

学位論文題名

Relationship Between Color Vision Loss and  
Occupational Styrene Exposure

(職業性スチレン曝露と色覚障害との関連)

学位論文内容の要旨

**背景** スチレンは産業現場で広く使われている有機溶剤である。室温で揮発性が高く、肺胞から吸収され、血液に移行する。脂溶性であるため、脂質が豊富である神経組織のミエリンや、脂肪組織などに蓄積し、障害を与えることがある。近年、数多くの研究でスチレンの神経毒性が証明された。動物実験では、スチレンが脳の Dopamine 値にも影響を与えることが報告されている。スチレン曝露による視覚系への影響に関しては後天性色覚障害 (Blue-yellow type) が明らかにされたが、色覚障害と曝露濃度の関連、特に過去の曝露濃度、累積曝露指標や後天性色覚障害の可逆性などについては不明な点が多い。

**目的** スチレン曝露労働者を対象に、スチレン曝露濃度と色覚障害の関連、特に過去最高曝露濃度、累積曝露指標が色覚障害の程度とどのように関係しているかを明らかにする

**対象と方法** 国内にあるレジャーボート製造工場で働く 74 名の男性スチレン曝露労働者を曝露群、非曝露男性 103 名を対照群として以下の項目を調べた。

1. 質問紙調査：自記式調査票を用いて、年齢、教育歴、婚姻状況、有機溶剤曝露に関する職業歴、現病歴、既往歴、服薬歴、喫煙と飲酒などの生活習慣のデータを得た。
2. 1) 過去のスチレン曝露濃度：1991 年から 1997 年まで、年に 2-3 回の有機溶剤検診で得られた終業時のスチレン代謝産物である尿中マンデル酸 (MA) 濃度の記録によった。  
2) 累積曝露指標 (CEI: Cumulative Exposure Index): 気中スチレン濃度が 20ppm、週 5 日、8 時間曝露に相当する曝露年数と定義し、曝露頻度と過去の尿中 MA により算出した。  
3) 現在のスチレン曝露濃度測定：調査時の気中スチレン濃度とその終業時尿中スチレン及びスチレン代謝産物の尿中マンデル酸、フェニルグリオキシル酸 (PGA) 濃度をガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィーで分析した。
3. 色覚検査：Lanthony 15 Hue Desaturated Panel Test を用い、片眼ずつ検査を

行った。測定結果は CCI (Color Confusion Index) に定量化した。

対象者から除外基準を設けて、高血圧、糖尿病、頭部外傷歴、0.6 以下の視力、曝露歴 6 ヶ月以下、週飲酒量 250g の対象を除外し、曝露群 57 名 (29.3±4.5 才)、対照群 69 名 (38.3±11.2 才) について解析した。

結果 曝露群のスチレン曝露状況の平均 (SD) はそれぞれ、曝露期間は 75.3 (26.8) 月、気中スチレン濃度は 49.9 (35.9) ppm、尿中 MA 濃度は 0.26 (0.35) g/g Cr.、尿中 PGA は 0.11 (0.11) g/g Cr.、CEI は 6.5 (5.2 年) であった。

後天性色覚障害は年齢に影響されると明らかにされているため、その影響を除く目的で曝露群と対照群の年齢を±3 才でマッチさせた 43 ペアを作り、Wilcoxon signed-rank sum テストを行った結果、年齢マッチした曝露群の平均 CCI 値は対照群のそれより有意に高く (P<0.01)、曝露群の色覚障害が認められた。

多変量解析で、色覚と年齢、飲酒量、尿中 MA+PGA、累積曝露指数の関連を検討した結果、尿中代謝産物 MA+PGA と色覚に弱い関連が右眼にのみ認められた (P=0.058) が、累積曝露濃度との関連は認められなかった。

曝露濃度と色覚障害の関連を検討するために、スチレン 10ppm の曝露に相当する尿中 MA+PGA 0.24g/g Cr で、曝露群を高曝露群、低曝露群に層別し、対照群を加えた 3 群で年齢を±3 才でマッチさせ、多重比較 (Shirley-Williams 方法) 検定を用いて検定した。その結果、スチレン曝露濃度 10ppm 以下でも、色覚に影響が認められた (P<0.01)。

スチレン曝露による色覚障害の回復について、過去の最大曝露濃度との関連を検討するために、過去の最大曝露濃度 50ppm で層別し、Mann-Whitney 検定を行った。過去最大曝露濃度 50ppm を超えた群の CCI 値は、50ppm 以下の群より有意に高かった (P<0.05)。

考察 本研究から、職業性スチレン曝露は色覚に障害を与えることが確認された。米国 ACGIH による職場環境のスチレン許容濃度は、1997 年に 50ppm から 20ppm に変更され、日本産業衛生学会による許容濃度も 1999 年に 20ppm に下げられたが、本研究から、10ppm 以下の曝露濃度でも色覚障害が認められ、色覚が神経系障害の鋭敏なマーカーとなり得ることが示された。

