総説

スチレンの毒性

池田正之*

THE TOXICOLOGICAL EVALUATION OF STYRENE AS
AN INDUSTRIAL CHEMICAL

Masayuki IKEDA*

Recent development in toxicological study of styrene is summarized from the viewpoint of occupational health. The topics discussed are: 1) physico-chemical properties, 2) industrial use, work place environments and exposure control, 3) metabolism and biological monitoring of exposure, 4) general toxicity with special reference to dose-effect/response relationship in humans, and 5) *in vitro* and *in vivo* mutagenicity, mammalian teratogenicity and human/subhuman carcinogenicity. With 137 references.

I. はじめに

スチレン (styrene, $C_6H_5CH=CH_2$, 別名ビニルベンゼン, フェニルエチレン) を原料の成分として含む樹脂はポリ塩化ビニル樹脂およびポリエチレン樹脂とともに三大樹脂群を形成しており, スチレンはそれ自体の重合体であるポリスチレン樹脂のほか合成ゴム (たとえばスチレン-ブタジエンゴム), ポリエステル樹脂, ABS樹脂 (アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン樹脂), スチレン-アクリロニトリル樹脂, 等の共重合体樹脂原料としても多用されている。

ある種の樹脂原料の溶剤 (同時に硬化とともに樹脂成分となり, したがって原料でもある) として使用されるところからわが国における労働衛生関連法規制としては有機溶剤中毒予防規制の第2種溶剤として取り上げられている。

近年塩化ビニル ($CHCl=CH_2$) に対する長期間高濃度暴露を受けていた作業者に肝血管肉腫の発生がみられたことと関連して, スチレンが化学構造上近縁の物質であることからスチレンの催腫瘍性その他特殊毒性に対する懸念が急速な高まりを見せている。この話題についてはすでにいくつかの総説ないし要約紹介が発表され¹⁻⁵⁾ ま

たスチレンの毒性一般についても総説⁶⁻¹⁰⁾ やあるいは許容濃度提案理由など^{11,12)} の形式による要約があるが, 本稿ではこれらの要約を含めてとくにその後の研究成果を中心に1981年11月末までに入手した情報の紹介を試みたい。対象を労働衛生分野の情報に限定しているため, 生態毒性関連情報は割愛した。

II. 物理化学的性状および分析法

1. 物理化学的性状^{9,13)}

無色ないし淡黄色の粘稠な液体で都市ガスに似た特有の臭気を有する。

示性式: $C_6H_5CH=CH_2$, 分子量: 104.14, 沸点: 145~146°C, 融点: -30.6°C, 比重: 0.9060 (20/4°C), 蒸気圧: 4.5 mmHg (20°C), 蒸気密度: 3.60 (空気=1), 爆発限界: 下限 1.1%, 上限 1.6%, 引火点: 32°C (密閉式), 溶解性: 水に僅かに溶ける。エタノール, メタノール, エーテル, アセトン, 二硫化炭素に溶ける。

2. 気中濃度換算式: $1 \text{ ppm} \approx 4.26 \text{ mg/m}^3$, $1 \text{ mg/l} \approx 235 \text{ ppm}$

3. 許容濃度: (時間荷重平均) 日本産業衛生学会 (1981年) 50 ppm, ACGIH (アメリカ) (1981年) 50 ppm, [同 短時間暴露限界 (1981年) 100 ppm], DFG (西ドイツ) (1981年) 100 ppm

4. 分配係数¹⁴⁾: 水/空気 4.68, 血液/空気 51.9, オリーブ油/空気 5,465, オリーブ油/水 1,168, オリーブ油/血液 105

光あるいは空気に晒すか過酸化物の存在により次第に

* 東北大学医学部衛生学教室
昭和57年2月16日受付

* Department of Environmental Health, Tohoku
University School of Medicine
Received for publication, February 16, 1982

重合し固化が進む。市販品には酸化防止剤としてヒドロキノン (0.05~0.1%) あるいは *tert*-ブチルカテコール¹⁵⁾が添加されている。

気中スチレン濃度測定については検知管が市販されているほか、ガスクロマトに気体を直接注入分析することも可能である。固体捕集法としては活性炭管法¹⁶⁾および活性炭フェルト濃度計¹⁷⁾を用いることができる。また生体試料中のスチレン分析にもガスクロマト法を活用でき

る^{18,19)}。

III. 作 業 環 境

各種のスチレン取り扱い作業に伴うスチレン暴露については、一般にポリマー加工工程が最も低く、スチレン合成工場とポリマー・コポリマー重合工場がこれに次ぎ、ガラス繊維強化樹脂 (FRP) 作業に伴う暴露とりわけ FRP 造船工程における暴露が高いと考えられている^{20,21)}。

文献20ではこれらの諸工程における濃度および推定作業員数 (全世界) を表1のように要約している。いくつかの論文に報告されている測定値も上記の要約をほぼ支持する数値である (表2)。さらに同じ FRP 工程であっても製品の種類によってかなりの変化があることがわかる。またスチレン代謝における直接の変異原として注目されているスチレン-7,8-オキシドは FRP 工程においても生成発散するが、その気中濃度は 100 ppb 以下であり、スチレン濃度に比較して大略 0.01~0.1% 程度である²²⁾。

表1. 各種スチレン取扱い作業別作業員数および濃度

スチレン製造・使用工程	推定作業員数	典型的なスチレン濃度 (ppm)
スチレン合成	10,000	1~20
FRP 作業	200,000	20~300
ポリマー生産	50,000	1~20
ポリマー加工	1,000,000	0.01~1

文献20による

表2. 各種工程におけるスチレン暴露

工 程	濃 度 (ppm)	文 献
モノマー生産	0~3	22
	<1	23
ポリマー・コポリマー生産	0.02~47	22
	<1~6	23
	0.11~3	24
	<5	25
コポリマー生産	<1~6	23
ポリエステル樹脂塗装	50~600	26
FRP 工程	(浴槽・浄化槽) 1~30 (検知管)	27
	(浴槽・浄化槽) 0.5~200 (検知管)	28
	(不明) 50~70 (検知管)	22
	(不明) 50~300 (検知管)	22
	(水槽) 21~67	25
	(自動車バンパー) 28~170	29
	(自動車車体) 65~278	29
	(浄化槽) 83~289	29
	(造船) 74~175	25
	(造船) 92	30
	(造船) 235~292 (注: スプレー+ハンドロール)	31
	(造船) 17~139 (注: 主にハンドロール)	31
	(造船およびそれ以外) 1~745	21

特記しないかぎり、時間荷重平均値

表3. FRP 造船各工程におけるスチレン暴露

作業工程	作業者	事例	濃度 (ppm)*
船殻外板積層	積層	A**	34~256
		B**	46~90
肋骨・仕切板取り付け	積層		6~44
	補助		0~2
甲板上の補足的積層	積層		2~43
甲板下の船倉内積層	積層	C†	104~211
		D†	87~215

* 各工程作業者 4~25名に個人サンプラーを約4時間装着して測定した値

** A:長さ約20m×幅約4m×深さ約2m, 体積約45m³の船殻, 自然換気

B:長さ約15m×幅約3m×深さ約1.6m, 体積約21m³の船殻にフレキシブル・ホース3本を局所排気装置として設置

† C, D:それぞれ別の事例
文献17による

FRP 作業が高濃度スチレン暴露を伴うのは鋳型の表面に離型剤(ゲルコート)を塗ったのち樹脂原料(ポリエステル樹脂を液状のスチレンに溶解し, 使用直前にたとえばメチルエチルケトンペルオキシドなど少量の重合促進剤を加えたもの)を含浸させたガラス繊維マットを用手重層しローラーをかけて脱泡する工程でスチレン蒸気の発散を伴うためである。樹脂が十分硬化してから離型すると目的とする生産物が鋳型どおりの形となっておりはずされることになる。FRP 造船の場合とりわけ暴露が著しいのは対象が大型であり蒸発面積が大きいこと, 局所排気装置を設置しにくいこと, 船倉内 FRP 作業ではタンク内に類似する作業となること等があげられる。表3に FRP 造船の一連の工程における気中スチレン濃度(個人サンプラー装着)測定値を示す。船殻外板積層工程(一般に1~1.5日の短工程である)が最も高濃度の暴露を伴い, かつ短日程で仕上げるために多数の作業者が動員される。甲板設置後に船倉内作業を行うのは例外的であるが, その方式で船倉内 FRP 作業が行われる場合には船殻作業に匹敵する高濃度が発生する(ただし作業者は数人程度)。これらの工程における気中濃度を低下させるには局所排気が極めて有効な手段であり, 表3に示すようにフレキシブルホース3本を導入することにより船殻外板積層作業時の気中スチレン濃度は約50%低下している¹⁷⁾。

保護具としては保護手袋, 保護衣および防毒マスクが挙げられる^{17,32)}。①全く保護具をつけなかった場合, ②

表4. ラットにおけるスチレンの体内分布

性 別	雄		雌	
	2	4	2	4
投与後の時間(時間)				
肺	5.3	4.2	3.4	2.5
肝	13.3	5.5	10.0	5.2
脾	9.7	7.0	6.3	2.7
腎	46.4	22.8	24.8	22.3
脳	3.6	1.8	1.6	1.0
血 液	5.7	2.7	3.7	2.4
脂 肪	8.1	10.1	2.1	5.7
鞏 丸	3.6	2.0	—	—
卵 巢	—	—	2.1	1.8

