

ppm の濃度で溶解した実験を行っているが、飲水量は濃度依存的に減少していた。2 年におよぶ実験期間は全生存期間に曝露を行ったと等しいと考えられるが生殖毒性、催奇形性は見られなかった。また F2 世代において雌の体重がわずかに減少しているのが確認された。これらのことから彼らは、スチレン投与と生殖毒性の間には関連性はないと結論している。母ラットへの影響については、Chernoff ら⁽¹⁹⁾ が 9 種類の化学物質について実験を行っている。その中でスチレンについては経口投与で母ラットに影響のある濃度 1,147 mg/kg/day を妊娠 6-15 日に与え、妊娠 8、12、16、20 日目に体重増加、各器官の重量（胸腺、脾臓、副腎など）を測定している。その結果、各妊娠日で体重増加の低下が認められ、特に 12 日目では対照群より増加が少なかった。妊娠後半では回復の兆しが見られた。仔の発達異常については、腎盂が肥大している以外に仔の身体上の奇形は見られなかった。Chernoff らは母ラットへの明らかな毒性が認められた濃度でも、胎児への毒性はあまりないとしている。

Brown-Woodman⁽²⁰⁾ は、in vitro での器官形成期におけるスチレンの影響を報告している。1.00 mmol/ml を添加した培養液で 40 時間胚を発生させると、発達指標とした crownrump の伸長が遅れるのが観察された。

Zaidi ら⁽²¹⁾ は妊娠中及び授乳中のスチレン曝露による影響について調べている。妊娠ラットに 200 mg/kg のスチレンを経口的に妊娠期間中与えた群、妊娠期間中と授乳期 3 週間与えた群、出産後 3 週間に与えた群の 3 群で検討している。いずれの群でも、母当たりの仔数と仔体重には影響は見られなかった。また妊娠期及び授乳期に曝露を受けた群の仔ラットでは、線条体タンパク質量や線条体ドーパミン受容体 (D2) 量に影響がみられた。スピロペリドール結合試験では、妊娠期-授乳期、授乳期のみに曝露をうけた群で、D2 数が増加していた。行動発達上での影響は、アンフェタミン誘導の活動性、アポモルフィン誘導性行動の亢進がみられ、スチレンがドーパミンに対して響を与えると報告している。

Khanna⁽²²⁾ によれば、栄養状態が胎児への毒性作用を左右すると考えている。経口投与で 100 mg/kg/day を妊娠 6 日から出産後 22 日の離乳の時期まで曝露し、同時に低タンパク質栄養（カゼイン 8% 飼料）あるいは標準タンパク質栄養の栄養による 2 群での観察を行っている。仔の体重増加、脳重量の低下は、低タンパク質栄養とスチレン曝露の両方の複合影響がある場合に起こり、スチレン曝露のみでは有意な低下は見られなかった。スチレン曝露と栄養状態との両方の影響がある場合に、毒性が顕著であると考えられると報告している。また身体的発達として毛並み、開眼、門歯萌出について、神経学的発達として驚愕反射、断崖回避反応、正向反射、アンフェタミン誘導運動量の増加について、低タンパク質栄養とスチレン曝露の複合影響があった仔でのみ遅れが見られた。低タンパク質栄養条件は胎盤を通過する栄養の減少を起し、それによって神経行動発達の発達指標の遅れが生じるが、スチレン曝露のみでは発達に対する遅れは生じないと考えられると報告している。また Khanna⁽²²⁾ は脳内伝達物質であるカテコールアミン、セロトニン受容体

数の測定も行っている。ドーパミン受容体数（線条体）、セロトニン受容体数（皮質）も低タンパク質栄養条件ラットで増加しているのが見られたが、標準タンパク質栄養では影響はなかった。また脳内生化学的に MAO、ATP 加水分解酵素（Na、K、ATPase）、コハク酸デヒドロゲナーゼの活性の減少もみられた。

以上のように、母動物へのスチレン曝露と胎仔期の神経毒性については、神経毒性のメカニズムやスチレンオキシドの役割なども不明の部分があり、まだ十分に因果関係が解明されていないが、神経系の発達期での有害化学物質曝露によって影響が生じる可能性は大きいと考えられる。動物を用いた神経行動学的実験も少ないので、ヒトでの疫学調査のみならず、これからも継続的な研究が必要と考えられる。

