら<sup>55)</sup> は尿中 MA+PGA  $500\sim 600$  mg/l で色覚異常を報告している.

##### b) 生物学的指標値と聴力の関係

スチレンの聴覚異常についての OEL-M 提案理由の Triebig ら<sup>55)</sup>, Muijsers ら<sup>56)</sup>, Moller ら<sup>57)</sup>, Morata ら<sup>58)</sup>, Sliwinska-Kowalska ら<sup>59)</sup>, Sliwinska-Kowalska<sup>60)</sup> らの論文では曝露濃度と聴力異常の関係が示されている. 生物学的指標値と聴力との関係については Morata ら<sup>61)</sup> は尿中 MA  $1$  mmol/g·Cr ( $152$  mg/g·Cr) 上昇する毎にオッズ比 2.44 (95% 信頼区間 1.01~5.89) で, スチレン曝露による聴覚への影響が認められたと報告している.

#### 5. 測定上の注意

##### a) 測定方法と定量下限値

血液中スチレン, 尿中スチレンはヘッドスペース・ガスクロマトグラフ法やパージ・トラップ法, 検出には水素フレーム, MS が用いられている. 定量下限値は水素フレームでは  $10$   $\mu$ g/l, 質量検出では  $0.4$   $\mu$ g/l である. 詳細は文献を参照<sup>62-68)</sup>.

尿中 MA, 尿中 PGA の測定は HPLC で, 検出には UV を用いる方法, MA, PGA を誘導化してガスクロマトグラフで行う方法がある. 最近では超高速液体クロマトグラフ法 (UHPLC) で検出器はエレクトロスプレーイオン化質量分析計 (ESI-MS/MS) で測定が行われている. 定量下限値は HPLC-UV が  $10$  mg/l, UHPLC-ESI-MS/MS が  $0.012$  mg/l である<sup>69-71)</sup>.

##### b) 尿中スチレンの採尿, 保存の留意情報

スチレンの水溶性は高くなく, 揮発性有機化合物で蒸発され易いので採尿後速やかに密閉することが必要である. 河合ら<sup>71)</sup> は尿中溶剤の採尿, 保存について, 真空採血管 (EDTA-2Na 凝固剤入り) を用いる方法を報告している. 溶剤はアセトン, メタノール, メチルエチルケトン, メチルイソブチルケトン, トルエンの 5 種類で検討

している。排尿から尿の真空採血管への採集までの時間はアセトン、メチルエチルケトンが10分以内、トルエンは30分までは安定であった。保存性は真空採血管に採集された尿中溶剤は4℃の冷蔵保存で3日間は安定であった。5種類の溶剤の物理化学的性質は蒸気圧26.7~307 hPa、沸点56~117℃の範囲である。スチレンの物理化学的性質は蒸気圧8.5 hPa、沸点145.2℃であり、検討された有機溶剤より蒸気圧が低く、沸点が高い。スチレン作業者の排尿から真空採血管への採集は安全を考慮して10分以内に行う事が望ましい、冷蔵保存で3日以内に測定する。測定方法はヘッドスペース・ガスクロマトグラフを用い質量検出で行えば尿中スチレン定量下限は約0.4 µg/lとなる。

#### c) 尿中 MA, 尿中 PHG の保存の留意情報

永滝ら<sup>72)</sup>は尿に MA, PGA を添加した試料を用いて、冷蔵(4℃)と室温(25℃)保存の安定性について検討した。尿中 MA は室温、冷蔵保存とも14日間は安定であった。尿中 PGA は室温保存では4日から減少する。冷蔵保存は14日間では減少傾向にある。-18℃の冷凍保存では尿中 MA, 尿中 PGA とも70日間は安定であった。これらの結果から次のようにまとめている。①採集日に尿試料を分析することを勧める。②採集から4日間以内に分析する必要がある(冷蔵の場合でも)③分析が数日以内に完了できない場合は、尿試料は凍結する必要がある。実用的な解決策として尿採集後、迅速な凍結を行い分析まで保存すると述べている。測定方法は HPLC を用い UV 202 nm で行っている。定量下限は尿中 MA, 尿中 PGA とも 10 mg/l である。