投与量 20 mg/kg 経口

表中の数値は $\mu\text{g/g}$ (血液 $\mu\text{g/ml}$)

脂肪は腎周囲の脂肪組織

文献37による

防毒マスクのみをつけた場合, ③保護手袋と保護衣をつけた場合, および④これらのすべてを着けた場合について同一の作業に従事した後の尿中代謝物排出を比較した研究では³²⁾, マンデル酸濃度(クレアチニン補正)は①の場合を100とすると②では17, ③では75, ④では15に低下した。ただしフェニルグリオキシル酸濃度についてはこのような明確な低下は必ずしも観察されなかった。

表3の事例では作業者はガラス繊維による障害を防止する目的も兼ねて全員保護手袋を使用していたが, さらに市販の有機溶剤用防毒マスクを着用した場合, 尿中スチレン代謝物濃度はマスク非着用時の約20%にまで低下し, かつ暴露濃度(個人サンプラーにより測定)と暴露時間中の推定呼吸量から求められるスチレン吸入量にほぼ対応した量のスチレンが吸収缶内活性炭粒から回収された。このことは防毒マスクが有効であることを示している¹⁷⁾が, 呼吸抵抗が増すこと, ことに暑い季節には発汗があり, またマスクの縁にガラス繊維が付着して不快感を強めることなどから副次的な手段と考えるべきであろう。

IV. 生体内代謝と生物学的モニタリング

労働衛生上のスチレン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暴露実験によれば60~70%が吸収される^{33,34)}。人体蒸気暴露実験結果³⁵⁾や保護手袋の使用により尿中代謝物排出が減少すること³²⁾から経皮的にもいくらかは吸収されるものと思われる。またスチ

用いた実験でスチレン-7,8-オキシドが肝臓の蛋白および核酸と共有結合をすること、かつ投与量の増加により結合の程度は著しくなることが報告されている⁴⁶⁾。尿中に排出されるマンデル酸とフェニルグリオキシル酸の量については、22 ppm×8 時間暴露を受けた人の場合、吸収量のそれぞれ 85% および 10%⁴¹⁾ と報告されていたが、両者の比率は暴露濃度により2.5:1 (低濃度) から3.4:1 (高濃度) と変化するものの、大略 3:1 程度であることが工場労働者調査で明らかにされた¹⁷⁾。馬尿酸はラットではその形成が確認されているが、人間では通常の暴露条件下では有意には増加せず、高濃度暴露時のみ認められる^{17,43)}。また高濃度暴露者の尿には含硫代謝物も排出されていることが報告されている⁷⁾。

ベンゼン環のエポキシド形成を経て尿中に 4-ビニルフェノール (おそらくはその抱合体) として排出される経路^{44,47)}は量的には少ないがベンゼンの持つ骨髄毒性および白血病原性との対比 (催腫瘍性の項参照) において注目されている。

主要尿中代謝物であるマンデル酸およびフェニルグリオキシル酸の排出濃度を測定してスチレン暴露に対する生物学的モニタリングを行うことができる^{17,27,48-53)}。これら尿中代謝物の定量法は以前は比色法が用いられ²⁷⁾、また蛍光法⁵⁴⁾あるいはガスクロマト法⁵⁵⁻⁵⁷⁾も開発されたが、最近良く用いられているのは高速液体クロマト法^{58,59)}である。日本人スチレン作業者を対象とした研究事例を図2(A)および(B)に要約する¹⁷⁾。週の後半の午後3~5時に採尿し、高速液体クロマト法で尿中代謝物測定を行って当日午後のスチレン暴露時間荷重平均値 (個人サンプラー使用) と比較するとフェニルグリオキシル酸+マンデル酸 (クレアチニン補正) が相関係数 0.88 と最も高い相関を示し、マンデル酸 (無補正) が 0.84 とこれに次ぐ。実用性から考えると後者が有利かと思われる。

血中あるいは皮下脂肪組織中のスチレンと暴露濃度との対応も検討されている^{33,60,61)}が労働衛生上の実用性は乏しいと思われる。

スチレン代謝はトルエンやトリクロロエチレンの共存によって抑制される⁶²⁾。このような共存する他物質による代謝修飾には生物学的モニタリングの適用に際して考慮を要する必要がある。

スチレン投与に伴う他物質の代謝系の修飾も報告されている⁶³⁾。

表5. 高濃度蒸気暴露による急性毒性

濃度 (ppm)	時間(分)	ラット・マウスの症状
650~1,300	8~12	粘膜刺激性があり、次いで歩行動揺、運動失調、衰弱に至る
2,400~2,500	8~10	昏睡をへて死亡
5,000	1	ラット: 昏睡
10,000	数分	マウス: 死亡

文献68による

表6. 人における急性毒性

濃度(ppm)	症 状
10以下	臭気を感じない
60	臭気を感じるが粘膜刺激なし
100	臭気は強いが耐えられる
200~400	強い不快な臭い
600	強い臭い、目や鼻に刺激あり
800	眼および咽頭の強い刺激、金属味、眠気、鎮静状態、脱力感

文献69による

V. 一 般 毒 性

1) 急性毒性実験

実験動物に対する致死量・中毒量は下記に要約される (特記しないものは文献 64 による)。

経口 ラット, 50% 致死量 5,000 mg/kg; ラット (雄), 50% 致死量 8,060 mg/kg⁶⁵⁾; ラット (雌), 50% 致死量 6,654 mg/kg⁶⁵⁾; マウス, 50% 致死量 316 mg/kg

腹腔内マウス, 50% 致死量 660 mg/kg

静脈内マウス, 50% 致死量 90 mg/kg

吸入ラット, 最低致死濃度 5,000 ppm×8 時間⁶⁶⁾; ラット, 50% 致死濃度 (概略値) 6,000 ppm×4 時間⁶⁶⁾; モルモット, 最低致死濃度2,826 ppm×14 時間⁶⁶⁾; モルモット, 50% 致死濃度 (概略値) 5,200 ppm×4 時間⁶⁶⁾

点眼ウサギ, 中等度の結膜炎および急性の軽い角膜障害⁶⁷⁾。

ラットおよびマウスを高濃度のスチレン蒸気に暴露した実験の結果を表5⁶⁸⁾に要約する。数千 ppm のレベルで明らかな麻酔作用を示すと判断されるが、麻酔作用は粘膜刺激性とともに有機溶剤に一般に見られる毒性である¹²⁾。

人間の場合これらの症状に先立ってスチレンに特有の

図2. 気中スチレン濃度と尿中代謝物濃度との対応¹⁷⁾

- (A) 尿中マンデル酸+フェニルグリオキシシル酸濃度との対応
 (B) 尿中マンデル酸濃度との対応, 丸印は男子, 三角印は女子

不快臭を感じるが、不快臭には慣れがあり、時間とともに感知できなくなる^{69~71}。人間における濃度と急性症状との対応は表6のように報告されている⁶⁹。人体暴露実験によれば、50 ppm×1時間、100 ppm×2時間、100 ppm×7時間、200 ppm×1時間の暴露ではいずれも不快臭の感知以外には異常は認められなかったが、375 ppm×1時間では頭痛と倦怠感があり、ロンベルグ試験で異常を認めたと報告されている⁷⁰。

同様に志願者に対する人体暴露で、50, 150, 250, 350 ppmのステレンに各30分ずつ段階的に高濃度方向へ暴露を続けた場合、350 ppmで「ランプの点灯が見えればボタンを押す」反応の所要時間が有意に延長した。ただし、字を判断する速度や手の器用さには変化を生じなかった⁷²。

ステレンはウサギに静脈内投与した場合、静脈血中濃度40~50 ppm以上に達すると眼球振盪をおこす^{73~75}。カニクイザルに3 mg/kg 静脈内投与（5分後の静脈血中濃度4 ppm）した場合でも同様の効果が確認されている⁷⁶。

2) 反復投与実験

ステレンにラット、ウサギおよびモルモットを1,300 ppm×7~8時間/日×5日/週×6か月暴露した実験の場合、ラットとモルモットでは呼吸器や眼の粘膜刺激症状のみが観察されたがウサギを含めて全身症状は認められなかった。ただし、モルモットは数回の暴露で100匹中10匹が肺炎により死亡した。他のモルモットはその後の暴露に耐え、病理組織学的にも異常を示さなかった。2,000 ppm×5か月の実験でもほぼ同様の結果が得られている。さらにアカゲザルを1,300 ppm×7~8時間/日×5日/週×12か月暴露した実験でも著明な変化は認められていない⁶⁶。最も耐性が低いと思われるモルモットで粘膜刺激症状が出なかった濃度は650 ppmである⁶⁶。

ラットをステレンに50 ppmおよび350 ppm×4時間/日×5日/週×4か月暴露した実験では、両濃度とも4か月目に血清トリグリセリドの上昇が、また暴露終了1か月後に血糖値の上昇が認められた。血液像および他の血清生化学には変化は認められなかった⁷⁷。ラットをステレンに300 ppm×6時間/日×5日/週×11週間暴露した実験では脳中ステレン濃度は4週目に最高値(4.9 µg/g)に達し、8週以後は次第に低下して1.0~1.6 µg/gの範囲にとどまったが、9週頃より脳では蛋白量の低下、acid proteinase 活性の上昇およびcreatin kinaseの一過性上昇（いずれも変化は軽度）が認められた⁷⁸。この暴露条件では尾の神経の電気刺激伝導速度は同週齢

