

評価書
有機フッ素化合物（PFAS）

＜参考資料＞

「IV. 健康影響に関する知見の概要」の各項の
「文献情報」に記載されている文献の概要

目次

I. 肝臟	6
(参照 71)	6
(参照 72)	7
(参照 73)	9
(参照 74)	11
(参照 75)	14
(参照 76)	15
(参照 77)	16
(参照 78)	18
(参照 79)	20
(参照 80)	23
(参照 81)	26
(参照 85)	28
(参照 86)	31
(参照 87)	34
(参照 88)	36
(参照 89)	39
(参照 90)	42
(参照 91)	45
(参照 92)	47
(参照 93)	50
(参照 94)	53
II. 脂質代謝	58
(参照 95)	58
(参照 96)	60
(参照 97)	63
(参照 99)	67
(参照 102)	71
(参照 103)	75
(参照 104)	79
(参照 105)	81
(参照 106)	84
(参照 107)	86
(参照 108)	88
(参照 109)	91
(参照 110)	94
(参照 111)	96
(参照 112)	99

(参照 113)	101
(参照 118)	103
(参照 119)	106
Ⅲ. 甲状腺機能と甲状腺ホルモン	109
(参照 120)	109
(参照 121)	111
(参照 122)	114
(参照 125)	116
(参照 58)	121
(参照 126)	123
(参照 127)	125
(参照 128)	128
(参照 129)	131
(参照 130)	133
(参照 131)	136
Ⅳ. 生殖・発生	139
(参照 133)	139
(参照 134)	141
(参照 135)	144
(参照 136)	146
(参照 137)	148
(参照 138)	150
(参照 139)	151
(参照 140)	153
(参照 141)	155
(参照 142)	157
(参照 143)	159
(参照 144)	163
(参照 145)	166
(参照 146)	170
(参照 147)	173
(参照 148)	175
(参照 149)	179
(参照 150)	182
(参照 151)	185
(参照 152)	188
(参照 153)	191
(参照 154)	194
(参照 155)	196
(参照 156)	199

(参照 157)	201
(参照 158)	205
(参照 159)	209
(参照 160)	212
(参照 161)	216
(参照 162)	218
V. 免疫	220
(参照 164)	220
(参照 165)	223
(参照 166)	225
(参照 167)	227
(参照 168)	229
(参照 169)	230
(参照 170)	232
(参照 171)	233
(参照 172)	235
(参照 173)	239
(参照 175)	243
(参照 176)	247
(参照 177)	250
(参照 178)	253
(参照 179)	256
(参照 180)	261
(参照 181)	266
(参照 182)	269
(参照 183)	273
(参照 184)	277
(参照 185)	280
(参照 186)	283
(参照 188)	289
(参照 189)	292
(参照 190)	296
(参照 191)	298
(参照 192)	301
VI. 神経	308
(参照 202)	308
(参照 203)	309
(参照 204)	310
(参照 205)	313
VII. 発がん性	318

(参照 215)	318
(参照 216)	322
(参照 217)	323
(参照 218)	326
(参照 219)	328
(参照 220)	331
(参照 221)	335
(参照 222)	338
(参照 223)	340
(参照 224)	344
(参照 225)	346
(参照 226)	350
(参照 227)	353
(参照 228)	356
(参照 229)	361

I. 肝臓

(参照 71)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOS
タイトル	Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate.		
著者	Kim H-S, Kwack SJ, Han ES, Kang TS, Kim SH, Han SY		
年	2011	雑誌	The Journal of toxicological sciences、36(2):201-210. doi: 10.2131/jts.36.201.

2. 試験方法

動物種：雌雄 SD ラット

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：28 日間

投与量：0、1.25、5、10 mg/kg 体重/日

3. 結果

表. 4 週間 PFOS 投与された SD ラットにおける主要な変化（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

	性別	PFOA投与量 (mg/kg体重/日)				
		0	1.25	5	10	
体重増加	雄				抑制	
	雌					
生化学値	AST	雄			増加	
		雌				
	トリグリセリド	雄			減少	
		雌				
臓器相対重量	肝臓				増加	
	雌				増加	
組織病理学的所見	肝細胞肥大	雄			増加	
	雌					
	肝臓の脂肪変性	雄			増加	増加
		雌				
	肝細胞腫大	雄				増加
		雌				
代謝酵素	CYP4A1のmRNA発現量	雄			増加	増加
	雌					

【NOEL 等の算出】

・NOAEL= 1.25 mg/kg 体重/日（雄）。ただし性差がある。

4. 結論

(1)28 日間反復毒性試験における PFOS の NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と算出され、毒性反応には雌雄差があることが示唆された。また、PFOS の毒性メカニズムは、アポトーシスの誘導と脂質代謝の変化による肝毒性である可能性が示唆された。

(参照 72)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓、発がん性	対象物質	PFOS
タイトル	Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats.		
著者	Butenhoff JL, Chang SC, Olsen GW, Thomford PJ		
年	2012a	雑誌	Toxicology, 293(1-3):1-15. doi: 10.1016/j.tox.2012.01.003.

2. 試験方法

動物種：雌雄 SD ラット

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）

投与経路：経口投与（混餌）

投与期間：104 週間（2 年間）

投与量：0、0.5、2、5、20 µg/g（ppm）

3. 結果

表 7. 雌雄ラットの血清及び肝臓の平均 PFOS 濃度 ± 標準偏差（血清 PFOS 濃度のみ抜粋）

週目	混餌投与中のK+PFOS濃度（µg/g 餌）					
	0	0.5	2	5	20	
雄ラット	105	0.012 ± 0.010 (11)	1.31 ± 1.30 (10)	7.60 ± 8.60 (17)	22.50 ± 23.50 (25)	69.3 ± 57.9 (22)
雌ラット	105	0.084 ± 0.134 (24)	4.35 ± 2.78 (15)	—	75.00 ± 45.70 (15)	233.0 ± 124.0 (25)

*セルの括弧内の値は匹数を示す。

(1)2 ppm 以上：雄……肝細胞の好酸性透明細胞性変性巣、嚢胞性肝細胞変性の増加

(2)5 ppm 以上：雌雄……死亡率の減少傾向、血清尿素窒素の増加、小葉中心性肝細胞肥大/小葉中心性好酸性肝細胞顆粒/小葉中心性肝細胞色素沈着/小葉中心性肝細胞空胞化

(3)20 ppm：雌雄……肝細胞腺腫の発生頻度増加

雌……肝細胞癌の発生頻度増加

雄……血清コレステロール減少（回復試験群において、甲状腺ろ胞上皮腺腫の発生頻度増加）

【NOEL 等の算出】

・肝臓腫瘍の発生率を 10%増加させる用量として以下のように算出した。

(1)雄：BMD₁₀ = 18.2 ppm、BMDL₁₀ = 7.9 ppm

(2)雌：BMD₁₀ = 16.7 ppm、BMDL₁₀ = 8.0 ppm

4. 結論

- (1)処理に対する非腫瘍性肝反応には、平滑小胞体の拡大、脂質及びグリコーゲン沈着の増加、空胞化、雄雌の細胞質の好酸球性肉芽形成の増加を特徴とする肝細胞肥大が含まれた。
- (2)投与に起因する唯一の腫瘍反応は、最高食餌投与群（20 ppm）の雌雄における肝細胞腺腫の発生率の増加であり、これらの腫瘍は、最終屠殺まで生存したラットにおける偶発的観察であった。
- (3)観察された唯一の肝細胞癌は 20 ppm 投与群の雌であった。雌雄のラットにおいて、肝腫瘍の発生率が 10%増加するベンチマーク用量の 95%信頼区間の下限値の推定値に相当する食餌用量は、8 ppm であった。
- (4)観察された肝臓への影響は、核内受容の活性化から予想されるものと一致している。

(参照 73)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓、脂質代謝、甲状腺機能と甲状腺ホルモン	対象物質	PFOS
タイトル	Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys.		
著者	Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Olsen GW, Case MT, Butenhoff JL		
年	2002	雑誌	Toxicological sciences, 68(1):249-264. doi: 10.1093/toxsci/68.1.249.

2. 試験方法

動物種：雌雄カニクイザル

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）

投与経路：経口投与（カプセル）

投与期間：26 週間（182 日間）

投与量：0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 1. 183 日間投与後のカニクイザルにおける体重、絶対及び相対肝臓重量、血清並びに肝臓の PFOS 濃度に対する PFOS の影響（血清 PFOS 濃度のみ抜粋）

1日の投与量 (累積投与量)	0 (0)		0.03 (4.6)		0.15 (22.9)		0.75 (114.7)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血清PFOS濃度 平均値 (ppm)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.02	15.8 ± 1.4*	13.2 ± 1.4*	82.6 ± 25.2*	66.8 ± 10.8*	173 ± 37*	171 ± 22*

**ダネットの t 検定を使用した場合に対照群と有意に異なる値 (p<0.05)

(1)0.75 mg/kg 体重/日：死亡（雄 2/6 例）

雌雄・・・体重増加抑制、肝臓絶対/相対重量増加、血清総コレステロール減少、TSH の上昇、総及び遊離 T3 低下、E2 低下（雄：雌は群としての有意差はないが 2/6 例で低下）、肝細胞肥大/空胞化、胆汁うっ滞、脂質滴蓄積・グリコーゲン増加（電子顕微鏡所見）

雄・・・ヘモグロビン減少

(2)肝ペルオキシゾーム増殖指標のパルミトイル CoA オキシダーゼの増加なし（雌の 0.75 mg/kg 体重/日群で増加がみられたが、対照群の 2 倍を超えなかった）。

(3)182 日間投与後の肝臓、膵臓、精巣で細胞増殖の証拠はなし（PCNA 免疫染色による細胞標識指数）。

【NOEL 等の算出】

・サル NOAEL= 0.15 mg/kg 体重/日

4. 結論

(1)NOAEL (0.15 mg/kg 体重/日) での血清 PFOS 濃度は、雄で 82.6 ± 25.2 ppm、雌で 66.8 ± 10.8 ppm であった。NOAEL での血清 PFOS 濃度とヒト血液サンプルで報告された濃度 (0.028 ± 0.014 ppm) を比較すると、十分な安全マージンがあることが示された。

(参照 74)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOS
タイトル	The role of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor- α in modulating the hepatic effects of perfluorooctane sulfonate in mice		
著者	Su S, Billy LJ, Chang S, Gonzalez FJ, Patterson AD, Peters JM		
年	2022	雑誌	Toxicology, 465:153056. doi: 10.1016/j.tox.2021.153056.

2. 試験方法

動物種：129/Sv (wild-type, WT) マウス、PPAR α ノックアウトマウス及びヒト PPAR α 導入マウス

被験物質：PFOS (カリウム塩：純度 87%)

投与経路：混餌投与

投与期間：(1)28 日間 (0.003%)、(2)7 日間 (0.006%)

投与量：(1)0.003% (平均投与量 \sim 5 mg/kg 体重/日)

(2)0.006% (平均投与量 \sim 10mg/kg 体重/日)

3. 結果

表 4. 28 日間 PFOS 投与した後の WT マウス、PPAR α ノックアウトマウス、ヒト PPAR α 導入マウスにおける血清及び肝臓 PFOS 濃度 (血清 PFOS 濃度のみ抜粋)

Genotype	群	血清PFOS濃度 (ng/mL)
WTマウス	対照群	14.0 \pm 4.0
	0.003 % PFOS 投与群	113,000 \pm 3900
PPAR α ノックアウトマウス	対照群	3300 \pm 2080
	0.003 % PFOS 投与群	94,000 \pm 4080
ヒトPPAR α 導入マウス	対照群	10.4 \pm 0.2
	0.003 % PFOS 投与群	108,000 \pm 4000

*値は、平均値 \pm 標準誤差を示す。

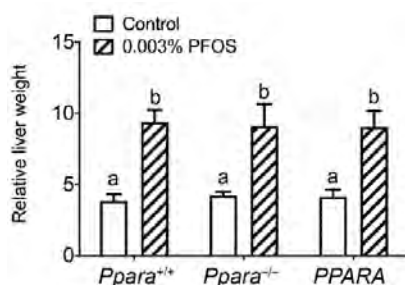


図 3. 28 日間の混餌 PFOS (0.003%) ばく露後の WT マウス (Ppara^{+/+})、PPAR α ノックアウトマウス (Ppara^{-/-})、又はヒト PPAR α 導入マウス (PPARA)における平均相対肝臓重量

*数値は平均値 \pm 標準誤差を表す。異なる文字の値は $p \leq 0.05$ で有意に異なる。

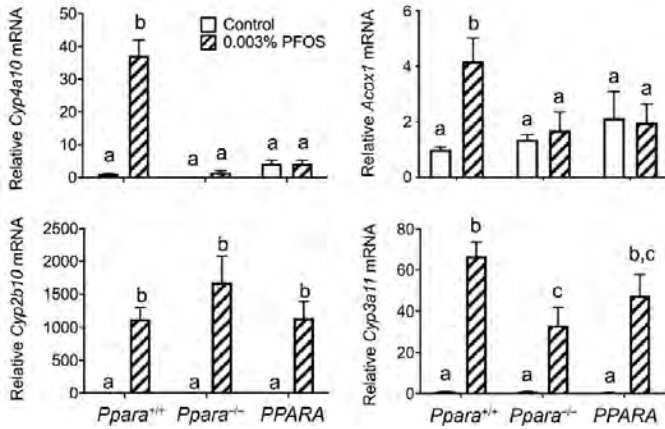


図 4. 28 日間の混餌 PFOS (0.003 %) ばく露後の WT マウス (*Ppara*^{+/+})、PPAR α ノックアウトマウス (*Ppara*^{-/-}) 又はヒト PPAR α 導入マウスにおける PPAR α (*Acox1*, *Cyp4a10*)、CAR (*Cyp2b10*) 及び PXR (*Cyp3a11*) 標的遺伝子の相対的肝臓発現

*数値は平均値 \pm 標準誤差を表す。異なる文字の値は $p \leq 0.05$ で有意に異なる。

表 5. 28 日間の食餌 PFOS (0.003 %) ばく露後の WT マウス (*Ppara*^{+/+})、PPAR α ノックアウトマウス (*Ppara*^{-/-}) 又はヒト PPAR α 導入マウス (PPARA) の肝臓の組織病理学的分析

表現型 (Phenotype)	程度	<i>Ppara</i> ^{+/+} 対照群	<i>Ppara</i> ^{+/+} PFOS	<i>Ppara</i> ^{-/-} 対照群	<i>Ppara</i> ^{-/-} PFOS	PPARA 対照群	PPARA PFOS
肝細胞空洞化	なし	6/6	1/6	2/6	0/6	4/6	0/6
	軽度	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6
	軽度	0/6	1/6	2/6	0/6	1/6	0/6
	中程度	0/6	3/6	2/6	2/6	0/6	3/6
	著明	0/6	1/6	0/6	1/6	0/6	3/6
	重度	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	0/6
肝細胞肥	なし	6/6	0/6	6/6	3/6	6/6	0/6
	軽度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	軽度	0/6	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	中程度	0/6	5/6	0/6	3/6	0/6	2/6
	著明	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	4/6
	重度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
細胞質変化*	なし	6/6	0/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	軽度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	軽度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6
	中程度	0/6	2/6	0/6	0/6	0/6	2/6
	著明	0/6	4/6	0/6	0/6	0/6	3/6
重度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	

*細粒と微小空胞の蓄積からなる

- (1) 相対肝重量も、3 つの遺伝子型すべてにおいて、混餌 PFOS ばく露後、対照群と比較して高くなった。
- (2) 0.003%PFOS を 28 日間投与したマウスの肝臓切片を病理組織学的に調べたところ、WT マウスとヒト PPAR α 導入マウスではペルオキシソーム増殖と一致する表現型が認められたが、PPAR α ノックアウトマウスでは認められなかった。
- (3) どちらのばく露でも PPAR α 標的遺伝子である *Acox1*, *Cyp4a10* の発現は、野生型マウスで有意に増加したが、PPAR α ノックアウトマウスやヒト PPAR α 導入マウスでは増加しなかった。
- (4) 構成的アンドロスタン受容体 (CAR) 標的遺伝子である *Cyp2b10* 及び PXR 標的遺伝子である *Cyp3a11* の発現は、両方のばく露期間において対照群と比較して、3 つの遺伝子型すべてにおいて

て PFOS 投与に応答して高かった。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

- (1)マウスの PPAR α は、PFOS によって肝臓で活性化され、肝臓における *Acox1*、*Cyp4a10* の発現増加及び組織病理学的変化を引き起こす可能性があることを示した。
- (2)ヒト PPAR α 導入マウスの結果は、ヒト PPAR α がマウスの PPAR α ほど PFOS に対して応答しなかったことを示した。
- (3)PFOS によって引き起こされる肝腫大は、マウス又はヒトの PPAR α を必要とせず、CAR 及び/又は PXR の活性化によって誘発される可能性があることを示した。

(参照 75)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOA
タイトル	Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice.		
著者	Son H-Y, Kim S-H, Shin H-I, Bae HI, Yang JH		
年	2008	雑誌	Archives of toxicology, 82(4):239-246. doi: 10.1007/s00204-007-0246-x.

2. 試験方法

動物種：雄 ICR マウス

被験物質：PFOA（アンモニウム塩：純度＞98%）

投与経路：経口投与（飲水）

投与期間：21 日間

投与量：0、2、10、50、250 mg/L/日（ppm）

3. 結果

(1)2 mg/L/日以上：肝臓相対重量増加

(2)10 mg/L/日以上：血清 ALT 活性上昇

(3)50 mg/L/日以上：体重増加量の減少、血清 AST 活性上昇、好酸性化細胞質を含む肝細胞質肥大、好酸性小体を含む二核肝細胞

(4)250 mg/L/日：巣状壊死によるび慢性肝傷害

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOA は肝臓に毒性を及ぼすが、腎臓には毒性を及ぼさないことが示唆された。

(参照 76)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOA
タイトル	Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice.		
著者	Yang B, Zou W, Hu Z, Liu F, Zhou L, Yang S, Kuang H, Wu L, Wei J, Wang J, Zou T, Zhang D		
年	2014	雑誌	BioMed research international, 2014: 409837. doi: 10.1155/2014/409837

2. 試験方法

動物種：雄 Kunming (KM) マウス

被験物質：PFOA（純度 96%）

投与経路：経口投与

投与期間：14 日間

投与量：0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日

3. 結果

(1)2.5 mg/kg 体重/日以上：肝臓相対重量増加、血清 ALT、AST、ALP、LDH 活性増加（用量相関性）、肝臓マロンジアルデヒド（MDA）増加、肝臓の組織変化（重度の浮腫、空胞変性、巣状壊死、炎症性細胞浸潤など）

(2)5 mg/kg 体重/日：肝組織 COX-2 の減少

(3)5 mg/kg 体重/日以上：組織チオバルビツール酸（TBA）増加、過酸化水素増加、肝臓の顕著な組織変化

(4)10 mg/kg 体重/日：肝組織 CRP 増加、IL-6 上昇、COX-2 の増加

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOA を連続 14 日間経口ばく露したマウスにおいて、血清 AST、ALT、ALP、LDH、TBA 値が上昇し、肝細胞壊死、浮腫、炎症細胞浸潤が誘発された。さらに、脂質過酸化と過酸化水素生成が増加し、肝臓における IL-6、CRP、COX-2 値が上昇した。以上の結果から、PFOA は酸化的損傷と炎症反応を伴う肝毒性を誘発することが示唆された。

(参照 77)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOA
タイトル	13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats.		
著者	Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Palazzolo MJ		
年	2004	雑誌	Drug and chemical toxicology, 27(4):361-378. doi: 10.1081/dct-200039773.

2. 試験方法

動物種：雄 Crl:CD®BR ラット

被験物質：PFOA [アンモニウム塩 (APFO) : 純度 98.0%]

投与経路：混餌投与

投与期間：13 週間

投与量：0、1、10、30、100 ppm (0、0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg 体重/日)

3. 結果

表 7. 血清 PFOA 濃度

APFO 混餌投与 濃度 (ppm)	試験期間 (週)			
	4	7	13	R21
0	- ^a	-	-	-
0-Pf ^c	-	-	-	NA
1	6.5(1.0)/8 ^b	7.5(1.3)/9	7.1(1.2)/10	1.2(-)/1
10	55(8.1)/9	46(16)/10	41(13)/10	1.1(1.3)/3
30	104(14)/8	87(28)/10	70(16)/10	1.6(0.9)/3
100	159(30)/10	149(35)/10	138(34)/10	2.5(0.9)/2

(a)検出限界以下 (0.7 mg/mL)
(b)平均値 (標準偏差) / 匹数
(c)0-Pfはベア給餌対照群を示す。

(1)ばく露量と対応する変化

- ・ 10 ppm 以上：体重増加抑制、肝パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の増加 (用量相関性、回復性)、肝臓重量増加 (4 週のみ)、肝細胞肥大
- ・ 30 ppm 以上：肝臓絶対/相対重量増加 [4~13 週 (30 ppm の 13 週は絶対重量のみ有意)]
- ・ 100 ppm：体重増加抑制 (対照群より低値)

(2)13 週間後の血清中 PFOA 濃度 (13 週間後)：1、10、30、100 ppm 群でそれぞれ 7.1、41、70 及び 138 µg/mL

*用量依存的に増加して投与 5 週目までに定常状態に到達した。回復期間に速やかに減少した。

【NOEL 等の算出】

- ・ NOEL=1 ppm (0.06 mg/kg 体重/日)、LOEL=10 ppm (0.64 mg/kg 体重/日) (いずれも肝臓への影響)

4. 結論

(1)肝臓が PFOA（アンモニウム塩）毒性の標的であることが示唆された。

(参照 78)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOA
タイトル	Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months.		
著者	Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G, Lieder P, Olsen G, Thomford P		
年	2002	雑誌	Toxicological sciences, 69(1):244-257. doi: 10.1093/toxsci/69.1.244.

2. 試験方法

動物種：雄カニクイザル

被験物質：PFOA（アンモニウム塩：純度 95.2%）

投与経路：経口投与（カプセル）

投与期間：26 週間（6 ヶ月間）

投与量：0、3、10、30 mg/kg 体重/日

*30 mg/kg 体重/日群は、毒性のため 12～21 日目の投与を中止し、22 日目に 20 mg/kg 体重/日で再開した。

3. 結果

表. 血清 PFOA 濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

	PFOA投与濃度 (mg/kg)			
	0	3	10	30/20
平均値 ± 標準偏差	0.203 ± 0.154	77 ± 39	86 ± 33	158 ± 100
範囲	—	10 ~ 154	10 ~ 180	20 ~ 467
匹数	64	44	70	33

(1)3 mg/kg 体重/日：瀕死状態（投与との関連性不明）での切迫屠殺（1/4 例、別の動物で置換え）

(2)3 mg/kg 体重/日以上：肝臓絶対重量の増加（用量相関性）

(3)30/20 mg/kg 体重/日：体重減少・摂餌量減少（3/6 例、投与中断）、瀕死状態（恐らく誤投与による）での切迫屠殺（1/6 例、第 29 日）、コハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH: ミトコンドリアのマーカー）活性の増加、シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ（PCO: ペルオキシソームのマーカー）活性の増加、肝臓相対重量増加、切迫屠殺例の所見（食道と胃の浮腫及び炎症（誤投与の示唆的所見）、肝臓傷害（中間帯及び小葉中心性肝細胞変性及び壊死、び慢性肝細胞空胞化、小葉中心性領域肝細胞の好塩基性化（再生像）、胸腺の退縮、心臓の変性・壊死）

【NOEL 等の算出】

・ LOAEL= 3 mg/kg 体重/日

*肝重量増加と 137 日目の低用量のサル 1 頭の切迫屠殺病因の不確実性から LOAEL とした。

4. 結論

(1)10 mg/kg 体重/日群では、6 ヶ月の投与期間で肝臓重量の増加のみであったが、30 mg/kg 体重/日群では 1 週間投与で毒性が生じ、20 mg/kg 体重/日に下げても 6 匹中 2 匹しか耐容しなかったことから、カニクイザルにおける PFOA の用量反応特性はかなり急峻であると考えられる。

(参照 79)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOA
タイトル	Comparative Hepatic Effects of Perfluorooctanoic Acid and WY 14,643 in PPAR- α Knockout and Wild-type Mice		
著者	Wolf DC, Moore T, Abbott BD, Rosen MB, Das KP, Zehr RD, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C		
年	2008	雑誌	Toxicologic pathology, 36(4):632-639. doi: 10.1177/0192623308318216.

2. 試験方法

動物種：CD-1 マウス、129/SV (WT) マウス、PPAR α ノックアウトマウス

被験物質：PFOA (アンモニウム塩：純度不明)

投与経路：経口投与

投与期間：7日間

投与量：(1)0、1、3、10 mg/kg 体重/日 (PFOA)、(2)50 mg/kg 体重/日 (WY 14,463)

3. 結果

表 4. WT マウス、PPAR α ノックアウトマウス及び CD-1 マウスにおける血清及び肝臓の PFOA 濃度 (血清 PFOA 濃度のみ抜粋)

投与群	WTマウス (匹数)	CD-1マウス (匹数)	PPAR α ノックアウトマウス (匹数)
対照群	0.012 \pm 0.006 (7)	0.032 \pm 0.023 (8)	0.010 \pm 0.004 (8)
1 mg/kg PFOA	14.1 \pm 4.3 (7)	17.2 \pm 7.3 (8)	17.7 \pm 4.4 (8)
3 mg/kg PFOA	33.3 \pm 15.0 (7)	—	47.9 \pm 18.9 (6)
10 mg/kg PFOA	99.0 \pm 33.5 (7)	112.7 \pm 20.4 (8)	85.6 \pm 31.1 (5)

・表中の値は、平均 $\mu\text{g/mL}$ \pm 標準偏差を表す。終了匹数は括弧内に示す。
・スチューデントのt検定及びタネットの多重比較検定によると、すべての投与群は対照群に比べて統計的に有意に異なった ($p < 0.001$)。

- (1)PFOA は、WT マウスにおける Wyeth 14,463 と同様に、肝細胞肥大及び標識指数 (LI) の用量依存的な増加を誘導した。
- (2)ペルオキシソーム増殖の超微細構造変化は、Wyeth 14,463 処理 WT マウスと 10 mg/kg 体重/日 PFOA 処理 WT マウスの間で同様であった。
- (3)ノックアウトマウスでは、肝細胞空胞化が用量依存的に増加したが、LI は 10 mg PFOA/kg 体重/日でのみ増加した。
- (4)Wyeth 14,463 処理でノックアウトマウスはノックアウト対照群と変わらなかった。

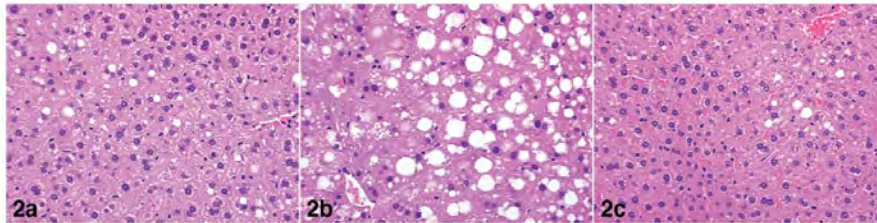


図 2. PPARα ノックアウトマウスの肝臓の HE 染色

対照群の PPARα ノックアウトマウス (2a、200 倍) は、形態学的に脂質の蓄積と一致する透明な細胞質空胞が散在していた。10mg/kg の PFOA で処置した PPARα ノックアウトマウス (2b、400 倍) には、び慢性に集積した境界が曖昧・明瞭でサイズが様々な細胞質の液胞が認められた。Wyeth 14,463 (2c、200 倍) で治療した PPARα ノックアウトマウスは、対照群マウスと差異がなかった。

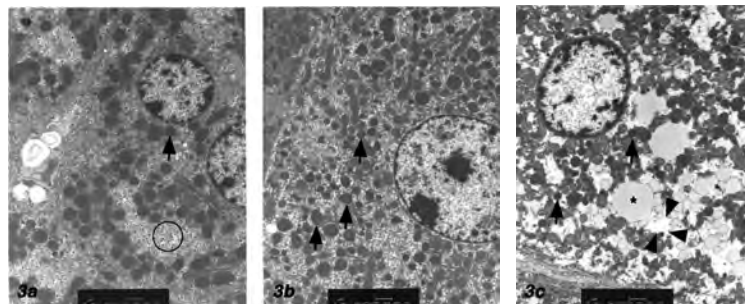


図 3. SV/129 野生型マウスの肝臓の超微細構造

対照群の WT マウス (3a) は、多数のグリコーゲン顆粒 (丸印) と少数のペルオキシソーム (矢印) を示した。Wyeth 14,463 (3b) で処理した野生型マウスは、多数のペルオキシソームを持っていた (矢印)。10mg/kg 体重/日の PFOA で処理した野生型マウス (3c) は、多数のペルオキシソーム (矢印)、脂質の蓄積 (*印) 及び細胞質の希薄化 (矢印) を示した。細胞質希薄化を除いて、より低用量の PFOA でも同様の変化が観察された (データは示していない)。

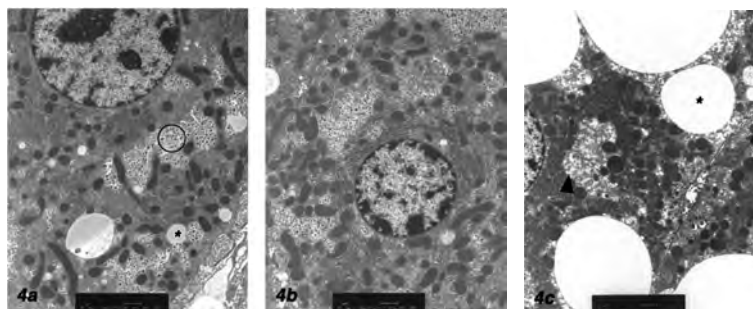


図 4. PPARα ノックアウトマウスの肝臓の超微細構造

対照群の PPARα ノックアウトマウス (4a) は、多数のグリコーゲン顆粒 (丸印) 及び散在する脂質空胞 (*印) を示した。Wyeth 14,463 (4b) で処理した PPARα ノックアウトマウスは、対照群と差異がなかった。10 mg PFOA/kg 体重/日で処理した PPARα ノックアウトマウス (4c) には、多数の大きな電子透過性の非膜結合細胞質空胞 (*印)、グリコーゲン顆粒の欠如及び細胞質の不規則な希薄化領域 (矢印) があった。すべての画像は元の倍率の 5000 倍である。

表 1. PFOA 処理 CD-1 マウスの絶対肝臓重量、相対肝臓重量 (% 体重)、肝細胞肥大及び標識指数 (LI) (平均 ± 標準偏差)

ばく露 (匹数)	肝臓重量 (g)	相対肝臓重量 (%)	病変スコア	標識指数 (LI)
対照群 (8)	1.53 ± 0.14	4.5 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.6 ± 0.4
1 mg/kg PFOA (7)	2.26 ± 0.24 ^a	6.5 ± 0.5 ^a	2.1 ± 0.9 ^a	0.7 ± 0.5
10 mg/kg PFOA (8)	3.48 ± 0.54 ^a	10.5 ± 0.8 ^a	3.0 ± 0.0 ^a	7.7 ± 3.0 ^a

(a) スチューデントのt検定による対照群との統計的差異 (p < 0.05)

表 2. PFOA 及び WY で治療した WT マウスの絶対肝臓重量、相対肝臓重量 (% 体重)、肝細胞肥大及び標識指数 (LI) (平均 ± 標準偏差)

ばく露 (匹数)	肝臓重量 (g)	相対肝臓重量 (%)	病変スコア	標識指数 (LI)
Control (7)	0.87 ± 0.08	3.3 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.2
1 mg/kg PFOA (7)	1.22 ± 0.22 ^a	1.6 ± 0.2 ^a	2.0 ± 0 ^a	0.7 ± 0.6
3 mg/kg PFOA (7)	1.7 ± 0.12 ^a	6.4 ± 0.4 ^a	2.0 ± 0 ^a	1.0 ± 0.4
10 mg/kg PFOA (7)	2.2 ± 0.23 ^a	8.3 ± 0.2 ^a	4.0 ± 0.0 ^a	2.4 ± 0.9 ^a
50 mg/kg Wyeth (6)	1.5 ± 0.13 ^a	5.6 ± 0.1 ^a	3.3 ± 0.5 ^a	2.1 ± 1.2 ^a

(a) スチューデントのt検定による対照群との統計的差異 (p < 0.05)

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1) WT マウス肝臓における Wyeth 14,463 及び PFOA 誘導性の細胞変化には、PPARα が必要であることが示唆された。

(参照 80)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓	対象物質	PFOA
タイトル	Perfluorooctanoic acid (PFOA)-induced liver lesions in two strains of mice following developmental exposures: PPAR α is not required.		
著者	Filgo AJ, Quist EM, Hoenerhoff MJ, Brix AE, Kissling GE, Fenton SE		
年	2015	雑誌	Toxicologic pathology, 43(4):558-568. doi: 10.1177/0192623314558463.

2. 試験方法

動物種：CD-1 マウス、129/Sv (WT) マウス、PPAR α ノックアウト 129/Sv マウス

被験物質：PFOA (アンモニウム塩、純度>98%)

投与経路：経口投与

投与期間：18 か月

投与量：

(1)CD-1 マウス：0、0.01、0.1、0.3、1、5 mg PFOA/kg 体重/日

(2)129/Sv マウス：0、0.1、0.3、0.6、1 mg PFOA/kg 体重/日

(3)PPAR α ノックアウト 129/Sv マウス：0、0.1、0.3、1、3mg の PFOA/kg 体重/日

3. 結果

(1)PFOA ばく露の PPAR α -ノックアウト 129/Sv マウス及び CD-1 マウスでは肝細胞腺腫が形成され、これらの未処理対照群及び WT マウスには存在しなかった。

(2)CD-1 マウスでは、PFOA ばく露により肝細胞肥大が有意に増加し、WT マウスでは重症度の増加が見られた。

(3)PFOA は、PPAR α -ノックアウトマウスにおける非腫瘍性肝病変（肝細胞肥大、胆管過形成及び造血細胞増殖）を有意に増加させた。

(4)妊娠中の PFOA 低用量ばく露は、高齢マウスで観察された潜在的な PPAR α 非依存性肝毒性を誘発した。

表 1. CD-1 マウス系統における PFOA ばく露後の肝臓における腫瘍性及び非腫瘍性の発生率及び重症度スコア (mg/kg)

マウス種 PFOA投与量 (mg/kg 体重/日)	CD-1マウス					
	0	0.01	0.1	0.3	1	5
前腫瘍性病変および腫瘍性病変						
好塩基性病巣	0	1	1	0	0	0
好酸球性病巣	0	0	0	1	0	0
血管肉腫	0**	0	0	1	0	2
肝細胞腺腫	0	0	1	4*	0	1
肝細胞腺腫、多発性	0	1	0	0	0	0
肝細胞癌	0	0	0	1	0	1
組織球性肉腫	0	0	1	0	1	1
悪性リンパ腫	1	0	0	1	1	1
非腫瘍性病変						
胆管、過形成	1 (3.0)	0	1 (1.0)	2 (1.5)	0	2 (1.0)
脂肪変化、びまん性	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (1.0)	0
造血細胞の増殖	5 (1.2)	9 (1.4)	4 (1.5)	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.0)
炎症、慢性活動性	28 (1.5)▼	27 (1.5)	30 (1.5)	24 (1.6)	25 (1.8)▼	18 (2.2)▼▼
肝細胞、脂肪変化、びまん性	1 (1.0)	4 (1.8)	4 (1.0)	5 (1.6)	3 (1.3)	1 (2.0)
肝細胞、小葉中心、肥大	5* (1.2)	5 (1.2)	13 (1.6)	9 (1.3)	3 (1.3)	10* (1.1)
伊藤細胞、肥大	4** (1.3)	1 (1.0)	10 (1.6)	5 (1.2)	9 (1.7)	17** (1.5)
卵円細胞、過形成	1** (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (1.0)
動物の数	29	29	37	26	31	21

・ばく露群と対照群間の発生率の有意差は、それぞれのばく露群列に示す。
 ・発生率のテストでは、*は $p < 0.05$ 、**は $p < 0.01$ を示す。
 ・すべてのばく露群間の重症度スコアの有意差は対照列に示され、ばく露群と対照群間の重症度の有意差はそれぞれのばく露群列に示される。
 ・重大度に関するテストでは、▼は $p < 0.05$ 、▼▼は $p < 0.01$ を示す。

表 2. WT マウス系統における PFOA ばく露後の肝臓における腫瘍性及び非腫瘍性の発生率及び重症度スコア (mg/kg)

マウス種 PFOA投与量 (mg/kg 体重/日)	野生型129/Svマウス(WT)					PPARαノックアウト型129/Svマウス (KO)				
	対照群	0.1	0.3	0.6	1.0	—	0.1	0.3	0.6	1.0
前腫瘍性病変および腫瘍性病変										
明確な細胞病巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
好酸球性病巣	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0
血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2
組織球性肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
伊藤細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
非腫瘍性病変										
胆管、過形成	4 (2.3)▼	5 (1.0)▼	4 (1.0)▼	4 (1.0)▼	1 (1.0)	2** (1.0)	3 (1.7)	5 (1.8)	7 (1.7)	9* (1.7)
胆管、硝子液滴の蓄積	4* (2.3)	3 (1.7)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1* (3.0)	3 (1.3)	3 (2.3)	2 (1.7)	6 (1.7)
脂肪変化、びまん性	5* (1.0)	4 (1.3)	1 (1.0)	0	0*	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
造血細胞の増殖	5 (1.0)	2 (1.5)	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	2* (2.0)	1 (1.0)	8 (1.5)	6 (1.2)	7 (1.1)
炎症、慢性活動性	7 (1.1)	9 (1.1)	6 (1.5)	6 (1.0)	6 (1.3)	5 (1.4)	9 (1.8)	10 (2.0)	9 (1.9)	9 (1.7)
肝細胞、脂肪変化、びまん性	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (1.5)	4 (2.0)	5 (1.8)	6 (1.8)	5 (1.8)
肝細胞、小葉中心肥大	6* (1.0)▼	5 (1.0)	8 (1.9)▼	3 (1.7)▼	7 (2.0)▼▼	1** (1.0)	0	1 (1.0)	1 (2.0)	4 (2.5)
伊藤細胞、肥大	8 (1.3)	6 (1.3)	5 (1.4)	3 (1.7)	7 (1.7)	4** (1.0)	7 (1.1)	3 (1.7)	1* (2.0)	0*
卵円細胞、過形成	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (1.5)	0	2 (1.0)
動物の数	10	10	8	6	8	6	10	10	9	9

・ばく露群と対照群間の発生率の有意差は、それぞれのばく露群列に示す。
 ・発生率のテストでは、*は $p < 0.05$ 、**は $p < 0.01$ を示す。
 ・すべてのばく露群間の重症度スコアの有意差は対照列に示され、ばく露群と対照群間の重症度の有意差はそれぞれのばく露群列に示される。
 ・重大度に関するテストでは、▼は $p < 0.05$ 、▼▼は $p < 0.01$ を示す。

【NOEL等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)2系統のマウスにおける肝損傷、CD-1マウスにおける肝細胞腺腫の有意な増加及びPPAR α -ノックアウトマウスにおける腫瘍形成は、PFOAが出生前ばく露後にPPAR α に依存しない経路を介して肝毒性を引き起こす可能性を示唆している。

(2)上記(1)は、生後約12週までに消失する可能性があることを示唆している。

(参照 81)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓、脂質代謝、甲状腺機能と甲状腺ホルモン	対象物質	PFHxS
タイトル	Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats.		
著者	Butenhoff JL, Chang S-C, Ehresman DJ, York RG		
年	2009	雑誌	Reproductive Toxicology, 27: 331–341. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.01.004.