環境改善により気中スチレン濃度や労働者の平均の尿中 MA 値は近年低下してきている。本研究調査時点でも、調査期間中に保護マスクを使用し始めたため、平均気中スチレン濃度が 49.9ppm であったが、尿中 MA 平均値は気中濃度 16ppm に相当する 0.29g/g Cr. であり、労働者の実際の曝露濃度は気中濃度よりも低かった。後天性の色覚障害は、曝露現場を離れたり、曝露量が少なくなったりすると回復できる可能性も示されているので、過去の最大曝露濃度との関連も検討した。その結果、過去の最高曝露濃度が 50ppm に超えた群の CCI 値は 50ppm 以下の群より有意に高かったことから、50ppm 以上の比較的高濃度スチレンに曝露された場合、色覚障害の回復が難しいと考えられる。今後は、スチレンが視路のどの部位へ影響を与えるかについて、視覚誘発電位などにより詳細な精密検査を行っていく必要がある。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 大 野 重 昭  
副 査 教 授 田 代 邦 雄  
副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

## Relationship Between Color Vision Loss and Occupational Styrene Exposure

(職業性スチレン曝露と色覚障害との関連)

スチレンは産業現場で広く使われている有機溶剤である。室温で揮発し、肺から吸収され、血液に移行する。脂溶性であるため、脂質が豊富である神経組織のミエリンや、脂肪組織などに蓄積し、障害を与える。近年、多くの研究でスチレンの神経毒性が証明された。動物実験では、スチレンが脳の Dopamine 分泌にも影響を与えることが報告されている。スチレン曝露の視覚系への影響についても多くの研究が行われ、色覚障害が生じることが明らかにされている。しかし、色覚障害と曝露濃度の関連、特に過去の累積曝露や最大曝露濃度との関連の知見が不十分である。スチレン曝露労働者に色覚系を含む神経機能検査を行い、色覚障害とスチレン曝露濃度の関連、特に過去の累積曝露や最大曝露濃度が色覚に及ぼす影響を検討した。

国内の強化プラスチック・レジャーボート製造工場働く 74 名の男性スチレン曝露労働者を曝露群、スチレンを使用していない男性 103 名を対照群とし、色覚検査と曝露測定を行い、個人曝露濃度と生物学的モニタリングを行なった。生物学的モニタリングは、スチレンの尿中代謝物であるマンデル酸 (MA)、フェニルグリオキシル酸 (PGA)、および尿中スチレンを測定した。過去の曝露データにより累積曝露指数を換算した。Lanthony 15 Hue Desaturated Panel Test による色覚検査を片眼ずつ行い、CCI (Color Confusion Index) に定量化した。高血圧、糖尿病、頭部外傷歴、矯正 0.6 以下の視力、曝露歴 6 ヶ月以下、週飲酒量 250g を超えるものを対象から除外し、曝露群 57 名 (29.3±4.5 才)、対照群 69 名 (38.3±11.2 才) について解析した。

曝露群のスチレン曝露の指標 (平均 (±標準偏差)) はそれぞれ、曝露期間 75.3 (±26.8) か月、平均値気中スチレン濃度 49.9 (±35.9) ppm、尿中 MA 濃度 0.26 (±0.35) g /g Cr、尿中 PGA 0.11 (±0.11) g /g Cr、累積曝露濃度 6.5 (±5.2 年) であった。重回帰分析によって、色覚と年齢、飲酒量、尿中 MA+PGA、累積曝露指数の関連を検討した結果、尿中代謝産物 MA+PGA と色覚の有意な関連が右眼にのみ認められた。

慢性曝露の指標である累積曝露指数と色覚障害の関連は認められなかった。後天性色覚障害は年齢に影響されるとされているため、その影響を除く目的で曝露群と対照群の年齢を±3才でマッチさせた43ペアについてWilcoxon順位和検定を行った。曝露群の平均CCI値は対照群のそれより有意に高かった。急性曝露によるスチレン曝露量と色覚障害の関連を検討するために、スチレン10ppmの曝露に相当する尿中MA+PGA0.24g/g Crで、曝露群を高、低曝露群に層別し、対照群を加えた3群で多重比較を行った。3群の年齢を±3才でマッチさせ、Shirley-Williams検定を用いた。スチレン曝露濃度10ppm以下の低濃度急性曝露でも、色覚に有意に影響が認められた。スチレン曝露による色覚障害からの回復について、過去の最大曝露濃度との関連を検討するために、過去の最大曝露濃度50ppmで層別し、Mann-Whitney検定を行った。過去最大曝露濃度が50ppmを超えた群のCCI値は、50ppm以下の群より有意に高かった。

本研究から、職業性スチレン曝露は色覚に障害を与えることが認められた。ACGIHのスチレン曝露許容濃度は、1997年に50ppmから20ppmに変更されたが、今回10ppm以下の曝露でも色覚障害が認められ、色覚が神経系障害の鋭敏のマーカーとなり得ることが示された。調査期間中に保護マスクを使用し始めたため、平均尿中マンデル酸値は近年低下している。今回も、平均気中スチレン濃度が49.9ppmあったが、尿中MA平均値は気中濃度16ppmに相当する0.29g/g Crであった。実際の曝露濃度は気中濃度よりも低い。後天性の色覚障害は、曝露現場を離れたり、曝露量が少なくなったりすると回復できる可能性も示されている。一方、過去の最高曝露濃度が50ppmを超えた群のCCI値は50ppm以下の群より高かったことから、50ppm以上のスチレンに曝露された場合、色覚障害の回復が難しいと考えられる。今後低濃度スチレン曝露が視路のどの部分へ影響を与えるかなどについて、視覚誘発電位などより詳細な精密検査を行っていく必要がある。

この論文は、低濃度でもスチレン曝露は色覚障害を来すことを明らかにし、また過去の曝露量が障害の遷延化に関与することを初めて報告した点で、高く評価され、今後産業現場の環境改善に大きく寄与するものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。