の対照群と比較して有意な変化を示さなかった⁷⁹。

FRP工程ではことに硬化した樹脂の研磨（グラインダーかけ）に際してガラス繊維を含む粉塵暴露を伴う。この点に留意し、マウスをステレン（300 ppm）、ガラス繊維（直径3 µm以下、長さ10 µm以下、1,070個/cm³）およびその混合体に5時間/日×5日/週×6週間暴露した実験では気管支粘膜の変化がステレン単独では暴露マウスの10%にしか認められなかったのに対し、混合群では90%に認められた（ガラス繊維単独では0%）。ステレンの呼吸器に対する毒性はガラス繊維の共存により強化されると結論されている⁸⁰。経口投与実験としてはステレンを50%致死量の1/10（約700 mg/kg）×1回/日×5日/週×4週反復経口投与した実験では肝に巣状壊死と核の大小不同およびグリコーゲンの消失が観察された⁶⁵。液状のステレンは反復接触によって皮膚炎をおこす。すなわち、ウサギの皮膚に2~4週の間10~20回反復液状のステレンを塗布した実験では局所に中等度の刺激性と軽い壊死が認められた⁶⁶。飲酒習慣と関連してステレンとエタノールの同時投与による毒性修飾についての動物による研究があり、50%致死量その他の急性毒性⁶⁵、反復投与による代謝酵素活性の修飾⁸¹、動物の行動⁸²などの面では一般に相加的に作用することが示されている。

3) 工場調査例

ステレンの蒸気吸入に伴う毒性としては粘膜刺激作用、中枢神経系に対する作用および末梢神経障害作用が注目されている。

粘膜刺激性に関する報告としては通常状態では5 ppm前後（時に200 ppm×数時間、瞬間的に数千 ppm）の暴露を受けている作業者の検診では345名の被検者中22%に結膜炎が見出された⁸³。ポリエステル樹脂塗装で50~600 ppmの暴露を受けている作業者14名（対照、事務職員10名）では咽頭（100%）、眼（70%）、鼻（60%弱）の痛みが訴えられ（対照20, 20, 0%）2名に結膜の充血が見出されたと報告されている²⁶。同様にFRP工程で平均150 ppm前後（短時間には最高1,500 ppm）の暴露を受けている作業者では眼、鼻、咽頭の刺激の訴えが多い⁷¹。表7²⁵の例では濃度-作用関係が良く成立している。ちなみに皮膚に反復・長時間液体のステレンがふれると、有機溶剤一般にみられるように脱脂作用を示し、皮膚の乾燥ないし亀裂を生じる⁶⁹。

ステレンの一般毒性については多数の作業者検診結果が報告されている。以下濃度順に従って要約する。

気中ステレン濃度が通常1 ppm（最高10 ppm以下）のステレン合成・重合工場に1~38年に勤務する計177

表7. 自・他覚症状の頻度

	対 照	A	B	C
人 数	6	13	10	10
気中スチレン濃度 (ppm; 平均, 最低~最高)	0	125 (74~175)	47 (21~67)	< 5
勤 務 年 数 (年; 平均, 最低~最高)	—	10 (1~21)	7 (2~14)	9 (5~15)
自 覚 症 状 (%)				
疲 労 感	17	85	40	20
記 憶 力 低 下	17	62	40	30
め ま い	0	54	40	10
頭 痛	33	46	40	30
指趾知覚異常	0	23	30	10
他 覚 症 状 (%)				
結 膜 炎	0	31	10	20
皮 膚 刺 激	17	38	20	40
咽 頭 刺 激	17	85	50	50
筋伸展反射軽度低下	0	23	10	20

A: FRP 造船, B: FRP 水槽, C: スチレン合成
文献25による

名の作業者についての検診では γ -GTP 高値者の頻度が 27.5% で対照群の 13.3% に比して高率であった以外は特記すべき異常は報告されていない²²⁾.

スチレンによる視神経障害に関しては暴露歴5年の作業者に視野狭窄・視力障害を生じ視神経炎と診断された1例⁸³⁾およびスチレン含有ポリエステル樹脂塗装(気中濃度 50~600 ppm)に3年半従事して四肢の知覚異常とともに視野の軽度狭窄をみた1例(ほかに同僚14名中7名にも視野狭窄あり)²⁶⁾が報告されているが, 平常5 ppm (時に 200 ppm×数時間, 数千 ppm×瞬時)前後の暴露を受けている工場労働者345名についての眼科学的検診ではこれらの所見は見出されていない⁸⁴⁾.

気中濃度が 6 ppm (1~11.5 ppm) および 58.1 ppm (0.7~178 ppm) の実験室その他に勤務する24名についての検診では γ -GTP 高値(>28)者が 29% と対照群(26%)をやや上回る比率であった以外には血液学的・血液生化学的検査に異常を認めなかった. ただし, 対照群はフタル酸ジエチルヘキシル生産従事者が採用されていた⁸⁵⁾.

各種濃度のスチレン暴露をうけている男子積層作業者98名〔尿中マンデル酸濃度 7~4,715 mg/l (中央値約 800 mg/l)〕についての解析によれば, 自覚症状が対照群に比して多発しているが尿中マンデル酸濃度との間の

対応は見られなかった. しかし脳波異常率はマンデル酸濃度(週1回×5週の平均値)700 mg/l (スチレン時間荷重平均 30 ppm に相当)以下群で 10% であるのに対し, 以上群では 30% と高率を示した⁸⁶⁾. 中枢神経機能検査の一つである visomotor テスト成績はマンデル酸濃度 800 mg/l 以上で低下, 1,200 mg/l (50 ppm に相当)以上では psychomotor performance も低下する⁸⁷⁾. しかしこれら被検者中の40名について行った末梢神経伝導速度測定ではマンデル酸濃度との対応は認められなかった^{79,88)}.

各種スチレン作業に従事し, それぞれ 5 ppm 以下, 平均 47 ppm, 平均 125 ppm の暴露を受けている10名, 10名, 13名の作業者についての調査によれば, 中枢神経系を中心とする自覚症状と四肢末端の知覚異常, および刺激症状を中心とする他覚所見は濃度に比例して発生している. これら33名の作業者中から10名の軽度知覚神経障害例が見出されたが(運動神経伝達速度はほぼ正常)これら10名の暴露程度は他の23名よりも強く, かつ変化は年齢では説明しえなかった. 筋電図上の所見は有機溶剤暴露者(主として塗装作業者)における所見に一致していた. また EEG ではスチレン作業者に頭頂部および前頭部で速波が増加していた²⁵⁾.

FRP 作業で 100 ppm 前後の暴露を受けている作業者

35 名について肝機能検査を行い、対照群 12 名の成績と比較したところ、GOT が有意に上昇していた（幾何平均 $0.53 \mu\text{kat/l}$ 、最高値 $1.86 \mu\text{kat/l}$ 検体数 93；対照群はそれぞれ 0.41, 0.71, 20）が GPT, ALP には変化がなかった。GOT 上昇と飲酒との関連性を除外できないが、この所見はスチレンによる肝障害の可能性について検診の必要性を示唆すると結論されている³¹⁾。

FRP 造船に従事し、午前平均 117 ppm 午後平均 52 ppm、日平均 92 ppm の暴露を受けている者を対象にした行動学的調査によれば午前中の反応時間は対照群に比してスチレン暴露者では遅延しており、かつ軽度暴露者（血中スチレン濃度 $573 \mu\text{g/l}$ 以下）では午後になると対照群との差がなくなるが、高度暴露者（血中スチレン濃度 $573 \mu\text{g/l}$ 以上）では終日回復しない。暴露者は、対照群に比して倦怠感を訴えがちであり、かつその程度は月曜日の夜よりも金曜日の夜のほうが強いことからスチレンが蓄積性の効果をもつ可能性が考えられている³⁰⁾。

FRP で船あるいは浴槽を作っている作業場で、時間荷重平均値 100~300 ppm の暴露下にある従業員に対する検診成績では倦怠感・眠気・記憶力低下が訴えられ、ある職場では 12 名の作業中 2 名の精神障害者が発生した（後述）。しかし、作業員 17 名を 150 ppm 以上の暴露を受けている者 11 名とそれ以下の者 6 名にわけて呼吸機能（スピロメータによる）を検査したところ、呼吸器の刺激が訴えられているにもかかわらず、両群間で有意な差を認めなかった³¹⁾。

また、気中スチレン濃度 150 ppm 前後の作業場で 9 時間/日作業している作業者の場合、年齢を対応させた対照群に比して午前・午後とも反応時間の延長が認められた⁷¹⁾。

プラスチック工場で 50~600 ppm の職場に平均 2 年勤続している作業員 35 名に対する検診では約半数に頭痛・倦怠感・眠気などの自覚症状があり、脳波異常を含む種々の中枢神経障害が見出された⁸⁹⁾。

合板の表面にスチレンに溶かしたポリテスチル樹脂を塗布・重合させる工程に 2 年 10 か月~5 年 9 か月勤務し、50~600 ppm の暴露を受けていた作業員では粘膜刺激症状のほか頭痛・頭重・易疲労感・不快感・めまい・眠気などの自覚症状が 50% 以上の被検者に認められた。異常他覚所見としては視野狭窄が 14 名中 7 名、膝蓋腱反射亢進が 12 名中 9 名に見出された。ちなみにこの職場では四肢の知覚低下と視野狭窄を主症状とする患者 1 名が発生している²⁶⁾。