2. 試験方法

動物種：雌雄 SD ラット

被験物質：PFHxS（カリウム塩：純度 99.98%）

投与経路：経口投与

投与期間：雄は 44 日間，雌は 22 日間（雄との同居 14 日前から出産 21 日後まで又は妊娠 24 日目（推定）までの間）

投与量：0、0.3、1、3、10 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 6. 平均血清/血漿及び肝臓の PFHxS 濃度 ± 標準偏差 (µg/mL) (血清 PFHxS 濃度のみ抜粋)

		PFOA (カリウム塩) 投与量 (mg/kg体重/日)				
		0	0.3	1.0	3.0	10.0
投与14日目	FO雄ラット ^a	0.14 ± 0.05	18.18 ± 2.42	80.97 ± 30.83	143.05 ± 82.09	182.67 ± 8.25
	FO雌ラット ^b	0.39 ^c	2.78 ± 0.81	9.85 ± 3.91	20.67 ± 3.91	42.02 ± 6.47
投与21日目	FO雄ラット ^a	0.32 ± 0.09	44.22 ± 12.66	89.12 ± 0.8	128.67 ± 10.3	201.5 ± 20.02
妊娠21日目 (推定)	FO雄ラット ^a	検出下限未満	3.32 ± 0.71	10.65 ± 6.41	32.75 ± 7.83	59.8 ± 11.54

(a)親の雄ラット

(b)親の雌ラット(母ラット)

(c)測定値が定量下限を下回った雌2匹のデータを除外した。

(1)親ラットと児ラットで認められた影響は以下の通りである。

- ・すべての用量で、血清総コレステロール値の減少が認められた。
- ・0.3、3、10 mg/kg 体重/日で、プロトンビン時間の減少が認められた。
- ・3、10 mg/kg 体重/日で、肝臓/体重及び肝臓/脳重量比の増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞過形成、ヘマトクリット減少が認められた。
- ・10 mg/kg 体重/日では、トリグリセリド値が減少し、アルブミン値、BUN 値、ALP 値、Ca²⁺ 濃度、A/G 比が増加した。
- ・血清 AST 及び ALT 値の有意な変動は認められなかった。

(2)試験条件下で生殖毒性又は発達毒性は、認められなかった。

【NOEL等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)成熟したSDラットにPFHxSを10 mg/kg体重/日までの用量で交配前2週間、雌は妊娠・授乳期まで、雄は最低42日間毎日経口投与したが、交配、受胎、出生結果及び子孫の発達に大きな有害な影響は生じなかった。最も影響を受けやすかったのは、血清総コレステロール値の低下であり、すべての投与量で観察された。

(参照 85)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Investigation of the Associations Between Low-Dose Serum Perfluorinated Chemicals and Liver Enzymes in US Adults.		
著者	Lin CY, Lin L-Y, Chiang C-K, Wang W-J, Su Y-N, Hung K-Y, Chen P-C		
年	2010	雑誌	The American journal of gastroenterology, 105(6):1354-1363. doi: 10.1038/ajg.2009.707.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）（1999～2000年、2003～2004年）データを利用）

国名（地域名）：米国

対象者：NHANES（1999～2000年、2003～2004年）参加者の内の18歳以上の成人
人数：2,216人（男性1,076人、女性1,140人）

調査時期：1999～2000年、2003～2004年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：1999～2000年、2003～2004年

血中PFAS等濃度：

表 1. PFAS 濃度の幾何平均を含むサンプル被験者の基本的な人口統計（一部抜粋）

性別	症例数 (人)	平均PFAS濃度 (ng/mL) (標準誤差)			
		PFHxS	PFOA	PFNA	PFOS
男性	1076	2.29 (1.05)	5.05 (1.03)	0.89 (1.06)	27.39 (1.04)
女性	1140	1.72 (1.04)	4.06 (1.04)	0.72 (1.07)	22.20 (1.04)

4. 試験結果

影響指標：血清総ビリルビン値、ALT値、GGT値、AST値

影響指標の評価時期：1999～2000年、2003～2004年

診断基準：－

用量反応関係：

表 2. PFAS の四分位数にわたって未調整の肝臓酵素値（カッコ内は標準誤差）

	ALT (U/l)	p-値 (P for trend)	log-GGT (U/l)	p-値 (P for trend)	総ビリルビン (μ M)	p-値 (P for trend)
PFHxS (ng/ml)		0.329		0.654		< 0.001
≤ 1.10	25.22 (0.80)		3.02 (0.04)		10.86 (0.40)	
≤ 1.80	24.36 (0.76)		3.02 (0.04)		12.13 (0.36)	
≤ 3.10	26.82 (0.98)		3.09 (0.04)		12.33 (0.50)	
> 3.10	25.96 (1.09)		3.06 (0.04)		12.67 (0.33)	
PFOA (ng/ml)		< 0.001		0.012		0.638
≤ 2.90	23.54 (0.54)		2.97 (0.04)		11.88 (0.41)	
≤ 4.20	23.30 (0.58)		2.98 (0.04)		11.87 (0.46)	
≤ 5.95	28.15 (0.94)		3.07 (0.04)		11.82 (0.44)	
> 5.95	26.52 (0.99)		3.13 (0.04)		12.36 (0.34)	
PFNA (ng/ml)		0.158		0.067		0.014
≤ 0.40	25.35 (1.16)		3.01 (0.04)		10.59 (0.64)	
≤ 0.70	25.03 (0.59)		3.07 (0.04)		11.89 (0.39)	
≤ 1.20	24.70 (0.55)		3.02 (0.03)		12.20 (0.35)	
> 1.20	27.48 (1.18)		3.09 (0.03)		12.96 (0.25)	
PPOS (ng/ml)		0.03		0.01		0.358
≤ 15.50	23.80 (0.62)		2.97 (0.03)		11.96 (0.48)	
≤ 23.50	24.59 (0.61)		3.05 (0.03)		12.15 (0.44)	
≤ 33.80	25.81 (0.96)		3.03 (0.04)		12.33 (0.39)	
> 33.80	27.71 (1.18)		3.13 (0.04)		11.66 (0.36)	

表 3. log-PFAS 濃度の単位増加あたりの血液分析試料の線形回帰係数（カッコ内は標準誤差）

	PFHxS (ng/ml)	p-値	PFOA (ng/ml)	p-値	PFNA (ng/ml)	p-値	PFOS (ng/ml)	p-値
個別分析 (Separate analysis)								
ALT (U/l)								
モデル 1	-0.04 (0.48)	0.935	2.28 (0.66)	0.002	0.67 (0.65)	0.316	1.31 (0.58)	0.032
モデル 2	0.19 (0.48)	0.691	1.86 (0.62)	0.005	0.84 (0.54)	0.131	1.01 (0.53)	0.066
log-GGT (U/l)								
モデル 1	-0.01 (0.02)	0.807	0.10 (0.03)	0.001	-0.01 (0.03)	0.669	0.03 (0.03)	0.334
モデル 2	0.00 (0.02)	0.898	0.08 (0.03)	0.019	0.00 (0.03)	0.857	0.01 (0.03)	0.808
総ビリルビン (μM)								
モデル 1	0.44 (0.24)	0.07	-0.33 (0.24)	0.184	0.88 (0.29)	0.005	-0.57 (0.25)	0.03
モデル 2	0.38 (0.20)	0.063	-0.09 (0.20)	0.645	0.49 (0.25)	0.053	-0.30 (0.24)	0.223
合成解析 (Composite analysis)								
ALT (U/l)								
モデル 1	-1.12 (0.6)	0.077	2.89 (0.94)	0.004	-0.04 (0.78)	0.964	0.05 (0.74)	0.944
モデル 2	-0.53 (0.60)	0.381	2.19 (0.79)	0.009	0.23 (0.64)	0.721	-0.19 (0.63)	0.769
log-GGT (U/l)								
モデル 1	-0.04 (0.03)	0.184	0.20 (0.04)	< 0.001	-0.05 (0.03)	0.089	-0.07 (0.03)	0.052
モデル 2	-0.02 (0.02)	0.376	0.15 (0.04)	0.001	-0.03 (0.03)	0.253	-0.06 (0.03)	0.025
総ビリルビン (μM)								
モデル 1	0.98 (0.25)	0.001	-0.52 (0.22)	0.029	1.22 (0.26)	< 0.001	-1.40 (0.27)	< 0.001
モデル 2	0.75 (0.21)	0.001	-0.20 (0.22)	0.378	0.75 (0.24)	0.004	-1.06 (0.27)	0.001

モデル1: 年齢、性別、人種/民族で調整した。

モデル2: 年齢、性別、人種/民族、ライフスタイル（喫煙、飲酒、教育レベル）および測定データ（BMI、HOMA-IR（インスリン抵抗性の指標の1つ）、メタボリックシンドローム、鉄飽和状態）で調整した。

結 果:

- (1) 血清 PFOA 濃度が常用対数で 1 単位増加すると、血清 ALT 濃度 (U/L) は 1.86 単位 (95 % 信頼区間 (CI) : 1.24~2.48, p=0.005)、血清 GGT 濃度 (U/L) は 0.08 単位 (95 % CI : 0.05~0.11, p=0.019) 高くなった。
- (2) PFOA と肝酵素との関連は、肥満の被験者、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群の被験者においてより顕著であった。
- (3) 肥満度が 30 kg/m² 以上の被験者において、完全調整モデルで血清 PFOA を四分位に分けると、血清 PFOA 四分位間の ALT 値の傾向は有意であった (p=0.003)。

結 論:

- (1) 血清 PFOA 濃度が高いと、一般集団（特に肥満者）において肝酵素が異常に増加する可能性があることが示唆された。

(参照 86)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010		
著者	Gleason JA, Post GB, Fagliano JA		
年	2015	雑誌	Environmental research, 136:8-14. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.004.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国（全米）

対象者：NHANES（2007～2008年、2009～2010年）に登録された12歳以上の登録者データ

人数：4,333人（上記データから無作為に約1/3を抽出）

調査時期：2007～2010年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度

ばく露指標の測定時期：2007～2010年

血中PFAS等濃度：

表 2. NHANES の 2009～2010 年及び 2007～2008 年の血清 PFHxS、PFOS 及び PFOA 濃度の幾何平均と 95%信頼区間

血清中濃度 (mg/L)	2007-2008年 幾何平均 (95% CI)	2009-2010年 幾何平均 (95% CI)	p-値
PFHxS	1.95 (1.76, 2.17)	1.65 (1.50, 1.81)	0.014*
PFOS	13.16 (12.19, 14.21)	9.23 (8.05, 10.57)	< 0.001*
PFOA	4.12 (4.01, 4.24)	3.06 (2.79, 3.34)	< 0.001*
PFNA	1.22 (1.12, 1.32)	1.26 (1.11, 1.43)	0.643

* p-値は統計的に有意を示す (α=0.05)。

4. 試験結果

影響指標：肝機能バイオマーカー（ALT、GGT、AST、ALP、総ビリルビン）及び尿酸値

影響指標の評価時期：2007～2010年

診断基準：各臨床バイオマーカーは、2007～2010年のNHANESの75パーセンタイ

ル値に基づいて「高」又は「低」として分類した
 用量反応関係:

表 3. PFAS 及び臨床バイオマーカーの線形回帰係数 (β)、95%信頼区間 (CI) 及びモデル R²

PFAS	臨床 バイオマーカー	未調整		調整済み ^a		調整済み ^b	
		β (95%信頼区間(CI))	R ²	β (95% CI)	R ²	β (95% CI)	R ²
ln-PFHxS	UA	0.042 (0.030, 0.054**)	0.017	0.024 (0.012, 0.035**)	0.068	0.022 (0.010, 0.033**)	0.074
	ln-ALT	0.032 (0.020, 0.044**)	0.005	0.033 (0.021, 0.046**)	0.055	0.024 (0.013, 0.035**)	0.156
	ln-GGT	0.07 (0.051, 0.088**)	0.031	0.034 (0.015, 0.054*)	0.102	0.032 (0.011, 0.053*)	0.132
	ln-AST	0.354 (0.278, 0.430**)	0.040	0.059 (0.000, 0.118)	0.245	0.094 (0.039, 0.149*)	0.303
	ln-ALP	0.062 (0.040, 0.085**)	0.012	0.013 (0.008, 0.034)	0.133	0.013 (0.009, 0.034)	0.139
	ln-TB	0.122 (0.082, 0.163**)	0.024	0.037 (0.002, 0.072)	0.138	0.036 (0.001, 0.071)	0.154
ln-PFOS	UA	0.032 (0.019, 0.046**)	0.007	0.006 (0.008, 0.019)	0.064	0.004 (0.010, 0.018)	0.070
	ln-ALT	0.023 (0.039, 0.008*)	0.002	0.014 (0.031, 0.003)	0.050	0.01 (0.027, 0.007)	0.153
	ln-GGT	0.071 (0.050, 0.091**)	0.023	0.034 (0.010, 0.059*)	0.100	0.031 (0.006, 0.057)	0.114
	ln-AST	0.521 (0.441, 0.602**)	0.052	0.245 (0.175, 0.315**)	0.255	0.303 (0.238, 0.367**)	0.317
	ln-ALP	0.092 (0.067, 0.117**)	0.016	0.041 (0.017, 0.066*)	0.136	0.038 (0.014, 0.062**)	0.141
	ln-TB	0.132 (0.087, 0.177**)	0.017	0.073 (0.033, 0.113**)	0.141	0.058 (0.021, 0.096*)	0.175
ln-PFOA	UA	0.05 (0.033, 0.066**)	0.010	0.027 (0.009, 0.045*)	0.067	0.025 (0.007, 0.043*)	0.073
	ln-ALT	0.016 (0.037, 0.004)	0.000	0.016 (0.038, 0.007)	0.050	0.003 (0.023, 0.016)	0.153
	ln-GGT	0.09 (0.059, 0.122**)	0.023	0.047 (0.014, 0.079*)	0.101	0.048 (0.016, 0.081*)	0.132
	ln-AST	0.323 (0.222, 0.425**)	0.021	0.135 (0.032, 0.239)	0.248	0.185 (0.091, 0.280**)	0.307
	ln-ALP	0.072 (0.048, 0.096**)	0.010	0.044 (0.021, 0.068**)	0.136	0.043 (0.019, 0.067**)	0.142
	ln-TB	0.106 (0.068, 0.144**)	0.011	0.054 (0.022, 0.087*)	0.139	0.05 (0.017, 0.083*)	0.154
ln-PFNA	UA	0.031 (0.014, 0.047**)	0.004	0.015 (0.002, 0.033)	0.065	0.013 (0.005, 0.031)	0.071
	ln-ALT	0.019 (0.042, 0.003)	0.001	0.019 (0.044, 0.006)	0.050	0.009 (0.034, 0.016)	0.153
	ln-GGT	0.044 (0.020, 0.067**)	0.005	0.018 (0.006, 0.042)	0.097	0.009 (0.017, 0.034)	0.111
	ln-AST	0.031 (0.014, 0.047**)	0.004	0.015 (0.002, 0.033)	0.065	0.013 (0.005, 0.031)	0.071
	ln-ALP	0.019 (0.042, 0.003)	0.001	0.019 (0.044, 0.006)	0.050	0.009 (0.034, 0.016)	0.153
	ln-TB	0.044 (0.020, 0.067**)	0.005	0.018 (0.006, 0.042)	0.097	0.009 (0.017, 0.034)	0.111

* p-値 < 0.01, ** p-値 < 0.001

a: 年齢、性別、人種/民族で調整した。

b: 単変量解析におけるばく露とアウトカムの両方に統計的に有意な関連がある場合、年齢、性別、人種/民族、BMI、貧困、喫煙およびアルコール摂取量で調整した。さらに、尿酸を含むモデルの血清クレアチニン (対数値) も調整した。

結 果：

- (1)血清 PFHxS 濃度と ALT 値の関連性は、線形モデリングとロジスティックモデリングの両方によって裏付けられたが、有意な傾向にはなかった [Q2 : OR=1.35 (95% CI : 1.01~1.80 及び Q4 : OR=1.37 (95% CI : 1.06~1.77)]。
- (2)PFHxS 濃度は線形回帰モデルで尿酸と関連していたが、これらの結果は回帰モデルで作成された推定値とは関連しなかった。
- (3)PFOS 濃度の各四分位値は、総ビリルビン値と統計的に有意に関連した。[Q2 : OR=1.44、(95% CI : 1.12~1.84)]、[Q3 : OR=1.65、(95% CI : 1.25~2.18)] 及び [Q4 : OR=1.51、(95% CI : 1.06~2.15)] で、増加傾向が認められた (p=0.028)。
- (4) PFOS 濃度と臨床肝臓バイオマーカー (ALT、AST、ALP) 値との関連を示す証拠はない
- (5) PFNA 濃度は、ALT 値と直線的に関連し (p-値<0.001)、統計的に有意な増加傾向がみられた (p-値=0.042)。

結 論：

- (1)肝機能のバイオマーカー及び尿酸値と、PFHxS、PFOS 及び PFOA 濃度との関連が、米国の一般集団レベルで確認された。しかし、先行研究で報告されている PFOS 濃度と尿酸値及び ALT 値との関連は、ここでは認められなかった。

(参照 87)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFDA、PFNA)		
タイトル	Selective Associations of Recent Low Concentrations of Perfluoroalkyl Substances With Liver Function Biomarkers. NHANES 2011 to 2014 Data on US Adults Aged 20 Years		
著者	Jain RB and Ducatman A		
年	2019	雑誌	Journal of occupational and environmental medicine, 61(4):293-302. doi: 10.1097/JOM.0000000000001532.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国

対象者：肥満者及び非肥満者（20歳以上の米国男性及び非妊娠女性）

人数：2,883人

*内訳：非肥満 1,801人（男性 53%、女性 47%）、肥満 1,082人（男性 44%、女性 56%）

調査時期：2011～2014年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA、PFOS、PFHxS 濃度

ばく露指標の測定時期：2011～2014年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 20歳以上の米国成人における肥満状態別の ALT 値、AST 値、GGT 値、ALP 値、総ビリルビン値、PFOA、PFOS、PFDA、PFHxS 及び PFNA の未調整幾何平均と 95%信頼区間（PFOA、PFOS、PFDA、PFHxS 及び PFNA のみ抜粋）

PFAS	非肥満成人 (ng/mL)	肥満成人 (ng/mL)	p-値
PFOA	2.2 (2.0–2.3)	2.0 (1.8–2.1)	0.02
PFOS	6.3 (5.8–6.8)	5.5 (5.0–6.0)	0.01
PFDA	0.21 (0.20–0.23)	0.18 (0.16–0.20)	<0.01
PFHxS	1.41 (1.29–1.54)	1.24 (1.13–1.37)	0.01
PFNA	0.83 (0.76–0.89)	0.73 (0.68–0.79)	0.01

4. 試験結果

影響指標：血清 ALT 値、AST 値、GGT 値、ALP 値、総ビリルビン値

影響指標の評価時期：2011～2014 年

診断基準：非肥満者 ($18.5 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) と肥満者 ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

用量反応関係：

表 2. 肥満度別の 20 歳以上の米国成人における PFAS の \log_{10} 変換値と肝機能バイオマーカー (LFB) との関連についての回帰勾配と p-値

肝機能 バイオ マーカー	肥満 状態	PFAS (p-値)				
		PFOA	PFOS	PFDA	PFHxS	PFNA
ALT	非肥満	0.005555 (0.83)	-0.018165 (0.32)	0.002766 (0.88)	0.004758 (0.80)	0.011492 (0.64)
	肥満	0.070653 (<0.01)	0.024104 (0.22)	0.012347 (0.49)	0.051349 (<0.01)	0.072742 (<0.01)
AST	非肥満	0.019156 (0.40)	-0.014768 (0.26)	-0.009203 (0.57)	0.006637 (0.56)	0.0031 (0.89)
	肥満	0.051203 (0.01)	-0.002379 (0.89)	-0.011228 (0.50)	0.01436 (0.39)	0.034704 (0.11)
GGT	非肥満	0.051421 (0.21)	-0.019635 (0.31)	-0.003406 (0.91)	0.008388 (0.70)	0.037174 (0.31)
	肥満	0.074422 (0.03)	-0.018484 (0.38)	0.003601 (0.88)	0.033986 (0.14)	0.077995 (0.02)
ALP	非肥満	0.000177 (0.99)	-0.005635 (0.79)	-0.031906 (0.01)	-0.005124 (0.70)	-0.008226 (0.65)
	肥満	-0.004031 (0.80)	-0.01115 (0.49)	-0.006062 (0.66)	0.00634 (0.61)	0.005728 (0.71)
TB	非肥満	0.022066 (0.31)	0.026835 (0.09)	0.049694 (0.02)	0.002311 (0.89)	0.052247 (0.01)
	肥満	0.060232 (0.01)	0.02105 (0.25)	0.019565 (0.31)	0.044495 (0.07)	0.04592 (0.09)

*2011～2014年の米国国民健康栄養調査のデータ
*統計的に有意な関連性は太字で示す。

結 果：

血清中の肝機能バイオマーカー値の常用対数変換値と血清 PFAS 濃度の常用対数変換値との間の関連を β として示す。

- (1) 肥満者では、ALT 値が PFOA 濃度 ($\beta=0.07065$ 、 $p<0.01$)、PFHxS 濃度 ($\beta=0.051349$ 、 $p<0.01$)、PFNA 濃度 ($\beta=0.072742$ 、 $p<0.01$) と正の関連を示した。
- (2) PFOA 濃度 ($\beta=0.074422$ 、 $p=0.03$) 及び PFNA 濃度 ($\beta=0.077995$ 、 $p<0.01$) は、肥満の参加者において GGT 値と関連していた。

結 論：

- (1) 血清中における低濃度の PFAS は、最新の NHANES データでも ALT 値や GGT 値と関連している。
- (2) 肥満の参加者においてのみ統計的に有意な関連があることが示唆された。

(参照 88)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOS、PFOA		
タイトル	Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure.		
著者	Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa MJ, Frisbee SJ, Karlsson L, Ducatman AM, Fletcher T.		
年	2012	雑誌	Environmental health perspectives, 120(5):655-660. doi: 10.1289/ehp.1104436.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：C8 Health Project

国名（地域名）：米国（ミッドオハイオバレー）

対象者：1950年から2004年の間に、6つの水道区域、私有水源又はPFOA汚染が記録されている地域のいずれかに居住、勤務、通学しながら、少なくとも1年間は水を摂取していた18歳以上の成人

人数：46,452人

調査時期：(1)対象者登録：2005～2006年

(2)参加資格：1950～2004年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFOS、PFOA濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006年

血中PFAS等濃度：

表 1. 参加者の特徴（ミッドオハイオバレー、2005～2006年）（血清PFOA及びPFOS濃度のみ抜粋）

症例数	女性	男性	合計	p-値
	24171人	22281人	46,452人	-
PFOA濃度 (ng/mL) 中央値 (四分位範囲)	23.1 (11.3-58.2)	34.3 (16.6-85.1)	28.0 (13.5-70.8)	< 0.001
PFOS濃度 (ng/mL) 中央値 (四分位範囲)	17.4 (11.6-25.5)	23.5 (16.8-32.6)	20.3 (13.7-29.4)	< 0.001

4. 試験結果

影響指標：肝機能バイオマーカー（ALT、GGT、直接ビリルビン）の値

影響指標の評価時期：2005～2006年

診断基準：(1)ALT 値上昇の基準： ≥ 45 U/L（男性）、 ≥ 34 U/L（女性）

(2)GGT 値上昇の基準： ≥ 55 U/L（男性）、 ≥ 38 U/L（女性）

(3)直接ビリルビン値上昇の基準： ≥ 0.3 mg/dL（男性）、 ≥ 0.3 mg/dL（女性）

用量反応関係：

表 2. ln-PFOA 及び ln-PFOS 濃度が 1 単位増加した場合の ln 変換後の血液分析試料の線形回帰係数

肝機能 バイオ マーカー	ln-PFOA		ln-PFOS	
	係数 (95%信頼区間(CI))	R ² (部分 R ²) ^a	係数 (95% CI)	R ² (部分 R ²) ^a
ln-ALT				
モデル 1 ^b	0.018 (0.014, 0.021)**	0.170 (0.002)	0.029 (0.023, 0.036)**	0.170 (0.002)
モデル 2 ^c	0.014 (0.010, 0.018)**	0.174 (0.001)	0.026 (0.020, 0.033)**	0.175 (0.002)
モデル 3 ^d	0.022 (0.018, 0.025)**	0.265 (0.002)	0.020 (0.014, 0.026)**	0.263 (< 0.001)
ln-GGT				
モデル 1 ^b	0.005 (-0.0001, 0.009)	0.145 (< 0.001)	-0.008 (-0.016, -0.001)	0.145 (< 0.001)
モデル 2 ^c	0.004 (-0.001, 0.009)	0.166 (< 0.001)	0.006 (-0.002, 0.014)	0.166 (< 0.001)
モデル 3 ^d	0.015 (0.010, 0.019)**	0.249 (0.001)	0.008 (-0.0002, 0.016)	0.248 (< 0.001)
ln-直接ビリルビン				
モデル 1 ^b	0.004 (0.001, 0.007)*	0.094 (< 0.001)	0.033 (0.028, 0.039)**	0.097 (0.003)
モデル 2 ^c	0.003 (0.0004, 0.006)*	0.121 (< 0.001)	0.034 (0.029, 0.040)**	0.124 (0.003)
モデル 3 ^d	0.001 (-0.002, 0.004)	0.163 (< 0.001)	0.029 (0.024, 0.034)**	0.166 (0.003)

a: 部分的なR²、モデルに PFOAまたはPFOSを含む場合と含まない場合のR2の違い。

b: 年齢と性別で調整した。

c: モデル1の調整に加え、アルコール摂取量、社会経済的状態、絶食状態、人種、採血月について調整した。

d: モデル2の調整に加えて、喫煙状況、BMI、身体活動およびインスリン抵抗性について調整した。

*p < 0.05. **p < 0.001.

表 3. PFOA 及び PFOS の十分位数全体にわたる ALT、GGT、直接ビリルビン値が異常に高い場合のロジスティック回帰分析 [表の上段はオッズ比 (OR)^a、下段は (95% 信頼区間)]

十分位数	ALT	GGT	直接 ビリルビン	十分位数	ALT	GGT	直接 ビリルビン
PFOA				PFOS			
第1十分位群	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	第1十分位群	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2十分位群	1.09 (0.94, 1.26)	1.06 (0.93, 1.21)	1.01 (0.66, 1.54)	第2十分位群	1.01 (0.87, 1.16)	1.06 (0.94, 1.20)	0.75 (0.47, 1.20)
第3十分位群	1.19 (1.03, 1.37)	1.07 (0.94, 1.21)	1.04 (0.69, 1.56)	第3十分位群	1.06 (0.91, 1.22)	0.95 (0.83, 1.07)	0.62 (0.39, 1.01)
第4十分位群	1.26 (1.09, 1.45)	1.05 (0.93, 1.20)	0.95 (0.62, 1.44)	第4十分位群	1.11 (0.96, 1.28)	0.93 (0.82, 1.06)	0.72 (0.46, 1.13)
第5十分位群	1.40 (1.22, 1.62)	1.11 (0.97, 1.26)	0.89 (0.58, 1.37)	第5十分位群	1.19 (1.04, 1.37)	0.96 (0.84, 1.09)	0.85 (0.55, 1.31)
第6十分位群	1.39 (1.21, 1.60)	1.10 (0.96, 1.25)	1.03 (0.68, 1.56)	第6十分位群	1.19 (1.04, 1.37)	1.03 (0.91, 1.17)	0.95 (0.63, 1.44)
第7十分位群	1.31 (1.14, 1.52)	1.20 (1.06, 1.37)	0.86 (0.56, 1.32)	第7十分位群	1.20 (1.04, 1.38)	0.97 (0.85, 1.10)	1.01 (0.67, 1.52)
第8十分位群	1.42 (1.23, 1.64)	1.13 (0.99, 1.29)	0.95 (0.62, 1.45)	第8十分位群	1.24 (1.08, 1.43)	0.91 (0.80, 1.04)	0.93 (0.61, 1.41)
第9十分位群	1.40 (1.21, 1.62)	1.06 (0.93, 1.22)	0.80 (0.52, 1.25)	第9十分位群	1.18 (1.02, 1.36)	0.89 (0.78, 1.01)	0.91 (0.60, 1.39)
第10十分位群	1.54 (1.33, 1.78)	1.06 (0.92, 1.20)	1.01 (0.66, 1.53)	第10十分位群	1.25 (1.08, 1.44)	0.94 (0.83, 1.07)	1.23 (0.82, 1.83)
傾向 ^b	< 0.001	0.213	0.496	傾向 ^b	< 0.001	0.047	0.015
ln-単位 ^c	1.10 (1.07, 1.13)	1.01 (0.99, 1.04)	0.97 (0.90, 1.05)	ln-単位 ^c	1.13 (1.07, 1.18)	0.98 (0.94, 1.02)	1.11 (0.96, 1.28)
p-値 ^c	< 0.001	0.298	0.512	p-値 ^c	< 0.001	0.31	0.168

a: 年齢、性別、アルコール摂取量、社会経済的状態、絶食状態、採血月、喫煙、BMI、身体活動、血清鉄の増加、インスリン抵抗性によって調整した。

b: 十分位数にわたる p for trend

c: ln-PFOA/PFOS のオッズ比 (OR) および相対95% CI および p-値

結 果:

- (1)自然対数変換した PFOA 及び PFOS 濃度は、線形回帰モデルでは、自然対数変換した ALT 値と関連した [PFOA: 係数=0.022、(95%信頼区間 (CI): 0.018~0.025]、[PFOS: 係数=0.020、(95% CI: 0.014~0.026)]。
- (2)ロジスティック回帰モデルでは、ALT 値上昇と関連 (PFOA 及び PFOS の十分位数にわたってオッズ比 (OR) 推定値は増加) した [PFOA: OR=1.10、(95% CI: 1.07~1.13)]、[PFOS: OR=1.13、(95% CI: 1.07~1.18)]。
- (3)PFOA と GGT 又はビリルビンについては、一貫した関連はみられなかった。ビリルビンに関しては、PFOA が低濃度の時に上昇し、高濃度の時に低下する傾向がみられた。

結 論:

- (1)PFOA 及び PFOS 濃度と肝細胞障害のマーカーである血清 ALT 値との間に、小さいながら正の関連が見られた。

(参照 89)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA		
タイトル	Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a mid-Ohio valley community.		
著者	Darrow LA, Groth AC, Winqvist A, Shin HM, Bartell SM, Steenland K		
年	2016	雑誌	Environmental health perspectives, 124(8):1227-1233. doi: 10.1289/ehp.1510391.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：C8 Health Project (C8HP)

国名（地域名）：米国（オハイオ州：ミッドオハイオバレー地区）

対象者：全体コホート 40,145 人の内、肝臓バイオマーカー測定者のサブコホート
人数：31,571 人（肝疾患有病者 647 人*）

*患者内訳：脂肪肝 393 人、肝炎 157 人、肝硬変 66 人、肝肥大 44 人、他疾患
48 人

調査時期：2005～2006 年（C8HP 大規模コホート基礎調査、PFOA 測定、臨床検査）
2008～2011 年（肝臓疾患のアンケート調査）

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006 年

血中 PFAS 等濃度：

**表 1. 肝臓バイオマーカー研究対象集団（症例数 30,723 人）に含まれる中部オハイオ州住民の
C8HP 登録時（2005 年又は 2006 年）に測定された特徴（血清 PFOA 濃度のみ抜粋）**

	中央値 (ng/mL)
男性	17.1
女性	16.0

4. 試験結果

影響指標：血清 ALT 値、GGT 値、直接ビリルビン値

影響指標の評価時期：2005～2006 年

診断基準：—

用量反応関係：

表 2. 2005～2006 年の推定累積及び血清 PFOA 濃度の五分位数による単位増加あたりの自然対数変換した肝機能バイオマーカーの線形回帰係数

ばく露 パラメータ	累積PFOA濃度 (ln y-ng/mL)			2005～2006年 PFOA濃度 (ln ng/mL)		
	ALT	GGT	直接ビリルビン	ALT	GGT	直接ビリルビン
連続データ (Continuous)	0.012 (0.008, 0.016)	0.003 (-0.003, 0.008)	-0.005 (-0.008, -0.002)	0.012 (0.009, 0.016)	0.003 (-0.002, 0.008)	-0.006 (-0.009, -0.003)
第1五分位群	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2五分位群	0.023 (0.006, 0.040)	0.009 (-0.014, 0.031)	0.012 (-0.002, 0.026)	0.001 (-0.016, 0.018)	0.004 (-0.018, 0.026)	0.006 (-0.008, 0.019)
第3五分位群	0.035 (0.018, 0.052)	0.025 (0.003, 0.047)	-0.003 (-0.017, 0.011)	0.023 (0.007, 0.040)	0.014 (-0.008, 0.036)	0.003 (-0.011, 0.017)
第4五分位群	0.039 (0.022, 0.056)	0.011 (-0.011, 0.033)	-0.007 (-0.021, 0.007)	0.036 (0.019, 0.053)	0.015 (-0.007, 0.038)	-0.008 (-0.022, 0.006)
第5五分位群	0.058 (0.040, 0.076)	0.020 (-0.004, 0.044)	-0.017 (-0.032, -0.001)	0.048 (0.031, 0.066)	0.013 (-0.010, 0.036)	-0.018 (-0.033, -0.004)
傾向 ^a	< 0.0001	0.1021	0.0029	< 0.0001	0.1552	0.0036

注) 線形回帰係数は、年齢、性別、BMI、アルコール消費、定期的な運動、喫煙状況、教育、インスリン抵抗性、断食状況、デュボン工場で働いた歴史、人種によって調整した。PFOAの特定の変化に対する肝機能バイオマーカーの変化率は、 $[EXP(B) - 1] \times 100$ として計算した。ここで、Bは線形回帰係数を表す。ln-PFOA濃度の場合、これはPFOA濃度の自然対数(ln)の1単位増加のバイオマーカーの変化率を表す。5分位分析の場合、これは、第1五分位群から特定の五分位群へのPFOA濃度の変化に対するバイオマーカーの変化率を表す。推定累積血清中のPFOA (y-ng/ml) の五分位数は、Q1=50.3≤191.2、Q2=191.2≤311.3、Q3=311.3≤794.1、Q4=794.1≤3997.6、Q5=3997.6～205667.3を表す。2005～2006年の推定血清中PFOA濃度 (ng/ml) の五分位数は、Q1=2.6≤5.8、Q2=5.8≤11.4、Q3=11.4≤26.7、Q4=26.7≤81.5、Q5=81.5～3558.8を示す。

a: 順序五分位変数のp-値

表 3. 全コホートにおける累積血清 PFOA 濃度及び肝疾患のハザード比及び 95%信頼区間 (症例数 31,571 人)

ばく露 パラメータ	全肝臓疾患 ^a (647例)		肝臓肥大、脂肪肝、肝硬変 ^b (427例)	
	差なし (No lag)	10年差 (10-year lag)	差なし (No lag)	10年差 (10-year lag)
ln y-ng/mL	0.97 (0.92, 1.03)	0.98 (0.93, 1.04)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
第1五分位群	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2五分位群	1.19 (0.88, 1.59)	1.15 (0.81, 1.63)	0.90 (0.65, 1.25)	1.04 (0.72, 1.50)
第3五分位群	1.08 (0.81, 1.45)	1.08 (0.76, 1.54)	0.83 (0.60, 1.15)	0.91 (0.64, 1.31)
第4五分位群	1.04 (0.78, 1.40)	0.90 (0.63, 1.28)	0.75 (0.54, 1.03)	0.84 (0.59, 1.21)
第5五分位群	0.95 (0.70, 1.27)	0.99 (0.70, 1.42)	0.83 (0.60, 1.16)	0.87 (0.61, 1.25)

注) ハザード比は、性別、人種、教育レベル、喫煙状況、アルコール摂取量、調査時の BMI、誕生年によって調整した。
a: 肝炎 (症例数 157人)、肝臓肥大 (症例数 44人)、脂肪肝 (症例数 393人)、肝硬変 (症例数 66人)、その他 (4人) を含む。
b: 肝臓肥大 (症例数 37人)、脂肪肝 (症例数 363人)、肝硬変 (症例数 45人) を含む。肝炎を併発、または「その他」肝臓診断を受診した場合は除外した。

結 果：

- (1)モデル化された累積血清 PFOA は、ALT 値と正の関連を示し（傾向 $p < 0.0001$ ）、肝毒性の可能性を示した。
- (2)累積 PFOA ばく露量の第 1 五分位から第 5 五分位までの増加は、ALT 値の 6%増加（95% CI：4～8%）及び ALT 値が正常値を超える確率の 16%増加 [OR=1.16（95% CI：1.02～1.33%）] と関連した。
- (3)直接ビリルビン値の上昇、GGT 値の上昇のいずれとも関連を示すものはなかったが、PFOA 濃度は直接ビリルビン値の低下と関連があった。
- (4)10 年のタイムラグの有無にかかわらず、累積ばく露がすべての肝疾患（症例数 647 人）、肝腫大、脂肪肝、肝硬変のみ（症例数 427 人）に影響を及ぼすという証拠は観察されなかった。

結 論：

- (1)上記の結果は、PFOA 濃度と肝細胞傷害のマーカーである ALT 値との間に緩やかな正の関連があることを示す過去の横断的研究結果を補完する。
- (2)この肝障害が肝疾患のリスク上昇につながるという証拠は観察されなかった。

(参照 90)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUDA)		
タイトル	Individual and mixture associations of perfluoroalkyl substances on liver function biomarkers in the Canadian Health Measures Survey.		
著者	Borghese MM, Liang CL, Owen J, Fisher M		
年	2022	雑誌	Environmental health, 21(1):85. doi: 10.1186/s12940-022-00892-6.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：Canadian Health Measures Survey (CHMS)