5. 次世代影響の評価で考慮すべき要因

次世代影響として神経行動毒性評価を行う際には、いくつか考慮すべき要因がある。まず第一に、発達毒性に関してヒトの疫学調査、特に個々の正確な曝露データを測定した調査報告が非常に少ないことがあげられる。例えば4. で述べたスチレンのヒトへの発達毒性影響に関する研究でも、1975 年から現在まで発表されている 7 編のうち、曝露レベルを測定したものは 3 偏しかない。また症例対照研究では化学物質の有害性は明らかにされるが、曝露レベル測定がなされていないため、用量-反応評価や曝露評価に用いるのは難しい。また産業現場などでの横断研究では、曝露レベル測定は行われていることが多いが、症例数が少ないため、欧州で行われているような multicenter study でない限り、必要なサンプル数が得られないという問題が残る。

第二に現在までのところ、多くの次世代影響評価では母親が曝露した場合の仔への影響のみを見ているが、父親の曝露による仔への影響も見必要があるという点である。

第三に動物での発達毒性の、ヒトへの外挿が必ずしも容易ではないという問題がある。その理由として、1) 動物での発達毒性の発現のメカニズムが多様であること、すなわち化学物質は母体、胎盤、胎児のいずれかあるいは全体に作用し、最終的に胎児に毒性を与えるが、投与した化学物質の量、投与時期、毒性の観察時期によってそれぞれの毒性の現れ方が異なる。さらに、2) 動物とヒトでは個体発生的にも系統発生的に差異があること、動物とヒトとの系統発生的差異については、胎盤構造の差異、子宮内での器官形成時期の差異などがあげられる。特に子宮内発生の差異は、ラットやマウスでは器官形成期が 1 週間前後なのに対して、ヒトでは 5~6 週間かかるため、化学物質による障害を修復する時間が齧歯類とは異なり、十分にあると考えられる。またラットとヒトでは出生児における成熟の程度が異なり、例えば神経行動毒性の場合、ラットやマウスでは脳の組織形成は出生初期に行われるのに対し、ヒトでは長い胎生後期にも行われる。これらのことから考えて、動物での実験データとヒトへ外挿する際には、その系統発生的差異について十分に考慮すべきであろう。また、3) ヒトでの発達毒性の疫学調査が難しいので、動物実験で

得られたデータに基づいてヒトでの証明が得られにくいことも理由としてあげられる。ヒトでの発達毒性の調査が難しいのは、ヒトの先天異常の症例は、頻度が非常に稀であり、異常の原因が複雑で多因子遺伝によるものも多いことから理解できよう。また、ヒトは実験動物と異なり遺伝的に均一でなく、また様々な環境下に存在する。このため、ヒトでは多くの交絡要因を考慮に入れる必要があり、動物実験データをヒトに当てはめる時には十分な注意が必要である。

6. まとめと今後の研究（提案）

これまで内分泌攪乱作用が疑われている有機溶剤スチレンや重金属鉛について、動物実験で次世代の発達神経毒性および、妊娠中の曝露での胎盤から胎仔移行率などの研究を行ってきた。一般に内分泌攪乱物質の生体に及ぼす影響は、「きわめて微量でも生体へ影響を及ぼすこと」、「障害がしばしば不可逆的変化であること」、「（常識的な中毒学の dose-response に必ずしも一致しないものの）体内蓄積量に応じて多彩な病態をとること」、「神経発達の異常や催奇形性など次世代影響が大きい」などの特徴がある。PCB や水銀などの例を見ても大人（成獣）では毒性が発現しない低用量で、次世代あるいは幼若動物で顕在化することが多いが、特に慢性曝露の場合に、最も微量でも感受性が高く影響がでやすいのは発達成長の遅延および機能の低下と異常である。しかし、現在世界各国で日常的に大量に使われている多くの化学物質（たとえばわが国で生産量が最も多いトルエンやキシレンですら）、このような内分泌攪乱作用を念頭においた生殖毒性や次世代影響に関する系統的な研究はほとんどなされてこなかった。しかも、内分泌攪乱物質の神経機能や行動に及ぼす影響の程度やメカニズムも、一部を除いていまだほとんど不明である。早急に研究体制を整えることが望まれる。