スチレンの合成・重合・押し出し成型に従事している計 493 名の作業員を主として現場と非現場作業に基づき、

低濃度群 250 名と高濃度群 288 名に分け（暴露濃度不明）2 群間の異常者率を比較したところ、前麻酔症状（頭がふらふらするなど）、下部気道症状（せき、喘息、胸部圧迫感）相対的白血球増多および γ -GTP 高値について有意差が認められたが、胸部 X 線像、呼吸機能、肝機能（ γ -GTP を除く）、血液像（相対的白血球増多を除く）、橈骨神経伝導速度および眼科学的検査では有意差を認めなかった^{90,91)}。

これと同じ集団と推定される 494 名についての神経学的検査の報告によれば、被検者の 13% が前麻酔症状を経験し、その頻度は高濃度群に高い。また、末梢神経障害については 8.5% が下肢の知覚低下を訴え、橈骨神経伝導速度低下（55 m/sec 以下）は 18.8% に（ただし推定暴露濃度と対応せず）腓骨神経伝導速度低下（40 m/sec 以下）は 16.4%（推定暴露濃度と対応）に認められた⁹²⁾。

種々の有機溶剤に暴露されている 134 名の作業員と対照者 48 名の尿の分析によればアルブミン濃度（mg/l）は対照群（ 3.7 ± 7.7 , 48, 0~21；平均値 $\pm$ 標準偏差、例数、最小~最大）に比して溶剤暴露群（ 15.8 ± 47.0 , 133, 0~440）に有意（ $p < 0.01$ ）に高く、ことにスチレン暴露群（FRP 造船作業；暴露濃度不明）において有意（ $p < 0.05$ ）に高値（ 23.0 ± 65.9 , 52, 1~440）であって程度はトルエン暴露群（ 8.7 ± 24.9 , 42, 0~163）やトルエン+キシレン暴露群（ 13.7 ± 32.2 , 39, 0~130）よりも著しいと報告されている⁹³⁾。しかし尿濃縮試験では暴露群（118 名、その約 1/3 はスチレン暴露者）と対照群（48 名）の間に差を認めない⁹⁴⁾。

スチレンと飲酒との関連性については尿中にマンデル酸を $808 \sim 4,715 \text{ mg/l}$ （文献 17 によれば推定スチレン暴露濃度 68~455 ppm）排出しているスチレン作業員計 98 名を対象にスチレン暴露と飲酒習慣との関連を検討した研究によればスチレン暴露者は「酒に弱くなった」と訴える率（32%）が非暴露者（20%）に比して高い。しかし飲酒に伴う自・他覚症状とスチレン暴露との関連性は証明されなかった⁹⁵⁾。

やや特異なスチレン中毒症例としては精神障害例 2 例および全身に皮膚萎縮をみた症例 1 例が報告されている。前 2 例は FRP 作業でスチレン吹き付けとロールかけに従事していた作業員である。第 1 例は 54 歳の男子である時期には酒量が多かったがその後禁酒し、優れた作業成績を上げていた。第 2 例は 36 歳の男子で作業員としては平均的な成績を示していた。この 2 例がその後同一の作業場で 3~5 年間スチレン取扱作業に従事する間に疲労感が強く、鬱状態となり、不眠・不安感が高

表8. スチレン取扱者末梢血リンパ球染色体異常率・姉妹染色分体交換率

被検者数	性	年齢 ^{a)} (歳)	暴露歴 ^{b)} (年)	スチレン ^{c)} 濃 度	マンデル酸 濃 度	染色体異常			姉妹 染色 分体 交換	工 程	文 献
						ギャップ を含む	ギャップ を除く	計			
12	男	22~62 (44.9)	3~39 (7.9)	(≒ 1)	< 5~100 ^{e)}	—	—	*	*	モノマー合成	121
5	*	33~53 (42.8)	14~25 (21.6)	(≒ 1)	19~40 ^{e)}	—	—	*	*	ポリマー合成	121
12	*	22~62 (44.9)	3~39 (20.3)	< 1	< 30~100 ^{f)}	—	—	*	*	モノマー /ポリマー合成	122
*	*	*	*	(8)	(200)	*	*	—	*	*	6
7	男4 女3	18~54 (34.1)	0.6~9.3 (4.1)	30~40	300~1360 ^{e)}	—	—	—	—	FRP	124
9	男	36~52 (48.0)	1~8 (4.8)	< 70	90~2640 ^{e)}	—	—	—	—	FRP	124
10	女	*	*	(97)	(1100) ^{e)}	*	*	+	*	*	6
10 ^{d)}	男	*	*	(0~103)	52~1646 ^{f)}	*	*	+	—	ポリエステル 樹脂加工	120
14	*	29~52 (41.0)	2~24 (7.9)	(0~137)	102~1500 ^{e)}	+	+	*	*	ポリエステル 樹脂加工	121
6	男	21~56 (30)	0.5~1.0 (4)	14.1~72.8 (11~133)	225~2100 ^{f)} (490)	+	+	+	*	FRP	123
16	男	21~51 (31.6)	1~15 (6.3)	(0~208)	23~3257 ^{f)}	*	*	+	*	ポリエステル 樹脂加工	120
10	男	20~41 (27.2)	0.6~8.5 (3.2)	(0~208)	23~3257 ^{f)}	+	+	+	*	ポリエステル 樹脂加工	119

* 記載なし. a) 最年少~最年長 (平均), b) 最短~最長 (平均), c) 単位 ppm () 内は文献 17 によりマンデル酸濃度から推定, d) 下より 2 段目の 16 名のうちの 10 名の 2 年目の成績, e) mg/l 尿, f) mg/g クレアチニン. 表中+は対照群に比して上昇あり, —は上昇なしを示す.

まり, 最終的にはほとんど作業能力を失った. 当該職場には 12 名の作業者が勤務していた. 作業場でのスチレン濃度は 100~300 ppm ただし吹き付け時には 1,500 ppm 以上×5~10 分間の暴露を伴ったと報告されている³¹⁾. 第 3 例は 55 歳の男子でポリエステル樹脂を用いて槽を作る作業に 3 年間従事する間にスチレン暴露を受け (濃度など不明), 頭重感・不眠・全身倦怠感を生じ, 数年後に四肢と軀幹部に皮膚萎縮と軽度の筋萎縮 (神経原性) をみたと報告されている. この症例では 1 年の間病状はほとんど変化せず, 強度の不安症状が出没したという⁹⁶⁾. また妊娠中に FRP 工程のロールかけに従事し, スチレン暴露を受けた女子 2 名から水頭症および無脳症の子どもが各 1 名生まれたことが報告されている. ただしこの 2 例の先天異常とスチレン暴露との因果関係はなお明らかではない⁹⁷⁾.

VI. 特 殊 毒 性

1) 変異原性

細菌系における変異原性についてはスチレン-7,8-オ

キシドは Ames 試験において変異原性陽性^{98~103,105)}であり, かつ変異原性の発現に S₉ (ラット肝より得た活性化画分) を必要としない⁹⁸⁾. これに対してスチレン自体は S₉ によってスチレン-7,8-オキシドとなることが予測されるので, S₉ 存在下に変異原性を示すことが期待されるが, Ames 試験の結果は報告者により陽性^{104,105)}, 陰性^{99~102)}と必ずしも一致しない. その理由としてはスチレンの細胞毒性が強いこと¹⁰³⁾ と並んで各種実験条件によりスチレン代謝が異なり¹⁰⁶⁾, 変異原として作用するに十分な濃度にまでスチレン-7,8-オキシドが蓄積しないこと¹⁰⁷⁾, S₉ 中に存在するスチレン-7,8-オキシド代謝酵素とりわけグルタチオン S 転移酵素により¹⁰⁸⁾ 代謝されることが考えられている.

人末梢血リンパ球, チャイニーズ・ハムスター培養細胞, タマネギ根端細胞などの試験管内実験系, あるいは動物の個体レベルでの実験系 (たとえば骨髓細胞試験, 再生肝細胞試験) などの真核細胞の染色体異常や姉妹染色分体交換 (SCE) 率などにおいても, 一般にスチレン-7,8-オキシドの変異原性はほぼ一致して確認^{100,109~111)}

表9. ラット・マウスに対するスチレン経口投与実験のデザイン

動 物 群	開 始 時 動 物 数	投 与 量 (mg/kg/日)	実 験 期 間 (週)	
			投 与	非 投 与
ラ ッ ト				
対 照 群 1	雄雌各 20	0	0	104
2	〃 20	0	0	105
低 濃 度 群	〃 50	500	103	1
中 濃 度 群	〃 50	1,000	78	27
高 濃 度 群	〃 50	2,000	78	27
マ ウ ス				
対 照 群	雄雌各 20	0	0	91
低 濃 度 群	〃 50	150	78	13
高 濃 度 群	〃 50	300	78	13

文献15による

されているが、スチレン自身については実験系の違いなどにより陰性^{100,112~113)}、弱陽性^{114,115)}あるいは陽性^{109,116,117)}と成績はわかれている。しかしこれらの報告のうち、人末梢血リンパ球を用いた染色体異常や SCE 試験でスチレンが強い変異原性を示す^{109,116)}と報告されている点、および BDF 1 マウスをスチレンに 565 ppm×6 時間/日×4 日暴露した実験で骨髓細胞および再生肝細胞とともに姉妹染色体分体交換率が対照群よりも3~4倍上昇していると報告されている点¹¹⁷⁾についてはとくに今後注目しなければならぬ所見と思われる。ちなみにスチレンの誘導体についてもビニルトルエン、4-メトキシ- β -クロロスチレンは培養人末梢血リンパ球で変異原性を認めるのに対し、 β -ニトロスチレンは陰性と報告されている¹¹⁸⁾。