#### d) 生物学的指標に影響を与える溶剤と因子

エチルベンゼンの代謝経路はエチル基の酸化・還元により、1,2-エポキシエチルベンゼン(スチレン-7,8-オキシド)を経て、尿中に MA と PGA として排出される。エチルベンゼンの OEL-B として尿中 MA 150 mg/g・Cr, 尿中 MA 濃度と尿中 PGA 濃度を加えた 200 mg/g・Cr が勧告されている<sup>45)</sup>。すなわちスチレンと同じ代謝経路で同じ生物学的指標物質である。

### 6. 生物学的許容値の提案

2007年度の OEL-B 提案は尿中代謝物として尿中 MA, 尿中 PGA を加えた濃度 430 mg/l, 血中スチレン濃度 0.2 mg/l を提案した<sup>19)</sup>。

作業場の調査事例からは単一曝露と混合曝露の代謝物への影響は明らかでない<sup>27, 38)</sup>。尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度は吸入量の約90%を占める事から OEL-B は主要尿中代謝物である尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度とする。

今回は血液中スチレン濃度を提案したが、尿中スチレン濃度と曝露濃度との関係を示す回帰方程式として5件

数の論文が有り、十分なエビデンスを認めるので OEL-B の設定が可能となった。作業者の負担を考慮して尿中スチレン濃度を提案する。

尿中スチレンの回帰方程式から得られた平均値は 23 µg/l であり、OEL-B の推定式から得られた範囲は 5~21 µg/l である。尿中スチレンの OEL-B は 20 µg/l とする。

尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度は回帰方程式を参考にする。切片が高い回帰方程式は省く(非曝露者から得られた値の95%上限値を超える値)。尿中 MA + 尿中 PGA クレアチニン補正の4件数の論文の回帰方程式(C-mpc, E-mpc, F-mpc, M-mpc)を活用する。OEL-M 10 ppm 相当の平均値(287, 119, 103, 153)は 165.5 mg/g・Cr となる。色覚障害は Gong ら<sup>48)</sup>の尿中 MA + PGA 240, Chia ら<sup>54)</sup>の 150 mg/g・Cr, 聴力障害は Morata ら<sup>61)</sup>の尿中 MA 152 mg/g・Cr が示されている。これから尿中代謝物の OEL-B は尿中 MA と尿中 PGA を加えたクレアチニン補正值濃度 160 mg/g・Cr とする。尿の採集は週の後半の定常作業の終了時とする。

尿中スチレンの測定は採尿後速やかに密閉容器にいれ、測定する(尿中スチレンの採尿、保存の留意情報を参照)。尿中スチレンの測定は定量下限値に注意が必要であり、検出器は質量検出器を用いる事を薦める。尿中 MA, 尿中 PGA の測定は採尿後速やかに行う(尿中 MA, 尿中 PGA の保存の留意情報を参照)。その他、注意事項として尿中 MA 濃度, 尿中 PGA 濃度を用いてスチレン曝露の評価をする場合はエチルベンゼン等、化学物質の代謝物が尿中 MA, 尿中 PGA となる混合化合物の存在に注意を要する。

### 7. 他機関の提案値

#### 2021年度

ACGIH BEI (スチレン TLV 10 ppm に相当する値)

尿中スチレン 20 µg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 150 mg/g・Cr

試料採取時期：作業終了時

### 8. 勧告の履歴

#### 2022年度(改定案)

尿中スチレン 20 µg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 160 mg/g・Cr

試料採取時期：週の後半の作業終了時

#### 2007年度

許容濃度 20 ppm に相当するスチレンの生物学的許容値

血液中スチレン 0.20 mg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 430 mg/l

試料採取時期：週後半の作業終了時

その他の注意事項：尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を用いてスチレン曝露の評価をする場合はエチルベンゼン等，化学物質の代謝物が尿中マンデル酸，尿中フェニルグリオキシル酸となる混合化合物の存在に注意を要する。