国名(地域名)：カナダ(10州)

対象者：CHMS(1回目、2回目、5回目)参加者

人数：4,653人(男性2,288人、女性2,365人) *妊娠していない20~74歳に限定

調査時期：1回目(2007~2009年)、2回目(2009~2011年)、5回目(2016~2017年)

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：CHMS(1回目、2回目、5回目)の期間

血中PFAS等濃度：

表 1. 性別による層別血漿パーフルオロアルキル物質濃度(一部抜粋)

PFAS濃度	男性		女性	
	症例数 ^a	幾何平均 (標準偏差)	症例数 ^a	幾何平均 (標準偏差)
PFOA (µg/L)	2288	2.2 (0.06)	2365	1.7 (0.05)
PFOS (µg/L)	2288	7.2 (0.26)	2366	4.6 (0.16)
PFHxS (µg/L)	2287	2.2 (0.09)	2365	1.1 (0.05)
PFNA (µg/L)	973	0.67 (0.03)	929	0.64 (0.03)
PFDA (µg/L)	948	0.20 (0.01)	928	0.19 (0.01)

a: データの入手可能性に基づいて、カナダ健康指標調査(Canadian Health Measure Survey)の異なるサイクルを組み合わせたため、症例数が異なる。

4. 試験結果

影響指標：血清AST値、GGT値、ALP値、ALT値、総ビリルビン濃度

影響指標の評価時期：CHMS(1回目、2回目、5回目)の期間

診断基準：-

用量反応関係:

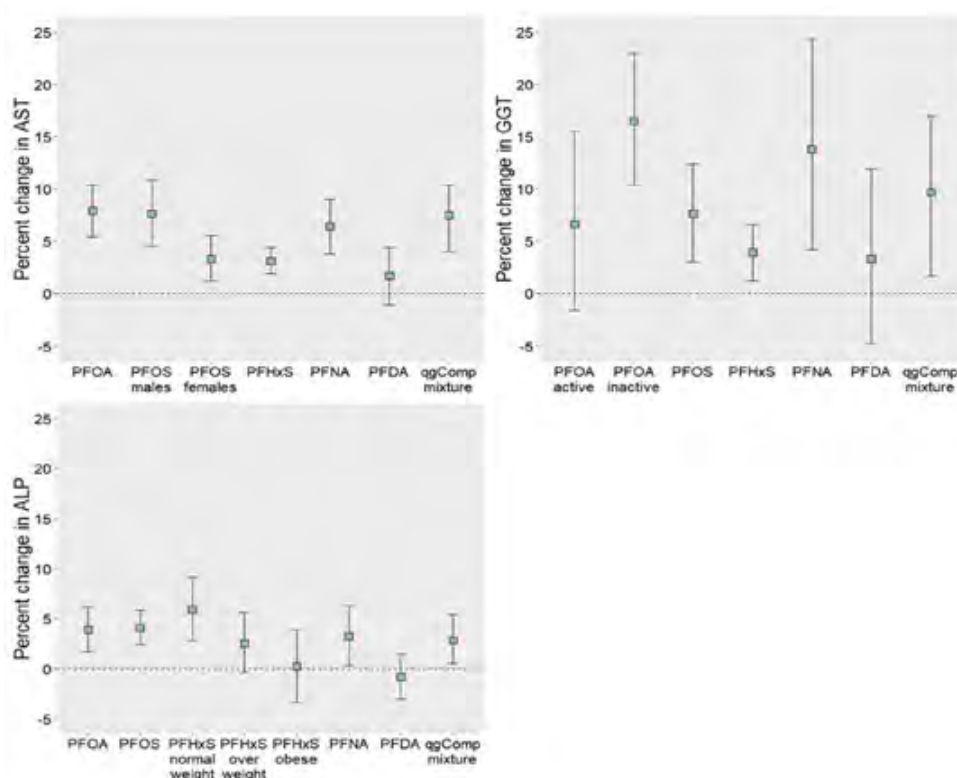


図 1. PFAS の個別及び混合物における AST、GGT 及び ALP の変化率 (95%信頼区間 (CI))

個々の PFAS の係数は、PFAS 濃度の 2 倍増加ごとの変化率を表す。分位 g 計算 (quantile g-computation) 混合物の係数は、分位 g 計算を使用して導出された PFAS 濃度の 4 分の 1 の増加を表す。「活動的 (active)」及び「非活動的 (inactive)」とは、それぞれカナダの身体活動ガイドラインを「満たしている」又は「満たしていない」個人間の影響を指す。

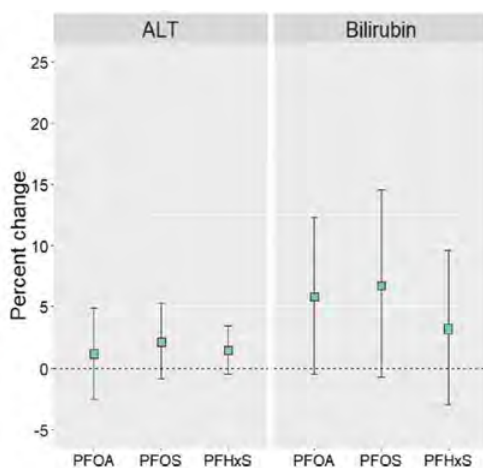


図 3. PFOA、PFOS、PFHxS に対する ALT 値と総ビリルビン濃度の変化率 (95% CI)

個々の PFAS の係数は、PFAS 濃度が 2 倍増加するごとの変化率を表す。

結 果：

- (1)血漿 PFOA、PFOS、PFHxS 又は PFNA 濃度が 2 倍になるごとに、血清 AST 値、GGT 値及び ALP 値の濃度が高くなるという関連がみられた。
- (2)PFOA 濃度が 2 倍になるごとに、カナダの身体活動ガイドラインを満たしていない成人では GGT 値が 16.5% (95% CI : 10.4~23.0) 高くなるのに対し、ガイドラインを満たしている成人では 6.6% (95% CI : -1.6~15.5) 高くなった。
- (3)血漿 PFAS 濃度が 2 倍増加するごとに変化する血清 ALT 値の変化率は、PFOA では 1.2% (95% CI : -2.5~4.9)、PFOS では 2.2% (95% CI : -0.8~5.3)、PFHxS では 1.5% (95% CI : -0.4~3.4) となり、いずれも関連はみられなかった。
- (4)PFDA 又は PFUDA 濃度と総ビリルビン濃度との間に関連はみられなかった。
- (5)分位 g 計算モデル (quantile g-computation models) では、PFAS 混合物濃度の四分位が 1 増えるごとに、AST 値は 7.5%増加 (95% CI : 4.0~10.4)、GGT 値は 9.7%上増加 (95% CI : 1.7~17.0)、ALP は 2.8%増加 (95% CI : 0.5~5.4) し、それぞれ正の関連がみられた。

結 論：

- (1)血漿 PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA 濃度が高いほど、単独でも混合物でも、肝機能バイオマーカーの血清中濃度が高くなるという関連がみられた。
- (2)より高いレベルの身体活動が PFOA の肝毒性作用に対して保護的であることを示唆している。

(参照 91)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFHpA、PFOSA、PFUnDA)		
タイトル	Changes in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances - A longitudinal study.		
著者	Salihovica S, Stubleski J, Kärrman A, Larsson A, Fall T, Lind L, Lind PM		
年	2018	雑誌	Environment international, 117:196-203. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.052.

2. 試験方法

研究デザイン：縦断的研究

プロジェクト名：ー

国名（地域名）：スウェーデン（ウプサラ）

対象者：ウプサラ居住の70歳（第1回再調査で75歳、第2回再調査で80歳）
人数：1,002人

調査時期：(1)2001～2004年（対象者が70歳）
(2)2006～2009年（対象者が75歳）
(3)2011～2014年（対象者が80歳）

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：(1)2001～2004年（対象者が70歳）
(2)2006～2009年（対象者が75歳）
(3)2011～2014年（対象者が80歳）

血中PFAS等濃度：

表 2. 血清肝機能マーカーの経時的傾向は、平均値 ± 標準偏差、血漿PFAS濃度は中央値及び四分位範囲（IQR）として報告（血漿PFAS濃度のみ抜粋）

PFAS	70歳 (2001-2004年)	75歳 (2006-2009年)	80歳 (2011-2014年)	p for trend
	症例数 1,002人	症例数 817人	症例数 603人	
	中央値 (四分位範囲)			
PFHpA (ng/mL)	0.05 (0.03, 0.09)	0.07 (0.04, 0.11)	0.03 (0.01, 0.06)	< 0.00001
PFOA (ng/mL)	3.31 (2.52, 4.39)	3.81 (2.71, 5.41)	2.53 (1.82, 3.61)	< 0.00001
PFNA (ng/mL)	0.70 (0.52, 0.97)	1.07 (0.74, 1.61)	0.87 (0.61, 1.28)	< 0.00001
PFDA (ng/mL)	0.31 (0.24, 0.40)	0.43 (0.31, 0.62)	0.33 (0.24, 0.47)	< 0.00001
PFUnDA (ng/mL)	0.28 (0.22, 0.37)	0.44 (0.33, 0.62)	0.36 (0.26, 0.53)	< 0.00001
PFHxS (ng/mL)	2.08 (1.6, 3.42)	3.24 (2.05, 6.22)	2.87 (1.8, 10.5)	< 0.00001
PFOS (ng/mL)	13.2 (9.95, 17.8)	12.6 (7.97, 19.2)	0.57 (5.36, 11.5)	< 0.00001
PFOSA (ng/mL)	0.11 (0.07, 0.17)	0.07 (0.04, 0.12)	0.02 (0.01, 0.05)	< 0.00001

4. 試験結果

影響指標：血清 ALT 値、GGT 値、ALP 値、循環ビリルビン値

影響指標の評価時期：(1)2001～2004 年（対象者が 70 歳）

(2)2006～2009 年（対象者が 75 歳）

(3)2011～2014 年（対象者が 80 歳）

診断基準：-

用量反応関係：

表 3.3 つの調査すべてで評価された性別、LDL 及び HDL-コレステロール、血清トリグリセリド、BMI、空腹時グルコース値、スタチン使用、喫煙を調整した後の血漿 PFAS 濃度の変化と肝機能マーカーとの関連性

PFASs (ng/mL)	肝機能マーカー							
	ビリルビン (μmol/L)		ALT (μkat/L)		ALP (μkat/L)		GGT (μkat/L)	
	β (95%信頼区間(CI))	p for trend	β (95% CI)	p for trend	β (95% CI)	p for trend	β (95% CI)	p for trend
PFHpA	-0.93 (-1.14, -0.73)	7.50E-20	0.02 (0.01, 0.02)	4.10E-04	0.06 (0.04, 0.09)	2.10E-07	0.04 (0.01, 0.07)	0.0029
PFOA	-1.39 (-1.78, -1.01)	1.90E-12	0.04 (0.03, 0.06)	7.50E-07	0.11 (0.06, 0.15)	5.20E-06	0.07 (0.01, 0.12)	0.0140
PFNA	-1.56 (-1.93, -1.19)	2.40E-16	0.04 (0.03, 0.06)	7.40E-08	0.11 (0.06, 0.15)	1.90E-06	0.04 (-0.01, 0.10)	0.1100
PFDA	-2.31 (-2.71, -1.91)	4.60E-30	0.02 (0.01, 0.04)	0.0061	0.15 (0.10, 0.20)	1.70E-09	0.06 (0.00, 0.11)	0.0590
PFUnDA	-2.92 (-3.33, -2.52)	2.80E-45	0.03 (0.01, 0.05)	0.0043	0.27 (0.22, 0.32)	5.50E-26	0.11 (0.05, 0.17)	3.30E-04
PFHxS	-1.00 (-1.31, -0.70)	1.10E-10	0.02 (0.00, 0.03)	0.0110	0.06 (0.02, 0.09)	0.0027	0.03 (-0.01, 0.07)	0.1500
PFOS	-0.58 (-0.89, -0.27)	2.20E-04	0.03 (0.02, 0.04)	8.20E-06	0.02 (-0.02, 0.05)	0.3700	0.02 (-0.02, 0.06)	0.4000
PFOSA	-0.38 (-0.63, -0.14)	1.90E-03	0.01 (-0.01, 0.02)	0.32	-0.01 (-0.04, 0.02)	0.4100	0.03 (-0.01, 0.06)	0.1200

*ボンフェローニで補正された有意なp値 (p<0.0016) は太字で示す。

結 果：

- (1)血漿 PFOS、PFOA、PFNA 及び PFHpA 濃度の変化は、ALT 値の変化と正の関連を示した。
- (2)血漿 PFOA、PFNA、PFHpA、PFDA、PFUnDA 濃度の変化は、ALP 値の変化と正の関連を示し、血漿 PFUnDA 濃度の変化のみが GGT 値の変化とも正の関連を示した。
- (3)PFOSA を除くすべての PFAS 濃度の変化は、循環ビリルビン値の変化と有意に負の関連を示した。

結 論：

- (1)本研究結果により、血漿 PFAS 濃度の変化が肝機能マーカーの変化と関連することが認められたことから、一般集団における低用量の PFAS ばく露は肝機能変化と関連することが示唆された。

(参照 92)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA (PFOA 及び異性体合計、直鎖型、分岐鎖型)、PFOS (PFOS 及び異性体合計、直鎖型、分岐鎖型)		
タイトル	Liver function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids in adults: Isomers of C8 Health Project in China		
著者	Nian M, Li QQ, Bloom M, Qian ZM, Syberg KM, Vaughn MG, Wang SQ, Wei Q, Zeeshan M, Gurram N, Chu C, Wang J, Tian YP, Hu LW, Liu KK, Yang BY, Liu RQ, Feng D, Zeng XW, Dong GH		
年	2019	雑誌	Environmental research, 172:81-88. doi: 10.1016/j.envres.2019.02.013.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：Isomers of C8 Health Project in China

国名（地域名）：中国（瀋陽市）

対象者：退職者を含む政府職員（1,228人）と瀋陽市住民（500人）から構成されるオリジナルコホートから選抜

人数：1,605人（男性1,199人、女性406人）[平均年齢（標準偏差）は55.0（16.4歳）]

調査時期：2015～2016年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清総PFOA、*n*-PFOA、*iso*-PFOA、直鎖型PFOA、分岐鎖型PFOA、総PFOS

ばく露指標の測定時期：2015～2016年

血中PFAS等濃度：

表 2. 研究参加者における血清 PFOA 及び PFOS 濃度（一部抜粋）

PFAS (ng/ml)	検出下限 (ng/ml)	全体 (症例数1605人) 中央値 (第1-第3四分位)	男性 (症例数1199人) 中央値 (第1-第3四分位)	女性 (症例数406人) 中央値 (第1-第3四分位)
ΣPFOA	0.02	6.19 (4.08-9.31)	6.59 (4.43-9.80)	5.08 (3.17-7.73)*
<i>n</i> -PFOA	0.02	6.08 (3.98-9.14)	6.49 (4.36-9.63)	4.96 (3.10-7.55)*
<i>iso</i> -PFOA	0.09	0.06 (0.06-0.13)	0.06 (0.06-0.13)	0.06 (0.06-0.12)*
ΣPFOS	0.02	24.22 (14.62-37.19)	27.39 (18.05-40.62)	14.05 (8.02-24.41)*
<i>n</i> -PFOS	0.02	11.37 (7.21-18.09)	12.71 (8.30-19.70)	8.31 (4.73-12.67)*
<i>br</i> -PFOS	0.02	12.16 (6.68-18.43)	14.05 (8.86-20.18)	5.49 (2.54-11.40)*
<i>lm</i> -PFOS	0.03	1.31 (0.76-2.00)	1.50 (1.00-2.16)	0.66 (0.29-1.20)*
<i>iso</i> -PFOS	0.03	2.29 (1.14-4.26)	2.70 (1.50-4.92)	1.05 (0.52-2.56)*
Σ3+4+5m-PFOS	0.09	8.23 (4.22-11.90)	9.44 (5.88-12.60)	3.49 (1.46-7.18)*
Σm2-PFOS	0.1	0.07 (0.07-0.16)	0.07 (0.07-0.18)	0.07 (0.07-0.10)*

*Wilcoxonの順位検定を使用した男性との有意差 p<0.05

4. 試験結果

影響指標：肝機能マーカー：アルブミン (ALB)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清総蛋白 (TP)、プレアルブミン (PA)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、コリンエステラーゼ (ChE)、総ビリルビン (TB)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) の値

影響指標の評価時期：2015～2016年

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 自然対数変換後の血清 PFOA と PFOS 濃度の単位増加あたりの自然対数変換後の肝臓バイオマーカーの線形回帰係数の変化率 (症例数 1,605 人)

ln PFAS (ln ng/ml)	調整済み ^b 95%信頼区間 ^a (%)								
	ALT	AST	ALB	TP	PA	ChE	ALP	GGT	TB
Σ PFOA	7.4 (3.9, 11.0)	2.9 (0.7, 5.2)	0.6 (0.2, 1.0)	-0.1 (-0.5, 0.3)	3.7 (2.4, 4.9)	2.1 (0.9, 3.4)	-1.1 (-2.9, 0.8)	8.6 (4.9, 12.3)	1.6 (-1.1, 4.2)
n-PFOA	7.0 (3.5, 10.4)	2.7 (0.5, 4.9)	0.5 (0.2, 0.9)	-0.1 (-0.5, 0.3)	3.6 (2.4, 4.9)	2.1 (0.9, 3.3)	-1.2 (-3.1, 0.6)	8.3 (4.8, 11.9)	1.2 (-1.4, 3.8)
iso-PFOA	4.5 (0.5, 8.4)	2.1 (-0.4, 4.6)	0.3 (-0.1, 0.7)	0.1 (-0.4, 0.5)	2.6 (1.2, 3.9)	1.7 (0.9, 3.1)	0.1 (-2.0, 2.2)	5.3 (1.2, 9.4)	0.5 (-2.5, 3.5)
Σ PFOS	4.1 (0.6, 7.7)	2.0 (-0.3, 4.3)	0.6 (0.2, 0.9)	0.6 (0.2, 1.0)	1.6 (0.3, 2.8)	0.6 (-0.7, 1.8)	0.1 (-1.8, 2.0)	2.8 (-0.8, 6.5)	2.4 (-0.3, 5.0)
n-PFOS	2.6 (-0.6, 5.9)	1.0 (-1.0, 3.1)	0.4 (0.1, 0.8)	0.4 (-0.0, 0.7)	1.7 (0.5, 2.8)	0.5 (-0.6, 1.7)	-1.2 (-2.9, 0.5)	1.8 (-1.5, 5.1)	2.5 (0.1, 4.9)
br-PFOS	4.3 (1.2, 7.4)	2.3 (0.3, 4.3)	0.5 (0.2, 0.8)	0.7 (0.3, 1.0)	0.9 (-0.2, 2.0)	0.9 (-0.2, 1.9)	1.6 (0.0, 3.3)	2.9 (-0.3, 6.0)	1.7 (-0.6, 4.0)
1m-PFO	6.1 (3.1, 9.0)	2.3 (0.4, 4.1)	0.5 (0.2, 0.9)	0.5 (0.2, 0.9)	1.2 (0.2, 2.3)	1.2 (0.2, 2.2)	0.7 (-0.9, 2.2)	2.9 (-0.2, 5.9)	2.7 (0.5, 5.0)
iso-PFOS	1.7 (-0.9, 4.3)	1.1 (-0.6, 2.7)	0.3 (0.1, 0.6)	0.6 (0.3, 0.9)	0.6 (-0.3, 1.5)	0.2 (-0.7, 1.1)	1.1 (-0.3, 2.5)	1.0 (-1.7, 3.7)	1.2 (-0.7, 3.2)
Σ 3+4+5m-PFOS	4.6 (1.7, 7.4)	2.4 (0.6, 4.2)	0.5 (0.2, 0.8)	0.6 (0.3, 0.9)	0.9 (-0.1, 1.9)	0.9 (-0.1, 1.9)	1.7 (0.2, 3.2)	2.4 (-0.5, 5.4)	1.8 (-0.4, 3.9)
Σ m2-PFOS	-1.0 (-4.3, 2.4)	-0.1 (-2.2, 2.0)	-0.3 (-0.7, 0.1)	0.0 (-0.4, 0.4)	-0.2 (-1.4, 0.1)	-0.8 (-1.9, 0.4)	0.7 (-1.0, 2.5)	1.5 (-1.9, 4.9)	-0.1 (-2.6, 2.4)

*太字は統計的に有意を示す (p < 0.05)。

a: 年齢、性別、キャリア、収入、教育、飲酒、喫煙、魚介類の摂取量、運動、BMIについて調整されている。

表 4. 服薬者を除き自然対数変換後の血清 PFAS 濃度の単位増加あたりの自然対数変換後の肝臓バイオマーカーの線形回帰係数の変化率

ln PFAA (ln ng/ml)	調整済み ^b (95%信頼区間) ^a								
	ALT	AST	ALB	TP	PA	ChE	ALP	GGT	TB
ΣPFOA	5.3 (1.2, 9.5)	2.7 (0.1, 5.4)	0.5 (0.1, 1.0)	0.0 (-0.5, 0.5)	4.3 (2.9, 5.7)	1.5 (0.0, 3.0)	-1.1 (-3.3, 1.2)	7.8 (3.4, 12.1)	0.3 (-2.9, 3.5)
<i>n</i> -PFOA	5.3 (1.2, 9.4)	2.5 (-0.1, 5.1)	0.5 (0.1, 1.0)	0.0 (-0.5, 0.5)	4.3 (2.9, 5.7)	1.6 (0.1, 3.1)	-1.1 (-3.3, 1.1)	8.0 (3.6, 12.3)	-0.2 (-3.5, 3.0)
<i>iso</i> -PFOA	2.0 (-2.4, 6.4)	2.1 (-0.7, 4.9)	0.3 (-0.2, 0.8)	0.1 (-0.4, 0.6)	3.5 (2.0, 5.0)	1.6 (-0.0, 3.1)	-0.1 (-2.5, 2.3)	3.8 (-0.9, 8.4)	-1.4 (-4.8, 2.1)
ΣPFOS	3.8 (-0.2, 7.8)	1.4 (-1.2, 4.0)	0.6 (0.1, 1.0)	0.7 (0.2, 1.1)	2.7 (1.3, 4.1)	0.8 (-0.6, 2.3)	0.2 (-2.0, 2.4)	4.6 (0.3, 8.8)	0.3 (-2.9, 3.4)
<i>n</i> -PFOS	2.9 (-1.0, 6.7)	0.8 (-1.7, 3.2)	0.5 (0.1, 0.9)	0.5 (0.0, 0.9)	2.7 (1.4, 4.1)	0.9 (-0.5, 2.3)	-1.0 (-3.0, 1.1)	3.7 (-0.4, 7.8)	1.2 (-1.8, 4.2)
<i>br</i> -PFOS	3.9 (0.4, 7.4)	1.8 (-0.5, 4.0)	0.5 (0.1, 0.9)	0.7 (0.3, 1.1)	1.8 (0.6, 3.0)	1.1 (-0.1, 2.4)	1.7 (-0.2, 3.5)	3.9 (0.3, 7.6)	-0.1 (-2.8, 2.6)
1 <i>m</i> -PFOS	4.6 (1.1, 8.0)	1.3 (-0.9, 3.5)	0.5 (0.1, 0.8)	0.6 (0.2, 0.9)	2.1 (0.9, 3.2)	1.1 (-0.2, 2.3)	0.3 (-1.5, 2.2)	4.5 (0.8, 8.1)	0.3 (-2.4, 3.0)
<i>iso</i> -PFOS	1.7 (-1.3, 4.6)	0.6 (-1.3, 2.4)	0.4 (0.0, 0.7)	0.6 (0.3, 0.9)	1.3 (0.3, 2.4)	0.8 (-0.3, 1.9)	1.4 (-0.2, 2.9)	2.2 (-1.0, 5.3)	-0.4 (-2.7, 1.9)
Σ3+4+5 <i>m</i> -PFOS	4.5 (1.2, 7.7)	2.2 (0.1, 4.3)	0.5 (0.2, 0.9)	0.7 (0.3, 1.0)	1.6 (0.5, 2.7)	1.1 (-0.1, 2.2)	1.9 (0.1, 3.6)	3.3 (-0.2, 6.8)	0.4 (-2.1, 3.0)
Σ <i>m</i> 2-PFOS	0.8 (-3.1, 4.6)	0.2 (-2.2, 2.6)	-0.3 (-0.7, 0.2)	0.1 (-0.3, 0.6)	-0.2 (-1.5, 1.2)	-0.7 (-2.1, 0.7)	0.6 (-1.4, 2.7)	2.2 (-1.8, 6.2)	-1.5 (-4.5, 1.4)

服薬者とは、降圧剤、抗糖尿病剤、脂質低下剤、尿酸低下剤、抗不整脈剤、抗喘息剤、鎮痛解熱剤、抗うつ剤、鎮静剤、ホルモン剤、漢方薬を服用する人を言う。

*太字は統計的に有意を示す (p < 0.05)

a: 年齢、性別、キャリア、収入、教育、飲酒、喫煙、魚介類の摂取量、運動、BMIについて調整されている。

結 果:

- (1)血清 PFAS 濃度は、肝毒性、特に肝細胞傷害を示唆する肝バイオマーカー値と関連していることが示された。具体的には、総 PFOA ばく露量が ln 単位で 1 増加することは、血清 ALT 値の 7.4% [95%信頼区間 (CI) : 3.9~11.0%] の増加と関連した。
- (2)分岐鎖型 PFAS 異性体と肝臓バイオマーカーとの間に関連性が認められた。具体的には、分岐鎖型 PFOS 異性体のばく露量が ln 単位増加すると、ALT 値が 4.3%増加し (95% CI: 1.2~7.4%)、ALT 異常を有する確率の 33.0%増加 (95% CI : 5.0~67.0%) と関連した。

結 論:

- (1)PFAS ばく露と肝機能バイオマーカーとの関連を示す先行研究の結果を支持した。
- (2)分岐鎖型 PFAS 異性体のばく露は、臨床的に重要な肝細胞機能障害のリスクと関連することが示唆された。

(参照 93)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (6:2Cl-PFESA、8:2Cl-PFESA、PFHxA、PFNA、PFDA、PFHpS、PFHpA、PFDoDA、PFUnDA、PFTrDA)		
タイトル	Per- and perfluoroalkyl substances alternatives, mixtures and liver function in adults: A community-based population study in China.		
著者	Liu JJ, Cui X-X, Tan Y-W, Dong P-X, Ou Y-Q, Li Q-Q, Chu C, Wu L-Y, Liang L-X, Qin S-J, Zeeshan M, Zhou Y, Hu L-W, Liu R-Q, Zeng X-W, Dong G-H, Zhao X-M		
年	2022	雑誌	Environment international, 163:107179. doi: 10.1016/j.envint.2022.107179.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：-

国名（地域名）：中国（広州の3市区町村（番禺、越秀、従化））

対象者：現住所に少なくとも2年間居住する成人（妊婦は除く）

人数：1,303人（内訳：番禺738名、越秀315名、従化250名）（平均年齢55.5歳）

調査時期：2018～2019年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：2018～2019年

血中PFAS等濃度：

表 S3. 本研究内で測定された血清PFAS濃度（症例数 1,303人）

PFAS (ng/mL)	パーセンタイル				
	5th	25th	50th	75th	95th
6:2 Cl-PFESA	0.31	2.05	4.48	7.75	17.98
8:2 Cl-PFESA	<0.01	0.01	0.03	0.06	0.25
PFHxA	<0.01	0.01	0.04	0.07	0.15
PFOA	1.47	5.3	8.97	13.6	20.25
PFOS	3.75	8.41	14.85	25.52	49.5
PFHxS	0.17	0.5	0.9	1.39	2.39
PFNA	0.33	0.7	1.12	1.66	2.89
PFDA	0.2	0.54	0.85	1.41	2.88
PFHpS	0.05	0.17	0.33	0.5	0.92
PFHpA	<0.01	0.02	0.03	0.06	0.15
PFDoDA	0.01	0.04	0.06	0.1	0.2
PFUnDA	0.17	0.45	0.74	1.15	2.21
PFTrDA	0.05	0.17	0.27	0.45	0.84

*太字は上位3つの濃度のPFASを示す: PFOS > PFOA > 6:2 Cl-PFESA

4. 試験結果

影響指標：肝機能バイオマーカー（ALB、ALT、AST、ALP、GGT、直接ビリルビン）
値

影響指標の評価時期：2018～2019年

診断基準：-

用量反応関係：

表 2. RCS モデル（症例数 1,303 人）における血清 ln-PFAS の 50、75 及び 95 パーセンタイル濃度における参照濃度（25 パーセンタイル）に対する肝機能バイオマーカーの推定%差と 95%信頼区間（CI）*

PFAS	肝機能 バイオマーカー	50th vs. 25th	誤検出率 (FDR) 調整済み p-値	75th vs. 25th	FDR 調整済み p-値	95th vs. 25th	FDR 調整済み p-値
6:2 Cl-PFESA	ALB [ln:ALB (g/L)]	3.78 (3.46, 4.11)	< 0.001	8.49 (7.78, 9.21)	< 0.001	17.58 (15.95, 19.23)	< 0.001
	ALT [ln:ALT (U/L)]	6.09 (4.06, 8.15)	< 0.001	12.36 (7.91, 16.98)	< 0.001	24.03 (13.90, 35.06)	< 0.001
	AST [ln:AST (U/L)]	3.34 (2.03, 4.66)	< 0.001	7.35 (4.54, 10.23)	< 0.001	14.97 (8.71, 21.60)	< 0.001
	ALP [ln:ALP (U/L)]	-0.32 (-1.41, 0.78)	0.629	-0.43 (-2.69, 1.88)	0.753	-0.53 (-5.25, 4.42)	0.87
	GGT [ln:GGT (U/D)]	5.73 (3.34, 8.18)	< 0.001	10.25 (5.10, 15.65)	< 0.001	17.78 (6.45, 30.30)	0.005
	DBIL [ln:DBIL (μM)]	3.40 (1.94, 4.88)	< 0.001	8.08 (4.92, 11.33)	< 0.001	17.32 (10.19, 24.90)	< 0.001
	8:2 Cl-PFESA	ALB [ln:ALB (g/L)]	2.68 (2.33, 3.03)	< 0.001	5.59 (5.03, 6.15)	< 0.001	13.13 (11.63, 14.64)
ALT [ln:ALT (U/L)]		2.27 (0.24, 4.35)	0.038	5.59 (2.35, 8.92)	0.001	15.17 (6.50, 24.54)	0.002
AST [ln:AST (U/L)]		0.91 (-0.41, 2.25)	0.204	3.32 (1.23, 5.44)	0.003	11.05 (5.50, 16.88)	< 0.001
ALP [ln:ALP (U/L)]		-1.03 (-2.15, 0.10)	0.087	-1.26 (-2.98, 0.48)	0.176	-0.96 (-5.24, 3.51)	0.719
GGT [ln:GGT (U/D)]		0.86 (-1.52, 3.29)	0.544	2.77 (-0.95, 6.63)	0.175	8.73 (-0.90, 19.29)	0.107
DBIL [ln:DBIL (μM)]		3.32 (1.82, 4.85)	< 0.001	6.20 (3.82, 8.64)	< 0.001	12.83 (6.58, 19.45)	< 0.001
PFHxA		ALB [ln:ALB (g/L)]	0.59 (0.17, 1.00)	0.008	2.07 (1.31, 2.84)	< 0.001	4.41 (2.92, 5.92)
	ALT [ln:ALT (U/L)]	1.50 (-0.65, 3.69)	0.203	3.56 (-0.39, 7.68)	0.100	6.58 (-1.09, 14.85)	0.125
	AST [ln:AST (U/L)]	0.28 (-1.12, 1.70)	0.745	0.06 (-2.47, 2.65)	0.967	0.41 (-5.17, 4.60)	0.898
	ALP [ln:ALP (U/L)]	0.11 (-1.09, 1.32)	0.089	0.70 (-1.48, 2.93)	0.595	1.67 (-2.82, 6.03)	0.508
	GGT [ln:GGT (U/D)]	0.60 (-1.92, 3.17)	0.702	0.25 (-4.27, 4.97)	0.927	0.55 (-8.95, 8.63)	0.923
	DBIL [ln:DBIL (μM)]	3.34 (1.75, 4.96)	< 0.001	7.02 (4.03, 10.10)	< 0.001	12.21 (6.28, 18.47)	< 0.001
	PFOA	ALB [ln:ALB (g/L)]	3.04 (2.72, 3.37)	< 0.001	6.87 (6.03, 7.71)	< 0.001	11.22 (9.70, 12.77)
ALT [ln:ALT (U/L)]		6.08 (4.21, 8.00)	< 0.001	13.91 (8.93, 19.13)	< 0.001	23.14 (13.81, 33.23)	< 0.001
AST [ln:AST (U/L)]		2.68 (1.48, 3.90)	< 0.001	7.42 (4.29, 10.64)	< 0.001	13.23 (7.49, 19.28)	< 0.001
ALP [ln:ALP (U/L)]		0.29 (-0.73, 1.32)	0.631	0.76 (-1.78, 3.37)	0.624	1.31 (-3.15, 5.97)	0.631
GGT [ln:GGT (U/D)]		6.56 (4.33, 8.83)	< 0.001	16.61 (10.60, 22.96)	< 0.001	29.16 (17.66, 41.79)	< 0.001
DBIL [ln:DBIL (μM)]		2.46 (1.11, 3.82)	< 0.001	6.70 (3.23, 10.30)	< 0.001	11.88 (5.54, 18.59)	< 0.001
PFOS		ALB [ln:ALB (g/L)]	4.80 (4.47, 5.13)	< 0.001	9.98 (9.37, 10.60)	< 0.001	16.97 (15.66, 18.29)
	ALT [ln:ALT (U/L)]	7.01 (4.69, 9.37)	< 0.001	14.25 (9.91, 18.77)	< 0.001	23.90 (14.63, 33.93)	< 0.001
	AST [ln:AST (U/L)]	2.76 (1.29, 4.25)	< 0.001	7.67 (4.96, 10.46)	< 0.001	15.62 (9.84, 21.71)	< 0.001
	ALP [ln:ALP (U/L)]	0.30 (-0.95, 1.56)	0.699	0.17 (-2.03, 2.41)	0.905	0.26 (-4.61, 4.28)	0.923
	GGT [ln:GGT (U/D)]	6.74 (4.01, 9.55)	< 0.001	14.80 (9.64, 20.19)	< 0.001	26.40 (15.25, 38.62)	< 0.001
	DBIL [ln:DBIL (μM)]	3.72 (2.06, 5.41)	< 0.001	7.73 (4.70, 10.86)	< 0.001	13.11 (6.79, 19.80)	< 0.001

大字は、FDR 調整後の有意な p-値を示す。
*年齢、性別、BMI、世帯年収、運動量、学歴、喫煙量、飲酒量で調整した。

表 3. 参照濃度（25 パーセンタイル）に対する血清 ln-PFAS 濃度の 50、75 及び 95 パーセンタイル濃度での肝機能異常の調整済みオッズ比（OR）と 95% CI（症例数 1,303 人）*

ln-PFAS 濃度 (ng/mL)	OR (95% CI)					
	50th vs. 25th	FDR 調整済み p-値	75th vs. 25th	FDR 調整済み p-値	95th vs. 25th	FDR 調整済み p-値
6:2 Cl-PFESA	1.39 (1.24, 1.56)	< 0.001	2.05 (1.64, 2.58)	< 0.001	4.12 (2.59, 6.57)	< 0.001
8:2 Cl-PFESA	1.14 (1.02, 1.28)	0.026	1.39 (1.18, 1.64)	< 0.001	2.33 (1.58, 3.44)	< 0.001
PFHxA	1.06 (0.95, 1.18)	0.296	1.17 (0.96, 1.43)	0.126	1.36 (0.93, 2.01)	0.124
PFOA	1.34 (1.21, 1.48)	< 0.001	1.93 (1.53, 2.43)	< 0.001	2.88 (1.93, 4.31)	< 0.001
PFOS	1.42 (1.23, 1.63)	< 0.001	2.10 (1.67, 2.66)	< 0.001	3.56 (2.25, 5.62)	< 0.001

太字は、FDR 調整後の有意な p-値を示す。

*年齢、性別、BMI、世帯年収、運動量、学歴、喫煙量、飲酒量で調整した。

結 果：

- (1)PFAS 濃度と肝機能バイオマーカー値との間には、ALP 値を除いて正の関連がみられた。具体的には、自然対数変換した血清 PFAS 濃度の 75 パーセンタイルにおける ALT 値は、25 パーセンタイルと比較して、6:2 Cl-PFESA では 12.36% (95% CI : 7.91~16.98%)、8:2 Cl-PFESA では 5.59% (95% CI : 2.35~8.92%)、PFHxA では 3.56% (95% CI : -0.39~7.68%)、PFOA では 13.91% (95% CI : 8.93~19.13%)、PFOS では 14.25% (95% CI : 9.91~18.77%) 増加した。
- (2)血清 PFAS 濃度が高いほど、肝機能異常のオッズが高くなる傾向がみられた。
- (3)BKMR モデルからの解析でも、PFAS 混合物と肝機能の間に有害な関連があることが示された。

結 論：

- (1)PFAS 混合物の複合効果は非相互作用であるように見え、その中で PFOS が全体的な効果の主因であった。
- (2)中国の成人一般集団において、PFAS 代替物質及び混合物が肝機能と有害な関連性有することが示唆された。

(参照 94)

1. 文献情報

エンドポイント	肝臓、脂質代謝、甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA		
タイトル	Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers		
著者	Olsen GW, Zobel LR		
年	2007	雑誌	International archives of occupational and environmental health, 81(2):231-246. doi: 10.1007/s00420-007-0213-0.