有機溶剤スチレンなどの職業性曝露では女性労働者では、無月経、性周期の乱れ、受精率の減少といった生殖毒性が指摘されている。これらの毒性は生殖器官への直接的な作用も疑われるが、同時に視床下部-脳下垂体における神経内分泌への影響とその結果生じる血漿プロラクチンなど性ホルモンの動態と関連も示唆される。しかし多くの化学物質で職業性高濃度曝露での生殖毒性と神経内分泌との関係はほとんど検討されていない。一方、このような神経毒性の検討では基本的な問題として、実験動物を用いて、次世代の動物の学習行動を検討する場合、「母（腹）による litter 効果」を除外するために、曝露濃度すなわち dose ごとに腹の数を 20 匹以上が要請されるなど実験施設の整備が重要である。また仔の成長に応じて曝露影響が検出しやすい鋭敏なテストバッテリーの開発など、多くの課題が残されている。

具体的な実験の提案としては、まず（1）発達の初期から、成長後までそれぞれの時期に対応した鋭敏な神経影響や学習障害の検出手法の開発を行う。ついで、（2）個々の内分泌攪乱物質を妊娠ラットに曝露し、生殖毒性の検討とともに、次世代の神経発達／行動障

害の多様性の検討、(3) 発達神経障害をひき起こすメカニズム、特に内分泌攪乱を念頭において、母および胎仔の神経内分泌の関連を検討する。具体的にはドーパミン、プロラクチン、卵胞刺激ホルモン、エストロゲン、プロゲステロンなどの動態と、生殖毒性、児の生後神経反射の発達や、自発行動、学習障害などを検討し、発生初期の神経内分泌の役割の解明を行う。同時に中枢神経系の細胞分化と関係の深いセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、アセチルコリンなどの動態を調べる。

対象の優先順位としては、EU や北ヨーロッパで生殖毒性の分類 1B とされている、すなわち人の生殖への影響を示すデータはあるが限定的であり、かつ1種の動物のデータがあるもの、または人の症例報告があり、同時に代謝が人と同じ2種以上の動物のデータがある、スチレン、2-エトキシエタノール、2-メトキシエタノール、ヘキサン、テトラクロロエチレン、塩化メチレン、トルエンなどから開始する。ついでグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒドなど変異原性や催奇形性が疑われているが、生殖毒性の検討が行われていない物質について検討を行う。同時に有機塩素系農薬や、ビスフェノールAなどの内分泌攪乱作用が強く疑われる化学物質で、順次生殖毒性とともに本稿で述べたような神経行動毒性について検討していく。

Reference

1. National research council, Toxicity testing: strategies to determine needs and priorities, National Academy of Science, Washington, DC., 1984.
2. R. Kishi, et al., Placental transfer and tissue distribution of ¹⁴C-styrene: an autoradiographic study in mice. *Br.J.Ind.Med.*, 1989. 46: p. 376-383.
3. R. Kishi, et al., Effect of prenatal exposure to styrene on the neurobehavioral development, activity, motor coordination, and learning behavior of rats. *Neurotoxicol.Teratol.*, 1995. 17: p. 121-130.
4. R. Kishi, et al., Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol.letters*, 1992. 63: p. 141-146.
5. T. Nakajima, et al., Sex-, age- and pregnancy-induced changes in the metabolism of toluene and trichloroethylene in rat liver in relation to the regulation of cytochrome P450IIE1 and P450IIC11 content. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*, 1992. 261(3): p. 869-874.
6. P.C. Holmberg, Central nervous system defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry: chance or causal relation. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1977. 3: p. 212-214.
7. G. Ahlborg, T. Bjerkedal, and J. Egenaes, Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am.J.Ind.Med.*, 1987. 12: p. 507-517.
8. G. Lemaster, et al., Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies II. lowered birth weight. *J.Occup.Med.*, 1989. 31: p. 115-120.
9. K. Hemminki, E. Pranssila, and H. Vainio, Spontaneous abortion among female chemical workers in Finland. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, 1980. 45: p. 123-126.