人末梢血リンパ球を検体とする染色体異常率の検討や SCE 試験は一層人体に近づいた検査法として注目されている(対照群に比しての有意な上昇は当該被検者における発癌性を示すものではないが、集団として人間に対する変異原性を示す所見として評価される)。既報のうち、スチレン暴露濃度が記述されているか、あるいは尿中マンデル酸濃度から推定可能な諸報告^{6,119~124)}を選びスチレン濃度の高低に従って表8に要約した。被検者(大部分は男子)の年齢、暴露歴および生活習慣(ことに喫煙の有無)など一様ではないが、表から染色体異常率の上昇を認めた下5例と認めなかった上5例との差が暴露濃度の違いに由来する可能性が考えられる。スチレン変異原性における域値存在の可能性¹²⁴⁾について一層の検討が必要であろう。

2) 催腫瘍性

スチレンの催腫瘍性有無について、スチレン取扱い作業者を対象とした疫学調査の結果がアメリカから2報、西ドイツから1報報告されている。アメリカのスチレンおよびポリエチレンを合成する大工場に1960年時点で勤務し、当時すでに少なくとも5年間の職歴を持っていた560名の1975年に到る間の死亡状況を追跡した研究によれば、死亡数(83名)は予測値(106.41)を下廻ったが、その83名の死亡中に白血病2名、リンパ腫1名が見出された。しかしこの工場では過去にベンゼン暴露を伴っていたので、その影響を除外することはできない¹²⁵⁾。また西独の大工場に勤務してスチレン暴露を受けた作業員1,960名についての調査によれば、西独総人口に比して悪性腫瘍・造血器の腫瘍による死亡は高くなかず、かつ死因と勤務年数(5, 10, 15年)との対応も認められなかった¹²⁶⁾。またアメリカの大化学工業でのスチレン合成・重合・共重合・ゴム合成・研究室勤務者2,300余名を対象とした1940~1976年にわたる死亡調査でも死亡数は全米白人男子を対照群とした予測値よりも低く、悪性腫瘍による死亡も相対的に低値を示した。ただし特定の作業員群でリンパ性白血病の増加が認められている²³⁾。これら三つの報告はいずれも大工場勤務者を対象としており、スチレン取扱い者のうちでは比較的暴露濃度の低いスチレン合成・重合反応従事者を主体としているが、FRP作業員についての報告は見当たらない。実験動物にスチレンを長期間投与し催腫瘍性を検討した研究がいくつか報告されている。

生後6週齢のFischer 344 ラットおよびB₆C₃F₁ マウスを用い、表9の実験デザインでスチレン(トウモロコ

表 10. マウスにおける肺腫瘍の発生

性	腫瘍	対 照 群	低 濃 度 群	高 濃 度 群
雄	肺 癌	0/20 (0)*	3/44 (7)	5/43 (10)
	肺腺腫+肺癌**	0/20 (0)	6/44 (14)	9/43 (18)
雌	肺 腺 腫†	0/20 (0)	1/44 (2)	3/48 (6)

* 腫瘍動物数/有効動物数 (%)

** 投与量と有意 ($p=0.023$, Cochran-Armitage テスト) に相関, 高濃度群と対照群で有意 ($p=0.024$, Fisher exact テスト) に差あり.† 投与量と有意 ($p=0.034$, Cochran-Armitage テスト) に相関するが, Fisher exact テストは有意でない.
文献15による表 11. O₂₀ マウスにおける肺腫瘍の発生

群	有 効 動物数	担腫瘍動 物数(%)	総 腫瘍数	肺 腫 瘍			最短潜伏 期間(週)*	平 均 寿命(週)
				腺腫	癌	計(%)**		
スチレン投与群								
雄	23	20 (89)	22	12	8	20 (89)	21	32.4
雌	32	32(100)	33	14	18	32(100)	36	49.4
オリーブ油投与群								
雄	19	10 (52.6)	13	4	4	8 (42.1)	57	88.0
雌	21	14 (66.7)	15	10	4	14 (66.7)	53	85.0
無 処 理 群								
雄	53	38 (71.7)	42	22	12	34 (64.2)	31	94.2
雌	47	28 (59.6)	31	11	14	25 (53.2)	51	98.9

* 最初に肺腫瘍が見出された時期

** スチレン投与群はオリーブ投与群に比して雄雌ともに有意 ($p<0.01$) に高値. ただし無処理群に比しては雌のみ有意 ($p<0.01$) に高い (雄では $p=0.1$)
文献 128 による

シ油にラットに対しては 21.5~43%, マウスに対しては 3.2~6.4% の濃度で混和, 安定剤として添加されていた *ト*-ブチルカタコールは無水硫酸カルシウム処理により使用 2~4 週前に除去) を胃ゾンデを用いて 1 回/日×5 日/週, 長期間にわたって反復経口投与した実験によれば, ラット (雌雄とも) および雌マウスでは投与による腫瘍発生率上昇は認められなかったが, 雄マウスでは肺の腺腫と癌の発生率の和はスチレン投与と有意に相関した (表 10). この所見はこの系統の雄マウスでスチレンが発癌性を有することを示唆するが, 実験全体としてはスチレンがラット・マウスで発癌性を持つことを示す十分な所見は得られなかったと結論されている¹⁵⁾. また, 同じ系統のラット・マウスを用いて β -ニトロスチレン 30% とスチレン 70% の混液をトウモロコシ油で希釈し雄ラットに 150, 300 mg/kg, 雌ラットに 75, 150 mg/kg, 3 回/週×79 週 (つづいて 29 週の無投与観察期

間) マウスには雄・雌ともに 87.5, 175 mg/kg, 3 回/週×78 週 (つづいて 14 週の無投与期間) 胃ゾンデにより経口投与した実験¹²⁷⁾ でも雄マウスの低濃度群における肺腺腫+肺癌発生率は Fischer 検定では対照群に比し有意に高まっていた (Cochran-Armitage 法では有意でない). しかし, 雄マウス高濃度群, 雌マウス, 雄・雌ラットでは対照群に比して有意な上昇を示す所見は得られていない. また O₂₀ マウス (1, 350 mg/kg), C₅₇Bl マウス (300 mg/kg), BDIV ラット (1, 350 mg/kg) に妊娠第 17 日目にスチレンオリーブ油に混和) を胃ゾンデで 1 回経口投与し, さらに生まれた子に離乳直後より死亡するまでスチレン (オリーブ油に混和) を 1 回/週経口投与 (O₂₀ マウスは 1, 350 mg/kg, C₅₇Bl マウスは 300 mg/kg, BDIV ラットは 500 mg/kg) した実験では表 11 に示すように O₂₀ マウスのスチレン投与群に肺腫瘍の増加および早期発生が認められた¹²⁸⁾. オリーブ

油群および無処理群での肺腫瘍自然発生率が高いことはこの実験の価値を減殺しているが、これら三つの経口投与実験においてともに標的臓器が肺であることは注目に値しよう。アメリカの Manufacturing Chemists Association が雌雄のラットを 600 ppm, 1,000 ppm×6 時間/日, 5 日/週×2 年間暴露した実験によれば、雄ラット群の実験は肺炎流行のために解析困難となったが、雌ラット暴露群ではリンパ系あるいは造血系の腫瘍発生の増加が疑われる所見が得られたと報道されている¹²⁹⁾。しかし、実験結果の詳細についてはなお明らかではない。

これと前後してイタリアのボロニアにおいて 1970 年代後半に 50~300 ppm の長期間吸入動物実験が行なわれていると伝えられている¹²⁹⁾。が、論文として報告されたものを見出すことはできなかった。

中間代謝物である スチレン-7,8-オキシドは発癌性を示す。すなわち Sprague-Dawley ラット (雄・雌) に 50 mg/kg あるいは 250 mg/kg×1 回/日×4~5 日/週×52 週経口投与し、135 週まで観察した結果では雄雌ともにかつ投与量に対応して前胃に乳頭腫および扁平上皮癌を生じ、250 mg/kg 群での癌発生率は雄 43%, 雌 50% (対照群はともに 0%) と報告されている¹³⁰⁾。

3) 胎児毒性および催奇性

Sprague-Dawley ラットを妊娠第 6~15 日の間、あるいは New Zealand 種のウサギを妊娠第 6~18 日の間、スチレンに 0, 300 ppm あるいは 600 ppm×7 時間/日暴露した実験および Sprague-Dawley ラットに妊娠第 6~15 日の間 0, 180, 300 mg/kg/日胃ゾンデで経口投与した実験では、ラットの母獣に体重増加抑制および摂餌低下が見られたが胎児毒性および催奇性は認められなかったと結論されている^{131,132)}。他方 BMR/T6T6 マウスを妊娠第 6~16 日の間スチレンに 250 ppm×6 時間/日、チャイニーズ・ハムスターを妊娠第 6~18 日の間スチレンに 300, 500, 750, 1,000 ppm×6 時間/日暴露した実験ではマウス 250 ppm 群とハムスター 1,000 ppm 群で死胚あるいは吸収胚が対照群に比して有意に増加し (前者では対照群 18.2% に対して 26.9% で $p<0.10$, 後者では対照群 26.2% に対し、66.0% で $p<0.01$ 。なおハムスターの 300, 500, 750 ppm 群では 21.4, 13.0, 26.3% で有意な増加なし)、またマウス 200 ppm 群では肋骨癒合あるいは過剰肋骨が観察された。ただしハムスターでは観察されていない^{133,134)}。