## 文 献

- 環境省：化学物質ファクシート2021年度 - [cited 2021 Nov 2]; Available from URL: <http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>
- Howard PH, Meylan WM. Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers 1997.
- Fernandez J, Caperos J. Styrene exposure. An experimental study of pulmonary absorption and excretion (author's transl). *Int Arch Occup Environ Health* 1995;40:1-12 (in French).
- Wigaeus E, Lof A, Bjurström R, et al. Exposure to styrene. uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:479-88.
- Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73-85.
- Wieczorek H. Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapours in humans under experimental conditions. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;57:71-5.
- Guillemin MP, Bauer D. Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;44:249-63.
- U. S. Department of Health and Humans Services (US DHHS): Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Styrene 2010.
- 池田正之. スチレンの毒性. *J Ind Health* 1982;581-98.
- Engström K, Härkönen H, Kalliokoski P. et al. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scand J Work Environ Health* 1976;2:21-6.
- Guillemin M.P, Berode M. Biological Monitoring of Styrene: A Review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1998;49:497-505.
- Ikeda M, Imamura T, Hayashi M, et al. Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. *Int Arch Arbeitsmed* 1974;32:93-101.
- Manini P, De Palma G, Andreoli R, et al. [Urinary excretion of 4-vinyl phenol after experimental and occupational exposure to styrene]. *G Ital Med Lav Ergon* 2003;25:61-2 (in Italian).
- Pfäffli P, Hesso A, Vainio H, et al. 4-Vinylphenol excretion suggestive of arene oxide formation in workers occupationally exposed to styrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;60:85-90.
- Manini P, Buzio L, Andreoli P, et al. Assessment of biotransformation of the arene moiety of styrene in volunteers and occupationally exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;15:160-9.
- Ghittori S, Maestri L, Imbriani M, et al. Urinary excretion of specific mercapturic acids in workers exposed to styrene. *Am J Ind Med* 1997;31:636-44.
- Maestri L, Imbriani M, Ghittori S, et al. Excretion of N-acetyl-S-(1-phenyl-2-hydroxyethyl)-cysteine and N-acetyl-S-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-cysteine in workers exposed to styrene. *Sci Total Environ* 1997;20:13-22.
- Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49:497-505.
- 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 生物学的許容値の提案理由書 スチレン, 産業衛生学雑誌. 2007;49:188-96.
- 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 許容濃度等の勧告 (2021年度), 産業産衛学誌. 2021;63:179-211.
- American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 2020.
- MAK- und BAT-Werte-Liste 2020.
- Ong CN, Shi CY, Chia SE, et al. Biological Monitoring of Exposure to Low Concentrations of Styrene. *American Journal of Industrial Medicine* 2004;25:719-30.
- Wigaeus E, Löf A, Bjurström R, et al. Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:479-88.
- Wigaeus E, Löf A, Nordqvist MB. Uptake distribution metabolism and elimination of styrene in man. A comparison between single exposure and co-exposure with acetone. *Br J Ind Med* 1984;41:539-46.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, 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;64:223-34.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Monitoring of workers exposed to a mixture of toluene, Styrene and methanol vapours by means of diffusive air sampling blood analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:429-35.
- Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, et al. Exposure-Excretion Relationship of Styrene and Acetone in Factory Workers: A Comparison of a Lipophilic Solvent and a Hydrophilic Solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993;25:129-33.
- Prieto MJ, Marhuenda D, Cardona A. Analysis of Styrene and its Metabolites in Blood and Urine of Workers Exposed to both Styrene and Acetone. *Journal of Analytical Toxicology* 2002;26:23-8.
- Pezzagno G, Ghittori S, Imbriani M, et al. Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:371-9.
- Gobba F, Galassi C, Ghittori S, et al. Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Envi-*