2. 試験方法

研究デザイン：－

プロジェクト名：－

国名（地域名）：ベルギー（アントワープ）、米国（イリノイ州、ディケーター）、
米国（オレゴン州、コテージグローブ）

対象者：3M（アントワープ、コテージグローブ、ディケーター）のフッ素化合物製造施設で PFOA を製造又は使用した男性労働者

人数：506 人

調査時期：2000 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：2000 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 場所別の血清 PFOA、PFOS、人口統計的要因及び臨床化学結果の平均、標準偏差、中央値及び範囲（血清 PFOA 及び PFOS 濃度のみ一部抜粋）

	全体 (症例数 506人)			アントワープ (症例数 196人)			コテージ・グローブ (症例数 122人)			ディケーター (症例数 188人)		
	算術平均	標準偏差	中央値	算術平均	標準偏差	中央値	算術平均	標準偏差	中央値	算術平均	標準偏差	中央値
PFOA	2.21	6.40	1.10	1.02 ^b	1.06	0.65	4.63 ^{a,c}	12.53	0.95	1.89 ^b	1.61	1.51
PFOS	1.05	0.97	0.72	0.95 ^c	0.97	0.55	0.86 ^c	0.98	0.45	1.29 ^{a,b}	0.92	1.00

(a)アントワープとは統計的に有意に異なる ($p < 0.05$)。

(b)コテージグローブとは統計的に有意に異なる ($p < 0.05$)。

(c)ディケーターとは統計的に有意に異なる ($p < 0.05$)。

4. 試験結果

影響指標：血清コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、アルカリフォスファターゼ、AST、ALT、GGT、総ビリルビン、TSH、T3、T4、遊離 T4

影響指標の評価時期：2000 年

診断基準：本研究のメタボリックシンドロームの定義は、次の4つ（①BMI \geq 30、②トリグリセリド \geq 150 mg/dL、③HDL $<$ 40 mg/dL、④空腹時血糖値 \geq 110 mg/dL）のうちのいずれか3つが含まれることとした。

用量反応関係：

表 5. ln（脂質測定値）による未調整及び調整後の log（ln）PFOA 係数

	ln PFOA 無調整			ln PFOA 調整済 ^a		
	係数	標準偏差	p-値	係数	標準偏差	p-値
ln（コレステロール）						
全地区	0.0059	0.0060	0.32	0.0076	0.0059	0.20
アントワープ	0.0051	0.0106	0.63	0.0130	0.0096	0.18
コテージ・グループ	0.0034	0.0089	0.70	0.0021	0.0100	0.83
ディケーター	0.0221	0.0139	0.11	0.0266	0.0141	0.06
ln（LDL）						
全地区	0.0012	0.0089	0.89	0.0021	0.0090	0.81
アントワープ	-0.0037	0.0157	0.81	0.0106	0.0147	0.47
コテージ・グループ	-0.0022	0.0139	0.87	0.0049	0.0145	0.73
ディケーター	0.0258	0.0199	0.20	0.0302	0.0200	0.13
ln（HDL）						
全地区	-0.0307	0.0079	0.0001	-0.0183	0.0069	0.01
アントワープ	-0.0057	0.0136	0.68	-0.0095	0.0131	0.47
コテージ・グループ	-0.0153	0.0122	0.21	-0.0192	0.0120	0.11
ディケーター	-0.0256	0.0149	0.09	-0.0207	0.0141	0.14
ln（トリグリセリド）						
全地区	0.0892	0.0185	0.0001	0.0711	0.0169	0.0001
アントワープ	0.084	0.0288	0.004	0.098	0.0270	0.0004
コテージ・グループ	0.0343	0.0316	0.28	0.028	0.0314	0.38
ディケーター	0.0715	0.04	0.08	0.0689	0.0376	0.07

(a)ln 年齢、ln BMI、ln アルコールで調整した。

表 8. ln（肝臨床化学測定値）による未調整及び調整後の log（ln）PFOA 係数

	ln PFOA 未調整			ln PFOA 調整済 ^a		
	係数	標準偏差	p-値	係数	標準偏差	p-値
ln（アルカリフォスファターゼ）						
全地区	0.0155	0.0082	0.06	0.0093 ^a 0.0037 ^b	0.0081	0.25 0.65
アントワープ	-0.0025	0.0137	0.85	-0.0060 -0.0170	0.0139	0.67 0.22
コテージ・グローブ	-0.0141	0.0113	0.21	-0.0127 -0.0140	0.0117	0.28 0.24
ディケーター	0.0394	0.0191	0.04	0.046 0.0394	0.0192	0.02 0.04
ln（AST）						
全地区	-0.0018	0.0086	0.83	-0.0051 -0.0089	0.0086	0.55 0.31
アントワープ	-0.0048	0.0137	0.73	-0.0029 -0.0066	0.0138	0.83 0.64
コテージ・グローブ	-0.0281	0.0141	0.05	-0.0258 -0.0271	0.0146	0.08 0.07
ディケーター	0.0205	0.02	0.31	0.0114 0.0062	0.0203	0.57 0.76
ln（ALT）						
全地区	0.0402	0.0143	0.005	0.0249 0.0115	0.0132	0.06 0.40
アントワープ	-0.0122	0.022	0.58	-0.0085 -0.0293	0.0222	0.70 0.19
コテージ・グローブ	-0.0131	0.0215	0.54	-0.0096 -0.0008	0.0209	0.65 0.69
ディケーター	0.0954	0.03	0.002	0.0704 0.0581	0.0287	0.02 0.04
ln（GGT）						
全地区	0.0409	0.0174	0.02	0.0326 0.0097	0.0166	0.05 0.55
アントワープ	0.017	0.0307	0.58	0.0269 -0.0047	0.0294	0.36 0.87
コテージ・グローブ	-0.0088	0.0292	0.76	-0.0198 -0.0233	0.0286	0.49 0.39
ディケーター	0.0754	0.0344	0.03	0.08 0.0599	0.0344	0.02 0.07
ln（総ビリルビン）						
全地区	-0.0406	0.0101	0.0001	-0.0325 -0.0267	0.0099	0.001 0.01
アントワープ	-0.0117	0.0178	0.51	-0.0122 -0.0093	0.0182	0.50 0.62
コテージ・グローブ	-0.0060	0.0138	0.66	-0.0098 -0.0067	0.0142	0.49 0.64
ディケーター	-0.0528	0.0203	0.01	-0.0537 -0.0462	0.0209	0.01 0.03

(a)ln年齢、ln BMI、lnアルコールで調整した。
 (b)ln年齢、lnトリグリセリド、lnアルコールで調整した。

表 11. ln（甲状腺関連ホルモン測定値）による未調整及び調整後の ln PFOA 係数

	ln PFOA 無調整			ln PFOA 調整済 ^a		
	係数	標準偏差	p-値	係数	標準偏差	p-値
ln (TSH)						
全地区	0.0395	0.0204	0.0500	0.0360	0.0207	0.08
アントワープ	0.0509	0.0329	0.1200	0.0391	0.0333	0.24
コテージ・グループ	-0.0016	0.0310	0.9600	-0.0111	0.0322	0.73
ディケーター	0.0343	0.0497	0.4900	0.0365	0.0513	0.48
ln (T4)						
全地区	-0.0037	0.0054	0.5000	-0.0057	0.0054	0.29
アントワープ	-0.0022	0.0099	0.8300	-0.0041	0.0099	0.68
コテージ・グループ	-0.0124	0.0072	0.0900	-0.0093	0.0072	0.20
ディケーター	-0.0012	0.0126	0.9200	-0.0083	0.0127	0.51
ln (遊離T4)						
全地区	-0.0138	0.0044	0.0020	-0.0117	0.0043	0.01
アントワープ	-0.0108	0.0078	0.1700	-0.0140	0.0078	0.07
コテージ・グループ	-0.0093	0.0058	0.1100	-0.0071	0.0059	0.23
ディケーター	-0.0138	0.0103	0.1800	-0.0184	0.0105	0.08
ln (T3)						
全地区	0.0107	0.0052	0.0400	0.0105	0.0053	0.05
アントワープ	0.0222	0.0077	0.0050	0.0216	0.0077	0.01
コテージ・グループ	0.0026	0.0096	0.7900	0.0006	0.0099	0.95
ディケーター	0.0317	0.0117	0.0080	0.0271	0.0119	0.02

(a)ln 年齢、ln BMI、ln アルコールで調整した。

結 果：

- (1)回帰分析で年齢、BMI、アルコール使用量を調整したところ、PFOA 濃度は総コレステロールや LDL コレステロール値と統計的に有意な関連性はなかった ($p > 0.05$)。
- (2)HDL コレステロール値は、3 施設を合わせた場合、PFOA 濃度と有意に負の関連 ($p < 0.01$) を示したが、個々の施設ごとではなかった。これは、全体的な結果が、これらの施設の異なる人口統計プロファイルによる残留交絡の結果である可能性が高いことを示している。
- (3)血清トリグリセリド値は、PFOA 濃度と有意に正の関連性を示したが、場所によって一貫性がなかった。
- (4)3 施設を合わせた場合、PFOA 濃度と肝酵素値との間に統計的に有意な関連性は観察されなかったが、3 施設の内 1 施設では、PFOA 濃度と肝酵素値の間に若干の正の関連性が観察された。
- (5)すべての場所の分析では、TSH 値又は T4 値と PFOA 濃度との関連性は示されなかった。
- (6)遊離 T4 値については負の関連が観察され、T3 値については正の関連が観察された。ただし、結果はこれらのアッセイの通常の基準範囲内に十分含まれていた。
- (7)総ビリルビンは、使用された共変量に関係なく、統計的に有意に PFOA と負の関連があった。

結 論：

- (1) 従業員の血清 PFOA 濃度が総コレステロール値又は LDL コレステロール値と関連しているという証拠はなかった。
- (2) PFOA 濃度と HDL コレステロール値との間の負の関連性は、3 施設にわたる人口動態の違いによって説明された。

II. 脂質代謝

(参照 95)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝、甲状腺機能と甲状腺ホルモン	対象物質	PFOS、PFHxS
タイトル	NTP technical report on the toxicity studies of perfluoroalkyl sulfonates (perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt, and perfluorooctane sulfonic acid) administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (revised).		
著者	—		
年	2022	雑誌	NTP Toxicity Report 96. doi: https://doi.org/10.22427/ntp-tox-96

2. 試験方法

動物種：雌雄 SD ラット (6~8 週齢)

被験物質：PFOS (純度 96%)、PFHxS (カリウム塩：純度 >98%)

投与経路：経口投与

投与期間：28 日間

投与量：

(1)PFOS：雌雄・・・0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日

(2)PFHxS：雄・・・0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg 体重/日

雌・・・0、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重/日

3. 結果

(1)PFOS 投与群

雌雄・・・肝臓絶対/相対重量増加、PPAR α 関連遺伝子 (*Cyp4a1*, *Acox1*)、CAR 関連遺伝子 (*Cyp2b1*, *Cyp2b2*) 発現の増加、網状赤血球減少、肝由来酵素 (AST、ALT) 活性・総胆汁酸・直接ビリルビン濃度の増加、グロブリン (雄のみ)・コレステロール・TG 減少、肝細胞肥大及び/又は細胞質変性、骨髄の細胞密度低下、甲状腺ホルモンの低下 (総 T4 値及び遊離 T4 値は、雌雄ラットのすべての用量群において有意に減少し、総 T3 値は、雌雄ラットとも 0.625 mg/kg 体重/日以上で有意に減少した。)

(2)PFHxS 投与群

雌雄・・・肝臓絶対/相対重量増加、CAR 関連遺伝子 (*Cyp2b1*, *Cyp2b2*) 発現の増加、甲状腺ホルモンの低下

雄・・・肝臓での PPAR α 関連遺伝子 (*Cyp4a1*, *Acox1*) 発現の増加、肝 acyl-CoA オキシダーゼ活性の増加 (雄のみ、雌は測定せず)、網状赤血球数減少、グロブリン・コレステロール・TG 減少、肝細胞肥大、甲状腺ホルモンの低下 (遊離 T4、総 T4 及び総 T3 濃度は、すべての用量群で有意に減少した。)

雌・・・鼻腔の組織変化、甲状腺ホルモンの低下 (6.25 mg/kg 体重/日以上で総 T4 の有意な減少が見られ、12.5 mg/kg 体重/日以上で遊離 T4 の有意な減少が見られた。)

表 18. PFOS の 28 日間強制経口投与研究におけるラットの血漿及び肝臓の PFOS 濃度 (ng/mL) (血漿濃度のみ抜粋)

	対照群		ばく露群			
	0 mg/kg/day	0.312 mg/kg/day	0.625 mg/kg/day	1.25 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	5 mg/kg/day
雄ラット	検出下限未満	23,730 ± 1,114	51,560 ± 3,221	94,260 ± 3,144	173,700 ± 9,036	318,200 ± 8,868
雌ラット	54 ± 4	30,530 ± 918**	66,970 ± 1,629**	135,100 ± 3,877**	237,500 ± 5,218**	413,556 ± 8,071**

動物数は、各10匹。

**シャリー検定に基づき対照群と有意に異なる (p<0.01)

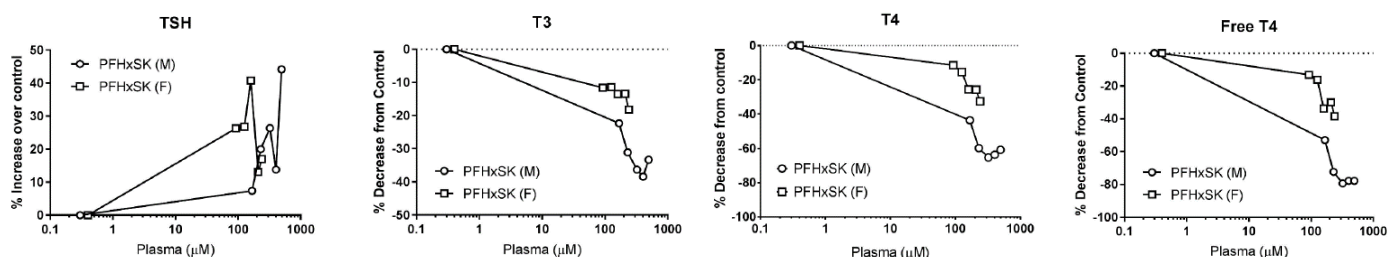


図 27. PFHxS を 28 日間強制経口投与した SD ラットにおける甲状腺ホルモンの変化の大きさ比較

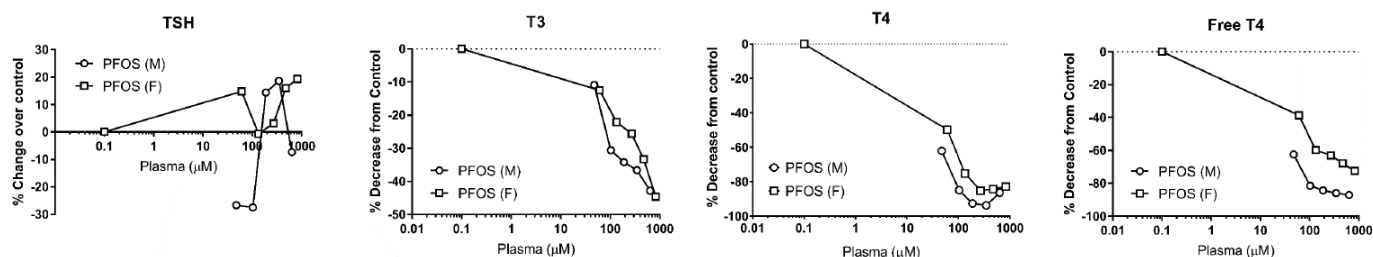


図 28. PFOS を 28 日間強制経口投与した SD ラットにおける甲状腺ホルモンの変化の大きさ比較

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

- (1)肝臓と甲状腺が PFHxS と PFOS の共通の標的臓器である。これら 2 種類の PFAS で甲状腺ホルモン値の変化が観察された。総 T4、遊離 T4 及び総 T3 は、用量依存的に大幅に減少した。一般に、効果の大きさは、PFHxS ばく露のラットと比較して、PFOS ばく露のラットでより強かった。
- (2)PFOS 及び PFHxS 投与群の雄では PPARα 及び CAR 関連遺伝子の発現増加がみられ、肝臓重量の増加と関連していた。
- (3)雌は雄よりも高用量を投与されたが、雄よりも全般に反応は鈍く、性差の可能性が示唆される。
- (4)PFOS、PFHxS の肝臓影響は PPARα 以外に CAR を介した関与も否定できない。

(参照 96)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝	対象物質	PFOA
タイトル	Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice		
著者	Rebholz SL, Jones T, Herrick RL, Xie C, Calafat AM, Pinney SM, Woollett LA		
年	2016	雑誌	Toxicology reports, 3:46-54. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.11.004.

2. 試験方法

動物種：雌雄の C57BL/6 マウス、雌雄の BALB/c マウス

被験物質：PFOA（純度不明）

投与経路：混餌投与（コレステロール 0.25%及び脂肪 32%を含む餌）

投与期間：5 週間

投与量：0、0.5 mg/kg 体重/日

3. 結果

投与マウスの平均血漿 PFOA 濃度は、雄で約 27,600 ng/mL、雌で約 39,000 ng/mL であった。

- (1)高脂肪食（脂肪とコレステロールを含む食餌で PFOA）を与えた場合、PFOA の摂取により雌雄の C57BL/6 マウスで顕著な高コレステロール血症が発生し、雄の BALB/c マウスではそれほど強くない高コレステロール血症が発生した。したがって、PFOA 誘発性高コレステロール血症は、肝臓重量の増加と肝臓コレステロール産生、特に胆汁酸産生に関連する遺伝子の発現の変化の結果であると考えられる。
- (2)コレステロール入力に関連する遺伝子の mRNA 発現量は、血漿コレステロール値が最も大きく増加したマウスである C57BL/6 の雌でのみ減少した。
- (3)乳房組織及び卵巣における株特異的な PFOA 誘発コレステロール値の変化は、血漿コレステロール値の変化と平行していた。
- (4)コレステロール関連遺伝子の mRNA 発現量は、C57BL/6 の卵巣では減少したが、BALB/c マウスや乳腺組織では減少しなかった。

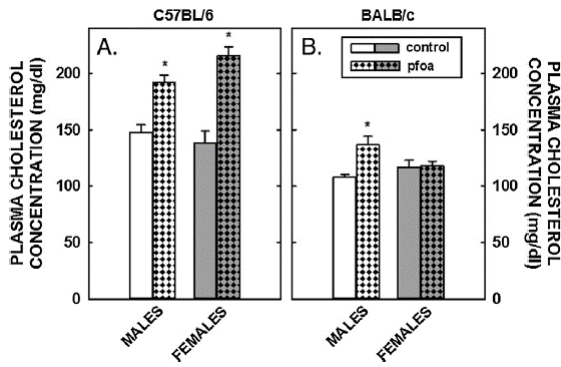


図 1. 雌雄の C57BL/6 マウス(A) 及び BALB/c マウス(B)の血漿コレステロール値

マウスを離乳させ、脂肪とコレステロールを含む食餌を与えた。マウスの半数には PFOA を食餌として与えず、残りの半数には 3.5 mg/kg 体重/日の食餌を与え、マウスが約 1 mg/kg 体重/日を摂取するようにした。6 週間の食餌療法の後、マウスを麻酔して放血し、血漿を採取した。

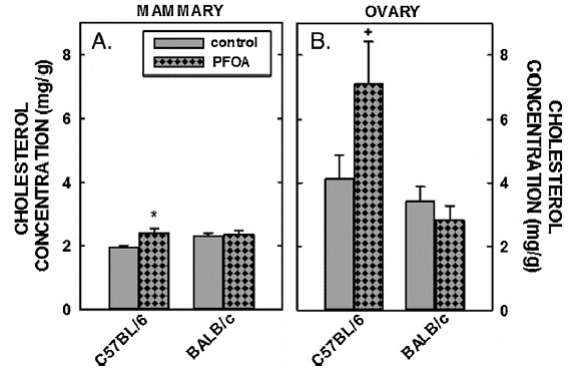


図 4. C57BL/6(A)及び BALB/c(B)雌マウスの乳腺組織及び卵巣におけるコレステロール値

左図のマウスから組織を採取し、ガスクロマトグラフィーでコレステロールを測定した。データは平均値 ± 標準誤差 (動物数=5~6 匹) を表す。対照食を与えたマウスとの差異を* (p < 0.05) 及び # (p=0.069) で示す。

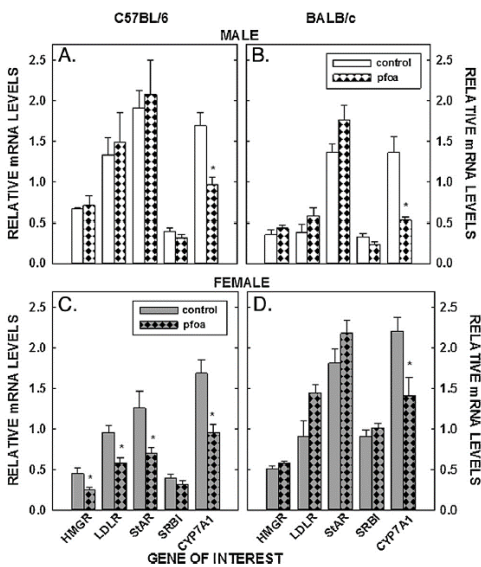


図 5. C57BL/6 (A、C) 及び BALB/c (B、D) 雌雄マウスの肝臓のステロール代謝に関する遺伝子の相対的 mRNA 発現量

マウスから肝臓を採取し、シクロフィリンをハウスキーピング遺伝子としてリアルタイム PCR 法により mRNA 発現量を測定した。

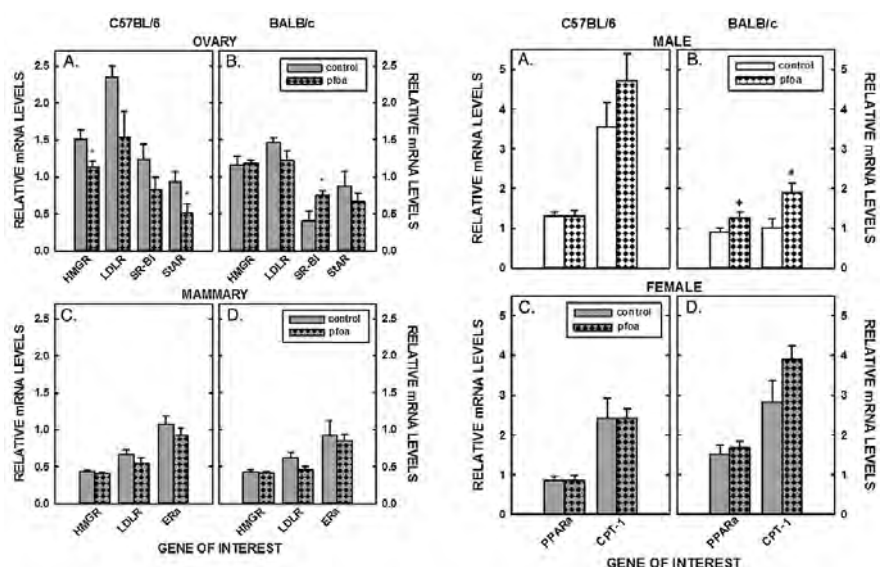


図 6. C57BL/6 (A、C) 及び BALB/c (B、D) 雌マウスの乳腺組織及び卵巣のステロール代謝に関する遺伝子の相対的 mRNA 発現量

マウスから組織を採取し、シクロフィリンをハウスキーピング遺伝子として用いてリアルタイム PCR 法により mRNA 発現量を測定した。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOA の摂取が脂肪とコレステロールを与えられたマウスで高コレステロール血症を引き起こすこと、その影響はマウスの遺伝的背景と性別に依存すること、PFOA に対して最も反応性が高いのは C57BL/6 雌マウスであることが示唆された。

(参照 97)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝	対象物質	PFOA
タイトル	Perfluorooctanoic acid activates multiple nuclear receptor pathways and skews expression of genes regulating cholesterol homeostasis in liver of humanized PPAR α mice fed an American diet		
著者	Schlezinger JJ, Puckett H, Oliver J, Nielsen G, Heiger-Bernays W, Webster TF		
年	2020	雑誌	Toxicology and applied pharmacology, 405:115204. doi: 10.1016/j.taap.2020.115204.

2. 試験方法

動物種：雌雄のヒト PPAR α 導入マウス* (hPPAR)

*PPAR α 欠損マウス、ヒト PPAR α 導入マウスのヘテロ接合体の交配ペアから作製した。

被験物質：PFOA (純度 95%)

投与経路：飲水投与

投与期間：6~7 週間

投与量：0.5%スクロース含有飲料水又は PFOA (8 μ M) を含む 0.5%スクロース含有飲料水

3. 結果

血清 PFOA 濃度の平均値 (標準誤差) は、8 μ M 投与群の雌マウスで 47 (8) μ g/mL、雄マウスで 48 (10) μ g/mL であった。

- (1)PFOA 投与は肝臓量を増加させ、これは組織学的に明らかな脂質の蓄積と関連していた。
- (2)血清リポタンパク質コレステロールのプール解析から、PFOA は特に雄マウスにおいて血清コレステロールを増加させることが示唆された。
- (3)PFOA は、肝臓で PPAR α 及び構成的アンドロスタン受容体標的遺伝子の発現を誘導した。
- (4)PFOA は、PPAR α 依存的に *Hmgcr* 遺伝子の発現を低下させ、PPAR α 非依存的に *Ldlr* 遺伝子と *Cyp7a1* 遺伝子の発現を低下させたが、*Apob* の発現は変化しなかった。

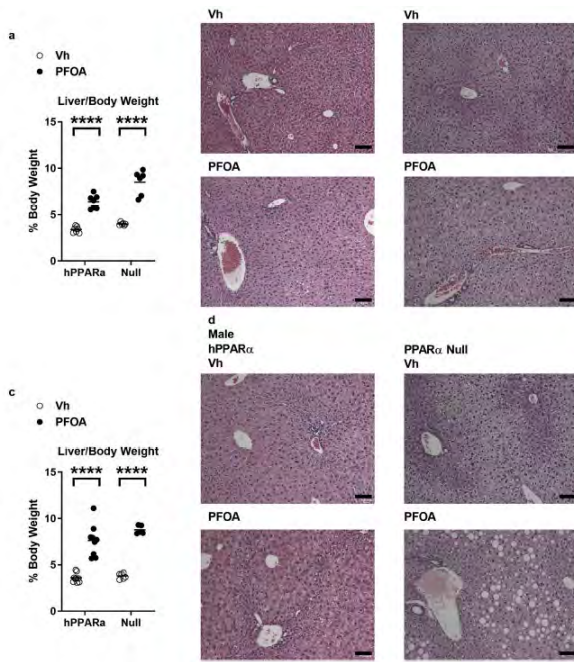


図 2. PFOA ばく露マウスの肝臓/体重
hPPAR α 及び PPAR α 欠損マウスに
6 週間 PFOA を飲料投与した。

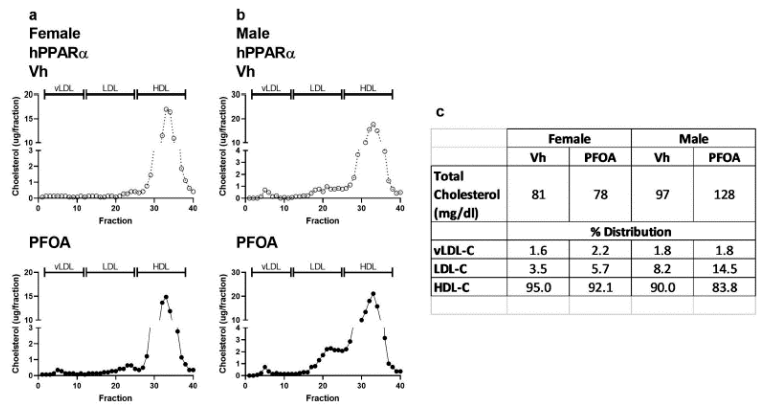


図 3. PFOA ばく露マウスにおけるリポタンパク質
粒子に関連するコレステロールの量と分布

hPPAR α は、6 週間 PFOA を飲水投与した。血清は 1 群につき 1 サンプルとしてプールし、FPLC でリポタンパクを分離した。各画分中のコレステロールを酵素的に測定した。

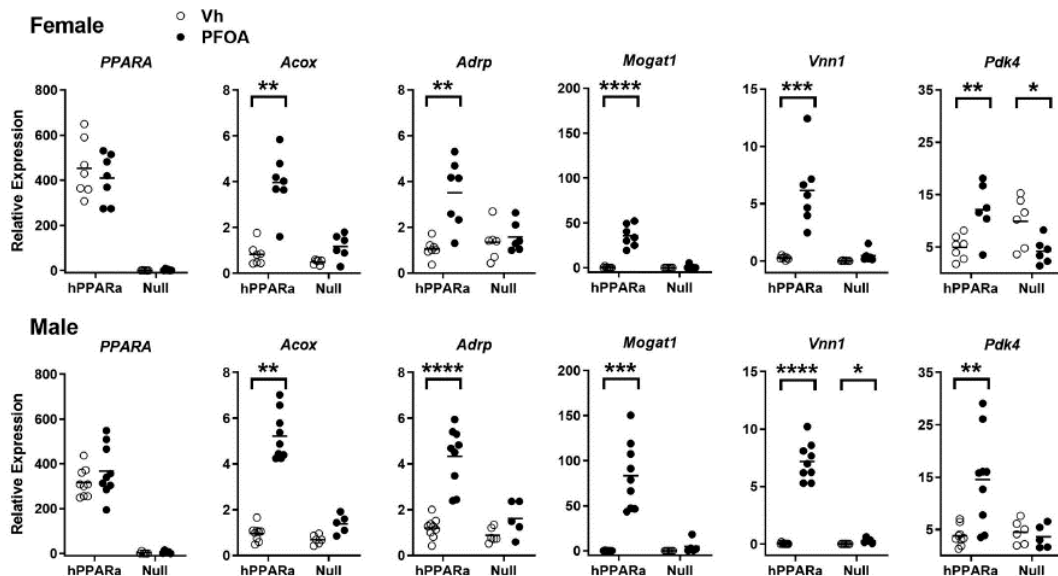


図 4. PFOA ばく露マウスの肝臓における PPAR α 標的遺伝子の発現

hPPAR α 及び PPAR α 欠損マウスに 6 週間 PFOA を飲水投与した。肝臓から RNA を単離した後、RT-qPCR で遺伝子発現を測定した。

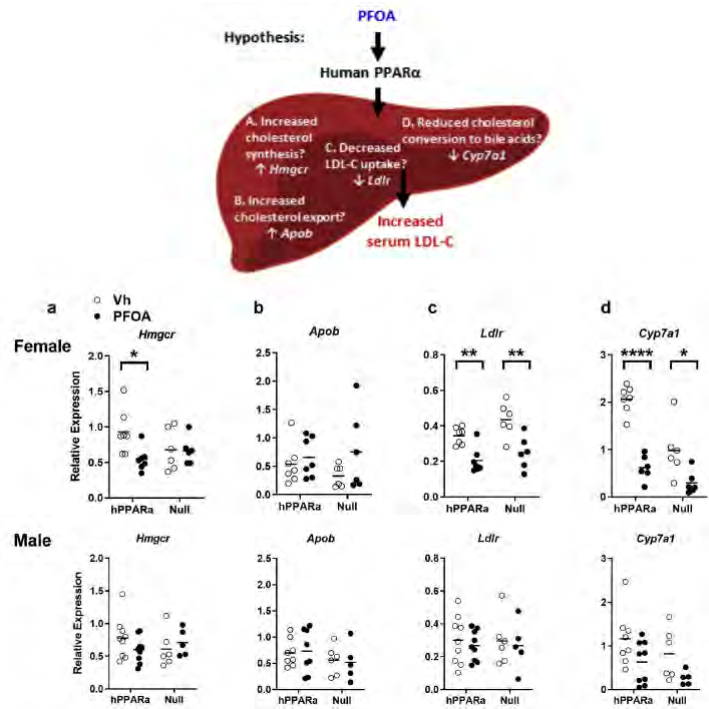


図 6. PFOA ばく露マウスの肝臓におけるコレステロールホメオスタシス関連遺伝子発現

hPPAR α 及び PPAR α 欠損マウスに 6 週間 PFOA を飲水投与した。肝臓から RNA を単離した後、RT-qPCR で遺伝子発現を測定した。仮説モデルは、各経路のバイオマーカー遺伝子を示している。

表 4. コレステロールホメオスタシスに寄与する遺伝子の相対発現の効果推定値 (β)

標的	全体		雄		雌	
	β (標準誤差)	p-値	β (標準誤差)	p-値	β (標準誤差)	p-値
Hmgcr 遺伝子						
PFOA 処理	0.04 (0.10)	0.68	0.11 (0.16)	0.5	-0.01 (0.14)	0.93
hPPAR α 遺伝子型	0.21 (0.10)	0.04	0.17 (0.14)	0.21	0.26 (0.14)	0.08
処理*遺伝子型	-0.32 (0.14)	0.03	-0.29 (0.20)	0.16	-0.38 (0.20)	0.07
雄	-0.03 (0.07)	0.61	-	-	-	-
Apob 遺伝子						
PFOA 処理	0.20 (0.16)	0.19	-0.04 (0.20)	0.84	0.42 (0.24)	0.09
hPPAR α 遺伝子型	0.13 (0.15)	0.4	0.14 (0.18)	0.44	0.08 (0.24)	0.73
処理*遺伝子型	-0.08 (0.21)	0.7	0.07 (0.26)	0.78	-0.18 (0.33)	0.6
雄	0.10 (0.10)	0.34	-	-	-	-
Ldlr 遺伝子						
PFOA 処理	-0.11 (0.05)	0.03	-0.03 (0.08)	0.73	-0.19 (0.05)	0.0004
hPPAR α 遺伝子型	-0.04 (0.04)	0.31	0.005 (0.07)	0.95	-0.09 (0.04)	0.047
処理*遺伝子型	0.03 (0.06)	0.64	-0.005 (0.10)	0.96	0.05 (0.06)	0.46
雄	-0.02 (0.03)	0.49	-	-	-	-
Cyp7a1 遺伝子						
PFOA 処理	-0.63 (0.20)	0.003	-0.55 (0.31)	0.09	-0.68 (0.21)	0.004
hPPAR α 遺伝子型	0.69 (0.19)	0.0005	0.34 (0.28)	0.23	1.08 (0.20)	<0.0001
処理*遺伝子型	-0.31 (0.27)	0.26	0.02 (0.40)	0.96	-0.76 (0.29)	0.02
雄	-0.30 (0.13)	0.03	-	-	-	-

*回帰モデルは、PFOA 処理と遺伝子型の相互作用項を含む遺伝子発現結果と処理および遺伝子型との関連性を評価するために適合した。左側の列は性別に合わせて調整した。右側の2列は性別で階層化しており、雌雄で結果が異なることがある。統計的有意性は、すべての分析について $\alpha=0.05$ で評価した。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOA は、hPPAR α マウスにおいて、少なくとも PPAR α 、PPAR γ 及び CAR 経路、並びにコレステロール代謝及び恒常性に関与する複数の遺伝子を調節したが、すべての影響が PPAR α 依存であった訳ではないことがわかった。この結果は、PFOA ばく露に対する肝反応が性的に二型であることを示唆している。

(参照 99)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝	対象物質	PFOA
タイトル	Dose Effects of Ammonium Perfluorooctanoate on Lipoprotein Metabolism in APOE*3-Leiden.CETP Mice		
著者	Pouwer MG, Pieterman EJ, Chang S-C, Olsen GW, Caspers MPM, Verschuren L, Jukema JW, Princen HMG		
年	2019	雑誌	Toxicological sciences, 168(2):519-534. doi: 10.1093/toxsci/kfz015.