10. H. Harkonen and P.C. Holmberg, Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Scan.J.Work.Environ.Health*, 1982. 8: p. 74-77.
11. P.C. Holmberg, et al., Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *Int. Arch.Occup.Environ.Health*, 1982. 50: p. 371-376.
12. G.K. Lemasters, A. Hagen, and S. Samuels, Reproductive outcomes in women exposed to solvents in 36 reinforced plastics compaines. *J.Occu.Med.*, 1985. 27: p. 490-494.
13. N.A. Brown, Reproductive and developmental toxicity of styrene. *Rep. Toxicol.*, 1991. 5: p. 3-29.
14. N. Ragule, The probrem of the embryotropic action of styrene. *Gig.Sanit.*, 1974: p. 85-86.
15. H. Vainio, K. Hemminki, and E. Elovaara, Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos. *Toxicology*, 1978. 8: p. 319-325.
16. F.J. Murray, et al., Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology*, 1978. 11: p. 335-343.
17. J.T.J. Kankaanpaa, et al., The effects of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta.Pharmacol.Toxicol.*, 1980. 47: p. 127-129.
18. R.P. Beliles, et al., Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundament.Applied.Toxicol.*, 1985. 5: p. 855-868.
19. N. Chernoff, et al., Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, 1990. 42: p. 651-658.
20. P.D.C. Brown-Woodman, et al., In vitro assessment of individual and interactive effects of aromatic hydrocarbons on embryonic development of

the rats. *Reproductive Toxicology*, 1994. 8: p. 121-135.

21. N.F. Zaidi, et al., Effects of gestational and neonatal styrene exposure on 'dopamine receptors. *Neurobehav.Toxicol.Teratol.*, 1985. 7: p. 23-28.
22. V.K. Khanna, et al., Increased neurobehavioral toxicity of styrene in protein malnourished rat. *Neurotoxicol.Teratol.*, 1991. 13: p. 153-159.
23. H. Harkonen, et al., Congenital malformations,mortality and styrene exposure. *Am.Acad.Md.(Singapore)*, 1984. 13: p. 404-407.
24. M.L. Lindbohm, K. Hemminki, and P. Kyyronen, Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am.J.Ind.Med.*, 1985. 8: p. 579-586.
25. A.D. McDonald, et al., Prematurity and work in pregnancy. *Br.J.Ind.Med.*, 1988. 45: p. 56-62.
26. H. Taskinen, et al., Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand.J.Work.Environ.Health*, 1989. 15: p. 345-352.
27. M.L. Lindbohm, et al., Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am.J.Ind.Med.*, 1990. 17: p. 449-463.
28. Y. Katakura, et al., Effects of prenatal exposure to styrene on neurochemical levels in rat brain. *Toxicol.letters*, 1999.

表1 神経行動毒性評価の手法

1. 形態的影響
 - ・神経系の病理学的/組織学的変化
 - ・脳の重量/体積（サイズ）の変化
 - ・障害を示唆するバイオマーカー
2. 機能的影響
 - 1) 神経生理学的
 - 神経伝導速度、誘発電位、脳波などの変化
 - 2) 神経生化学的
 - 神経伝達物質量及び活性の変化
 - 3) 行動学的
 - ・行動発達試験
 - ① 運動協調性
 - ② 感覚機能
 - ・行動機能試験
 - ① 自発運動量
 - ② 情動性
 - ③ 不安行動、性行動
 - ④ 学習、記憶

表2 発達神経行動毒性評価の手法

1. テストバッテリーの選択法
 - 1) 既に神経発達毒性学的にデータがあるとき
 - 2) 動物実験で神経化学や神経解剖学、行動学的データがあるとき
 - 3) それらのデータが全くないとき
2. テスト項目
 - 1) 仔動物の発育
 - 2) 生理運動機能の発達
 - 神経反射
 - 神経筋機能
 - 感覚
 - 3) 行動機能
 - 自発運動量
 - 情動性
 - 学習能力
 - 記憶能力
 - 4) 性成熟
3. 観察期間
 - 出生直後から性成熟年齢まで継続
4. 投与（曝露）濃度
 - 3段階
 - 最高投与量：胎生期死亡や奇形が現れない最大量