- ron Health 1993;19:175–82.
- 32) Pekari K, Nylander-French L, Pfäffli P, et al. Biological monitoring of exposure to styrene- assessment of different approaches. *J Occup Med Toxicol* 1993;2:115–26.
- 33) Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, et al. Toluene and styrene in urine as biological exposure indices. *Appl Ind Hyg J* 1986;1:172–6.
- 34) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effects of Methanol on Styrene Metabolism Among Workers Occupational Exposed at Low Concentrations. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995;28:543–6.
- 35) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effective Prevention of Styrene Monomer Exposure by Protective Respirators in Fiber-reinforced Plastics Work. *Occupational Hygiene* 1994;1:153–61.
- 36) Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M, et al. Styrene exposure and biological monitoring in FRP boat production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;49:325–39.
- 37) Manini P, Palma De G, Andreoli R, et al. Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:433–6.
- 38) Bonanni RC, Gatto MP, Paci E, et al. Biomonitoring for Exposure Assessment to Styrene in the Fibreglass Reinforced Plastic Industry: Determinants and Interferents. *Ann Occup Hyg* 2015;59:1000–11.
- 39) Ikeda M, Hirayama T, Possible metabolic interaction of styrene with organic solvent. *Scand J work environ Health* 1978;4:41–6.
- 40) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Estimation of biological occupational exposure limit values for selected organic solvents from logarithm of octanol water partition coefficient. *J Occup Health* 2015;57:359–64.
- 41) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Further examination of log Pow-based procedures to estimate biological occupational exposure limits. *J Occup Health* 2018;60:453–7.
- 42) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Simplified procedures for estimation of biological occupational exposure limits. *J Occup Health* 2019;61:305–10.
- 43) Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, et al. N, N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:224–8.
- 44) 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 生物学的許容提案理由 エチルベンゼン. *日本産業衛生学雑誌*. 2021;63:252–7.
- 45) Gobba F, Galassi C, Imbriani M, et al. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J Occup Med* 1991;83:761–5.
- 46) Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995;52:534–8.
- 47) Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res* 2001;85:25–30.
- 48) Gong YY, Kishi R, Katakura Y, et al. Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup Environ Med* 2002;59:824–9.
- 49) Mc Cague AB, Cox-Ganser JM, Harney JM, et al. Styrene-associated health outcomes at a windblade manufacturing plant. *Am J Ind Med* 2015;58(11):1150–9.
- 50) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(8):969–84.
- 51) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure, colour vision and contrast sensitivity: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(6):757–70.
- 52) Castillo L, Baldwin M, Sassine MP, et al. Cumulative exposure to styrene and visual functions. *Am J Ind Med* 2001;39(4):351–60.
- 53) Choi AR, Braun JM, Papandonatos GD, et al. Occupational Styrene Exposure and Acquired dyschromatopsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ind Med* 2017;60:930–46.
- 54) Chia SE, Jeyaratnam J, Ong CN, et al. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *Am J Ind Med* 1994;26:481–8.
- 55) Triebig G, Stark T, Ihrig A, et al. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *J Occup Environ Med* 2001;43:494–500.
- 56) Muijser H, Hoogendijk EM, Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988;49(2–3):331–40.
- 57) Möller C, Ödkvist L, Larsby B, et al. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:189–94.
- 58) Morata TC, Sliwinska-Kowalska M, Johnson AC, et al. A multi-center study on the audiometric findings of styrene-exposed workers. *Int J Audiol* 2011;50:652–60.
- 59) Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szymtyke E, Szymczak W, et al. Ototoxic Effects of Occupational Exposure to Styrene and Co-Exposure to Styrene and Noise. *J Occup Environ Med* 2003;45:15–24.
- 60) Sliwinska-Kowalska M, Fuente A, Zamyslowska-Szymtyke E. Cochlear dysfunction is associated with styrene exposure in humans. *PloS one* 2020;15:e0227978.
- 61) Morata TC, Johnson AC, Nylén P, et al. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J Occup Environ Med* 2002;44:806–14.
- 62) Antoine SR, DeLeon IR, O'Dell-Smith RM. Environmentally significant volatile organic pollutants in human blood. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986;36:364–71.
- 63) Bartolucci GB, De Rosa E, Gori GP, et al. Biomonitoring of occupational exposure to styrene. *Appl Ind Hyg* 1986;1:125–31.
- 64) Withey JR, Collins PG. Pharmacokinetics and distribution of