2. 試験方法

動物種:雄のヒト様リポタンパク代謝モデル APOE*3-Leiden.CETP トランスジェニックマウス
(実験 1: 生後 7~12 週齢、実験 2: 生後 6~10 週齢)

被験物質: PFOA (アンモニウム塩: 純度 97.99%)

*直鎖型 77.6%、分岐鎖型 [モノメチル (非 α 型) 12.6%、イソプロピル 9%、*tert*ブチル 0.2%、*gem*-ジメチル 0.1%、 α -モノメチル 0.1%)]

投与経路: 混餌投与

投与期間: 実験 1: 6 週間、実験 2: 4 週間

投与量: 0、10、300、30,000 ng/g 体重/日

3. 結果

表 1. 混餌投与における PFOA 摂取量と平均血漿 PFOA 濃度 (血漿濃度のみ抜粋)

	対照群	投与群		
		10 ng/g/日	300 ng/g/日	30,000 ng/g/日
実験-1				
血漿PFOA濃度 (ng/mL) 4週間投与	<1.0	49 ± 4	1,350 ± 88	90,663 ± 8,867
血漿PFOA濃度 (ng/mL) 6週間投与	5 ± 1	65 ± 7	1,524 ± 54	144,000 ± 13,406
実験-2				
血漿PFOA濃度 (ng/mL) 4週間投与	<1.0	51 ± 5	1,395 ± 100	93,713 ± 4,827

値は、平均 ± 標準偏差として示す (各群あたり 8匹マウス)。

- (1)PFOA ばく露は、10 ng/g 体重/日及び 300 ng/g 体重/日の PFOA 混餌投与群では、血漿脂質を変化させなかった。
- (2)30,000 ng/g 体重/日投与群では、PFOA は、血漿 TG 値、総コレステロール (TC) 値及び非高密度リポタンパク質コレステロール (非 HDL-C) 値を減少させたが、HDL-C 値は増加させた。
- (3)血漿脂質の変化は、超低比重リポタンパク質コレステロール (VLDL-C) の産生量の減少と、リポタンパクリパーゼ活性の増大による肝臓での VLDL-C クリアランスの増加によって説明できる。

- (4)付随する HDL-C の増加は、コレステリルエステル転移活性の低下と、HDL-C 代謝に関与するタンパクの遺伝子発現の変化によって媒介された。
- (5)肝臓の遺伝子発現と経路解析により、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR α) の活性化によって大部分が媒介されるリポタンパク代謝の変化が確認された。

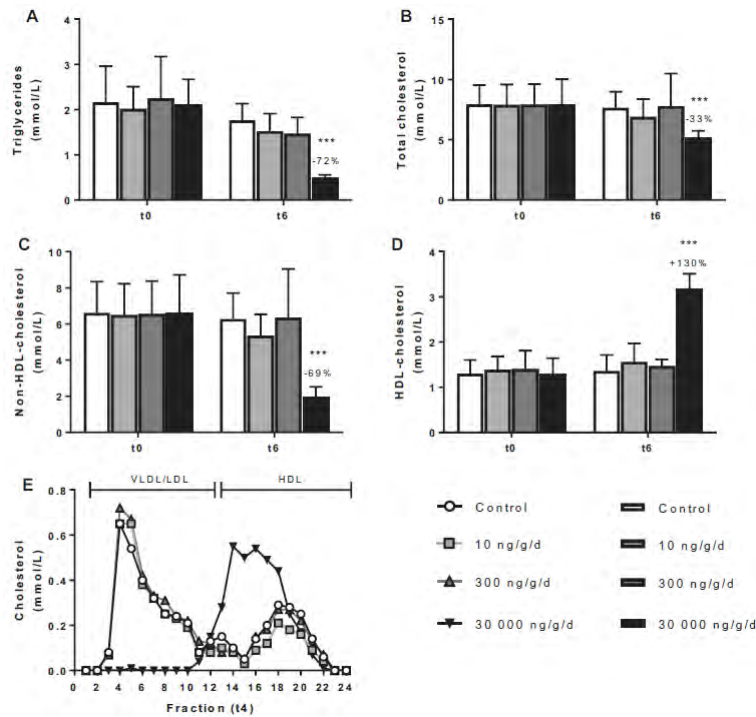


図 2. 低用量の PFOA は、血漿脂質を変化させない

マウスには、PFOA を 0、10、300、30,000 ng/g 体重/日で与えた。ベースライン (t0) 及びばく露 6 週間後 (t6) で 4 時間絶食した後に血液を採取し、血漿 TG (A)、TC (B)、非 HDL-C (C) 及び HDL-C (D) 値を検査した。ばく露 4 週間後、群ごとにプールした血漿中のリポタンパク質コレステロール分布を FPLC によって測定した (E)。データは、平均値 \pm 標準偏差 (群あたり n=8 匹) として表示した。***p<0.001 (対照群と比較)

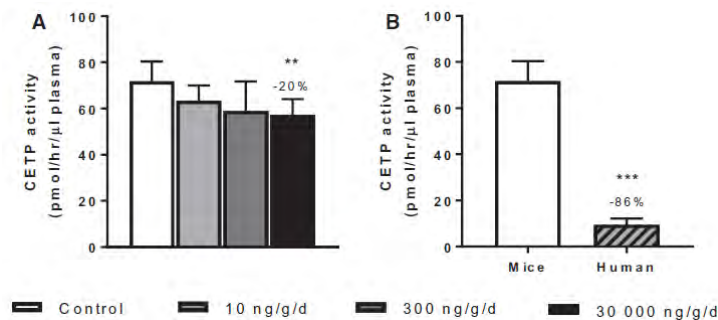


図 3. 高用量の PFOA は、CETP 活性を低下させることにより HDL-C を増加させる

マウスには、PFOA を異なる用量 (0、10、300、30,000 ng/g 体重/日) で混餌投与した。実験 1 で、6 週間の PFOA ばく露後、CETP 活性を測定し (A)、対照群のマウスの活性をヒト血漿サンプルの活性と比較した (B)。データは、平均 \pm 標準偏差 (群あたり n=6~8 匹マウス及び n=4 人の血漿サンプル) として表した。

対照群と比較して p<0.01、対照群 APOE*3-Leiden.CETP マウスと比較して*p<0.001

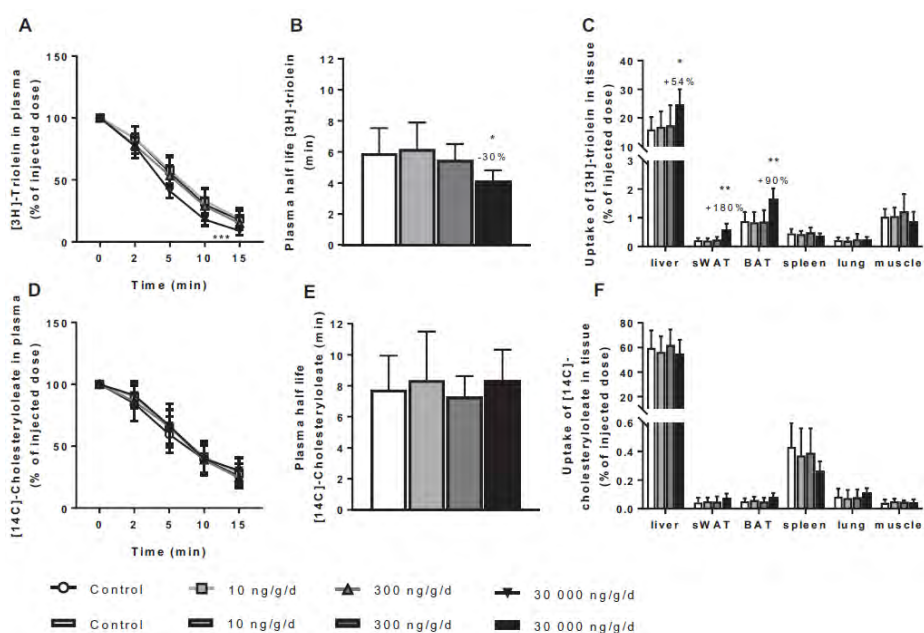


図 5. 高用量の PFOA は、主に肝臓への取り込みの増加により VLDL クリアランスを増加させる
 マウスには、PFOA を 0、10、300、30,000 ng/g 体重/日で混餌投与した。4 週間後、実験 2 の 4 時間絶食マウスにグリセロールトリ[³H]-オレイン酸 ([³H]-TO) 及び[¹⁴C]-オレイン酸コレステリル ([¹⁴C]-CO) 標識 VLDL 様粒子を注射した。[³H]-TO 血漿減衰をプロットし (A)、[³H]-TO 取り込み速度の計算に使用した (B)。個々の臓器における[³H]-TO のクリアランスを測定した (C)。[¹⁴C]-CO 血漿減衰をプロットし (D)、[¹⁴C]-CO 取り込み速度の計算に使用した (E)。個々の臓器における[¹⁴C]-CO のクリアランスを測定した (F)。データは、平均 ± 標準偏差 (群あたり n=6 ~7 匹) として表した。対照群と比較した場合、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001。

表 5. 30,000 ng/g 体重/日 PFOA 用量における既知の標的遺伝子の発現変化に基づく転写因子活性の *in silico* 予測

	上流レギュレータ	活性化状態	Z-スコア	p of overlap
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α (PPARα)	活性化	6.5	1.0E-75
HNF1A	肝細胞核因子 1 ホメオボックスA	阻害	-3.6	1.0E-26
HNF4A	肝細胞核因子4α	阻害	-2.4	1.0E-25
ESR1	エストロゲン受容体 1	活性化	2.4	1.0E-25
NFE2L2	赤血球系転写因子2関連転写因子2	活性化	3.3	1.0E-22
NR1L2	プレグナンX受容体(PXR)	活性化	5.4	1.0E-20

マウスには、PFOA の 30,000 ng/g 体重/日の混餌投与後、肝組織から mRNA を単離し、Illumina NextSeq 500 を使用して遺伝子発現解析を実行した。転写因子の活性化状態を判定するには、上流の調節因子である分析を行った。正の Z スコアで >2 は活性化を示し、負の Z スコアで <-2 は阻害を示す。調整された p-値 < 0.05 を持つすべての DEG を分析に使用した (群あたり n=8 匹のマウス)。

【NOEL 等の算出】

特になし。

4. 結論

(1)本研究結果は、血清又は血漿 PFOA 濃度が高いほどコレステロール値が低下するという、ヒトを対象とした第 1 相臨床試験の結果を裏付ける。

(参照 102)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents.		
著者	Geiger SD, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, Shankar A		
年	2014	雑誌	Chemosphere, 98:78-83. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.10.005.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国（全米）

対象者：NHANES に登録された 18 歳以上

人数：815 人

調査時期：1999～2008 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFOA、PFOS 濃度

ばく露指標の測定時期：NHANES（1999～2000 年、2003～2004 年、2005～2006 年、2007～2008 年）のデータ利用

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 研究対象集団の特徴（血漿 PFAS 濃度のみ抜粋）

PFAS濃度	平均値 ± 標準偏差 (ng/mL)
PFOA	4.2 ± 0.2
PFOS	17.7 ± 0.7

4. 試験結果

影響指標：血清総コレステロール（TC）、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）の値

影響指標の評価時期：TC 測定は 2005～2007 年、脂質測定は 2007 年（以降）

診断基準：脂質異常症は、TC > 170 mg/dL、LDL-C > 110 mg/dL、HDL-C < 40 mg/dL、トリグリセリド（TG） > 150 mg/dL と定義した。

用量反応関係：

表 2. 血漿 PFOA^a 濃度と血清脂質の関連性

	症例数 (人)	未調整の脂質中の 平均変化 (mg/dL) (95%信頼区間)	年齢、性別で調整後 の脂質中の平均変化 (mg/dL) (95%信頼区間)	多変数調整後の脂質 中の平均変化 (mg/dL) (95%信頼区間) ^b
総コレステロール				
第1三分位群	277	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	266	3.23 (-2.20, 8.66)	4.32 (-1.19, 9.83)	4.72 (-1.23, 10.67)
第3三分位群	272	4.33 (-0.95, 9.60)	6.13 (0.78, 11.49)	7.00 (1.40, 12.60)
p for trend		0.1116	0.0281	0.017
log ₁₀ -PFOA	815	2.54 (-0.79, 5.87)	3.91 (0.41, 7.41)	4.55 (0.90, 8.20)
低密度リポ蛋白-コレステロール (LDL-C)				
第1三分位群	277	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	266	2.66 (-1.50, 6.83)	3.32 (-1.00, 7.64)	3.61 (-1.13, 8.36)
第3三分位群	272	6.13 (1.25, 11.00)	7.19 (2.19, 12.20)	8.18 (3.04, 13.32)
p for trend		0.0168	0.0066	0.0027
log ₁₀ -PFOA	815	4.10 (0.80, 7.40)	4.94 (1.45, 8.44)	5.75 (2.16, 9.33)
高密度リポ蛋白-コレステロールHDL-C				
第1三分位群	277	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	266	0.09 (-1.85, 2.04)	0.46 (-1.42, 2.34)	0.53 (-1.23, 2.30)
第3三分位群	272	-1.50 (-3.16, 0.16)	-0.88 (-2.45, 0.70)	-1.19 (-2.94, 0.56)
p for trend		0.0812	0.2767	0.1769
log ₁₀ -PFOA	815	-1.61 (-2.93, -0.28)	-1.19 (-2.52, 0.15)	-1.52 (-3.02, -0.03)
トリグリセリド (TG)				
第1三分位群	277	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	266	2.47 (-6.31, 11.25)	2.84 (-5.75, 11.43)	3.00 (-5.68, 11.68)
第3三分位群	272	-1.48 (-7.71, 4.75)	-0.87 (-6.86, 5.11)	0.09 (-6.11, 6.30)
p for trend		0.6478	0.7755	0.9943
log ₁₀ -PFOA	815	0.30 (-4.21, 4.82)	0.87 (-3.63, 5.36)	1.74 (-2.88, 6.36)

a: 血漿中のPFOA濃度三分位: 第1三分位群 (<3.2 ppb)、第2三分位群 (3.2~4.7 ppb)、第3三分位群 (> 4.7 ppb)
 b: 年齢、性別、人種・民族、BMI、年入、活動および血清コチニン (ng/mL) で調整した。

表 3. 血漿 PFOS^a 濃度と血清脂質の関連性

	症例数 (人)	未調整の脂質中の 平均変化 (mg/dL) (95%信頼区間)	年齢、性別で調整後 の脂質中の平均変化 (mg/dL) (95%信頼区間)	多変数調整後の脂質 中の平均変化 (mg/dL) (95%信頼区間) ^b
総コレステロール				
第1三分位群	272	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	272	0.67 (-3.87, 5.20)	1.73 (-2.89, 6.36)	3.37 (-1.39, 8.13)
第3三分位群	271	2.84 (-2.25, 7.92)	3.91 (-1.32, 9.14)	5.85 (0.10, 11.61)
p for trend		0.2799	0.1483	0.0512
log ₁₀ -PFOA	815	0.03 (-0.01, 0.07)	0.04 (0.00, 0.08)	0.06 (0.02, 0.10)
低密度リポ蛋白-コレステロール (LDL-C)				
第1三分位群	272	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	272	-0.06 (-3.76, 3.65)	0.49 (-3.41, 4.38)	2.70 (-1.39, 6.78)
第3三分位群	271	4.03 (-0.59, 8.64)	4.59 (-0.17, 9.35)	6.99 (1.99, 11.98)
p for trend		0.0939	0.0632	0.0081
log ₁₀ -PFOA	815	2.44 (-0.02, 4.91)	2.83 (0.30, 5.37)	4.28 (1.60, 6.95)
高密度リポ蛋白-コレステロールHDL-C				
第1三分位群	272	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	272	2.37 (-0.08, 4.83)	2.86 (0.44, 5.28)	1.62 (-0.54, 3.78)
第3三分位群	271	0.63 (-1.43, 2.69)	1.11 (-0.93, 3.15)	-0.01 (-2.06, 2.04)
p for trend		0.5347	0.2931	0.9703
トリグリセリド (TG)				
第1三分位群	272	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2三分位群	272	-8.31 (-15.54, -1.08)	-8.13 (-15.50, -0.77)	-4.79~-11.09, 1.50)
第3三分位群	271	-9.08 (-15.99, -2.18)	-8.89 (-15.67, -2.11)	-5.55 (-12.26, 1.16)
p for trend		0.0122	0.0126	0.1104
log ₁₀ -PFOA	815	-4.11 (-7.97, -0.24)	-3.90 (-7.72, -0.08)	-1.85 (-5.61, 1.91)

a: 血漿中のPFOS濃度三分位: 第1三分位群 (< 12.1 ppb)、第2三分位群 (12.1~21.8 ppb)、第3三分位群 (> 21.8 ppb)
 b: 年齢、性別、人種・民族、BMI、年入、活動および血清コチニン (ng/mL) で調整した。

表 4. 血漿 PFAS 濃度と脂質カテゴリーの関連性^c

	PFOA ^a			PFOS ^b		
	症例数 (人)	加重パーセント (%)	多変数調整後のオッズ比 (95%信頼区間) ^b	症例数 (人)	加重パーセント (%)	多変数調整後のオッズ比 (95%信頼区間) ^b
総コレステロール						
第1三分位群	277	28.8	1.0 (参照)	272	34.2	1.0 (参照)
第2三分位群	266	35.1	1.49 (0.97, 2.29)	272	29.1	1.35 (0.94, 1.95)
第3三分位群	272	32.4	1.49 (1.05, 2.12)	271	34.2	1.53 (1.07, 2.19)
p for trend			0.0253			0.0183
log10-PFOA	815	32.2	1.44 (1.11, 1.88)	815	32.2	1.35 (1.11, 1.64)
低密度リポ蛋白-コレステロール (LDL-C)						
第1三分位群	277	18	1.0 (参照)	272	20.2	1.0 (参照)
第2三分位群	266	16.3	1.26 (0.74, 2.15)	272	15.4	1.43 (0.91, 2.24)
第3三分位群	272	21	1.56 (0.98, 2.48)	271	20.1	1.76 (1.10, 2.82)
p for trend			0.0539			0.0178
log10-PFOA	815	18.3	1.61 (1.14, 2.27)	815	18.3	1.48 (1.15, 1.90)
高密度リポ蛋白-コレステロールHDL-C						
第1三分位群	277	7.5	1.0 (参照)	272	11.8	1.0 (参照)
第2三分位群	266	13.7	1.06 (0.65, 1.73)	272	12.6	0.88 (0.52, 1.50)
第3三分位群	272	16.6	1.45 (0.87, 2.41)	271	13.7	0.99 (0.58, 1.70)
p for trend			0.1493			0.9873
log10-PFOA	815	12.6	1.32 (0.82, 2.13)	815	12.6	1.03 (0.70, 1.53)
トリグリセリド (TG)						
第1三分位群	277	11.5	1.0 (参照)	272	14	1.0 (参照)
第2三分位群	266	14.6	1.35 (0.60, 3.01)	272	12.3	0.82 (0.46, 1.45)
第3三分位群	272	10.2	0.86 (0.46, 1.64)	271	9.8	0.64 (0.30, 1.37)
p for trend			0.5975			0.2418
log10-PFOA	815	12.2	1.10 (0.64, 1.89)	815	12.2	0.90 (0.56, 1.43)

a: 血漿中のPFOA濃度三分位: 第1三分位群 (<3.2 ppb)、第2三分位群 (3.2~4.7 ppb)、第3三分位群 (> 4.7 ppb)

b: 血漿中のPFOS濃度三分位: 第1三分位群 (< 12.1 ppb)、第2三分位群 (12.1~21.8 ppb)、第3三分位群 (> 21.8 ppb)

c: 年齢、性別、人種・民族、BMI、年入、活動および血清コチニン (ng/mL) で調整した。

結 果：

- (1)血清 PFOA 及び PFOS 濃度は、年齢、性別、人種民族、肥満度、世帯年収、身体活動、血清コチニン値とは独立して、TC 及び LDL-C の高値と正の関連がみられた。
- (2)第 1 三分位群と比較して、第 3 三分位群における高 TC 値の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、PFOA で 1.49（95% CI：1.05～2.12）、PFOS で 1.53（95% CI：1.07～2.19）であった。
- (3)PFOA 及び PFOS 濃度は、HDL-C 及び TG 値の異常と有意な関連はなかった。

結 論：

- (1)米国の一般集団の低いばく露レベルでも、血清 PFOA 及び PFOS 濃度が思春期の脂質異常症と有意に関連することを示唆した。

(参照 103)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Associations between lipid/lipoprotein levels and perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years.		
著者	Jain RB, Ducatman A		
年	2018	雑誌	Environmental pollution, 243(part A):1-8. doi: 10.1016/j.envpol.2018.08.060.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国（全米）

対象者：NHANES（2013～2014年）に登録された6～11歳

人数：458人（男子247人、女子211人）[平均年齢（標準偏差）：8.5（1.8）歳]

調査時期：2013～2014年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度

ばく露指標の測定時期：2013～2014年

血中PFAS等濃度：

表 1. サンプルサイズ、未調整幾何平均、95%信頼区間及び LOD 以上の観測値のパーセントを含む調査対象母集団の研究特性（血清PFAS濃度のみ抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	合計	男性	女性
PFNA	0.81 (0.68-0.96)	0.85 (0.70-1.03)	0.77 (0.65-0.92)
PFHxS	0.91 (0.8-1.04)	1.05 (0.89-1.25)*	0.79 (0.70-0.89)*
PFOA ^a	1.78 (1.61-1.97)	1.84 (1.63-2.08)	1.72 (1.54-1.92)
PFOS ^b	2.67 (2.43-2.92)	2.95 (2.57-3.40)*	2.40 (2.22-2.59)*
PFOS ^c	1.35 (1.19-1.52)	1.44 (1.23-1.67)	1.26 (1.06-1.50)
ΣPFAS ^d	9.15 (8.36-10.02)	9.89 (8.89-11.0)*	8.45 (7.63-9.37)*

*α= 0.05で統計的に有意差あり
a: PFOAの直鎖型異性体
b: PFOSの直鎖型異性体
c: PFOSのモノメチル分岐型異性体
d: 14種類のPFASの総和

4. 試験結果

影響指標：血清高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール、総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）の値

影響指標の評価時期：2013～2014年

診断基準：-

用量反応関係：

表 2. 6～11 歳小児の PFAA の未変換値の 10%変化に対する、選択された PFAS の関連性と、HDL 及び TC の未変換値に関連する変化率の関連性を示す回帰勾配の関連する p-値を使用して調整された回帰勾配

PFAS	個別化モデル					
	高密度リポ蛋白 (HDL)		HDL-コレステロール		総コレステロール	
	β (p-値)	% 変化	β (p-値)	% 変化	β (p-値)	% 変化
PFNA	-0.01317 (0.57)	-0.16	0.0042 (0.43)	0.04	-0.00348 (0.77)	-0.003
PFHxS	0.03385 (0.20)	0.33	-0.00372 (0.33)	-0.04	0.00229 (0.84)	0.002
直鎖型PFOA	0.0223 (0.45)	0.21	-0.00158 (0.61)	-0.02	-0.00846 (0.46)	-0.01
直鎖型PFOS	0.04631 (0.1)	0.44	-0.00357 (0.4)	-0.03	0.02738 (0.03)	0.03
モノメチル分岐型 PFOS異性体	0.04612 (0.05)	0.44	-0.00661 (0.04)	-0.06	0.01241 (0.22)	0.01
Σ PFAS	0.04956 (0.2)	0.47	-0.00534 (0.77)	0.05	0.01574 (0.27)	0.15

PFAS	統合モデル					
	高密度リポ蛋白		非高密度リポ蛋白- コレステロール		総コレステロール	
	β (p-値)	% 変化	β (p-値)	% 変化	β (p-値)	% 変化
PFNA	-0.02624 (0.28)	-0.25	0.01156 (0.64)	0.11	-0.00688 (0.65)	-0.07
PFHxS	0.01767 (0.51)	0.17	-0.02848 (0.24)	-0.27	-0.01047 (0.53)	-0.1
直鎖型PFOA	-0.01529 (0.62)	-0.15	-0.02409 (0.12)	-0.23	-0.02486 (0.09)	-0.24
直鎖型PFOS	0.02519 (0.27)	0.24	0.04146 (0.19)	0.4	0.0439 (0.03)	0.42
モノメチル分岐型 PFOS異性体	0.03117 (0.16)	0.3	-0.0136 (0.5)	-0.13	0.00223 (0.86)	0.02

*米国国民健康栄養調査 (NHANES) データ (2013～2014年)

表 3. 6～11 歳の小児の選択された PFAS の四分位ごとの HDL コレステロール、非 HDL コレステロール及び TC の 95%信頼区間を伴う調整幾何平均 (mg/dL)

四分位群	PFAS					ΣPFAS	
	PFNA	PFHxS	直鎖型 PFOA異性体	直鎖型 PFOS異性体	分岐型 PFOS異性体		
高密度リポ蛋白 (HDL)	第1四分位群	53.0 (50.5-55.7)	52.3 (48.9-55.9)	54.4 (51.5-57.5)	52.3 (49.9-54.8)	51.1 (48.1-54.2)	51.9 (48.9-55.2)
	第2四分位群	54.2 (50.8-57.9)	53.5 (51.1-56)	52.8 (49.6-56.2)	53.9 (50.4-57.6)	54.2 (50.6-58.1)	54.3 (51.3-57.6)
	第3四分位群	56.9 (53.9-60.1)	55.6 (52.6-58.8)	55.0 (51.8-58.3)	53.9 (51.4-56.5)	56.2 (52.5-60.2)	54.5 (51.4-57.7)
	第4四分位群	52.4 (49.6-55.3)	54.2 (51.1-57.4)	54.3 (51.4-57.3)	56.3 (52.9-60)	54.9 (51.6-58.4)	55.6 (52.8-58.6)
全体 p [^]	0.04	0.03 ^{^^}	0.71	0.27	0.19	0.04	
統計的有意差** 事後比較	Q1 < Q3 (p=0.01), Q3 < Q4 (p=0.04)	なし ^a	なし ^a	なし	なし	Q1 < Q2 (p=0.01)	
非HDL コレステロール (Non-HDL cholesterol)	第1四分位群	97.8 (91.5-104.5)	99.2 (95-103.7)	97.8 (94.2-101.5)	99.4 (92.8-106.4)	101.6 (97.1-106.4)	96.9 (90.3-103.9)
	第2四分位群	98.3 (92.5-104.4)	102.9 (97.5-108.6)	100.6 (93.9-107.7)	102.1 (98-106.4)	97.5 (90.2-105.4)	103 (98.5-107.8)
	第3四分位群	100 (93.8-106.5)	95.8 (88.5-103.6)	100.5 (95.7-105.5)	95.9 (87.7-104.8)	101.8 (95.3-108.9)	98.9 (93.5-104.5)
	第4四分位群	100.4 (94.2-107)	98.9 (92.5-105.7)	97.2 (91.2-103.6)	98.7 (94.9-102.6)	95.4 (92.2-98.7)	97.5 (92.7-102.4)
全体 p [^]	0.86	0.45	0.5	0.28	0.1	0.18	
統計的有意差** 事後比較	None	なし	なし	なし	なし	なし	
総コレステロール (TC)	第1四分位群	153 (148.2-158)	153.9 (148.5-159.4)	154.9 (151.7-158.3)	151.6 (145.2-158.3)	154.9 (149.5-160.5)	152.7 (148.7-156.8)
	第2四分位群	155.2 (150.2-160.3)	159 (155.1-163.1)	156.3 (151.2-161.6)	159.3 (154.2-164.4)	154 (146.8-161.5)	158.8 (152.3-165.6)
	第3四分位群	157.4 (151.8-163.2)	152.7 (144.9-160.9)	157.3 (153.7-161)	152.7 (150.6-154.8)	160.9 (153.6-168.5)	155.8 (152.2-159.4)
	第4四分位群	157.1 (150.5-164)	158.2 (153.2-163.5)	154.8 (147.3-162.7)	158.7 (152.8-164.8)	154.5 (149.9-159.2)	156.2 (149.8-162.8)
全体 p [^]	0.31	0.39	0.74	0.02 ^{^^}	0.29	0.34	
統計的有意差** 事後比較	なし ^b	なし	なし	なし ^c	なし ^d	なし	

国民健康栄養調査 (NHANES) データ (2013～2014年)

*性別、人種/民族、年齢、年齢²、貧困所得比率、BMI、絶食時間および環境中タバコ煙ばく露を考慮して調整した。

**統計的に有意な差。

^: 四分位にわたる PFAS 値に関連する全体的な差異に対する p-値

^^: 統計的に有意な相互作用が存在するため、これらの違いは解釈できない。

a: PFHxS と PFOA の直鎖異性体の四分位数および人種/民族との間に統計的に有意な相互作用が観察された。

b: PFNA の性別と四分位間および人種/民族と四分位間で統計的に有意な相互作用が検出された。

c: 人種/民族と直鎖型 PFOS 異性体の四分位数との間に統計的に有意な相互作用が検出された。

d: 分岐型 PFOS 異性体の性別と四分位数との間に統計的に有意な相互作用が検出された。

結 果:

- (1) 血清直鎖型 PFOS 濃度と TC 値との間には、統計的に有意な (p=0.03) 正の関連がみられた。また、ng/L 濃度で測定した血清直鎖型 PFOS 濃度が 10% 上昇すると、mg/dL 濃度で測定した TC 値が 0.03～0.42% 上昇することがわかった。
- (2) 血清分岐鎖型 PFOS 濃度と非 HDL-コレステロール値との間に負の関連が認められた (β=-0.0066、p=0.04)。
- (3) 非 HDL-コレステロールの調整値は、総 PFAS 濃度の第 4 四分位よりも第 2 四分位で高かった (103.0 対 97.5 mg/dL、p<0.01)。
- (4) 最新の小児サンプルでは、直鎖型 PFOS とおそらく PFNA 濃度と TC 値とが関連していた。

- (5)PFNA の第 1 四分位群の女兒は、第 4 四分位群の女兒よりも TC の調整値が低いことがわかった (152.6 対 164.7 mg/dL、 $p < 0.01$)。
- (6)PFNA の第 1 四分位群の非ヒスパニック系黒人は、PFNA の第 4 四分位群の非ヒスパニック系黒人に比べて、TC の調整値が低いことがわかった (143.4 対 160.5 mg/dL、 $p = 0.04$)。

結 論：

- (1)2013～2014 年の NHANES に登録された小児における PFAS 濃度と TC 値との関連を、直鎖型 PFOS とおそらく PFNA のみにおいて見出し、総 PFAS が一般小児集団における非 HDL-コレステロール値と関連している可能性が示唆された。
- (2)PFOA との関連がないことは、NHANES 成人データを含むほとんどの先行研究とは対照的である。

(参照 104)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals and Cholesterol, Body Weight, and Insulin Resistance in the General US Population.		
著者	Nelson JW, Hatch EE, Webster TF		
年	2010	雑誌	Environ Health Perspectives, 118(2):197-202. doi: 10.1289/ehp.0901165.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国（全米）

対象者：NHANES（2003～2004年）に登録された12～80歳

人数：860人

調査時期：2003～2004年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2004年

血中PFAS等濃度：

表 1. コレステロールの結果と PFC 濃度の分布（20～80 歳）（血清 PFOA、PFOS 及び PFHxS 濃度のみ抜粋）

PFAS	人数	中央値 ($\mu\text{g/L}$)	平均 \pm 標準偏差 ($\mu\text{g/L}$)	範囲 ($\mu\text{g/L}$)
PFOA	860	3.9	4.6 \pm 3.0	0.1 – 37.3
PFOS	860	21	25.3 \pm 20.6	1.4 – 392.0
PFHxS	860	1.8	2.6 \pm 2.7	0.2 – 27.1

5. 試験結果

影響指標：コレステロールアウトカム [総コレステロール (TC)、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、非高密度リポタンパク質コレステロール (Non-HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C)、体格、インスリン抵抗性 (HOMA-IR)] の値

影響指標の評価時期：2003～2004年

診断基準：－

用量反応関係：

表 2. 血清 PFAS 濃度 (µg/L) あたりのコレステロール値 (mg/dL) の変化 (20~80 歳)

PFAS	総コレステロール (TC) 係数 (95%信頼区間)	高密度リポ蛋白 (HDL) 係数 (95%信頼区間)	非高密度リポ蛋白 (Non-HDL) 係数 (95%信頼区間)	低密度リポ蛋白 (LDL) 係数 (95%信頼区間)
PFOS	0.27 (0.05~0.48)	0.02 (-0.05~0.09)	0.25 (0.0~0.50)	0.12 (-0.17~0.41)
PFOA	1.22 (0.04~2.40)	-0.12 (-0.41~0.16)	1.38 (0.12~2.65)	-0.21 (-1.91~1.49)
PFNA	2.01 (-1.16~5.18)	-0.40 (-0.90~0.09)	2.56 (-1.19~6.30)	0.50 (-3.94~4.93)

*年齢、性別、人種/民族、SES、飽和脂肪摂取、運動、テレビまたはパソコン前での時間、BMI、アルコール消費、喫煙に合わせて調整した。表1および図1の成人の集団から影響力のあるポイントと外れ値として識別された値を除外した(症例数 860人)。

結 果：

- (1)血清 PFOS、PFOA 濃度と TC 値及び Non-HDL コレステロールとの間に正の関連があることが確認された。しかし、PFHxS については、その逆の結果が得られた。
- (2)PFOS ばく露量が最も多い第 4 四分位群の人は、最も少ない第 1 四分位群の人よりも TC 値が 13.4 (95%信頼区間 (CI) : 3.8~23.0) mg/dL 高いことがわかった。
- (3)PFOA、PFHxS については、効果推定値はそれぞれ 9.8 (95% CI : -0.2~19.7)、-7.0 (95% CI : -13.2~-0.8) であった。
- (4)体格やインスリン抵抗性との一貫した関連性を示す結果はほとんど見られなかった。

結 論：

- (1)本研究結果は横断的データに基づくものであり、探索的なものではあるが、ヒトの疫学的研究結果の多くと一致しており、環境的に適切なばく露量において、PFAS がコレステロール代謝に影響を及ぼす可能性を示唆している。

(参照 105)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (EtFBSA、MeFOSA、PFDE、PFBS、PFHP、PFNA、PFSA、PFTTrDA、PFDO)		
タイトル	Using 2003-2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications.		
著者	Dong Z, Wang H, Yu YY, Li YB, Naidu R, Liu Y.		
年	2019	雑誌	Ecotoxicology and environmental safety, 173:461-468. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.02.061.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国

対象者：NHANES のデータの内の 12 歳から 80 歳

人数：11,895 名（青年 2,947 名、成人 8,948 名）

調査時期：2003～2014 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2014 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. ペル及びポリフルオロアルキル物質濃度並びにコレステロールレベル（2003～2014 年）（ペル及びポリフルオロアルキル物質濃度のみ抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	青少年（12～19歳）				成人（20～80歳）			
	症例数 (人)	平均値 ± 標準偏差	中央値	95% 信頼区間	症例数 (人)	平均値 ± 標準偏差	中央値	95% 信頼区間
PFOA	2947	3.3 ± 2.0	2.9	0.77～8.3	8948	3.7 ± 3.4	3.0	0.6～10.4
PFOS	2947	12.2 ± 10.4	9.4	1.50～38.1	8948	15.6 ± 17.8	10.9	1.3～54.7
PFDE	2948	0.3 ± 0.3	0.2	0.05～0.8	8950	0.4 ± 0.9	0.2	0.05～1.5
PFHxS	2948	2.9 ± 4.5	1.6	0.20～14.4	8950	2.3 ± 2.8	1.6	0.2～9.1
PFNA	2948	1.0 ± 0.7	0.8	0.2～3.0	8950	1.3 ± 1.5	1.0	0.2～4.4

4. 試験結果

影響指標：血清総コレステロール (TC), 高密度リポタンパク質コレステロール (HDL),
低密度リポタンパク質コレステロール (LDL)

影響指標の評価時期：2003～2014 年

診断基準：—
 用量反応関係：

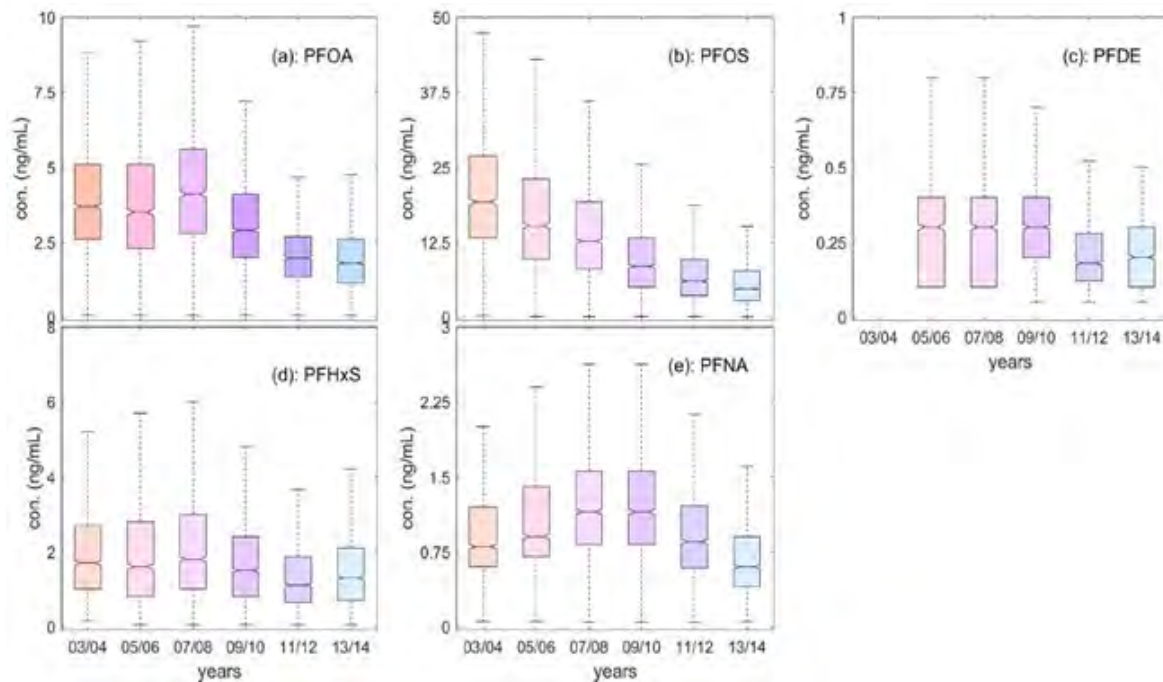


図 1. さまざまな PFAS (2003~2014 年) の箱ひげ図

各ボックスの中央のマークは中央値、ボックスの端は 25 パーセントイルと 75 パーセントイルで、ひげは外れ値を考慮せずに最も極端なデータポイントを表す。

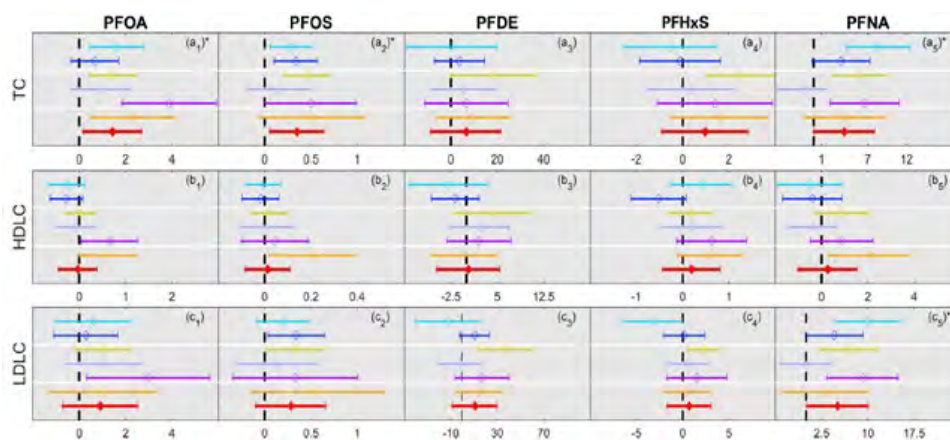


図 3. 20~80 歳の成人の PFAS の ng/mL 増加ごとのコレステロール値 (mg/dL) の変化の要約

各部分図の水平バーは異なる年 (上から下へそれぞれ、2003~2004 年、2005~2006 年、2007~2008 年、2009~2010 年、2011~2012 年、2013~2014 年) を表す。

PFAS とコレステロールの有意な変化 (係数) には*記を付した。

結 果：

- (1) PFOA 及び PFOS の単位濃度あたりの増加量 (ng/mL) に対する TC 値の増加量は、それぞれ 1.5 ± 0.7 mg/dL (95%信頼区間 (CI) : 0.2~2.8 mg/dL) 及び 0.4 ± 0.2 mg/dL (95% CI : 0.1~0.6 mg/dL) と推測された。
- (2) PFOA の BMD (BMDL) は TC で 10.46 (5.6) ng/mL、PFOS の TC に対する BMD (BMDL) は 44.2 (24.1) ng/mL と算出された。PFNA については、最も低い BMDL は LDLC で 1.3 ng/mL、最も高い BMDL は TC で 2.0 ng/mL と判定された。
- (3) ハイブリッドアプローチにより、PDOS の RfD は 2.0 ng/kg 体重/日、PFOA の RfD は 0.8 ng/kg 体重/日と推定された。

結 論：

- (1) NHANES データの統計解析により、血清 PFOS、PFOA、PFNA 濃度と血清 TC 値との間には一貫した関連があると結論付けた。

(参照 106)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Serum albumin mediates the effect of multiple per- and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels.		
著者	Fan Y, Lu C, Li X, Xu Q, Zhang Y, Yang X, Han X, Du G, Xia Y, Wang X		
年	2020	雑誌	Environmental pollution, 266(part 2):115138. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115138.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国（全米）

対象者：NHANES（2011～2012年、2013～2014年）に登録された20歳以上

人数：1,067人 [男性537名、女性530名、平均年齢（標準偏差）：47.6（17.7）歳]

調査時期：2011～2014年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度

ばく露指標の測定時期：2011～2014年

血中PFAS等濃度：

表. 血清PFAS濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS	平均値 ($\mu\text{g/L}$)
PFOA	2.55
PFOS	9.08
PFHxS	2.01
PFNA	1.04

4. 試験結果

影響指標：血清高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール、総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）の値

影響指標の評価時期：2011～2014年

診断基準：－

用量反応関係：

表 2. 米国の国民健康栄養調査 (NHANES) における血清 PFAS 濃度と脂質プロファイルの関連性 (2011~2014 年)