スチレンの中間代謝物である スチレン-7,8-オキシドはラットおよびウサギに対して胎児毒性を示す。すなわちラットを 100 ppm のスチレン-7,8-オキシドに 7 時

間/日×5 日/週×3 週間暴露したのち交配し、妊娠第 19 日に到るまで暴露した実験では死亡率が高かったが、同時に胎児数減少、胎児の大きさの低下、胸骨および後頭骨の化骨遅延が認められた¹³⁵⁾。またはウサギあるいは 50 ppm (後者では母獣の死亡率が高い) に妊娠第 1~24 日の間暴露した実験でも胎児数が減少する傾向があり、また胎児の大きさの低下が認められた¹³⁵⁾。

受精鶏卵に対して注入した場合、スチレンおよびスチレン-7,8-オキシドはともに胎児毒性と催奇性を示し¹³⁶⁾、かつ両者の毒性はオキシド→グリコールの代謝を阻害するトリクロロプロピレンオキシドの同時投与により高まることから胎児毒性および催奇性はスチレン-7,8-オキシドに由来すると考えられている¹³⁷⁾。

文 献

- 1) International Agency for Research on Cancer: Styrene, polystyrene and styrene-butadiene copolymers, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 19: 231-274, 1979.
- 2) International Agency for Research on Cancer: Styrene oxide, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of the Chemicals to Humans, 19: 275-283, 1979.
- 3) Vainio, H.: Vinyl chloride and vinyl benzene (styrene)—metabolism, mutagenicity and carcinogenicity, Chem. Biol. Interact., 22: 117-124, 1978.
- 4) Hopkins, J.: Styrene before the fray, Food Cosmet. Toxicol., 17: 298-300, 1979.
- 5) Cooper, P.: Styrene and the chromosome, Food Cosmet. Toxicol., 18: 434-435, 1980.
- 6) Bardoděj, Z.: Styrene, its metabolism and the evaluation of hazards in industry, Scand. J. Work Environ. Health, 4(Suppl. 2): 95-103, 1978.
- 7) Leibman, K.C.: Metabolism and toxicity of styrene, Environ. Health Perspect., 11: 115-119, 1975.
- 8) 池田正之: スチレンの代謝, 催腫瘍性およびその他の毒性, 医学のあゆみ, 106: 105-112, 1978.
- 9) Sandmeyer, E.E.: Styrene, in Patty's Industrial Hygiene and toxicology, 3rd Revised Edition, Vol. 2B. Toxicology, 3312-3319, ed. by G.D. Clayton and F.E. Clayton, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981.
- 10) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎編: 産業中毒便覧増補版, スチレン, 552-553, 医歯薬出版, 東京, 1981.
- 11) 許容濃度等委員会: 許容濃度等の解説(提案理由), スチレン, 産業医学, 14: 79-80, 1972.
- 12) ACGIH: Documentations of the Threshold Limit Values, 4th Edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, 1981.
- 13) The Merck Index, 9th Edition, Styrene, 1146, Merck & Co., Rahway, 1976.
- 14) Sato, A. and Nakajima, T.: Partition coefficients

- of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil, *Br. J. Ind. Med.*, 36 : 231-234, 1979.
- 15) National Cancer Institute : Bioassay of Styrene for Possible Carcinogenicity, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1979.
 - 16) National Institute for Occupational Safety and Health : NIOSH Manual of Analytical Methods, 2nd Edition, Vol. 1, 127 and Vol. 2, S-30, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati, 1977.
 - 17) Ikeda, M., Koizumi, A., Miyasaka, M. and Watanabe, T. : Styrene exposure and biological monitoring in FRP-boat production plants, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 49 : 325-339, 1982.
 - 18) Karbowski, R.J. and Braun, W.H. : Quantitative determination of styrene in biological samples and expired air by gas chromatography/mass spectrometry (selected ion monitoring), *J. Chromatogr.*, 160 : 141-145, 1978.
 - 19) 寺本敬子, 堀口俊一 : 工業スチレン中毒に関する研究 (X) ガスクロマトグラフ法による生体試料中のスチレンの測定, *産業医学*, 22 : 368-371, 1980.
 - 20) Tossavainen, A. : Styrene use and occupational exposure in the plastics industry, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 7-13, 1978.
 - 21) Schumacher, R.L., Breysee, P.A., Carlyon, W.R., Hibbard, R.P. and Kleinman, G.D. : Styrene exposure in the fiberglass fabrication industry in Washington State, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 42 : 143-149, 1981.
 - 22) Thiess, A.M. and Friedheim, M. : Morbidity among persons employed in styrene production, polymerization and processing plants, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 203-214, 1978.
 - 23) Ott, M.G., Kolesar, R.C., Scharnweber, H.C., Schneider, E.J. and Venable, J.R. : A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products, *J. Occup. Med.*, 22 : 445-460, 1980.
 - 24) Meinhardt, T.J., Young, R.J. and Hartle, R.W. : Epidemiologic investigations of styrene-butadiene rubber production and reinforced plastics production, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 240-246, 1978.
 - 25) Rosén, I., Haeger-Aronsen, B., Rehnström, S. and Welinder, H. : Neurophysiological observations after chronic styrene exposure, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 184-194, 1978.
 - 26) 松下敏夫, 松本忠雄, 宮垣仁実, 前田勝義, 竹内康浩, 竹内寿和子, 片島禎子 : 慢性スチロール中毒と思われる神経障害, *災害医学*, 11 : 173-179, 1968.
 - 27) Ohtsui, H. and Ikeda, M. : A rapid colorimetric method for the determination of phenylglyoxylic and mandelic acids—Its application to the urinalysis of workers exposed to styrene vapour, *Br. J. Ind. Med.*, 27 : 150-154, 1970.
 - 28) 寺本敬子 : スチレン中毒に関する労働衛生学的研究 (第1編) プラスチック工場におけるスチレン取り扱い作業の労働衛生学的実態調査研究, *阪市医誌*, 27 : 249-262, 1978.
 - 29) Fjeldstad, P.E., Thorud, S. and Wannag, A. : Styrene oxide in the manufacture of reinforced poly ester plastics, *Scand. J. Work Environ. Health*, 5 : 162-163, 1979.
 - 30) Cherry, N., Waldron, H.A., Wells, G.G., Wilkinson, R.T., Wilson, H.K. and Jones, S. : An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers, *Br. J. Ind. Med.*, 37 : 234-240, 1980.
 - 31) Axelsson, O. and Gustavson, J. : Some hygienic and clinical observations on styrene exposure, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 215-219, 1978.
 - 32) Brooks, S., Anderson, L., Emmett, E., Carson, A., Tsay, J.-Y., Elia, V., Buncher, R. and Karbowski, R. : The effects of protective equipment on styrene exposure in workers in the reinforced plastics industry, *Arch. Environ. Health*, 35 : 287-293, 1980.
 - 33) Åstrand, I., Kilbom, A., Övrum, P., Wahlberg, I. and Vesterberg, O. : Exposure to styrene : I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism, *Work Environ. Health*, 11 : 69-85, 1974.
 - 34) 寺本敬子 : スチレン中毒に関する労働衛生学的研究 (第2編) スチレンの生体に及ぼす影響の実験的研究, *阪市医誌*, 27 : 263-277, 1978.
 - 35) Riihimäki, V. and Pfäffli, P. : Percutaneous absorption of solvent vapors in man, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 : 73-85, 1978.
 - 36) Dowty, B.J., Laseter, J.L. and Storer, J. : The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents, *Pediatr. Res.*, 10 : 696-701, 1976.
 - 37) Plotnick, H.B. and Weigel, W.W. : Tissue distribution and excretion of ¹⁴C-styrene in male and female rats, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 24 : 515-524, 1979.
 - 38) Withey, J.R. : The toxicology of styrene monomer and its pharmacokinetics and distribution in the rat, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 31-40, 1978.
 - 39) Young, J.D., Ramsey, J.C., Blau, G.E., Karbowski, R.J., Nitschke, K.D., Slauter, R.W. and Braun, W.H. : Pharmacokinetics of inhaled or intraperitoneally administered styrene in rats, *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, 4 : 297-310, 1979.
 - 40) Uotila, P. : The fate of intratracheally instilled ³H-styrene oxide in the isolated perfused rat lungs, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 23 : 561-574, 1979.
 - 41) Bardoděj, Z. and Bardodějová, E. : Biotransformation of ethylbenzene, styrene and alpha-methylstyrene in man, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 31 : 206-210, 1970.
 - 42) Ohtsui, H. and Ikeda, M. : The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 18 : 321-328, 1971.