表3 発達神経行動毒性評価項目（具体例）

1. 仔動物の発育	体重・開眼・歯牙萌出など
2. 生理運動機能の発達	
1) 聴覚機能	聴覚性 Prayer 反射、驚愕反射
2) 視覚機能	視覚性置き直し反応、瞳孔反射、光に対する反応
3) 嗅覚機能	嗅覚性指向反応、嗅覚反射
4) 触覚・痛覚（脊髄レベル）	疼痛反応、角張反射、耳介反射、同側屈曲反射
5) 平衡機能	正向反射、自由落下反射
6) 神経筋機能	背地走性、歩行、棒渡り、牽引力、握力、置き直し反応 ビボティング移動、回転棒試験（ロータロッド）
7) その他	把握反射、断崖回避反応 （神経毒性評価一般に準じる）
3. 行動機能	
4. 性成熟	陰開口、精巣下降など

表4 妊娠 7-21 日のスチレン曝露による生殖毒性

styrene (ppm)	maternal wt. gain during exposure (g)	length of gestation (day)	number of live- born offspring
0	48.1	21.1	9.4
50	45.0	22.0	9.5
300	39.1	21.0	9.4

All values expressed as mean $\pm$ SD.

表5 スチレン曝露母ラットから出生した仔の
出生後の体重変化

styrene (ppm)	1-day old (g)	21-day old (g)	77-day old (g)
0	6.1	46.9	304.5
50	(5-6)	(38-42)	(265-275)
300	5.6	40.1*	273.3

* : $p < 0.01$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

All values at 0, 300 ppm expressed as mean $\pm$ SD.

Values at 50 ppm expressed as range.

表6 スチレン曝露母ラットから出生した仔の発達

styrene (ppm)	incisor eruption (day)		eye opening (day)	auditory startle reflex (day)	righting reflex (day)
	upper	lower			
0	9.2	8.1	15.0	11.9	14.3
50	(9-10)	(8-9)	(15-16)	(12-13)	(15-16)
300	9.9**	9.4**	15.8**	13.2*	16.1**

* : $p < 0.01$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

** : $p < 0.05$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

All values at 0, 300 ppm expressed as mean $\pm$ SD.

Values at 50 ppm expressed as range.

表7 スチレン曝露母ラットから出生した仔の神経筋機能
(ロータロッドテスト)

styrene (ppm)	30 days old			60 days old		
	8 RPM	12 RPM	16 RPM	8 RPM	12 RPM	16 RPM
0	80.2	111.3	112.4	113.8	115.6	114.3
50	(48-61)	(72-83)	(101-112)	(97-105)	(98-105)	(80-99)
300	47.6*	88.9*	89.5*	89.4*	97.7*	86.5*

* : $p < 0.05$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

All values at 0, 300 ppm expressed as mean.

Values at 50 ppm expressed as range.

表 8 スチレン曝露母ラットから出生した仔の情動性
(オープンフィールドテスト)

styrene (ppm)	30-31 days of age		60-61 days of age	
	ambulation	rearing	ambulation	rearing
0	46.2	5.6	42.0	5.6
50	(51-63)	(8-11)	(48-49)	(7-8)
300	76.4*	11.6*	65.7**	20.4*

* : $p < 0.01$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

** : $p < 0.05$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

All values at 0, 300 ppm expressed as mean $\pm$ SD.

Values at 50 ppm expressed as range.

表 9 スチレン曝露母ラットから出生した仔の活動性

styrene (ppm)	exploratory first 1h activity	total 24h activity	dark phase activity	light phase activity
0	3512	36133	22157	13979
50	(3173-5273)	(35930-42483)	(23435-24670)	(12490-17810)
300	5080	42833*	27506*	15325

* : $p < 0.05$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

All values at 0, 300 ppm expressed as mean.

Values at 50 ppm expressed as range.

表 10 スチレン曝露母ラットから出生した仔のオペラント学習
(GRF)

styrene (ppm)	session			
	1	2	3	4
0	43.8	92.0	150.7	134.6
50	(2-18)	(6-58)	(43-82)	(92-101)
300	28.7	44.1	68.2*	85.8

* : $p < 0.01$, calculated between controls and groups exposed to 300 ppm styrene.

All values at 0, 300 ppm expressed as mean.

Values at 50 ppm expressed as range.