- styrene monomer in rats after intravenous administration. *J Toxicol Environ Health* 1977;3:1011–20.
- 65) Chambers DM, McElprang DO, Waterhouse MG, et al. An improved approach for accurate quantitation of benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, and styrene in blood. *Anal Chem* 2006;78:5375–83.
- 66) Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, et al. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: Proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:786–90.
- 67) Dolara P, Caderni G, Lodovici M, et al. Determination of styrene in the urine of workers manufacturing polystyrene plastics. *Ann Occup Hyg* 1984;28:195–9.
- 68) Pezzagno G, Ghittori S, Imbriani M, et al. Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:371–9.
- 69) Kezić S, Jakasa I, Wenker M. Determination of mandelic acid enantiomers in urine by gas chromatography and electron-capture or flame ionisation detection. *J Chromatogr* 2000;738:39–46.
- 70) Kimberly M, Katharine R, Nathan G, et al. Ethylbenzene and Styrene Exposure in the United States based on Urinary Mandelic Acid and Phenylglyoxylic Acid: NHANES 2005–2006 and 2011–2012 Published in final edited form as: *Environ Res* 2019;171:101–10.
- 71) Kawai T, Sumino K, Ohashi F, et al. Use of a holder-vacuum tube device to save on-site hands in preparing urine samples for head-space gas-chromatography, and its application to determine the time allowance for sample sampling. *Ind Health* 2011;49:24–9.
- 72) Eitaki Y, Kawai T, Kishi R, et al. Stability in Urine of Authentic Phenylglyoxylic and Mandelic Acids as Urinary Markers of Occupational Exposure to Styrene. *J Occup Health* 2008;50:221–8.
- 73) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 2021.ACGIH.

## 感作性物質 (2022) の提案理由

2022年 5月25日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**アクリル酸2-ヒドロキシエチル  
(モノアクリル酸エチレングリコール,  
プロペン酸2-ヒドロキシエチルエステル)  
CH<sub>2</sub>=CHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
[CAS No. 818-61-1]  
感作性分類 皮膚第2群**

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

アクリル酸2-ヒドロキシエチルは、甘い特有の臭いを有し、無色透明の液体である。分子量116.12。沸点191℃。融点−60.2℃。蒸気圧 7.0 Pa (25℃)。比重1.011。水に1×10<sup>6</sup> mg/l (25℃) 溶解する。n-オクタノール/水分配係数は、−0.21である。

用途は、塗料、接着剤、繊維加工剤などの親水性アクリルポリマー合成の原材料である。

### 2. 感作性の報告

ソフトコンタクトレンズ製造に従事してアクリル酸2-ヒドロキシエチル (HEA) に曝露していた2人の技師が手指の接触皮膚炎を発症した。このコンタクトレンズは、HEAとともにメタクリル酸2-ヒドロキシメチル (HEMA)、ジメタクリル酸エチレングリコール (EGDMA)、および Darocur 1173 (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-オン) を光触媒として含んでいた。パッチテストでは、1人はHEAおよびHEMAに陽性を示したが、もう1人は、HEAのみに陽性を示し、他の3物質には陰性であった<sup>1)</sup>。

アクリル酸/メタクリル酸系の化合物を含有する Lowicryl 包埋剤を用いて、電子顕微鏡用の材料を作成する作業に従事していた6人の労働者のうち3人が手指の接触皮膚炎を発症した。この3人のうち同意の得られた1人に対して、Lowicryl 包埋剤に含まれる11種類のアクリル酸/メタクリル酸系の化合物についてパッチテストを施行したところ、HEAのみに陽性を示した<sup>2)</sup>。

以上のように、複数の施設においてHEAに曝露して皮膚炎を発症した症例でHEAに陽性反応が報告されていることから、本物質を感作性分類皮膚第2群として提案する。

参考：他の機関の感作性物質分類  
DFG 皮膚感作 (Sh)