- 43) Ikeda, M., Imamura, T., Hayashi, M., Tabuchi, T. and Hara, I.: Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 32: 93-101, 1974.
- 44) Watabe, T., Isobe, M., Sawahata, T., Yoshikawa, K., Yamada, S. and Takabatake, E.: Metabolism and Mutagenicity of styrene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 142-155, 1978.
- 45) El Masri, A.M., Smith, J.N. and Williams, R.T.: Studies in detoxication. 73. The metabolism of alkylbenzenes: Phenylacetylene and phenylethylene (styrene), *Biochem. J.*, 68: 199-204, 1958.
- 46) Van Anda, J., Smith, B.R., Fouts, J.R. and Bend, J.R.: Concentration-dependent metabolism and toxicity of carbon-14 labeled styrene oxide in the isolated perfused rat liver, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211: 207-212, 1979.
- 47) Pantarotto, C., Fanelli, R., Bidoli, F., Morazoni, P., Salmona, M. and Szczawinska, K.: Arene oxides in styrene metabolism, a new perspective in styrene toxicity? *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 67-77, 1978.
- 48) Guillemin, M.P., Bauer, D., Hotz, P.A., Lob, M. and Greuter, W.F.: Monitoring of styrene exposure in the polyester industry, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 14-21, 1978.
- 49) Engström, K., Härkönen, H., Pekari, K. and Rantanen, J.: Evaluation of occupational styrene exposure by ambient air and urine analysis, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 121-123, 1978.
- 50) Guillemin, M. and Bauer, D.: Biological monitoring of exposure to styrene by analysis of combined urinary mandelic and phenylglyoxylic acids, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 39: 873-879, 1978.
- 51) Fields, R.L. and Horstman, S.W.: Biomonitoring of styrene exposures, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 40: 451-459, 1976.
- 52) Guillemin, M.P. and Bauer, D.: Human exposure to styrene. 3. Elimination kinetics of urinary mandelic acid and phenylglyoxylic acid after single experimental exposure, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 44: 249-263, 1979.
- 53) Elia, V.J., Anderson, L.A., MacDonald, T.J., Carson, A., Buncher, C.R. and Brooks, S.M.: Determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids in styrene exposed workers and a control population, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 41: 922-926, 1980.
- 54) Chakrabarti, S.K.: New fluorometric analysis for mandelic and phenylglyoxylic acids in urine as an index to styrene exposure, *Clin. Chem.*, 25: 592-595, 1979.
- 55) Engström, K., Härkönen, H., Kalliokoski, P. and Rantanen, J.: Urinary mandelic and phenylglyoxylic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test, *Scand. J. Work Environ. Health*, 2: 21-26, 1976.
- 56) Guillemin, M. and Bauer, D.: Human exposure to styrene: II. Quantitative and specific gaschromatographic analysis of urinary mandelic and phenylglyoxylic acid as an index of styrene exposure, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 37: 57-64, 1976.
- 57) 佐伯孝雄, 吉良尚平, 緒方正名: ガスクロマトグラフによるスチレンの尿中代謝物の定量, *産業医学*, 18: 233, 1976.
- 58) 松井寿夫, 小野 哲, 笠尾真由美, 和田 攻, 今村 晋: 高速液体クロマトグラフィーによる尿中フェニルグリオキシル酸の簡易定量法, *産業医学*, 20: 124-125, 1978.
- 59) Ogata, M. and Sugihara, R.: High performance liquid chromatographic procedure for quantitative determination of urinary phenylglyoxylic, mandelic and hippuric acid as indices of styrene exposure, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42: 11-19, 1978.
- 60) Wolff, M.S., Lilis, R., Lorimer, W.V. and Selikoff, I.J.: Biological indicators of exposure in styrene polymerization workers—Styrene in blood and adipose tissue and mandelic and phenylglyoxylic acids in urine, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 114-118, 1978.
- 61) Engström, J.: Styrene in subcutaneous adipose tissue after experimental and industrial exposure, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 119-120, 1978.
- 62) Ikeda, M. and Hirayama, T.: Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2): 41-46, 1978.
- 63) Lambotte-Vandepaer, G., Noel, G., Rollmann, B., Mercier, M. and Roberfroid, M.: Modifying effects of styrene on the catalytic properties of some microsomal enzymes, *Arch. Toxicol., Suppl. 1 (Toxicol. Aspects Food Saf.)*: 287-290, 1978.
- 64) National Institute for Occupational Safety and Health: 1979 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 556, U.S. Department of Health and Human Services.
- 65) Hinz, G., Gohlke, R. and Burck, C.: The effect of simultaneous oral application of ethanol and styrene. 1. Acute and subacute experiments on rats, *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 24: 262-270, 1980.
- 66) Spencer, H.C., Irish, D.D., Adams, E.M. and Rowe, V.K.: The response of laboratory animals to monomeric styrene, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 24: 295-301, 1942.
- 67) Wolf, M.A., Rowe, D.D., McCollister, R.C., Hollingsworth, R.C. and Oyen, F.: Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene, *Arch. Ind. Health*, 14: 387-398, 1956.
- 68) Rowe, V.K., Atchison, G.J., Luce, E.N. and Adams, E.M.: Determination of monomeric styrene in air, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25: 348-353, 1943.
- 69) Gerade, H.W.: Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons, 135, Elsevier, Amsterdam, 1960.

- 70) Stewart, R.D., Dodd, H.C., Baretta, E.D. and Schaffer, A.W. : Human exposure to styrene vapor, *Arch. Environ. Health*, 16 : 656-662, 1968.
- 71) Götell, P., Axelson, O. and Lindelöf, B. : Field studies on human styrene exposure, *Work Environ. Health*, 9 : 76-83, 1972.
- 72) Gamberale, F. and Hultengren, M. : Exposure to styrene. II. Psychological functions, *Work Environ. Health*, 11 : 86-93, 1974.
- 73) Larsby, B., Tham, R., Ödkvist, L.M., Hyden, D., Bunnfors, I. and Aschan, G. : Exposure of rabbits to styrene—Electroretinographic findings correlated to the styrene level in blood and cerebrospinal fluid, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 : 60-65, 1978.
- 74) Ödkvist, L.M., Larsby, B., Tham, R. and Aschan, G. : On the mechanism of vestibular disturbances caused by industrial solvents, *Adv. Otorhinolaryngol.*, 25 : 167-172, 1979.
- 75) Ödkvist, L.M., Larsby, B., Fredrickson, M.F., Liedgren, S.R. and Tham, R. : Vestibular and oculomotor disturbances caused by industrial solvents, *J. Otolaryngol.*, 9 : 53-59, 1980.
- 76) Skoog, K.O. and Nilsson, S.E. : Changes in the C-wave of the electroretinogram and in the standing potential of the eye after small doses of toluene and styrene, *Acta Ophthalmol.*, 59 : 71-79, 1981.
- 77) 寺本敬子, 堀口俊一, 赤井俊洋, 奥田 清 : 工業スチレン中毒に関する研究(Ⅵ)スチレン暴露動物における血液学および血清化学的検索所見について, *産業医学*, 19 : 508-509, 1977.
- 78) Savolainen, H. and Pfäffli, P. : Effects of chronic styrene inhalation on rat brain protein metabolism, *Acta Neuropathol.*, 40 : 237-241, 1977.
- 79) Seppäläinen, A.M. : Neurotoxicity of styrene in occupational and experimental exposure, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 181-183, 1978.
- 80) Morisset, Y., P'an, A. and Jegier, Z. : Effect of styrene and fiber glass on small airways of mice, *J. Toxicol. Environ. Health*, 5 : 943-956, 1979.
- 81) Elovaara, E., Vainio, H., Pfäffli, P. and Collan, Y. : Effects of intermittent styrene inhalation, ethanol intake and their combination on drug biotransformation in rat liver and kidneys, *Med. Biol.*, 57 : 321-327, 1979.
- 82) Savolainen, H., Helojoki, M. and Tengén-Junnila, M. : Behavioral and glial cell effects of inhalation exposure to styrene vapor with special reference to interactions of simultaneous peroral ethanol intake, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 46 : 51-56, 1980.
- 83) Pratt-Johnson, J.A. : Retrobulbar neuritis following exposure to vinyl benzene (styrene), *Can. Med. Assoc. J.*, 90 : 975 only, 1964.
- 84) Kohn, A.N. : Ocular toxicity of styrene, *Am. J. Ophthalmol.*, 85 : 569-570, 1978.
- 85) Thiess, A.M. and Friedheim, M. : Morbiditätsstudie bei styrol exponierten Mitarbeitern des Polyester-Labors und -Technikums, *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl.*, 29 : 238-241, 1979.
- 86) Härkönen, H., Lindström, K., Seppäläinen, A.M., Asp, S. and Hernberg, S. : Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 : 53-59, 1978.
- 87) Lindström, K., Härkönen, H. and Hernberg, S. : Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 2 : 129-139, 1976.
- 88) Seppäläinen, A.M. and Härkönen, H. : Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 2 : 140-146, 1976.
- 89) Klimková-Deutschová, E. : Neurologische Befunde in der Plastikindustrie bei Styrol-arbeitern, *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 19 : 35-50, 1962.
- 90) Lorimer, W.V., Lilis, R., Nicholson, W.J., Anderson, H., Fishbein, A., Daum, S., Rom, W., Rice, C. and Selikoff, I.J. : Clinical studies of styrene workers : Initial findings, *Environ. Health Perspect.*, 17 : 171-181, 1976.
- 91) Lorimer, W.V., Lilis, R., Fischbein, A., Daum, S., Anderson, H., Wolff, M.S. and Selikoff, I.J. : Health status of styrene-polystyrene polymerization workers, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 (Suppl. 2) : 220-226, 1978.
- 92) Lilis, R., Lorimer, W.V., Diamond, S. and Selikoff, I.J. : Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers, *Environ. Res.*, 15 : 133-138, 1978.
- 93) Askergren, A., Allgén, L.G., Karlsson, C., Lundberg, I. and Nyberg, E. : Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. I. Excretion of albumin and beta-2-microglobulin in the urine, *Acta Med. Scand.*, 209 : 479-483, 1981.
- 94) Askergren, A., Allgén, L.G. and Bergström, J. : Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. II. The effect of desmopressin in a concentration test and the effect of exposure to organic solvents on renal concentrating ability, *Acta Med. Scand.*, 209 : 485-488, 1981.
- 95) Lindström, K., Härkönen, H. and Mantere, P. : Alcohol consumption and tolerance of workers exposed to styrene in relation to level of exposure and psychological symptoms and signs, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 196-199, 1978.
- 96) 荒記俊一, 阿部 彰, 牛尾耕一, 藤野雅之 : 慢性スチレン中毒と思われる皮膚萎縮—神経原性筋萎縮ならびに不安神経症の1症例, *産業医学*, 13 : 427-432, 1971.
- 97) Holmberg, P.C. : Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry—Chance or a causative relation, *Scand. J. Work Environ. Health*, 3 : 212-214, 1977.
- 98) McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. : Detection of carcinogens as mutagens in