PFAS濃度 (mg/L)	高密度リポ蛋白 (HDL)		低密度リポ蛋白 (LDL)		総コレステロール (TC)		トリグリセリド (TG)	
	β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95%CI)	p-値	β (95%CI)	p-値	β (95%CI)	p-値
PFOA	2.23 (0.97,3.49)	0.001 ^a	4.67 (1.57,7.77)	0.003	6.74 (3.23,10.2)	0.000 ^a	-0.00 (-0.05,0.04)	0.891
PFOS	1.24 (0.32,2.16)	0.009	3.02 (0.75,5.29)	0.009	3.85 (1.27,6.42)	0.003	-0.01 (-0.04,0.02)	0.505
PFHxS	1.93 (0.95,2.91)	0.000 ^a	1.48 (-0.94,3.91)	0.229	3.04 (0.30,5.79)	0.03	-0.02 (-0.05,0.02)	0.355
PFNA	1.91 (0.65,3.16)	0.003	5.32 (2.23,8.40)	0.001	7.31 (3.82,10.8)	0.000 ^a	0.01 (-0.03,0.06)	0.58

a: p 値 < 0.001。

*年齢、性別、人種、教育レベル、世帯の貧困所得比率 (PIR)、BMI、喫煙、アルコール摂取、エネルギー摂取レベル、画面時間 (screen time) に合わせて調整した。

結 果：

- (1)PFAS 濃度は、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、TC の血清脂質値と有意に関連していた。
- (2)加重分位和 (WQS) 指数は、HDL では $\beta=2.03$ (95% CI : 0.74~3.32、 $p=0.002$) , LDL では $\beta=4.16$ (95% CI : 1.07~7.24、 $p=0.008$) 及び TC では $\beta=6.54$ (95% CI : 3.00~10.1、 $p<0.001$) と有意な関連がみられた。
- (3)Bayesian-kernel 機械回帰 (B-KMR) 分析では、PFAS 濃度の血清中脂質値に対する影響は、PFAS 濃度が 50 パーセントイルに比べ、60 パーセントイル以上の場合に有意に増加することが示された。
- (4)媒介分析により、TG を除く血清脂質値に対して、選択された PFAS 濃度の効果をアルブミンが媒介することが示された。
- (5)PFAS ばく露は血清脂質値と関連があり、この関連はアルブミンによって媒介された。

結 論：

- (1)複数の PFAS の包括的ばく露は、単一の PFAS ばく露と比較して、現実のばく露をより特徴付けることが可能であることが示唆された。

(参照 107)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant.		
著者	Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A and Vaccarino V		
年	2009	雑誌	American journal of epidemiology, 170(10):1268-1278. doi: 10.1093/aje/kwp279.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：C8 Health Project

国名（地域名）：米国（ウェストバージニア州、オハイオ州）

対象者：18歳以上

- (1)化学工場による水汚染（PFOA > 0.05 ng/mL）地域に1年以上居住、勤務、通学
- (2)コレステロール低下薬を摂っていない

人数：46,294人（男性 21,326名、女性 24,968名）

調査時期：2005～2006年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006年

血中 PFAS 等濃度：

表 1.記述統計と PFOA、PFOS 及び結果の変数（46,294 名）（オハイオ州及びウェストバージニア州、2005～2006 年）（血清 PFOA、PFOS 濃度のみ抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	中央値	範囲
PFOA	80.3 (236.1)	26.6	0.25-17,556.6
PFOS	22.4 (14.8)	19.6	0.25-759.2

4. 試験結果

影響指標：血清脂質値（総コレステロール (TC)、高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール、低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール、トリグリセリド (TG)、非 HDL コレステロール、総コレステロール/HDL コレステロール）の値

影響指標の評価時期：2005～2006年

診断基準：-

用量反応関係：

表 4. 2005～2006 年のオハイオ州及びウェストバージニア州における連続ばく露変数を使用した線形回帰の結果

ばく露変数によるアウトカム (Outcome by Exposure Variable)	PFOA		PFOS	
	係数 (標準偏差)	t-統計	係数 (標準偏差)	t-統計
総コレステロール (TC)				
非対数項	0.00003 (0.000004)	8.3	0.00105 (0.00006)	16.2
対数項	0.01112 (0.00076)	14.5	0.02660 (0.00140)	19.0
高密度リポ蛋白-コレステロール (HDL-C)				
非対数項	0.00006 (0.00005)	1.2	-0.00003 (0.00008)	-0.4
対数項	0.00276 (0.00094)	2.9	0.00355 (0.00173)	2.1
低密度リポ蛋白-コレステロール (LDL-C)				
非対数項	0.00005 (0.00001)	7.6	0.00163 (0.00010)	15.9
対数項	0.01499 (0.00121)	12.4	0.04176 (0.00221)	18.9
トリグリセリド (TG)				
非対数項	0.00003 (0.00001)	3.0	0.00104 (0.00187)	5.6
対数項	0.00169 (0.00219)	7.7	0.01998 (0.00402)	5.0
TG/HDL-C比				
非対数項	0.00003 (0.00001)	4.7	0.00108 (0.00009)	11.5
対数項	0.00831 (0.00110)	7.5	0.02290 (0.00202)	11.3
非HDL-C				
非対数項	0.00004 (0.00001)	7.7	0.00143 (0.00009)	16.3
対数項	0.01406 (0.00104)	13.6	0.03476 (0.00190)	18.3

結 果：

- (1) いずれの脂質も十分位群の濃度が増加するにつれて有意な増加傾向を示したが、HDL-コレステロールは関連を示さなかった。
- (2) いずれの物質も、第1十分位から第10十分位群までのTCの増加予測値は、11～12 mg/dLであった。
- (3) 高コレステロール (≥ 240 mg/dL) のオッズ比 (OR) は、PFOAの四分位数が増加するごとに、第1四分位のOR=1.00 (基準)、第2四分位のOR=1.21 (95%信頼区間 (CI) : 1.12～1.31)、第3四分位のOR=1.33 (95% CI : 1.23～1.43)、第4四分位のOR=1.40 (95% CI : 1.29～1.51)と増加傾向にあり、PFOSの四分位数についても、第2四分位のOR=1.14 (95% CI : 1.05～1.23)、第3四分位のOR=1.28 (95% CI : 1.19～1.39)、第4四分位のOR=1.51 (95% CI : 1.40～1.64)であった。

結 論：

- (1) これらのデータは横断的なものであるため因果の推論は限定的であるが、これらPFASと脂質との関連は一般集団に共通して存在することを考えると懸念を抱かせる。すなわち、コレステロールにおいて最も重要な予測因子は年齢、性別、BMIであり、血清中のPFOAやPFOS濃度ではないと言える。

(参照 108)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (EtFOSAA、MeFOSAA、PFNA)		
タイトル	Per- and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults- longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study.		
著者	Lin PD, Cardenas A, Hauser R, Gold DR, Kleinman KP, Hivert M-F, Fleisch AF, Calafat AM, Webster TF, Horton ES, Oken E		
年	2019	雑誌	Environment international, 129:343-353. doi: 10.1016/j.envint.2019.05.027.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート

プロジェクト名：糖尿病予防プログラム (Diabetes Prevention Program) コホート

国名 (地域名)：米国

対象者：過体重で糖尿病予備軍である年齢 25 歳以上、体格指数 (BMI) 24 kg/m² 以上 (アジア人は 22 以上)、グルコース濃度が空腹時 95~125 mg/dL、75 グラム経口ブドウ糖負荷後 2 時間 140~199 mg/dL

人数：888 人 (男性 303 名、女性 585 名、40~59 歳が 65.9%)

調査時期：1996~1999 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：1996~1999 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 米国の糖尿病予備軍成人 888 人の血漿 PFAS 濃度

PFAS	中央値 (ng/mL) (四分位範囲)
PFOS ^a	27.2 (18.0, 40.4)
<i>n</i> -PFOS	18.8 (11.9, 29.0)
Σ <i>m</i> -PFOS	7.6 (4.9, 11.4)
PFOA ^b	4.9 (3.5, 6.7)
<i>n</i> -PFOA	4.3 (3.1, 6.0)
Sb-PFOA	0.5 (0.3, 0.9)
PFHxS	2.3 (1.4, 3.8)
EtFOSAA	1.1 (0.6, 2.1)
MeFOSAA	1.0 (0.6, 1.7)
PFNA	0.6 (0.4, 0.8)

a: 直鎖型異性体と分岐型異性体 (*n*-PFOS と Σ*m*-PFOS) の濃度を合計して算出した値

b: 直鎖型異性体と分岐型異性体 (*n*-PFOA と Sb-PFOA) の濃度を合計して算出した値

4. 試験結果

影響指標：血漿コレステロール値、トリグリセリド (TG) 値

影響指標の評価時期：1996～1999年

診断基準：(1)高コレステロール血症：①低密度リポタンパク質 (LDL) >160 mg/dL、
②糖尿病患者では LDL>130 mg/dL、③総コレステロール (TC) >240 mg/mL、④脂質低下剤の開始
(2)高トリグリセリド血症：TG>200 mg/dL

用量反応関係：

表 3. ベースライン血漿 PFAS 濃度の 2 倍当たりの高コレステロール血症リスク (ng/mL) ^a

PFAS	ベースラインの流行症例との横断的関連性 オッズ比 (95% 信頼区間)		追跡調査時の高コレステロール血症発生率の相対リスク ハザード比 (95% 信頼区間)		
	合計 症例数940人	合計 症例数730人	プラセボ群 症例数361人	ライフスタイル 介入群 症例数369人	グループ 分けによる 相互作用 (p-相互作用) ^b
PFOS	1.02 (0.85, 1.21)	1.01 (0.91, 1.12)	1.11 (0.95, 1.30)	0.97 (0.82, 1.14)	0.24
PFOA	1.29 (1.05, 1.57)*	1.06 (0.94, 1.19)	1.18 (0.98, 1.42)	1.03 (0.86, 1.23)	0.12
PFHxS	1.08 (0.94, 1.25)	1.00 (0.92, 1.09)	1.02 (0.89, 1.17)	1.02 (0.90, 1.15)	0.45
EtFOSAA	0.98 (0.87, 1.09)	1.00 (0.93, 1.07)	1.05 (0.96, 1.16)	0.98 (0.88, 1.08)	0.43
MeFOSAA	1.02 (0.89, 1.17)	1.04 (0.95, 1.12)	1.10 (0.97, 1.24)	1.01 (0.89, 1.15)	0.65
PFNA	1.11 (0.96, 1.29)	1.09 (1.00, 1.19)	1.17 (1.04, 1.33)*	1.03 (0.91, 1.18)	0.08

^a: 高コレステロール血症は
(1) LDL>160mg/dL, (2) 糖尿病患者ではLDL>130mg/dL, (3) 総コレステロール>240mg/mL,
(4) 脂質低下剤の開始, 高トリグリセリド血症はトリグリセリド>200mg/dLと定義。
年齢, 性別, 人種, 学歴, 配偶者の有無, 飲酒レベル, 喫煙の有無, 身体活動レベル, 1日の脂肪摂取カロリーの割合, 1日の食物繊維摂取量, ウエスト周囲径 (すべてベースライン時に測定された変数) を考慮したロジスティック回帰またはCox-比例ハザードモデルを用いて算出した調整リスク
^b: ベースライン血漿中PFAS濃度と治療割り付けとの間の乗法的交互作用項を有する完全調整多変量モデルによるp値
*: p<0.05

表 4. ベースライン血漿 PFAS 濃度の 2 倍当たりの高トリグリセリド血症リスク (ng/mL) ^a

PFAS	ベースラインの有症例に対する 横断的関連オッズ比 (95%信頼区間)		追跡時の高トリグリセリド血症発生率の相対リスク ハザードリスク (95%信頼区間)		
	合計 (症例数940人)	合計 (症例数679人)	プラセボ群 (症例数330人)	ライフスタイル 介入群 (症例数349人)	グループ 分けによる 相互作用 (p-相互作用) ^b
PFOS	1.23 (1.03, 1.46)*	1.09 (0.93, 1.27)	1.27 (1.03, 1.56)*	0.94 (0.73, 1.20)	0.12
PFOA	1.48 (1.21, 1.81)**	1.23 (1.04, 1.45)*	1.46 (1.15, 1.85)**	1.12 (0.85, 1.47)	0.24
PFHxS	1.03 (0.90, 1.18)	1.14 (1.00, 1.28)*	1.23 (1.03, 1.47)*	1.19 (0.98, 1.44)	0.45
EtFOSAA	1.08 (0.96, 1.20)	1.03 (0.93, 1.14)	1.08 (0.95, 1.24)	0.97 (0.83, 1.13)	0.32
MeFOSAA	1.12 (0.98, 1.28)	0.97 (0.86, 1.09)	1.04 (0.87, 1.23)	0.93 (0.78, 1.11)	0.3
PFNA	1.09 (0.94, 1.26)	1.17 (1.02, 1.33)*	1.29 (1.07, 1.56)**	1.13 (0.93, 1.37)	0.35

^a: 高トリグリセリド血症は、トリグリセリド>200mg/dLと定義。
年齢, 性別, 人種, 学歴, 配偶者の有無, 飲酒, 喫煙, 身体活動レベル, 1日の脂肪摂取カロリーの割合, 食物繊維摂取量, ウエスト周囲径を考慮したロジスティック回帰またはCox比例ハザードモデルを用いて算出した調整リスク
^b: ベースライン血漿中PFAS濃度と治療割り付けとの間の乗法的交互作用項を用いた完全調整多変量モデルによるp値
*p<0.05, **p<0.01

結 果：

- (1)糖尿病予備軍で血漿 PFAS 濃度が米国の一般集団と同程度の成人において、一部の血漿 PFAS 濃度が TC 値、TG 値、LDL 値と横断的に正の関連があることが観察された。
- (2)ベースライン時の一部の PFAS 濃度の高さは、高脂血症の累積発症率の高さと前向きに関連していた。
- (3)上記発症率の上昇は、食事と運動による集中的なライフスタイルの介入を受けた参加者では観察されなかった。
- (4)介入 1 年目以降、参加者が徐々に体重を戻したにもかかわらず、高脂血症に対する生活習慣介入による保護効果は、15 年間の追跡調査を通じて持続した。

結 論：

- (1)減量、健康的な食事、運動は、PFAS などの環境化学物質が脂質代謝に及ぼす潜在的な悪影響を修正し、減衰させる可能性があることが示唆された。

(参照 109)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUnDA)		
タイトル	Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors.		
著者	Donat-Vargas C, Bergdahl IA, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Koponen J, Kiviranta H, Åkesson A		
年	2019	雑誌	Environment international, 124:58-65. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.007.

2. 試験方法

研究デザイン：縦断的研究（コホート内症例対照研究）

プロジェクト名：－（北スウェーデン健康疾病調査（Northern Sweden Health and Disease Study）のサブコホートであるヴェステルボッテン介入プログラム（VIP）のデータを利用）

国名（地域名）：スウェーデン（Västerbotten（ヴェステルボッテン）地方）

対象者：40歳、50歳、60歳の男女

人数：187人（女性46%）

調査時期：1990～2003年（ベースライン）と2001～2013年（フォローアップ）の10年間

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿PFOA、PFOS、PFHxS濃度

ばく露指標の測定時期：1990～2003年と2001～2013年

血中PFAS等濃度：

表 1. 研究対象及びサンプリング時点別の特徴（血漿PFAS濃度のみ抜粋）

血漿中PFAS濃度 (ng/mL)	ベースライン (1990-2003年)	フォローアップ (2001-2013年)
	中央値 (四分位範囲)	中央値 (四分位範囲)
PFOA	2.9 (2.2-4.2)	2.7 (1.9-3.6)
PFOS	20 (15-26)	15 (9.7-21)
PFNA	0.53 (0.42-0.74)	0.83 (0.64-1.1)
PFHxS	1.0 (0.74-1.4)	1.2 (0.82-1.5)
PFDA	0.23 (0.08-0.31)	0.33 (0.25-0.45)
PFUnDA	0.19 (0.08-0.28)	0.22 (0.08-0.37)

4. 試験結果

影響指標：血漿総コレステロール（TC）値とトリグリセリド（TG）値及び血圧

影響指標の評価時期：1990～2003年と2001～2013年

診断基準：高血圧は、次のいずれかと定義した。

(1)自己申告、(2)降圧薬の服用、(3)収縮期血圧 ≥ 140 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 90 mmHg

用量反応関係：

表 2. 血漿 PFAS 濃度の反復測定と総コレステロール、トリグリセリド、高血圧との関連に関して一般化推定式を用いて推定し、両測定時の交絡因子を調整した。

総コレステロール (症例数1=186人) (症例数2=172人)	【総コレステロールにおける平均の差】 β係数 (95%信頼区間) (mmol/L)			
	第1三分位	第2三分位	第3三分位	1-SD増加 ^a
	PFOA	参照	0.03 (-0.24, 0.31)	-0.11 (-0.42, 0.20)
PFOS	参照	-0.31 (-0.58, -0.04)	-0.33 (-0.67, 0.00)	-0.09 (-0.22, 0.03)
PFNA	参照	-0.01 (-0.26, 0.24)	-0.01 (-0.32, 0.30)	-0.09 (-0.23, 0.05)
PFHxS	参照	-0.02 (-0.33, 0.28)	-0.51 (-0.86, -0.15)	-0.11 (-0.24, 0.02)
PFDA	参照	-0.23 (-0.51, 0.06)	-0.12 (-0.40, 0.17)	-0.12 (-0.27, 0.03)
PFUnDA	参照	0.15 (-0.12, 0.41)	-0.14 (-0.45, 0.16)	-0.07 (-0.22, 0.08)
トリグリセリド (症例数1=164人) (症例数2=172人)	【トリグリセリドにおける平均の差】 β係数 (95%信頼区間) (mmol/L)			
	第1三分位	第2三分位	第3三分位	1-SD増加 ^a
	PFOA	参照	0.03 (-0.15, 0.20)	-0.16 (-0.33, 0.02)
PFOS	参照	-0.14 (-0.32, 0.05)	-0.29 (-0.50, -0.08)	-0.10 (-0.18, -0.02)
PFNA	参照	-0.02 (-0.19, 0.16)	-0.20 (-0.39, -0.02)	-0.09 (-0.17, -0.01)
PFHxS	参照	-0.06 (-0.25, 0.12)	-0.21 (-0.39, -0.02)	-0.03 (-0.08, 0.01)
PFDA	参照	-0.09 (-0.28, 0.11)	-0.26 (-0.42, -0.09)	-0.09 (-0.16, -0.03)
PFUnDA	参照	-0.08 (-0.25, 0.08)	-0.23 (-0.40, -0.07)	-0.13 (-0.21, -0.05)
高血圧 ^b (症例数1=184人) (症例数2=186人)	【高血圧のリスク】 オッズ比 (95%信頼区間)			
	第1三分位	第2三分位	第3三分位	1-SD増加 ^a
	PFOA	参照	0.79 (0.47, 1.33)	0.87 (0.50, 1.52)
PFOS	参照	0.82 (0.48, 1.40)	0.7 3(0.41, 1.30)	0.71 (0.56, 0.89)
PFNA	参照	0.96 (0.59, 1.56)	0.9 (0.52, 1.57)	0.99 (0.81, 1.21)
PFHxS	参照	1.16 (0.58, 2.33)	0.54 (0.25, 1.18)	1.05 (0.84, 1.32)
PFDA	参照	1.55 (0.91, 2.65)	0.85 (0.48, 1.51)	1.03 (0.82, 1.28)
PFUnDA	参照	0.85 (0.50, 1.43)	1.08 (0.62, 1.85)	0.86 (0.68, 1.08)

a: 「1-SD増加 (ng/mL)」は次のとおりである：PFOAは1.38、PFOSは8.62、PFNAは0.49、PFHxSは0.70、PFDAは0.20、PFUnDAは0.19

b: 高血圧は、i) 自己申告による診断、ii) 降圧剤の使用、iii) 収縮期血圧が140mmHg以上または拡張期血圧が90mmHg以上のいずれかと定義した。

表 3. 長期間の血漿 PFAS 濃度^aと追跡調査時の総コレステロール値及びトリグリセリド値との前向き関連

総コレステロール (症例数172人)		【総コレステロールにおける平均の差】			
		β係数 (95%信頼区間) (mmol/L)			
	第1四分位	第2三分位	第3三分位	1-SD増加 ^b	
PFOA	基準	0 (-0.40, 0.40)	0.16 (-0.30, 0.62)	-0.04 (-0.22, 0.14)	
PFOS	基準	0.01 (-0.40, 0.43)	0.2 (-0.25, 0.65)	0.05 (-0.15, 0.21)	
PFNA	基準	0.11 (-0.31, 0.54)	0.22 (-0.22, 0.65)	-0.02 (-0.22, 0.17)	
PFHxS	基準	-0.11 (-0.55, 0.32)	-0.28 (-0.75, 0.20)	0.02 (-0.15, 0.19)	
PFDA	基準	-0.10 (-0.53, 0.32)	0.05 (-0.39, 0.49)	0.05 (-0.14, 0.24)	
PFUnDA	基準	0.23 (-0.20, 0.66)	0.02 (-0.43, 0.46)	0.01 (-0.18, 0.21)	
トリグリセリド (症例数172人)		【トリグリセリドにおける平均の差】			
		β係数 (95%信頼区間) (mmol/L)			
	第1三分位	第2三分位	第3三分位	1-SD増加 ^b	
PFOA	基準	0.23 (-0.02, 0.48)	-0.19 (-0.49, 0.10)	-0.10 (-0.22, 0.02)	
PFOS	基準	-0.05 (-0.31, 0.22)	-0.27 (-0.56, 0.02)	-0.14 (-0.27, -0.02)	
PFNA	基準	-0.11 (-0.38, 0.16)	-0.25 (-0.53, 0.02)	-0.13 (-0.26, -0.01)	
PFHxS	基準	-0.16 (-0.44, 0.12)	-0.26 (-0.56, 0.04)	-0.05 (-0.16, 0.06)	
PFDA	基準	-0.04 (-0.32, 0.23)	-0.29 (-0.57, -0.01)	-0.12 (-0.24, -0.00)	
PFUnDA	基準	-0.42 (-0.69, -0.16)	-0.38 (-0.66, -0.10)	-0.15 (-0.27, -0.03)	

a: 長期PFASは、ベースラインと追跡調査の濃度の平均であり、アウトカムは追跡調査時に測定される。

b: 「1-SD増加(ng/mL)」は次のとおりである: PFOAは1.38, PFOSは8.62, PFNAは0.49, PFHxSは0.70, PFDAは0.20, PFUnDAは0.19

結 果 :

- (1)血漿 PFAS 濃度の第 3 三分位群と第 1 三分位群を比較した場合、TG 値の平均減少が、PFOA で -0.16 mM (95% CI : $-0.33 \sim 0.02$)、PFOS で -0.29 mM (95% CI : $-0.50 \sim -0.08$) であった。
- (2)平均的な PFAS 濃度と追跡調査の TG 値に基づく関連も、弱いが生じ上記同様の負の関連を示した。
- (3)TC 値と高血圧に関する推定値は一貫性がなく、有意ではなかった。

結 論 :

- (1)PFAS 濃度と TG 値との間に負の関連が認められたが、TC や高血圧との間には明確な関連性は認められなかった。

(参照 110)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population.		
著者	Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Sørensen M		
年	2013	雑誌	PLoS One, 8(2):e56969. doi: 10.1371/journal.pone.0056969.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：デンマーク食事・癌・健康コホート（Danish Diet, Cancer and Health (DCH) cohort）

国名（地域名）：デンマーク（コペンハーゲン市近郊）

対象者：1,240人（がん有病者、コレステロール低下薬の服用者等を除外）

人数：753人（男性663人、女性90人、50～65歳）

調査時期：1993～1997年

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿PFOA、PFOS濃度

ばく露指標の測定時期：1993～1997年

血中PFAS等濃度：

表. 血漿PFAS濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS	血漿中の平均濃度 (ng/mL)
PFOA	7.1
PFOS	36.1

4. 試験結果

影響指標：血清総コレステロール（TC）値

影響指標の評価時期：1993～1997年

診断基準：-

用量反応関係：

表 1. 血漿 PFOA 及び PFOS の四分位範囲あたりの総コレステロール値 (mg/dl) の差

人数	PFOA						PFOS					
	性別で調整済み			性別、教育、年齢、生活様式 で調整済み ^a			性別で調整済み			性別、教育、年齢、生活様式 で調整済み ^a		
	効果 (95%信頼区間(CI))	p-値	p-値 ^b	効果 (95% CI)	p-値	p-値 ^b	効果 (95% CI)	p-値	p-値 ^b	効果 (95% CI)	p-値	p-値 ^b
全集団	753	4.1 (0.8~7.4)	0.01	4.4 (1.1~7.8)	0.01		3.7 (0.1~7.3)	0.04		4.6 (0.8~8.5)	0.02	
性別			0.04		0.04			0.17			0.17	
女性	90	15.5 (4.0~27.2)		15.8 (4.2~27.4)			11.7 (-0.2~23.6)			12.5 (0.5~24.5)		
男性	663	3.1 (-0.3~6.5)		3.4 (0.1~6.9)			2.9 (-0.9~6.7)			3.7 (-0.3~7.8)		
糖尿病			0.57		0.52			0.04			0.03	
はい	22	12.0 (-15.5~39.5)		13.4 (-14.1~40.8)			29.2 (4.0~54.4)			32.0 (6.8~57.2)		
いいえ	729	4.0 (0.6~7.3)		4.3 (0.9~7.7)			3.0 (-0.7~6.7)			4.0 (0.2~7.9)		
BMI			0.51		0.4			0.64			0.62	
< 25	261	5.6 (0.1~11.1)		6.3 (0.7~11.9)			4.9 (-0.5~10.2)			5.8 (0.2~11.3)		
≥ 25	492	3.4 (-0.7~7.4)		3.4 (-0.8~7.5)			3.2 (-1.7~8.0)			3.9 (-1.1~9.0)		

a: ライフスタイルの共変量: BMI, 喫煙状態, アルコール摂取, 卵, 動物脂肪, 身体活動
b: 影響改善 (effect modification) のp-値

結 果:

- (1)血漿 PFOA 濃度の四分位あたり TC 値が 4.4 (95% CI: 1.1~7.8) (mg/dL) 高くなるなど、PFOA 及び PFOS 濃度と TC 値との間に統計的に有意な正の関連が観察された。
- (2)性別と糖尿病の有病率は、それぞれ PFOA 及び PFOS 濃度とコレステロール値の関連を修正するようであった。

結 論:

- (1)デンマークの中年層における血漿 PFOA 及び PFOS 濃度と TC 値との間に正の関連があることが示唆された。
- (2)観察された結果のパターンが因果関係を反映しているかどうかは不明である。

(参照 111)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach		
著者	Batzella E, Girardi P, Russo F, Pitter G, Re FD, Fletcher T, Canova C		
年	2022	雑誌	Environmental research, 212(part A):113225. doi: 10.1016/j.envres.2022.113225.

2. 試験方法

研究デザイン：コホート研究

プロジェクト名：-

国名（地域名）：イタリア（ヴェネト州トリッシノ）

対象者：RIMAR-MITENI (RM) 工場で 1968～2018 年まで PFAS 製造に従事した男性
作業者

人数：232 人 [平均年齢（標準偏差）：57.32（10.57）歳]

調査時期：2018～2020 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA、PFOS、PFHxS 濃度

ばく露指標の測定時期：2018～2020 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 研究対象集団（症例数 232 人）における血清 PFAS 濃度 (ng/mL)、血清脂質濃度 (mg/dL) 及び血圧 (mmHg) の分布（血清 PFAS 濃度の分布のみ抜粋）

PFAS	平均値 (標準偏差)	幾何平均	最小-最大	中央値 (第1-第3四分位)
PFOA	624.74 (1584)	87.4	0.35-13033.3	80.75 (14.88-469.55)
PFOS	15.62 (31.28)	8.91	0.35-343	8.55 (4.95-15.93)
PFHxS	29.99 (75.63)	7.99	0.35-597.5	6.8 (2.4-21)
PFNA	1.03 (0.79)	0.84	0.35-5	0.8 (0.5-1.3)

4. 試験結果

影響指標：血清高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C)、総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG) の値及び血圧

影響指標の評価時期：2018～2020 年

診断基準：-

用量反応関係:

表 3. PFAS (ln ng/mL) と、いくつかの共変量 (自然対数変換された PFAS の β 係数、PFAS 四分位数及び 95%信頼区間 (95% CI)) によって調整された期間に関するランダム切片モデルからの心臓代謝パラメータとの関連

PFAS	四分位	総コレステロール (TC)		高密度リポ蛋白 - コレステロール (HDL-C)		低密度リポ蛋白 - コレステロール (LDL-C)		収縮期血圧 (SBP)		拡張期血圧 (DBP)	
		β^a	95% 信頼区間 [95% CI]	β^a	[95% CI]	β^a	[95% CI]	β^a	[95% CI]	β^a	[95% CI]
PFOA	第1四分位 Q1 [0.354-14.9]	212.63		53.11		131.77		119.14		75.35	
	第2四分位 Q2 [14.980-8]	5.16	[-9.92; 20.25]	-2.23	[-7.08; 2.61]	5.62	[-8.6; 19.85]	2.71	[-1.99; 7.41]	1.62	[-1.93; 5.16]
	第3四分位 Q3 [80-8470]	3.87	[-10.73; 18.47]	-1.46	[-6.16; 3.24]	8.39	[-5.31; 22.1]	3.85	[-0.65; 8.35]	3.45	[0.02; 6.89]
	第4四分位 Q4 [470-13,000]	12.38	[-2.76; 27.52]	-3.85	[-8.72; 1.03]	8.40	[-5.81; 22.61]	7.26	[2.66; 11.86]	1.45	[-2.09; 4.99]
	ln ng/mL 単位あたり	1.83	[-0.54; 4.19]	-0.39	[-1.15; 0.38]	0.97	[-1.26; 3.21]	1.04	[0.32; 1.77]	0.14	[-0.42; 0.69]
	四分位範囲 (IQR) あたり	6.31	[-1.88; 14.50]	-1.33	[-3.97; 1.31]	3.36	[-4.35; 11.07]	3.6	[0.86; 5.86]	0.48	[-1.41; 2.37]
PFOS	Q1 [0.354-4.95]	207.27		51.40		127.32		120.44		76.73	
	Q2 [4.95-8.55]	7.11	[-7.58; 21.79]	-4.48	[-9.2; 0.24]	12.50	[-1.3; 26.29]	1.83	[-2.81; 6.48]	0.87	[-2.63; 4.36]
	Q3 [8.55-15.9]	12.12	[-1.85; 26.1]	0.75	[-3.74; 5.24]	11.39	[-1.76; 24.54]	2.13	[-2.29; 6.54]	1.05	[-2.27; 4.37]
	Q4 [15-9343]	17.04	[2.8; 31.27]	-0.33	[-4.9; 4.24]	16.79	[3.37; 30.21]	4.51	[0.09; 8.93]	0.63	[-2.69; 3.96]
	ln ng/mL 単位あたり	7.26	[2.04; 12.48]	0.83	[-0.87; 2.53]	5.90	[0.97; 10.83]	2.58	[0.97; 4.18]	-0.16	[-1.39; 1.06]
	四分位範囲 (IQR) あたり	8.49	[2.39; 14.58]	0.97	[-1.02; 2.96]	6.89	[1.12; 12.66]	3.01	[1.13; 4.89]	-0.19	[-1.63; 1.25]
PFHxS	Q1 [0.354-2.4]	210.75		50.99		130.58		119.97		75.69	
	Q2 [2.4-6.8]	8.11	[-7.32; 23.55]	0.71	[-4.28; 5.71]	8.49	[-6.08; 23.06]	0.48	[-4.36; 5.32]	-0.57	[-4.14; 2.99]
	Q3 [6.8-21]	5.52	[-9.83; 20.88]	-0.26	[-5.23; 4.71]	6.52	[-7.95; 20.99]	5.08	[0.28; 9.89]	4.28	[0.73; 7.83]
	Q4 [21-598]	14.22	[-1.11; 29.55]	-0.21	[-5.17; 4.76]	11.80	[-2.66; 26.26]	3.93	[-0.85; 8.71]	0.46	[-3.08; 4]
	ln ng/mL 単位あたり	2.98	[-0.22; 6.19]	-0.17	[-1.21; 0.87]	2.18	[-0.83; 5.2]	0.96	[-0.04; 1.96]	0.21	[-0.55; 0.96]
	四分位範囲 (IQR) あたり	6.47	[-0.46; 13.40]	-0.37	[-2.62; 1.88]	4.74	[-1.81; 11.29]	2.08	[-0.09; 4.25]	0.45	[-1.21; 2.11]
PFNA	Q1 [0.354-0.5]	209.31		50.03		131.63		120.85		76.84	
	Q2 [0.5-0.8]	9.39	[-4.56; 23.33]	1.45	[-3.08; 5.97]	8.49	[-4.7; 21.67]	0.64	[-3.82; 5.1]	0.72	[-2.63; 4.07]
	Q3 [0.8-1.3]	5.46	[-7.7; 18.62]	-0.62	[-4.89; 3.65]	2.28	[-10.25; 14.8]	3.96	[-0.23; 8.15]	1.17	[-1.98; 4.32]
	Q4 [1.3-5]	20.64	[7.23; 34.04]	3.99	[-0.36; 8.34]	15.88	[3.19; 28.56]	2.86	[-1.38; 7.1]	0.34	[-2.85; 3.53]
	ln ng/mL 単位あたり	10.68	[2.77; 18.6]	2.28	[-0.29; 4.84]	7.32	[-0.19; 14.83]	2.2	[-0.31; 4.71]	0.33	[-1.55; 2.22]
	四分位範囲 (IQR) あたり	10.21	[2.64; 17.78]	2.17	[-0.28; 4.62]	7.00	[-0.17; 14.17]	2.09	[-0.31; 4.49]	0.32	[-1.48; 2.12]

各PFASの最初の β 係数は、PFAS分布の第1パーセンタイル (四分位) の各結果の予測値を示す。

a: 年齢、喫煙、アルコール、教育レベル、脂質異常症によって調整した。

b: 年齢、喫煙、アルコール、教育レベル、高血圧によって調整した。

表 4. 加重量子和 (WQS) 回帰指数と血清脂質 (mg/dL) 及び血圧 (mmHg) との関連

アウトカム	総コレステロール (TC)	高密度リポ蛋白-コレステロール (HDL-C)	低密度リポ蛋白-コレステロール (LDL-C)	収縮期血圧 (SBP)	拡張期血圧 (DBP)
β^a (95%信頼区間(CI))	8.41 [0.78~16.03]	-0.37 [-2.59~1.86]	8.02 [1~15.04]	3.21 [0.82~5.6]	0.64 [-1.16~2.44]
PFAS	重み				
PFOA	0.07	0.03	0.04	0.31	0.43
PFOS	0.08	0.24	0.07	0.56	0.25
PFHxS	0.38	0.1	0.25	0.06	0.2
PFNA	0.48	0.64	0.65	0.08	0.12

a: β は、WQS 指数の四分位増加に伴うコレステロール値と血圧の増加を表す。均一重量を超える場合は大文字で記載。

結 果：

- (1)加重分位和 (WQS) 指数の各四分位の増加は、TC では $\beta=8.41$ (95% IC : 0.78~16.0)、LDL-C では $\beta=8.02$ (95% IC : 1~15.0) 及び収縮期血圧 (SBP) では $\beta=3.21$ (95% IC : 0.82~5.60) と正の関連を示した。
- (2)血清 PFAS 濃度と HDL-C 値及び拡張期血圧 (DBP) の関連はみられなかった。
- (3)WQS 分析では、PFOA が最も高濃度を示したものの、コレステロール値には PFNA と PFHxS が大きく寄与した。

結 論：

- (1)血清 PFAS 濃度と心血管リスクマーカーとの間に明確な関連性が示され、PFAS ばく露量が多い集団、特に職業ばく露における心血管リスク因子の臨床監視の重要性を支持する結果となった。

(参照 112)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFDoA、PFTA、PFBS、PFHpA)		
タイトル	Association of Perfluorooctanoic Acid with HDL Cholesterol and Circulating miR-26b and miR-199-3p in Workers of a Fluorochemical Plant and Nearby Residents		
著者	Wang J, Zhang Y, Zhang W, Jin Y, Dai J		
年	2012	雑誌	Environmental science & technology, 46(17):9274-9281. doi: 10.1021/es300906q.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：中国（江蘇省常熟市郊外）

対象者：常熟市の有機フッ素化合物製造工場で働く労働者と近隣住民
人数：132人

調査時期：2010～2011年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2010～2011年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. PFCs の記述統計（一部抜粋）

集団	PFAS濃度 (ng/mL)	症例数	算術平均	標準偏差	中央値	幾何平均
近隣地区 居住者	PFOA	132	378.3	347.11	284.34	249.93
	PFHxS	132	1.12	0.92	0.89	0.74
	PFOS	132	39.42	26.69	34.16	30.92
職業労働者	PFOA	55	2157.74	1942.29	1635.96	1272.31
	PFHxS	55	1.19	1.03	0.98	0.84
	PFOS	55	42.63	31.52	33.46	33.33

4. 試験結果

影響指標：血清脂質及び酵素パラメータ [トリグリセリド (TG)、総コレステロール (CHO)、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C)、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、ALT、AST] の値

影響指標の評価時期：2010～2011年

診断基準：－

用量反応関係：

表 2. 脂質と肝酵素の PFOA に対する線形多変量回帰の結果

アウトカム	集団	ln PFOA濃度						
		係数	標準誤差	標準化係数	t	P	95%信頼区間	
ln CHO	居住者	-0.00	0.02	-0.02	-0.18	0.85	-0.04	0.03
	労働者	0.02	0.02	0.13	0.93	0.36	-0.03	0.07
ln HDL-C	居住者	0.02	0.02	0.07	0.86	0.39	-0.02	0.05
	労働者	-0.07	0.03	-0.33	-2.59	0.01 ^a	-0.12	-0.01
ln LDL-C	居住者	-0.00	0.03	-0.00	-0.04	0.97	-0.05	0.05
	労働者	0.03	0.03	0.11	0.79	0.43	-0.04	0.09
ln (HDL-C/LDL-C)	居住者	0.02	0.03	0.05	0.57	0.57	-0.04	0.08
	労働者	-0.09	0.04	-0.29	-2.52	0.01 ^a	-0.16	-0.02
ln TG	居住者	0.02	0.05	0.03	0.34	0.73	-0.08	0.11
	労働者	-0.05	0.06	-0.12	-0.91	0.37	-0.17	0.06
ln ALT	居住者	-0.10	0.05	-0.17	-1.96	0.05	-0.19	0.00
	労働者	0.04	0.05	0.08	0.88	0.38	-0.06	0.15
ln AST	居住者	-0.04	0.03	-0.10	-1.22	0.22	-0.10	0.02
	労働者	-0.12	0.05	-0.30	-2.33	0.02 ^a	-0.22	-0.02

*BMIと年齢で調整した。
(a): 統計的な有意 p < 0.05

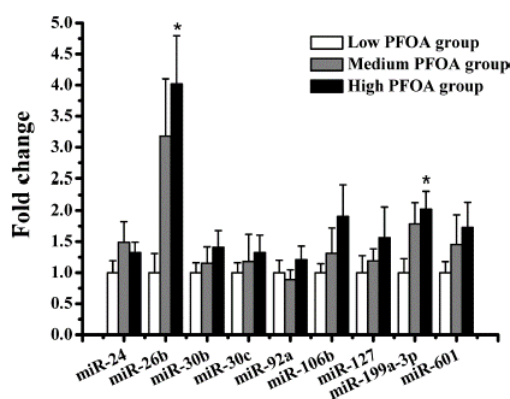


図 1. 31 人の職業労働者のサンプルにおける 9 つの循環 miRNA の変化

サンプルは PFOA 濃度によって 3 群に分けられた。血清 miRNA 濃度の差は一元配置分散分析により解析した。p < 0.05 (図中の*印) を有意とした。

結 果：

- (1)潜在的な交絡因子を調整した後に線形回帰を用いて、PFOA は労働者における高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C) と負の関連が認められた。
- (2)血中 miR-26b 及び miR-199a-3p の濃度は、血清 PFOA 濃度に伴って上昇した。

結 論：

- (1)PFOA と血清脂質バイオマーカー及び脂質蓄積性マーカーと考えられる循環 miRNA との間の関連性が示唆された。

(参照 113)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA		
タイトル	Stochastic pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for assessing the systemic health risk of perfluorooctanoate (pfoa).		
著者	Convertino M, Church TR, Olsen GW, Liu Y, Doyle E, Elcombe CR, Barnett AL, Samuel LM, Macpherson IR, Evans TRJ		
年	2018	雑誌	Toxicological Sciences, 163(1):293-306. doi: 10.1093/toxsci/kfy035.