表 11 スチレン曝露母ラットから出生した仔の脳の病理
組織学的及び生化学的变化

	control	50 ppm	300 ppm
5-HA	1.76	1.60	1.27*
5HIAA	2.93	2.30	1.72*
DP	2.69	2.75	2.35**
DOPAC	0.60	0.63	0.54
HVA	1.08	1.19	0.91*
NA	1.08	1.01	0.93
protein	14.71	15.84	14.90
brain weight	169.3	179.9	164.3

* : significantly different from control group at $p < 0.05$.

** : significantly different from control group at $p < 0.1$.

表12 ラット肝臓のトルエン代謝活性に対する性、年齢、妊娠の影響

	BA 生成量 (nmol/mg protein/min)
Toluene, 0.20 mM	
Male, 3 weeks	1.72±0.16
Male, 18 weeks	1.56±0.27
Female, 3 weeks	1.76±0.35
Female, 18 weeks	0.88±0.17 ^{*,*}
Female, pregnant (day 10)	0.72±0.05
Female, pregnant (day 21)	0.55±0.08 ^{**}
Toluene, 5.0 mM	
Male, 3 weeks	2.79±0.28
Male, 18 weeks	10.94±1.88
Female, 3 weeks	2.92±0.51
Female, 18 weeks	2.60±0.44 [*]
Female, pregnant (day 10)	2.33±0.31
Female, pregnant (day 21)	2.08±0.13 ^{**}

*: Significantly different (P<0.05) from male rats of 18 weeks of age.

+ : Significantly different (P<0.05) from female rats of 3 weeks of age.

+* : Significantly different (P<0.05) from female rats of 18 weeks of age.

表 1 3 スチレンのヒトへの生殖毒性 (1)

literature (country)	year	industry	source of data	exposure		number of exposed / control	reproductive effects
				level	period		
Holmberg (Finland)	1977	reinforced plastic factory	interview Finnish registry (1976-1977)	200 mg/m ³		2 / 43 (case report)	↑:anencephalic, hydrocephaly
Hemminki (Finland)	1980	chemical workers	Finnish registry interview	(-)	(-)	6 cases	↑:spontaneous abortion (RR=1.5-2.5, p<0.01)
Holmberg (Finland)	1982	reinforced plastic factory	Finnish registry (1977-1980)			14 / 388	↑:oral cleft
Harkonen (Finland)	1982	laminator workers	interview (1979-1980)	66 ppm	10 yrs	67 / 67	NE:spontaneous abortion (the number of births)
Harkonen ⁽²³⁾ (Finland)	1984	laminator workers					↑:malformation NE:menstrual disturbances
Lindbohm ⁽²⁴⁾ (Finland)	1985	reinforced plastic factory	health service	(-)		4 / 17	NE:spontaneous abortion
Lamasters (USA)	1985	reinforced plastic factory	questioners	< 30 ppm 82 ppm		62 / 1535	NE:menstrual cycle
Ahlborg (Sweden)	1987	plastic factory	interview (1980-1983)	(-)		43 / 86	↓:birth weight NE:stillbirth, postnatal death (OR=0.8, 0.4-1.6)
McDonald ⁽²⁵⁾ (Canada)	1988	rubber plastics factory	interview hospital registry			76	↑:spontaneous abortion (RR=1.6, 1.0-2.4)
Taskinen ⁽²⁶⁾ (Finland)	1989	chemical industry (paternal exp.)	Finnish registry biomonitoring			37 / 66 17 / 36	NE:spontaneous abortion (OR=1.3, 0.8-2.1) NE:spontaneous abortion (OR=0.7, 0.4-1.5)

表 1 3 スチレンのヒトへの生殖毒性 (2)

literature (country)	year	industry	source of data	exposure		number of exposed / control	reproductive effects
				level	period		
Lemaster (USA)	1989	reinforced plastics factory	interview (1974-1981)	< 30 ppm 82 ppm		1050 / 485	↑ : 4 % less fetal body weight (95%CI: -7.7-0.6, p=0.08) NE: infant body weight
Lindbohm ⁽²⁷⁾ (Finland)	1990	chemical industry	interview monitoring	5.7 nmol/l			NE: spontaneous abortion (RR=0.3, 0.1-1.0)
NE: no adverse effects							