- the *Salmonella*/microsome test : Assay of 300 chemicals, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 72 : 5135-5139, 1975.
- 99) Milvy, P. and Garro, A.J. : Mutagenic activity of styrene oxide (1,2-epoxyethyl-benzene)—A presumed styrene metabolite, *Mutat. Res.*, 40 : 15-18, 1976.
- 100) Loprieno, N., Presciuttini, S., Sbrana, I., Stretti, G., Zaccaro, L., Abbondandolo, A., Bonatti, S., Florio, R. and Mazzaccaro, A. : Mutagenicity of industrial compounds. VII. Styrene and styrene oxide : II. Point mutations, Chromosome aberrations and DNA repair induction analyses, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 169-178, 1978.
- 101) Busk, L. : Mutagenic effects of styrene and styrene oxide, *Mutat. Res.*, 67 : 201-208, 1979.
- 102) De Flora, S. : Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test, *Carcinogenesis*, 2 : 283-298, 1981.
- 103) Sugiura, K. and Goto, M. : Mutagenicities of styrene oxide derivatives on bacterial test systems: Relationship between mutagenic potencies and chemical reactivity, *Chem. Biol. Interact.*, 35 : 71-91, 1981.
- 104) Vainio, H., Pääkkönen, R., Rönholm, K., Raunio, V. and Pelkonen, O. : A study of the mutagenic activity of styrene and styrene oxide, *Scand. J. Work Environ. Health*, 3 : 147-151, 1976.
- 105) de Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M., Rondelet, J. and Mercier, M. : Mutagenicity of styrene and styrene oxide, *Mutat. Res.*, 56 : 147-152, 1977.
- 106) Zetterberg, G. : Styrene—A widespread mutagen; Conclusion from the results of testing, Third International Conference on Environmental Mutagens, Tokyo-Mishima-Kyoto, 1981, 9月21日～27日における発表 (要旨集 p. 11).
- 107) Bauer, C., Leporini, C., Bronzetti, G., Corsi, C., Nieri, R., Del Carratore, R. and Tonarelli, S. : The problem of negative results for styrene in the *in vitro* mutagenesis test with metabolic activation (microsomal assay) : Explanation by gas chromatographic analysis, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 56 : 203-207, 1980.
- 108) Yoshikawa, K., Isobe, M., Watabe, T. and Takabatake, E. : Studies on metabolism and toxicity of styrene. III. The effect of metabolic inactivation by rat-liver S9 on the mutagenicity of phenylloxirane toward *Salmonella typhimurium*, *Mutat. Res.*, 78 : 219-226, 1980.
- 109) Norppa, H., Sorsa, M., Pfäffli, P. and Vainio, H. : Styrene and styrene oxide induce SCEs and are metabolised in human lymphocyte cultures, *Carcinogenesis*, 1 : 357-361, 1980.
- 110) Norppa, H., Nemminki, K., Sorsa, M. and Vainio, H. : Effect of monosubstituted epoxides on chromosome aberrations and SCE in cultured human lymphocytes, *Mutat. Res.*, 91 : 243-250, 1981.
- 111) Norppa, H., Elovaara, E., Husgafyel-Pursiainen, K., Sorsa, M. and Vainio, H. : Effects of styrene oxide on chromosome aberrations, sister chromatid exchange and hepatic drug biotransformation in chinese hamsters *in vivo*, *Chem. Biol. Interact.*, 26 : 305-315, 1979.
- 112) Pentttilä, M., Sorsa, M. and Vainio, H. : Inability of styrene to induce nondisjunction in drosophila or a positive micronucleus test in the chinese hamster, *Toxicol. Lett.*, 6 : 119-123, 1980.
- 113) Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. : Sister chromatid exchange in murine alveolar macrophages, bone marrow, and regenerating liver cells induced by styrene inhalation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55 : 37-42, 1980.
- 114) Linnainmaa, K., Meretoja, T., Sorsa, M. and Vainio, H. : Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide, *Mutat. Res.*, 58 : 277-286, 1978.
- 115) Matsuoka, A., Hayashi, M. and Ishidate, M. : Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix *in vitro*, *Mutat. Res.*, 66 : 277-290, 1979.
- 116) Linnainmaa, K., Meretoja, T., Sorsa, M. and Vainio, H. : Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide on human lymphocytes and *Allium cepa*, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2), 156-162, 1978.
- 117) Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. : Sister chromatid exchange in regenerating liver and bone marrow cells of mice exposed to styrene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50 : 365-367, 1979.
- 118) Norppa, H. : The *in vitro* induction of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human lymphocytes by styrene derivatives, *Carcinogenesis*, 2 : 237-242, 1981.
- 119) Meretoja, T., Vainio, H., Sorsa, M. and Härkönen, H. : Occupational styrene exposure and chromosomal aberrations, *Mutat. Res.*, 56 : 193-197, 1977.
- 120) Meretoja, T., Järventaus, H., Sorsa, M. and Vainio, H. : Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 259-264, 1978.
- 121) Fleig, I. and Thiess, A.M. : Mutagenicity study of workers employed in the styrene and polystyrene processing and manufacturing industry, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 254-258, 1978.
- 122) Thiess, A.M. and Fleig, I. : Chromosome investigations on workers exposed to styrene/polystyrene, *J. Occup. Med.*, 20 : 747-749, 1978.
- 123) Högstedt, B., Hedner, K., Mark-Vendel, E., Mitelman, F., Schutz, A. and Skerfving, S. : Increased frequency of chromosome aberrations in workers exposed to styrene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 5 : 333-335, 1979.
- 124) Watanabe, T., Endo, A., Sato, K., Ohtsuki, T., Miyasaka, M., Koizumi, A. and Ikeda, M. : Mutagenic potential of styrene in man, *Ind. Health*, 19 : 37-45, 1981.

- 125) Nicholson, W.J., Selikoff, I.J. and Seidman, H.: Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers—Initial findings, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 (Suppl. 2) : 247-252, 1978.
- 126) Frentzel-Beyme, R., Thiess, A.M. and Wieland, R.: *Scand. J. Work Environ. Health*, 4(Suppl. 2) : 231-239, 1978.
- 127) National Cancer Institute: Bioassay of a solution of beta-nitrostyrene and styrene for possible carcinogenicity, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1979.
- 128) Ponomarev, Y. and Tomatis, L.: Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 (Suppl. 2) : 127-135, 1978.
- 129) 著者名なし: *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 39 : 4-6, 1978.
- 130) Maltoni, C., Failla, G. and Kassapidis, G.: First experimental demonstration of the carcinogenic effects of styrene oxide; long-term bioassays on Sprague-Dawley rats by oral administration, *Med. Lav.*, 70 : 358-362, 1979.
- 131) Murray, F.J., John, J.A., Balmer, M.F. and Schwetz, B.A.: Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage, *Toxicology*, 11 : 335-343, 1978.
- 132) Quast, J.F., Kalnins, R.P., Olson, K.J., Humiston, C.G., Murray, F.J., John, J.A. and Schwetz, B.A.: Results of a toxicity study in dogs and teratogenicity studies in rabbits and rats administered monomeric styrene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45 : 293-294, 1978.
- 133) Kankaanpää, J.T.J., Elovaara, E., Hemminki, K. and Vainio, H.: The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice and chinese hamsters, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 47 : 127-129, 1980.
- 134) Hemminki, K.: Occupational chemicals tested for teratogenicity, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 47 : 191-207, 1980.
- 135) National Institute for Occupational Health and Safety: Technical report; teratologic assessment of butylene oxide, styrene oxide and methyl bromide, U.S. Department of Health and Human Services, 1981.
- 136) Vainio, H., Hemminki, K. and Elovaara, E.: Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos, *Toxicology*, 8 : 319-325, 1977.
- 137) Kankaanpää, J.T.J., Hemminki, K. and Vainio, H.: Embryotoxicity and teratogenicity of styrene and styrene oxide on chick embryos enhanced by trichloropropylene oxide, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 45 : 399-402, 1979.

著者への通信先: 池田正之, 〒980 仙台市星陵町2 東北大学医学部衛生学教室 *Reprint requests to* Department of Environmental Health, Tohoku University School of Medicine, Seiryō-cho 2, Sendai, 980 Japan (M. Ikeda)