2. 試験方法

研究デザイン：臨床第 1 相試験の関連研究

プロジェクト名：-

国名（地域名）：英国（スコットランド）

対象者：(1)進行性固形がん患者で標準的な抗がん剤療法に抵抗性を示す患者
 (2)治療法がないがん患者で、年齢 18 歳以上かつ医師の診断が余命 3 ヶ月以上で
 あり、血液学機能が正常である患者

人数：49 人（投与量は 50～1,200 mg/週×6 週間）

調査時期：2008～2011 年（臨床第 1 相試験期間）

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：2008～2011 年

血中 PFAS 等濃度：

表. 血漿 PFOA 濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

	濃度範囲	
	(μ M)	(ng/mL)
PFOA	420～565	175,000～230,000

4. 試験結果

影響指標：総コレステロール (TC)、高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール、
 低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、
 遊離サイロキシシン (fT4) の値

影響指標の評価時期：2008～2011 年

診断基準：-

用量反応関係：-

結 果：

- (1)PFOA の抗がん作用としての臨床第 1 相試験において、一般化推定方程式を用いた標準的な統計解析と、様々な PFOA 濃度における確率分布関数を用いた確率論的解析及び平均変化を直接推定する 2 コンパートメント薬物動態／薬力学 (PK/PD) モデルを用いて、PFOA 濃度の増加に伴う総コレステロール値の平均変化率 (約 -1.2×10^{-3} mM/ μ M) と PFOA 濃度の増加に伴う fT4 値の平均変化率 (約 2.8×10^{-3} pM/ μ M) と算出された。
- (2)一般集団で観察される PFOA 濃度より 4 桁以上高い PFOA 濃度では、血漿 PFOA 濃度が高くなるにつれて、HDL 値を除く TC 値は減少し、fT4 値は増加したが、これ以外大きな影響を示す証拠はなかった。

結 論：

- (1)本研究で用いた PK/PD モデル結果は動物モデル結果と一致していることが確認された。

(参照 118)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝、生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study.		
著者	Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, Kobayashi S, Sasaki S, Okada E, Miyashita C, Itoh S, Araki A, Ikeno T, Iwasaki Y, Nakazawa H		
年	2015	雑誌	Environmental health perspectives, (10):1038-1045. doi: 10.1289/ehp.1408834.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性

人数：306 組の母子（母親の年齢：28 歳未満は 87 名、23～33 歳は 151 名、34 歳以上は 68 名）

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母親の血清 PFOA、PFOS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠中期以降

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 2002 年から 2005 年に札幌で開催された北海道スタディに参加した被験者（306 人）の特徴と母体血 PFOS 及び PFOA 濃度（PFOS 及び PFOA 濃度のみ抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	PFOS	PFOA
平均値 (標準偏差)	6.02 (2.67)	1.52 (0.89)
中央値 (四分位範囲)	5.60 (4.0-7.5)	1.40 (0.9-2.0)

4. 試験結果

影響指標：(1)母親の血清トリグリセリド (TG)、脂肪酸（パルミチン酸、パルミトール酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)) 濃度
(2)新生児の出生体重

影響指標の評価時期：(1)妊娠中期以降、(2)出産直後

診断基準：-

用量反応関係:

表 3. PFOS 及び PFOA 濃度 (ng/mL) と母体血清トリグリセリド (TG) 及び脂肪酸 (FA) 濃度との回帰係数 (症例数 306 人)

独立変数	PFOS β (95%信頼区間(CI))	p-値	PFOA β (95% CI)	p-値
TG				
未調整	-0.197 (-0.313, -0.087)	< 0.001	0.008 (-0.078, 0.090)	0.888
モデル1	-0.147 (-0.272, -0.027)	0.016	0.059 (-0.045, 0.134)	0.333
モデル2	-0.130 (-0.253, -0.011)	0.032	0.066 (-0.039, 0.138)	0.273
パルミチン酸				
未調整	-0.215 (-0.264, 0.085)	< 0.001	0.084 (-0.016, 0.117)	0.138
モデル1	-0.204 (-0.264, -0.067)	0.001	0.126 (0.002, 0.147)	0.043
モデル2	-0.175 (-0.240, -0.044)	0.004	0.136 (0.009, 0.152)	0.027
パルミトレイン酸				
未調整	-0.227 (-0.397, -0.138)	< 0.001	-0.008 (-0.104, 0.090)	0.886
モデル1	-0.195 (-0.371, -0.088)	0.001	0.048 (-0.063, 0.146)	0.436
モデル2	-0.168 (-0.339, -0.058)	0.005	0.059 (-0.052, 0.155)	0.333
ステアリン酸				
未調整	0.047 (-0.046, 0.112)	0.410	0.068 (-0.022, 0.093)	0.229
モデル1	0.017 (-0.074, -0.098)	0.779	0.055 (-0.034, 0.091)	0.374
モデル2	0.056 (-0.047, 0.126)	0.372	0.058 (-0.033, 0.094)	0.352
オレイン酸				
未調整	-0.214 (-0.291, -0.093)	< 0.001	0.051 (-0.040, 0.107)	0.369
モデル1	-0.179 (-0.270, -0.052)	0.003	0.101 (-0.013, 0.147)	0.102
モデル2	-0.149 (-0.242, -0.026)	0.014	0.112 (-0.055, 0.153)	0.067
リノレン酸				
未調整	-0.264 (-0.701, -0.292)	< 0.001	0.036 (-0.104, 0.205)	0.524
モデル1	-0.295 (-0.777, -0.326)	< 0.001	0.051 (-0.100, 0.240)	0.420
モデル2	-0.278 (-0.745, -0.294)	< 0.001	0.055 (-0.095, 0.245)	0.385
α-リノレン酸				
未調整	-0.222 (-0.705, -0.237)	< 0.001	0.010 (-0.158, 0.192)	0.849
モデル1	-0.248 (-0.782, -0.263)	< 0.001	0.021 (-0.160, 0.226)	0.735
モデル2	-0.227 (-0.739, -0.220)	< 0.001	0.026 (-0.152, 0.234)	0.675
アラキドン酸				
未調整	-0.146 (-0.467, -0.062)	0.010	-0.017 (-0.173, 0.126)	0.756
モデル1	-0.201 (-0.584, -0.142)	0.001	-0.030 (-0.204, 0.123)	0.628
モデル2	-0.184 (-0.555, -0.111)	0.003	-0.031 (-0.206, 0.123)	0.619
EPA				
未調整	0.111 (-0.0004, 0.426)	0.054	0.017 (-0.133, 0.180)	0.764
モデル1 ^a	0.085 (-0.072, 0.398)	0.175	0.007 (-0.160, 0.179)	0.908
モデル2 ^a	0.101 (-0.041, 0.426)	0.107	0.011 (-0.154, 0.186)	0.854
DHA				
未調整	-0.062 (-0.339, 0.098)	0.278	-0.040 (-0.218, 0.102)	0.477
モデル1 ^a	-0.120 (-0.472, 0.005)	0.052	-0.055 (-0.253, 0.096)	0.377
モデル2 ^a	-0.103 (-0.440, 0.040)	0.102	-0.055 (-0.255, 0.097)	0.377
必須脂肪酸				
未調整	-0.264 (-0.700, 0.291)	< 0.001	0.036 (-0.104, 0.205)	0.521
モデル1	-0.295 (-0.776, 0.326)	< 0.001	0.051 (-0.100, 0.240)	0.419
モデル2	-0.278 (-0.745, 0.294)	< 0.001	0.055 (-0.095, 0.246)	0.384
オメガ 6				
未調整	-0.256 (-0.676, -0.272)	< 0.001	0.032 (-0.108, 0.196)	0.571
モデル1	-0.289 (-0.753, -0.309)	< 0.001	0.045 (-0.106, 0.228)	0.474
モデル2	-0.272 (-0.722, -0.277)	< 0.001	0.049 (-0.102, 0.234)	0.440
オメガ 3				
未調整	-0.041 (-0.225, 0.104)	0.473	-0.034 (-0.158, 0.083)	0.543
モデル1 ^a	-0.090 (-0.314, 0.047)	0.149	-0.047 (-0.182, 0.081)	0.452
モデル2 ^a	-0.069 (-0.283, 0.079)	0.268	-0.044 (-0.180, 0.085)	0.479

モデル1は、母親の年齢、妊娠中の喫煙とアルコール摂取量、世帯年収、出産数、採血期間(カテゴリ別)について調整した。
 モデル2は、母親の年齢、妊娠中の喫煙とアルコール摂取量、世帯年収、出産数、採血期間(妊娠週ごと)によって調整した。
 (a) EPA、DHA及びオメガ3脂肪酸の場合、調整モデル1及び2には魚の摂取も含む。

結 果:

- (1)完全調整モデルでは、PFOS 濃度は、パルミチン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、α-リノレン酸、アラキドン酸 (p<0.005) 及び TG (p=0.016) 濃度と負の関連を示したが、PFOA 濃度は示さなかった。
- (2)女兒の体重は、PFOS 濃度が第 1 四分位群と比較して第 4 四分位群の母親では 186.6 g 少なかった (95% CI : -363.4~-9.8)。
- (3)母親の血清 PFOS 濃度と男児の出生時体重との間に有意な関連は認められなかった。

結 論：

(1)妊婦における PFOS ばく露と多価不飽和脂肪酸濃度との間に負の関連があること、母親の血清 PFOS 濃度と女兒の出生時体重との間には負の関連があることが示唆された。

(参照 119)

1. 文献情報

エンドポイント	脂質代謝		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Associations among perfluorooctanesulfonic/perfluorooctanoic acid levels, nuclear receptor gene polymorphisms, and lipid levels in pregnant women in the Hokkaido study.		
著者	Kobayashi S, Sata F, Goudarzil H, Araki A, Miyashita C, Sasaki S, Okada E, Iwasaki Y, Nakajima T, Kishi R		
年	2021a	雑誌	Scientific reports, 11(1):9994. doi: 10.1038/s41598-021-89285-2.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：札幌の病院で出産予定の妊娠 23～35 週の日本人母子組

人数：504 組の母子

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：2002～2005 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 母親の特徴（症例数 504 人）（母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度のみ抜粋）

PFAS (ng/mL)	中央値 (四分位範囲：IQR)
PFOS	5.4 (4.0, 7.4)
PFOA	1.4 (0.9, 2.0)

4. 試験結果

影響指標：

- (1)母体血清トリグリセリド (TG) 値及び 7 種類の脂肪酸（パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸）の値
- (2)核内受容体をコードする遺伝子の SNP（遺伝子多型）（PPARA（ α 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体：rs1800234、rs135561）、PPARG（ γ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体：rs3856806）、PPARGC1A（ γ コアクチベーター1- α 型ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体：rs2970847、rs8192678）、PPARD（ δ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体：rs1053049、rs2267668）、CAR（構成的アンドロスタン受容体：rs2307424、rs2501873）、

LXRA (α 型肝臓 X 受容体:rs2279238)、LXRB (β 型肝臓 X 受容体:rs1405655、rs2303044、rs4802703))

影響指標の評価時期：2002～2005 年

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 妊娠中の母親のトリグリセリド又は脂肪酸濃度 (log₁₀ スケール) に関する母親の PFOS 濃度 (log₁₀ スケール) と受容体のコード化遺伝子の遺伝子型との関連

遺伝子	ばく露/遺伝子型	未調整		調整済		
		β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値	
PPARGC1A (G>A: rs8192678)	トリグリセリド	PFOS	-0.400 (-0.606, -0.194)	< 0.001***	-0.389 (-0.599, -0.179)	< 0.001***
		PPARGC1A GA/AA	-0.150 (-0.338, 0.038)	0.115	-0.200 (-0.387, -0.013)	0.037*
		PFOS × PPARGC1A GA/AA	0.234 (-0.015, 0.482)	Pint = 0.065	0.300 (0.052, 0.548)	Pint = 0.018*
	パルミチン酸	PFOS	-0.367 (-0.527, -0.207)	< 0.001***	-0.372 (-0.537, -0.206)	< 0.001***
		PPARGC1A GA/AA	-0.175 (-0.321, -0.029)	0.019*	-0.204 (-0.352, -0.056)	0.007**
		PFOS × PPARGC1A GA/AA	0.243 (0.051, 0.436)	Pint = 0.014*	0.289 (0.093, 0.485)	Pint = 0.004**
	パルミトレイン酸	PFOS	-0.496 (-0.728, -0.264)	< 0.001***	-0.452 (-0.691, -0.213)	< 0.001***
		PPARGC1A GA/AA	-0.192 (-0.403, 0.019)	0.074	-0.219 (-0.432, -0.006)	0.044*
		PFOS × PPARGC1A GA/AA	0.304 (0.025, 0.583)	Pint = 0.033*	0.345 (0.063, 0.628)	Pint = 0.017*
	オレイン酸	PFOS	-0.445 (-0.620, -0.269)	< 0.001***	-0.436 (-0.615, -0.256)	< 0.001***
		PPARGC1A GA/AA	-0.233 (-0.392, -0.073)	0.004**	-0.266 (-0.426, -0.106)	0.001**
		PFOS × PPARGC1A GA/AA	0.322 (0.111, 0.533)	Pint = 0.003**	0.377 (0.164, 0.589)	Pint = 0.001**
PPARD (T>C: rs1053049)	パルミチン酸	PFOS	-0.266 (-0.373, -0.159)	< 0.001***	-0.248 (-0.362, -0.134)	< 0.001***
		PPARD TC/CC	-0.164 (-0.309, -0.018)	0.027*	-0.186 (-0.335, -0.038)	0.014*
		PFOS × PPARD TC/CC	0.217 (0.023, 0.411)	Pint = 0.028*	0.250 (0.052, 0.448)	Pint = 0.014*
	オレイン酸	PFOS	-0.299 (-0.417, -0.181)	< 0.001***	-0.265 (-0.389, -0.140)	< 0.001***
		PPARD TC/CC	-0.179 (-0.339, -0.019)	0.029*	-0.208 (-0.370, -0.046)	0.012*
		PFOS × PPARD TC/CC	0.251 (0.038, 0.463)	Pint = 0.021*	0.294 (0.078, 0.510)	Pint = 0.008**
PPARD (A>G: rs2267668)	パルミチン酸	PFOS	-0.262 (-0.369, -0.155)	< 0.001***	-0.244 (-0.357, -0.130)	< 0.001***
		PPARD AG/GG	-0.154 (-0.300, -0.007)	0.040*	-0.176 (-0.326, -0.026)	0.021*
		PFOS × PPARD AG/GG	0.207 (0.012, 0.402)	Pint = 0.037*	0.243 (0.043, 0.443)	Pint = 0.017*
	オレイン酸	PFOS	-0.295 (-0.412, -0.177)	< 0.001***	-0.259 (-0.382, -0.136)	< 0.001***
		PPARD AG/GG	-0.162 (-0.323, -0.001)	0.049*	-0.190 (-0.353, -0.027)	0.022*
		PFOS × PPARD AG/GG	0.240 (0.026, 0.454)	Pint = 0.028*	0.286 (0.068, 0.503)	Pint = 0.010*

*「調整済」は、母親の年齢、妊娠後期中の母親の喫煙、妊娠中の母親のアルコール摂取量、世帯年収、経産率、サンプリング期間について調整した。

*β(95% CI)は、PFOS濃度 (ng/mL) の10倍増加ごとのトリグリセリド (mg/100 mL)、パルミチン酸 (μg/mL)、パルミトレイン酸 (μg/mL)およびオレイン酸 (μg/mL) の log₁₀ 換算レベルの変化を表す。

*Pintは、相互作用のP-値を表す。

*P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001

結 果：

- (1) 遺伝子環境相互作用を考慮すると、血清中の常用対数スケールでの PFOS ばく露濃度 (\log_{10} スケール) は、常用対数スケールでのパルミチン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸値を減少させ、観察された β は、 $-0.452 \sim -0.244$ の範囲だった。ここで、 β は、血清 PFOS 濃度が 10 倍増加する毎に変わる常用対数換算した脂肪酸値の変化を表す。
- (2) PPARGC1A (rs8192678) 及び PPARD (rs1053049、rs2267668) 遺伝子型は、トリグリセリド、パルミチン酸、パルミトレイン酸及びオレイン酸値を減少させ、観察された β は、 $-0.266 \sim -0.176$ の範囲だった。
- (3) PFOS ばく露と SNP との相互作用は、パルミチン酸で有意であった ($P_{\text{interaction}}=0.004 \sim 0.017$)。ここで、 $P_{\text{interaction}}$ は相互作用の p-値を示す。

結 論：

- (1) 母体の血清 PFOS 濃度と PPARGC1A 又は PPARD との相互作用により、母体の血清脂肪酸値が変化する可能性があることが示唆された。

Ⅲ. 甲状腺機能と甲状腺ホルモン

(参照 120)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン	対象物質	PFOS
タイトル	Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism		
著者	Yu W-G, Liu W, Jin Y-H		
年	2009	雑誌	Environmental toxicology and chemistry, 28(5):990-6. doi: 10.1897/08-345.1.

2. 試験方法

動物種：雄 SD ラット (Sprague-Dawley rat)

被験物質：PFOS (カリウム塩：純度>98%)

投与経路：飲水投与

投与期間：91 日間

投与量：0、1.7、5.0、15.0 mg/L

3. 結果

(1)血清総 T4 値はすべての用量で有意に減少したが、総 T3 値は 1.7 mg/L の PFOS でのみ顕著に増加した。

(2)血清 TSH 値に対する血清 PFOS 濃度の統計的有意な毒性効果は観察されなかった。

(3)肝臓の UGT1A1 (ウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ 1A6) の mRNA 発現量は、5.0 及び 15.0 mg/L の PFOS ばく露用量で上方制御されたが、UGT1A6 (ウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1) の mRNA の発現量は上方制御されなかった。

(4)PFOS ばく露により、肝臓の DIO1 (1 型脱ヨード酵素) mRNA の発現量は、15.0 mg/L 用量で低下したが、甲状腺 DIO1 mRNA の発現量は用量依存的に増加した。

(5)甲状腺におけるチロイドペルオキシダーゼ (TPO)、ヨウ化ナトリウム共輸送体 (NIS) 及び TSH 受容体 (TSHR) mRNA の活性は、PFOS ばく露による影響を受けなかった。

表 3. 対照群及び PFOS 処理を受けた雄 SD ラットにおける血清甲状腺ホルモン値と血清 PFOS 濃度^a (血清 PFOS 濃度のみ抜粋)

ばく露用量 (mg/L)	総T3値 (µg/L)	総T4値 (µg/L)	遊離T4値 (pmol/L)	TSH値 (IU/L)	PFOS濃度 (mg/L)
0	0.29 ± 0.04	40.9 ± 1.8	19.0 ± 1.3	0.72 ± 0.30	定量下限未満
1.7	0.48 ± 0.08*	23.9 ± 1.3**	16.7 ± 1.4	0.67 ± 0.27	5.0 ± 0.3
5	0.23 ± 0.05	16.4 ± 5.4**	12.6 ± 1.5*	1.12 ± 0.34	33.6 ± 2.1
15	0.23 ± 0.03	8.5 ± 1.6**	17.3 ± 1.1	1.62 ± 0.67	88.2 ± 4.2

(a)データは平均±標準誤差として表す(甲状腺ホルモン値に関しては各群あたり5~6匹、PFOS濃度に関しては各群あたり7~8匹)。
(*)対照群との有意差を示す(*p<0.05、**p<0.01)。

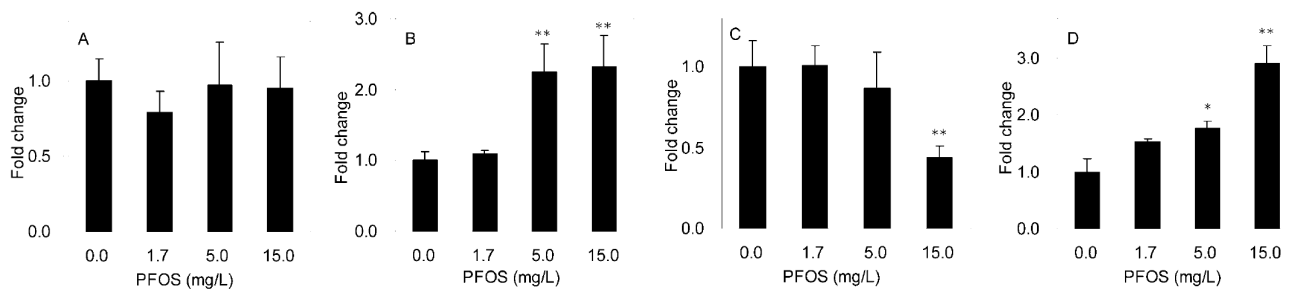


図 1. 対照群及び 1.7、5.0 及び 15.0 mg/L の PFOS ばく露群における肝臓 UGT1A6 (A)、UGT1A1 (B)、DIO1 (C) 及び甲状腺 DIO1 (D) の転写レベル

対照群と有意に異なる値は、*及び**で示す (* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$)。値は平均 \pm 標準誤差として表示した (1 群 3~5 匹)。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1) UGT1A1 を介した肝臓の T4 グルクロン酸抱合の増加と、DIO1 を介した T4 から T3 への甲状腺ホルモン代謝の増加が、ラットにおける PFOS 誘発性低チロキシン血症の一部の原因であることを示唆している。

(参照 121)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン	対象物質	PFHxS
タイトル	Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disrupters Reduce Thyroxine Levels and Cause Antiandrogenic Effects in Rats		
著者	Ramhøj L, Hass U, Boberg J, Scholze M, Christiansen S, Nielsen F, Axelstad M		
年	2018	雑誌	Toxicological sciences, 163(2):579-591. doi: 10.1093/toxsci/kfy055.

2. 試験方法

動物種：Wistar ラット

被験物質：PFHxS（カリウム塩：純度>98%）

投与経路：強制経口投与

投与期間：妊娠 7 日目～生後 22 日目

投与量：

表 2. 投与

	群	母ラット数	児ラット数	PFHxS (mg/kg 体重/日)	EDmix (mg/kg 体重/日)
試験 1 (用量設定試験)	対照群	8	5	0	0
	25-Px	8	6	25	0
	25-Px+ED	8	5	25	32.11
	45-Px	8	7	45	0
	45-Px+ED	8	7	45	32.11
試験 2 (本試験)	対照群	20	20	0	0
	EDmix 対照群	16	13	0	32.11
	0.05-Px	20	16	0.05	0
	0.05-Px+ED	16	13	0.05	32.11
	5-Px	20	19	5	0
	5-Px+ED	16	15	5	32.11
	25-Px	20	17	25	0
	25-Px+ED	16	15	25	32.11

*EDmix は、以下の 12 種類の環境内分泌かく乱物質の混合物

DBP (dibutyl phthalate)、DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate)、Vinclozolin、Prochloraz、Procymidone、Linuron、Epoxyconazole、4-MBC (4-methylbenzylidene camphor)、OMC (octyl methoxycinnamate)、p, p'-DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene)、Bisphenol A、Butyl paraben

3. 結果

- (1) T4 値に対する顕著な効果が母ラットと児ラットの両方で見られ、5 mg/kg 体重/日から大幅に減少した。
- (2) EDmix は、雄の児ラットに抗アンドロゲン作用を引き起こし、肛門性器距離のわずかな減少、乳頭保持の増加、精巣上体、腹側前立腺及び精液小胞の重量の減少として現れた。

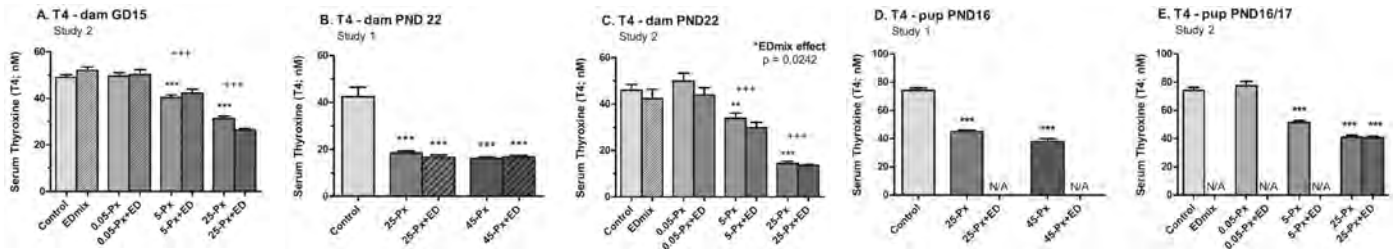


図 3. PFHxS 単独及び固定用量の EDC (EDmix) と組合せた場合の血清チロキシン値 (T4)

母ラットは、PFHxS と EDmix 両方の影響を受け、児ラットは、PFHxS のみの影響を受けた。

A: GD15 の母ラット血清 T4 値は、5 mg/kg 体重/日の PFHxS から減少した。

B: PND22 の母ラット血清 T4 値は、4 つのばく露群すべてで減少した (試験 1)。

C: PND22 でのラット血清 T4 値 (試験 2)。バックグラウンドの EDmix ばく露は全体的に EDmix ばく露なしと比較して T4 値減少の影響を及ぼした (p=0.0242)。

D: 児ラット血清 T4 値は、児ラット 1 頭につき雌雄ラット 1 頭までとする (試験 1)。25 及び 45 mg/kg 体重/日の用量は、PND16 の血清 T4 値を減少させた。

E: PND16/17 の児ラット血清 T4 値

(**)対照群と比較して p<0.01、(***)対照群と比較して p<0.001、(+++)対照群及び EDmix における PFHxS ばく露なし群と比較した PFHxS の指示用量の完全モデルと比較して p<0.0001。

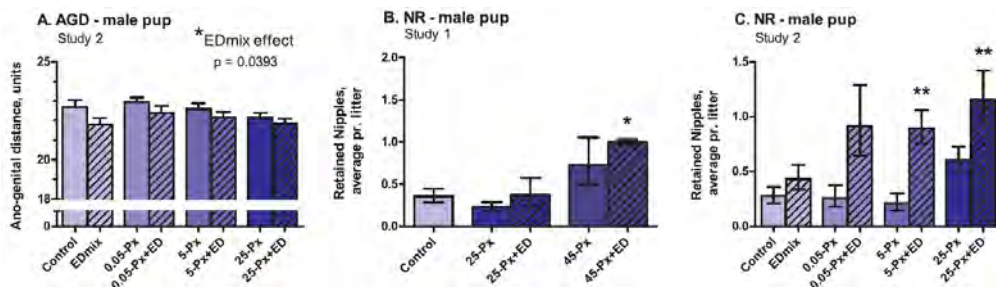


図 4. PFHxS 単独及び固定用量の EDC (EDmix) と組合せた妊娠期ばく露後の雄児ラットの肛門生殖器距離 (AGD、A) 及び乳頭保持 (NR、B-C)

EDmix は、EDmix の存在下で高用量の PFHxS で AGD を有意に減少させ、NR を増加させた。

A、B、C: データは、平均 ± 標準誤差として示す。

A と C: n=13~20 匹、B: n=5~7 匹、AGD は単位で表す (1 単位=0.1626 mm)。各児ラットのすべてのデータに対して統計分析を実行し、同腹児の影響を調整した。(*)対照と比較して p<0.05、(**)対照と比較して p<0.01。

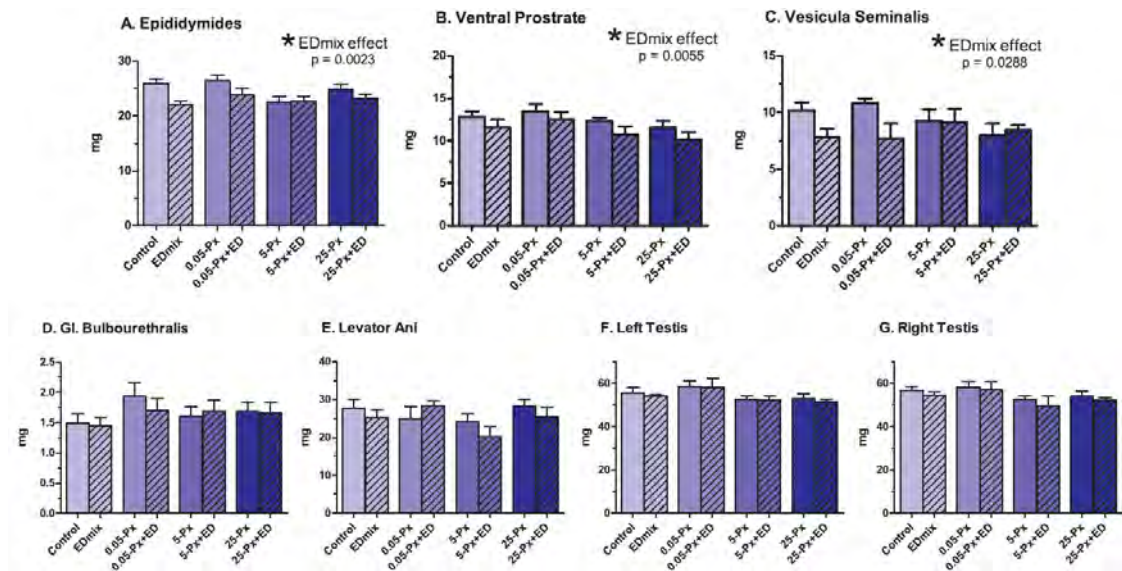


図 5. PFHxS 単独及び固定用量の EDC (EDmix) と組合せた妊娠期ばく露後の PND16 の雄の児ラットの雄の生殖器官

PFHxS ばく露は、臓器重量に影響を与えなかった。EDmix は、精巣上体 (A)、腹側前立腺 (B) 及び精巣嚢胞 (C) の重量に対して全体的な減少効果を示したが、尿道球腺 (D)、肛門挙筋 (E) 又は精巣の重量には効果を示さなかった (F と G)。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

- (1)PFHxS は、生殖・発生毒性を誘発する可能性があり、さらに共ばく露試験の結果では、作用機序が異なるにもかかわらず、PFHxS と EDmix がさまざまなエンドポイントで互いの効果を増強することが示唆された。
- (2)混合物の毒性とバックグラウンドばく露が考慮されていない場合、リスク評価は毒性を過小評価する可能性があることが示唆された。

(参照 122)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能及び甲状腺ホルモン	対象物質	PFHxS
タイトル	Evaluating thyroid hormone disruption: investigations of longterm neurodevelopmental effects in rats after perinatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS)		
著者	Ramhøj L, Hass U, Gilbert ME, Wood C, Svingen T, Usai D, Vinggaard AM, Mandrup K, Axelstad M		
年	2020	雑誌	Scientific reports, 10(1):2672. doi: 10.1038/s41598-020-59354-z.

2. 試験方法

動物種：交配済み Wistar ラット

被験物質：PFHxS（カリウム塩：>98%）

投与経路：強制経口投与

投与期間：妊娠 7 日目～生後 22 日目

投与量：

表. 投与量（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

群	匹数	PFHxS (mg/kg 体重/日)	EDmix (mg/kg 体重/日)
対照群	16~20	0	0
EDmix のみ		0	32.11
Px-0.05		0.05	0
Px-5		5	0
Px-25		25	0
Px-0.05+ED		0.05	32.11
Px-5+ED		5	32.11
Px-25+ED		25	32.11

*表中の EDmin に関しては、参照 121 の文献情報を参照。

3. 結果

(1)PFHxS は、母ラットと児ラット両方で用量依存的に甲状腺ホルモン値を低下させたが、TSH 値、体重、組織構造又は甲状腺のマーカ遺伝子の発現には変化を与えなかった。

(2)児ラットにおける甲状腺ホルモン媒介の神経行動障害の証拠は観察されなかった。

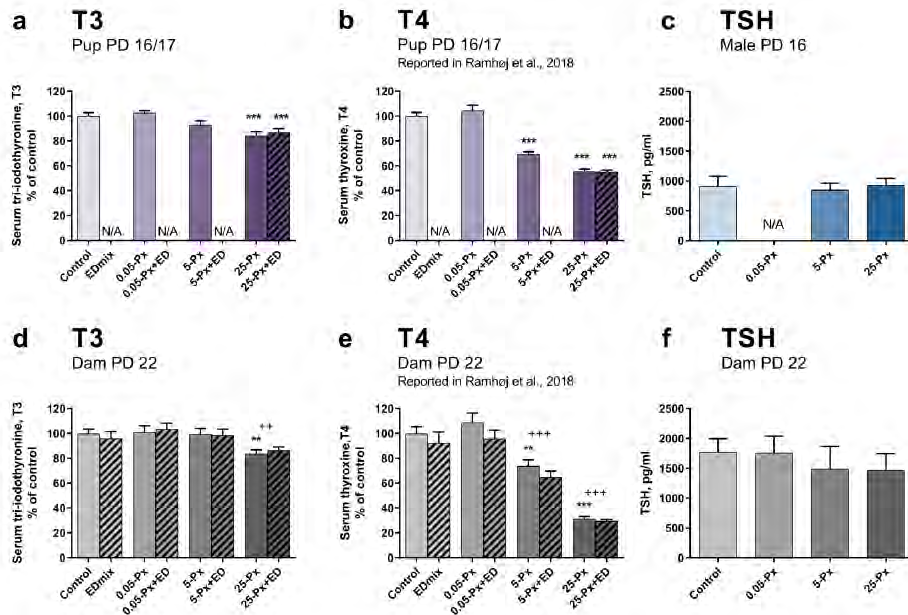


図 2. PFHxS ばく露後の T3、T4 及び TSH 値

- (a)PFHxS は、生後 (PD) 16/17 日で 25 mg/kg で児ラット T3 値を減少させ、対照群の平均は、1.48 nM だった。データは平均値 + 標準誤差として表わした。14~16 匹 (18 匹の対照群を除く) の同腹子は、雄または雌の児ラットのいずれかで表す。
- (b)児ラットの T4 値は、5 mg/kg の PFHxS (以前に報告された絶対値。雄又は雌の児ラットのいずれかで表される 14~16 匹 (18 匹の対照群を除く) の同腹子から減少した。
- (c)PD16 の雄の児ラット TSH 値 (11~13 匹)。
- (d)PD22 母ラット T3 値。対照群の平均値は、1.45 nM だった (13~15 匹)。
- (e)PD22 での母ラットの血清 T4 値は、5 mg/kg 体重/日から減少した [13~15 匹 (20 匹の対照群を除く)]。
- (f)PD22 の母ラット TSH (15~16 匹)。データは平均値 + 標準誤差として表わす。
- (**)対照と比較して $p < 0.01$ 、(***)対照と比較して $p < 0.001$

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

- (1)人間の脳の発達は、低い T4 値に非常に敏感であると思われるため、PFHxS が人間の健康に対して潜在的な懸念を有すると考えられる。

(参照 125)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA		
タイトル	Association between Serum Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Thyroid Disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey		
著者	Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS		
年	2010	雑誌	Environmental health perspectives. 118(5):686-692. doi: 10.1289/ehp.0901584.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－（米国の国民健康栄養調査（NHANES）データを利用）

国名（地域名）：米国

対象者：米国一般成人

人数：3,974人（20歳以上の男女）

調査時期：1999～2000年、2003～2004年、2005～2006年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：1999～2000年、2003～2004年、2005～2006年

血中PFAS等濃度：

表 1. 血清 PFOA 及び PFOS の調査加重逆変換幾何平均濃度（95%信頼区間（CI））を用いた調査加重特性（一部抜粋）

	男性			女性			
	症例数 (割合%)	PFOA平均濃度 (95% CI)	PFOS平均濃度 (95% CI)	症例数 (割合%)	PFOA平均濃度 (95% CI)	PFOS平均濃度 (95% CI)	
全体	1,900 (100)	4.91 (4.64-5.2)	25.08 (23.63-26.62)	2,066 (100)	3.77 (3.52-4.04)	19.14 (17.8-20.58)	
年齢 (歳)	20-49	928 (62.6)	5.30 (5.02-5.59)	24.20 (22.66-25.84)	1,134 (59.8)	3.38 (3.13-3.64)	16.72 (15.37-18.19)
	50-69	553 (27.0)	4.46 (4.12-4.82)	26.97 (24.87-29.25)	545 (26.7)	4.62 (4.15-5.14)	22.92 (20.81-25.23)
	≥ 70	419 (10.4)	3.99 (3.53-4.52)	25.80 (23.22-28.67)	387 (13.4)	4.13 (3.78-4.51)	24.39 (22.19-26.81)

4. 試験結果

影響指標：甲状腺疾病有病率

影響指標の評価時期：1999～2000年、2003～2004年、2005～2006年

診断基準：－

用量反応関係：

表 2. PFOA 及び PFOS の重み付け (95% CI) 四分位数ごとの甲状腺疾患有病率による性特異的要約統計量

	四分位別の要約統計				これまでの甲状腺疾患			甲状腺薬服用の現在の甲状腺疾患		
	症例数	範囲 (ng/mL)	平均 ± 標準偏差 (ng/mL)	加重平均 (95%信頼区間(CI)) (ng/mL)	症例数 (症例/全体)	非加重	加重平均 (95% CI) (ng/mL)	症例数 (症例/全体)	非加重	加重平均 (95% CI) (ng/mL)
女性										
PFOA										
全体	2,066	0.1–123.0	4.25 ± 4.92	4.84 (4.35–5.33)	292/2,066	14.13	16.18 (14.44–18.09)	163/2,066	7.89	9.89 (8.32–11.72)
第1四分位	689	0.1–2.6	1.71 ± 0.66	1.79 (1.72–1.85)	65/689	9.43	12.62 (9.66–15.57)	34/689	4.93	8.14 (5.75–10.53)
第2四分位	550	2.7–4.0	3.32 ± 0.40	3.33 (3.28–3.38)	71/550	12.91	13.87 (9.66–18.08)	35/550	6.36	7.27 (4.37–10.16)
第3四分位	441	4.1–5.7	4.79 ± 0.48	4.78 (4.72–4.85)	72/441	16.33	15.98 (11.81–20.15)	39/441	8.84	8.25 (4.97–11.52)
第4四分位	386	5.7–123.0	9.47 ± 9.38	9.7 (8.43–10.98)	84/386	21.76	22.57 (17.44–27.71)	55/386	14.25	16.18 (11.74–20.62)
PFOS										
全体	2,066	0.14–406.0	23.24 ± 23.13	24.78 (22.6–26.9)	292/2,066	14.13	16.18 (14.44–18.09)	163/2,066	7.89	9.89 (8.32–11.72)
第1四分位	616	0.14–12.4	8.13 ± 2.82	8.49 (8.06–8.93)	68/616	11.04	15.14 (10.82–19.46)	32/616	5.19	8.70 (5.45–11.96)
第2四分位	523	12.5–19.4	15.75 ± 2.02	15.92 (15.71–16.13)	71/523	13.58	16.23 (12.58–19.89)	40/523	7.65	9.85 (6.58–13.13)
第3四分位	466	19.5–29.8	24.21 ± 2.89	24.49 (24.03–24.94)	62/466	13.3	12.69 (8.59–16.78)	39/466	8.37	8.47 (4.98–11.97)
第4四分位	461	29.9–406.0	50.96 ± 35.15	50.48 (45.81–55.16)	91/461	19.74	20.66 (16.46–24.87)	52/461	11.28	12.55 (8.86–16.23)
男性										
PFOA										
全体	1,900	0.1–45.9	5.23 ± 3.41	5.79 (5.41–6.18)	69/1,900	3.63	3.06 (2.40–3.88)	46/1,900	2.42	1.88 (1.30–2.69)
第1四分位	643	0.1–3.6	2.47 ± 0.85	2.51 (2.43–2.58)	24/643	3.73	3.49 (2.01–4.97)	16/643	2.49	2.27 (1.25–3.30)
第2四分位	517	3.7–5.2	4.42 ± 0.45	4.44 (4.39–4.50)	20/517	3.87	3.44 (1.48–5.41)	13/517	2.51	2.14 (0.79–3.49)
第3四分位	381	5.3–7.2	6.12 ± 0.55	6.19 (6.12–6.26)	11/381	2.89	1.51 (0.38–2.63)	7/381	1.84	0.77 (0.17–1.37)
第4四分位	359	7.3–45.9	10.39 ± 4.20	10.30 (9.72–10.89)	14/359	3.9	3.71 (1.67–5.75)	10/359	2.79	2.27 (0.22–4.33)
PFOS										
全体	1,900	0.3–435.0	29.57 ± 22.11	30.36 (28.2–32.5)	69/1,900	3.63	3.06 (2.40–3.88)	46/1,900	2.42	1.88 (1.30–2.69)
第1四分位	529	0.3–18.0	12.29 ± 4.30	12.35 (11.94–12.76)	18/529	3.4	3.22 (1.86–4.57)	10/529	1.89	1.85 (0.82–2.89)
第2四分位	480	18.2–25.5	21.82 ± 2.13	21.83 (21.63–22.03)	13/480	2.71	1.64 (0.40–2.87)	8/480	1.67	0.80 (0.12–1.48)
第3四分位	454	25.6–36.7	30.81 ± 3.18	30.93 (30.57–31.29)	15/454	3.3	2.68 (1.26–4.10)	11/454	2.42	1.62 (0.55–2.69)
第4四分位	437	36.8–435.0	57.73 ± 29.4	56.45 (52.85–60.04)	23/437	5.26	4.69 (2.44–6.95)	17/437	3.89	3.24 (1.07–5.40)

* 四分位数 (Q1-Q4) は、NHANESにおける集団の重み付けを考慮し、米国の集団を反映したものである。

表 3. PFOA, PFOS 濃度と甲状腺疾患との性特異的及び調査による重み付けした関連性

群/四分位	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI)) p-値			
	年齢、人種、研究年で 調整したモデル	完全調整モデル ^a	年齢、人種、研究年で 調整したモデル	完全調整モデル ^a
女性				
過去に甲状腺疾患				
第1四分位	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)
第2四分位	0.98 (0.65-1.50) p = 0.936	0.95 (0.62-1.47) p = 0.825	1.04 (0.63-1.71) p = 0.875	1.01 (0.63-1.6) p = 0.972
第3四分位	1.09 (0.66-1.81) p = 0.729	1.11 (0.67-1.83) p = 0.679	0.68 (0.4-1.17) p = 0.155	0.64 (0.39-1.05) p = 0.078
第4四分位	1.63 (1.07-2.47) p = 0.024*	1.64 (1.09-2.46) p = 0.019*	1.11 (0.66-1.86) p = 0.69	1.15 (0.70-1.91) p = 0.568
第4四分位 対 第1および第2四分位	1.64 (1.12-2.41) p = 0.013*	1.68 (1.14-2.49) p = 0.011*	1.08 (0.73-1.61) p = 0.681	1.15 (0.78-1.70) p = 0.48
現在投薬中の甲状腺疾患				
第1四分位	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)
第2四分位	0.77 (0.45-1.32) p = 0.334	0.70 (0.41-1.22) p = 0.205	1.11 (0.58-2.14) p = 0.747	1.05 (0.55-2.00) p = 0.89
第3四分位	0.86 (0.47-1.57) p = 0.607	0.89 (0.49-1.59) p = 0.676	0.85 (0.46-1.59) p = 0.609	0.81 (0.44-1.51) p = 0.496
第4四分位	1.83 (1.13-2.95) p = 0.015*	1.86 (1.12-3.09) p = 0.018*	1.27 (0.69-2.32) p = 0.435	1.31 (0.72-2.36) p = 0.369
第4四分位 対 第1および第2四分位	2.09 (1.34-3.26) p = 0.002*	2.24 (1.38-3.65) p = 0.002*	1.19 (0.77-1.85) p = 0.417	1.27 (0.82-1.97) p = 0.269
男性				
過去に甲状腺疾患				
第1四分位	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)
第2四分位	1.17 (0.64-2.15) p = 0.600	1.11 (0.62-1.99) p = 0.729	0.50 (0.22-1.17) p = 0.107	0.51 (0.23-1.14) p = 0.097
第3四分位	0.58 (0.21-1.59) p = 0.283	0.57 (0.19-1.66) p = 0.291	0.81 (0.40-1.61) p = 0.536	0.88 (0.43-1.84) p = 0.736
第4四分位	1.58 (0.79-3.16) p = 0.191	1.58 (0.74-3.39) p = 0.233	1.51 (0.70-3.22) p = 0.284	1.58 (0.72-3.47) p = 0.251
第4四分位 対 第1および第2四分位	1.45 (0.68-3.09) p = 0.323	1.50 (0.66-3.39) p = 0.324	1.60 (0.57-4.46) p = 0.360	1.78 (0.58-5.52) p = 0.309
現在投薬中の甲状腺疾患				
第1四分位	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)	参照 (1.0)
第2四分位	1.18 (0.55-2.54) p = 0.668	1.12 (0.52-2.39) p = 0.767	0.42 (0.16-1.10) p = 0.077	0.43 (0.17-1.08) p = 0.073
第3四分位	0.51 (0.20-1.32) p = 0.162	0.49 (0.18-1.38) p = 0.171	0.82 (0.29-2.27) p = 0.694	0.95 (0.34-2.70) p = 0.926
第4四分位	1.74 (0.63-4.78) p = 0.275	1.89 (0.60-5.90) p = 0.268	1.72 (0.73-4.05) p = 0.211	1.89 (0.72-4.93) p = 0.190
第4四分位 対 第1および第2四分位	2.02 (0.89-4.58) p = 0.092	2.12 (0.93-4.82) p = 0.073	2.44 (1.04-5.74) p = 0.041*	2.68 (1.03-6.98) p = 0.043*

(a)年齢、民族、教育、BMI、喫煙状況、飲酒で調整したモデル

*p < 0.05

表 4. 完全調整ロジスティック回帰モデルにおける PFOA 及び PFOS 濃度（集団ベースの四分位値）とその他の疾患との関連（自己申告による疾患の状態別）

疾患/四分位	PFOA			PFOS		
	症例数 (% 調査加重)	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	p-値	症例数 (% 調査加重)	OR (95% CI)	p-値
過去に関節炎	1,006/3,960 (22.8)			1,006/3,960 (22.8)		
第1四分位	287/1,310 (19.2)	1.0 (参照)	1	219/1,132 (19.0)	1.0 (参照)	1
第2四分位	298/1,036 (27.6)	1.63 (1.24-2.14)	0.001	267/1,009 (23.5)	1.19 (0.91-1.54)	0.193
第3四分位	231/857 (22.7)	1.31 (1.03-1.66)	0.029	260/916 (26.8)	1.29 (1.00-1.66)	0.054
第4四分位	190/757 (21.8)	1.28 (0.97-1.68)	0.082	260/903 (22.0)	0.74 (0.53-1.04)	0.085
過去にぜんそく	471/3,961 (13.2)			471/3,961 (13.2)		
第1四分位	138/1,313 (11.9)	1.0 (参照)	1	139/1,133 (14.0)	1.0 (参照)	1
第2四分位	128/1,036 (14.2)	1.25 (0.92-1.70)	0.154	140/1,013 (15.6)	1.16 (0.80-1.68)	0.427
第3四分位	122/856 (15.8)	1.44 (1.01-2.05)	0.045	111/914 (13.1)	0.97 (0.65-1.43)	0.867
第4四分位	83/756 (11.2)	0.93 (0.64-1.36)	0.716	81/901 (10.3)	0.79 (0.50-1.26)	0.320
過去に慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	302/3,953 (8.2)			302/3,953 (8.2)		
第1四分位	81/1,310 (7.7)	1.0 (参照)	1	83/1,131 (8.8)	1.0 (参照)	1
第2四分位	93/1,033 (8.8)	0.91 (0.58-1.43)	0.677	85/1,008 (8.5)	0.84 (0.56-1.25)	0.384
第3四分位	66/853 (8.3)	0.88 (0.54-1.43)	0.593	67/914 (7.7)	0.67 (0.41-1.09)	0.103
第4四分位	62/757 (8.2)	0.85 (0.54-1.34)	0.473	67/900 (7.9)	0.58 (0.43-0.76)	0.0003
過去に糖尿病	459/3,964 (8.7)			459/3,964 (8.7)		
第1四分位	186/1,314 (10.9)	1.0 (参照)	1	122/1,133 (8.6)	1.0 (参照)	1
第2四分位	127/1,035 (9.2)	0.80 (0.55-1.17)	0.242	119/1,012 (9.3)	1.02 (0.70-1.47)	0.928
第3四分位	83/857 (7.7)	0.74 (0.48-1.15)	0.177	103/916 (7.7)	0.76 (0.50-1.18)	0.218
第4四分位	63/758 (7.0)	0.69 (0.41-1.16)	0.158	115/903 (9.4)	0.87 (0.57-1.31)	0.491
過去に心疾患^a	321/3,966 (5.8)			321/3,966 (5.8)		
第1四分位	93/1,314 (5.7)	1.0 (参照)	1	69/1,134 (4.8)	1.0 (参照)	1
第2四分位	93/1,037 (6.1)	0.95 (0.59-1.51)	0.816	85/1,013 (5.1)	0.77 (0.49-1.23)	0.270
第3四分位	78/857 (5.9)	1.02 (0.65-1.61)	0.917	80/916 (5.7)	0.83 (0.46-1.51)	0.540
第4四分位	57/758 (5.4)	1.08 (0.70-1.69)	0.715	87/903 (7.4)	0.91 (0.50-1.64)	0.745
現在肝疾患	57/3,942 (1.4)			57/3,942 (1.4)		
第1四分位	24/1,307 (1.4)	1.0 (参照)	1	22/1,127 (1.7)	1.0 (参照)	1
第2四分位	11/1,028 (1.0)	0.66 (0.25-1.74)	0.391	10/1,007 (0.9)	0.49 (0.18-1.32)	0.154
第3四分位	17/855 (2.5)	1.93 (0.96-3.88)	0.065	13/910 (1.6)	0.94 (0.41-2.16)	0.880
第4四分位	5/752 (0.8)	0.61 (0.21-1.78)	0.355	12/898 (1.5)	0.95 (0.39-2.29)	0.907

(a)冠動脈性心疾患、狭心症、心臓発作のいずれかの報告

結 果：

- (1)何らかの甲状腺疾患を報告した NHANES 加重有病率は、女性で 16.18%（症例数 292 人）、男性で 3.06%（症例数 69 人）であった。現在治療中の甲状腺疾患の有病率は、女性で 9.89%（症例数 163 人）、男性で 1.88%（症例数 46 人）であった。
- (2)完全に調整されたロジスティックモデルでは、PFOA \geq 5.7 ng/mL（第 4 四分位）の女性は、PFOA \leq 4.0 ng/mL（第 1 及び第 2 四分位）と比較して、現在治療を受けている甲状腺疾患を報告する可能性が高く [オッズ比 (OR) = 2.24 (95%信頼区間 (CI) : 1.38~3.65)、p=0.002]、男性でも有意にほぼ同様の傾向が見られた [OR=2.12 (95% CI : 0.93~4.82)、p=0.073]。
- (3)PFOS については、男性では PFOS \geq 36.8 ng/mL（第 4 四分位）の人と PFOS \leq 25.5 ng/mL（第

1 及び第 2 四分位) の人で同様の関連を認めた [治療した疾患の OR=2.68 (95% CI : 1.03~6.98)、p=0.043] が、女性ではこの関連は有意ではなかった。

結 論 :

(1)血清中の高濃度の PFOA 及び PFOS は、米国の一般成人集団における現在の甲状腺疾患と関連している。

(参照 58)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project		
著者	Knox SS, Jackson T, Frisbee SJ, Javins B, Ducatman AM		
年	2011	雑誌	The Journal of toxicological sciences, 36(4):403-10. doi: 10.2131/jts.36.403.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：C8 Health Project

国名（地域名）：米国（ウィスコンシン州パーカーズバーグ近郊）

対象者：デュポン・ワシントン工場から PFOA に汚染された 6 つの公共水域に住む住民
人数：52,296 人

調査時期：2005～2006 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清中の PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 年齢/性別グループごとの PFOA、PFOS 濃度、年齢及び BMI の平均値と標準偏差並びに喫煙率及びアルコール摂取率*

	女性 20-50歳 (症例数 16,193人)	男性 20-50歳 (症例数 14,944人)	女性 50歳超 (症例数 8,854人)	男性 50歳超 (症例数 10,122人)
PFOA濃度平均値 (ng/mL) (標準偏差)	52.6 (192.8)	91.0 (261.5)	98.6 (230.2)	124.3 (380.8)
PFOS濃度平均値 (ng/mL) (標準偏差)	17.3 (10.8)	24.8 (14.3)	25.7 (17.5)	29.1 (20.6)
平均年齢 (標準偏差)	35.3 (8.7)	35.7 (8.8)	62.1 (9.2)	62.1 (8.6)
平均BMI (標準偏差)	28.2 (8.6)	28.6 (6.3)	29.1 (8.7)	29.0 (6.4)
喫煙率 (%)	32.7	32.1	17.7	18.8
飲酒率 (%)	53.7	64.1	28.4	43.3

*甲状腺疾患と診断された人を除いた後

4. 試験結果

影響指標：血清サイロキシン (T4) 値、T3 取込み、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値

影響指標の評価時期：2005～2006 年

診断基準：—

用量反応関係：

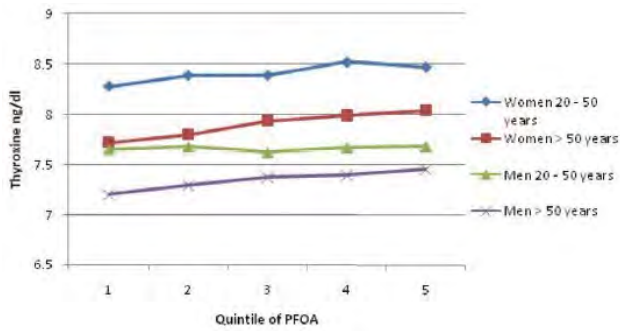


図 1. PFOA の五分位による血清 T4 値

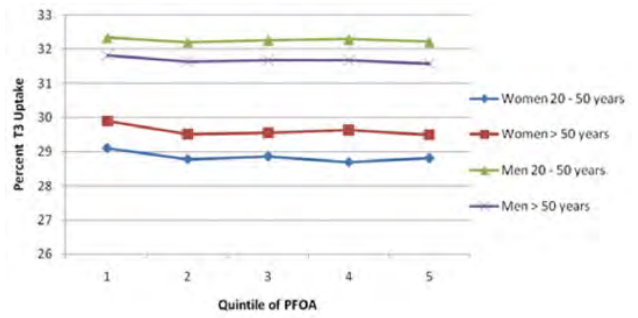


図 2. PFOA の五分位による血清中への T3 取込み

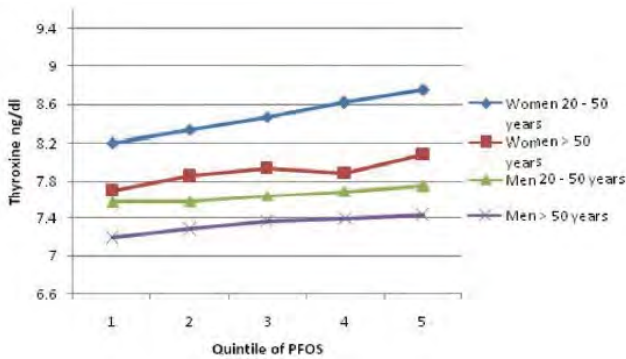


図 4. PFOS の五分位による血清 T4 値

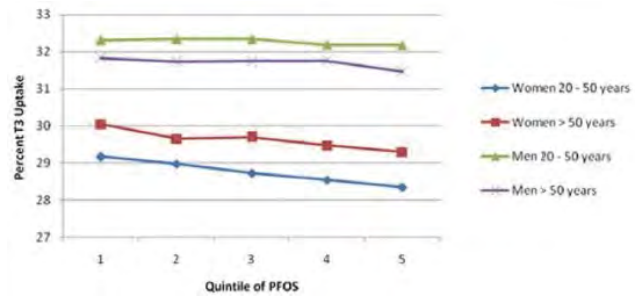


図 5. PFOS の五分位による血清中への T3 取込み

結 果 :

- (1)PFOA と TSH との間には有意な関連は認められなかったが、血清 PFOA と T4 との間には、共変量で調整した後、両年齢群の女性で有意な正の関連（女性では 50 歳未満と 50 歳以上でそれぞれ $\beta=0.05$ 、 $p \leq 0.000$; $\beta=0.08$ 、 $p < 0.0001$ ）、及び 50 歳以上の男性で有意な正の関連 ($\beta=0.06$ 、 $p=0.001$) が認められた。
- (2)PFOS はすべての年齢の男女で T4 と正の関連があった（50 歳未満の女性と 50 歳を超える女性では、それぞれ $\beta=0.14$ 、 $p < 0.0001$; $\beta=0.08$ 、 $p < 0.0001$ 。両年齢群の男性では $\beta=0.05$ 、 $p=0.0001$ ）。
- (3)PFOA と PFOS はともに、すべての参加者において血清 T4 値の有意な上昇と T3 取込みの有意な減少と関連していた。
- (4)T3 取込みと T4 については有意な性別/PFOS 相互作用が、T3 取込みについては性別/PFOA 相互作用が認められた。

結 論 :

- (1)PFOA と PFOS は、甲状腺機能を乱す可能性が示唆された。

(参照 126)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA、PFOS (PFNA)		
タイトル	Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant.		
著者	Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T		
年	2012	雑誌	Environmental health perspectives, 120(7):1036-1041. doi: 10.1289/ehp.1104370.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：C8 Health Project

国名（地域名）：米国（ミッドオハイオバレー）

対象者：テフロン製造施設に近接する 6 つの汚染された水地区又は個人の井戸から少なくとも 1 年間水を摂取したことがある人

人数：10,725 人の子ども（1～17 歳）

調査時期：2005～2006 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 1-17 歳の小児における TSH、TT4 及びパーフルオロアルキル酸濃度（ミッドオハイオバレー、2005～2006 年）（パーフルオロアルキル酸濃度のみ抜粋）

PFAS濃度	中央値(ng/mL) (四分位範囲)		
	子供全体	男児	女児
子宮内のモデル化した PFOA濃度	11.5 (5.36, 37.2)	11.5 (5.46, 38.7)	11.5 (5.27, 35.4)
血清中の実測 PFOA濃度	29.3 (13.1, 67.7)	32.2 (14.2, 74.8)	26.3 (12.1, 60.5)
血清中の実測 PFOS濃度	20.0 (14.5, 27.8)	20.8 (15.3, 29.0)	18.9 (13.7, 26.3)
血清中の実測 PFNA濃度	1.50 (1.20, 2.00)	1.50 (1.20, 2.00)	1.50 (1.10, 1.90)

4. 試験結果

影響指標：血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び総サイロキシン（TT4）の値

影響指標の評価時期：2005～2006 年

診断基準：－

用量反応関係：

表 3. 1~17 歳の子どもにおけるパーフルオロアルキル酸四分位数ごとの甲状腺ホルモン値の変化

PFAS濃度 (ng/mL)	子供 (%変化 (95%信頼区間))	
	TSH (μ IU/mL)	TT4 (μ g/dL)
子宮内のモデル化したPFOA濃度		
第1四分位 0.05-5.4	参照	
第2四分位 5.5-11.6	0.9 (-3.3, 5.3)	0.1 (-1.4, 1.6)
第3四分位 11.7-38.4	-0.2 (-4.5, 4.2)	-0.6 (-2.1, 1.0)
第4四分位 38.5-3.987	-1.1 (-5.3, 3.4)	-0.1 (-1.7, 1.4)
血清中の実測PFOA濃度		
第1四分位 0.7-13	参照	
第2四分位 13.1-29.2	1.0 (-1.9, 4.0)	0.2 (-0.8, 1.2)
第3四分位 29.3-67.6	1.0 (-2.0, 4.1)	0.8 (-0.3, 1.9)
第4四分位 67.7-2,071	2.4 (-0.6, 5.5)	0.3 (-0.8, 1.3)
血清中の実測PFOS濃度		
第1四分位 0.25-14.4	参照	
第2四分位 14.5-19.9	0.3 (-2.6, 3.2)	0.8 (-0.3, 1.8)
第3四分位 20.0-27.7	-1.3 (-4.2, 1.7)	0.9 (-0.2, 1.9)
第4四分位 27.8-202	3.1 (0.0, 6.2)	2.3 (1.2, 3.3)
血清中の実測PFNA濃度		
第1四分位 0.25-1.1	参照	
第2四分位 1.2-1.4	0.4 (-2.6, 3.5)	0.8 (-0.3, 1.8)
第3四分位 1.5-1.9	-0.3 (-3.2, 2.6)	1.7 (0.7, 2.8)
第4四分位 2.0-39.8	1.5 (-1.6, 4.6)	2.7 (1.7, 3.8)

*TSHは自然対数変換した。PFASは各濃度の四分位 (Q) 群間の甲状腺ホルモン値の調整された差は、最も低い暴露の四分位群に対するパーセンテージで表し、TSHについては指数回帰係数から、TT4については0値と平均値の比から算出した。

表 4. 1~17 歳の子どもにおけるパーフルオロアルキル酸の四分位範囲 (IQR) シフトに関連した甲状腺ホルモン値の変化

PFAS	症例数 ^a	子供全体 ^b		男児 ^c		女児 ^c	
		TSH (μ IU/mL)	TT4 (μ g/dL)	TSH (μ IU/mL)	TT4 (μ g/dL)	TSH (μ IU/mL)	TT4 (μ g/dL)
子宮内のモデル化したPFOA濃度							
1-5 歳	523	-3.4 (-8.8, 2.4)	2.0 (0.1, 3.9)	-1.0 (-9.0, 7.6)	1.7 (-1.2, 4.6)	-5.8 (-13.4, 2.5)	2.1 (-0.5, 4.8)
6-10 歳	1,432	-1.5 (-4.9, 2.1)	0.9 (-0.3, 2.1)	-2.6 (-7.4, 2.4)	0.5 (-1.3, 2.3)	0.2 (-5.1, 4.9)	1.3 (-0.4, 3.0)
> 10 歳	2,758	0.1 (-2.2, 2.5)	-0.7 (-1.5, 0.2)	-0.7 (-2.8, 3.3)	-0.7 (-1.8, 0.4)	-0.1 (-3.7, 3.7)	-0.8 (-2.2, 0.5)
1-17 歳	4,713	-0.5 (-2.4, 1.5)	-0.7 (-0.8, 0.6)	-0.3 (-3.0, 2.5)	-0.3 (-1.3, 0.7)	-0.5 (-3.4, 2.5)	-0.1 (-1.1, 1.0)
血清中の実測PFOA濃度							
1-5 歳	1,078	-4.3 (-8.2, -0.3)	0.7 (-0.7, 2.1)	-1.1 (-6.6, 4.7)	1.3 (-0.7, 3.3)	-7.7 (-13.2, -1.7)	-0.1 (-2.2, 2.0)
6-10 歳	3,132	0.5 (-2.0, 3.1)	0.9 (0.0, 1.8)	-1.1 (-4.4, 2.3)	0.1 (-1.1, 1.3)	2.2 (-1.7, 6.3)	1.9 (0.6, 3.2)
> 10 歳	6,447	2.0 (-0.1, 4.1)	-0.3 (-1.1, 0.4)	1.6 (-1.1, 4.3)	0.5 (-0.5, 1.4)	2.4 (-0.7, 5.7)	-0.9 (-2.0, 0.2)
1-17 歳	10,657	1.0 (-0.5, 2.7)	0.1 (-0.5, 0.6)	0.7 (-1.3, 2.7)	0.4 (-0.3, 1.1)	1.3 (-1.0, 3.8)	0.0 (-0.8, 0.7)
血清中の実測PFOS濃度							
1-5 歳	1,078	3.1 (-0.9, 7.3)	0.8 (-0.6, 2.2)	1.4 (-4.3, 7.5)	0.4 (-1.7, 2.5)	4.7 (-0.9, 10.5)	1.2 (-0.6, 3.0)
6-10 歳	3,132	0.0 (-2.2, 2.3)	0.9 (0.2, 1.7)	-1.7 (-4.5, 1.2)	0.4 (-0.7, 1.4)	2.1 (-1.7, 5.7)	1.5 (0.4, 2.7)
> 10 歳	6,447	0.9 (-0.8, 2.7)	1.2 (0.6, 1.9)	1.1 (-1.0, 3.2)	1.2 (0.5, 2.0)	0.8 (-1.9, 3.5)	1.1 (0.1, 2.0)
1-17 歳	10,657	1.0 (-0.3, 2.3)	1.1 (0.6, 1.5)	0.4 (-1.2, 2.1)	0.9 (0.3, 1.5)	1.6 (-0.5, 3.6)	1.2 (0.5, 1.9)
血清中の実測PFNA濃度							
1-5 歳	1,078	0.2 (-3.5, 4.1)	1.1 (-0.2, 2.4)	-0.7 (-6.0, 4.8)	1.1 (-0.8, 3.0)	1.5 (-3.8, 7.1)	1.1 (-0.7, 2.9)
6-10 歳	3,132	0.0 (-2.1, 2.1)	1.0 (0.3, 1.7)	-0.9 (-3.3, 1.6)	0.5 (-0.4, 1.4)	1.0 (-2.4, 4.4)	1.4 (0.3, 2.5)
> 10 歳	6,447	1.1 (-0.5, 2.8)	1.3 (0.7, 1.9)	2.0 (0.0, 4.0)	1.9 (1.2, 2.6)	0.4 (-2.0, 2.4)	0.5 (-0.3, 1.3)
1-17 歳	10,657	0.8 (-0.4, 2.0)	1.1 (0.7, 1.5)	1.0 (-0.7, 2.6)	1.4 (0.9, 2.0)	0.5 (-1.4, 2.5)	0.9 (0.2, 1.5)

* (a) 甲状腺疾患およびまたは甲状腺薬を服用していると報告した子供 (モデルからも除外) を除外した後にPFASを測定した子供の数: 男児 (症例数 5,526人)、女児 (症例数 5,199人)。性^b、年齢^{b,c}、採取月^{b,c}で調整したモデル。

結 果:

- (1)モデル化された子宮内 PFOA 値及び実測の血清 PFOA、PFOS、PFNA 濃度の中央値は、それぞれ 12、29、20、1.5 ng/mL であった。
- (2)甲状腺機能低下症 (症例数 39 人) のオッズ比は、2005~2006 年に測定された血清 PFOA の四分位範囲 (IQR) 対比 13~68 ng/mL に対して 1.54 [95%信頼区間 (CI) : 1.00~2.37] であった。
- (3)血清 PFOA の IQR シフトは、すべての小児を合わせた TSH 値又は TT4 値とは関連していなかった。
- (4)血清 PFOS (15~28 ng/mL) 及び血清 PFNA (1.2~2.0 ng/mL) の IQR シフトはいずれも、1~17 歳の子どもにおける TT4 値の 1.1%上昇と関連していた (95% CI は、それぞれ 0.6~1.5 及び 0.7~1.5 であった)。

結 論:

- (1)血清 PFOS 及び PFNA 濃度と甲状腺ホルモン値との関連及び血清 PFOA 濃度と甲状腺機能低下症との関連が示唆された。

(参照 127)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン、生殖・発生		
対象物質	PFOA, PFOS, PFHxS (PFHpA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFHpS, NEtFOSAA, NMeFOSAA, FOSA)		
タイトル	Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances with Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size		
著者	Xiao C, Grandjean P, Valvi D, Nielsen F, Jensen TK, Weihe P, Oulhote Y		
年	2020	雑誌	The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 105(3):735-745. doi: 10.1210/clinem/dgz147.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：-

国名（地域名）：デンマーク（フェロー諸島）

対象者：トルシャブンの国立病院での単胎出生児と母親の組

人数：172組の母子

調査時期：1994～1995年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：1994～1995年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. コホート（症例数 172 人）におけるさまざまな PFAS 濃度の分布

パラメータ	頭字語	濃度 (µg/g)	
		幾何平均 (幾何標準偏差)	範囲
カルボン酸類 (PFCAs)			
Perfluoroheptanoic acid	PFHpA	0.03 (<0.01)	0.0 - 0.5
Perfluorooctanoic acid	PFOA	2.37 (0.07)	0.8 - 6.9
Perfluorononanoic acid	PFNA	0.60 (0.02)	0.2 - 1.6
Perfluorodecanoic acid	PFDA	0.30 (0.01)	0.1 - 0.9
Perfluoroundecanoic acid	PFUnDA	0.47 (0.02)	0.1 - 1.8
Perfluorododecanoic acid	PFDoDA	0.03 (<0.01)	0.0 - 0.5
スルホン酸類 (PFSA)			
Perfluorohexane sulfonic acid	PFHxS	0.55 (0.02)	0.1 - 2.8
Perfluoroheptane sulfonic acid	PFHpS	0.35 (0.03)	0.0 - 1.4
Perfluorooctane sulfonic acid	PFOS	20.86 (0.47)	6.9 - 47.6
PFAS前駆体			
N-ethyl perfluorooctane sulfonamidoacetate	NEtFOSAA	0.65 (0.03)	0.0 - 1.8
N-methyl perfluorooctane sulfonamidoacetate	NMeFOSAA	0.18 (0.01)	0.0 - 1.8
Perfluorooctane sulfonamide	FOSA	0.04 (<0.01)	0.0 - 1.2

4. 試験結果

影響指標：(1)甲状腺ホルモン (TH) 値、(2)出生サイズ (出生体重、出生長、頭囲)

影響指標の評価時期：1994～1995年

診断基準：-

用量反応関係：

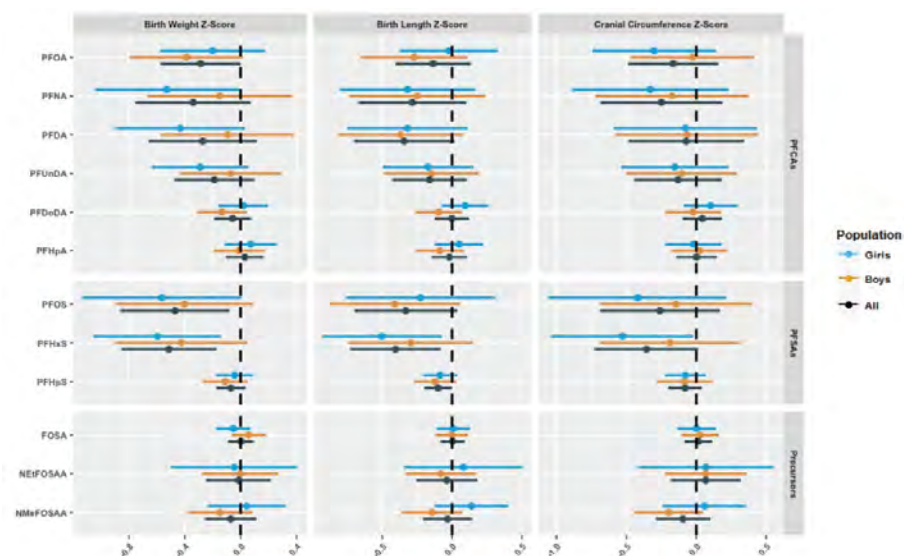


図 1. 子どもの性別で層別化した PFAS 濃度と胎児発育転帰との関連についての推定値と 95%信頼区間

モデルは、子どもの性別、分娩数、母親の肥満度、母親の身長、母親の教育、母親の年齢、妊娠中の喫煙と飲酒、総 PCB 及び水銀で調整した。PFAS は \log_2 変換し、甲状腺ホルモンは正規分布に合うように対数変換した。

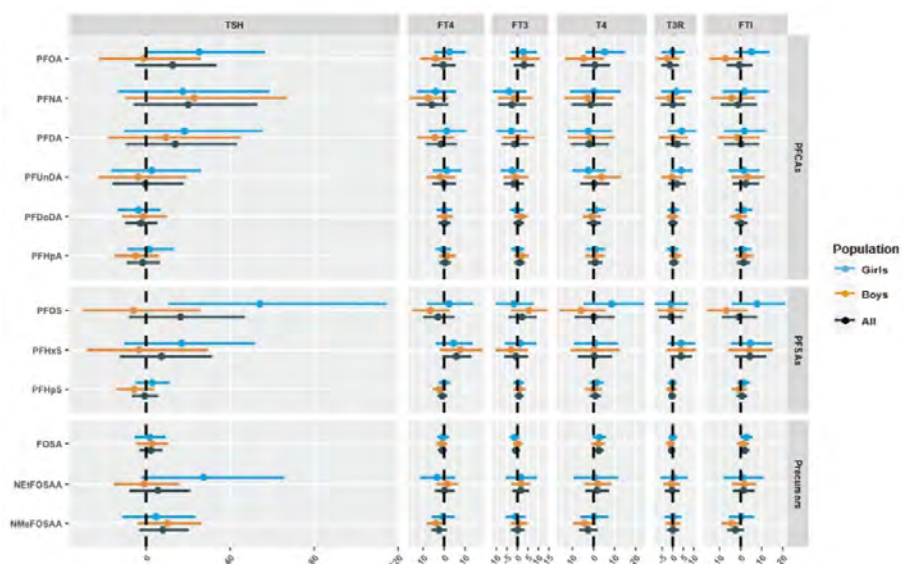


図 2. PFAS 濃度 2 倍当たりの母親の甲状腺ホルモン値の変化の割合と 95%信頼区間を子どもの性別で層別化したもの

モデルは、子どもの性別、分娩数、母親の肥満度、母親の教育、母親の年齢、妊娠中の喫煙と飲酒、総 PCB、水銀で調整した。PFAS は \log_2 変換し、甲状腺ホルモンは正規分布に合うように対数変換した。

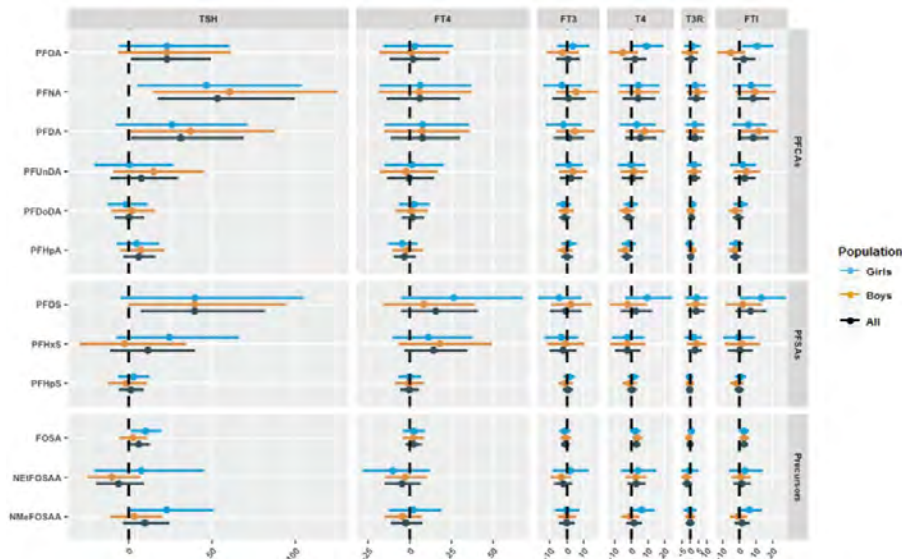


図 3. PFAS 濃度 2 倍当たりの臍帯甲状腺ホルモン値の変化率と 95%信頼区間（子どもの性別で層別化）

モデルは子どもの性別、分娩数、母親の肥満度、母親の教育、母親の年齢、妊娠中の喫煙と飲酒、総 PCB、水銀で調整した。PFAS は \log_2 変換し、甲状腺ホルモンは正規分布に合うように対数変換した。

結 果：

- (1)いくつかの PFAS 濃度は、出生時の体重、体長、頭囲と負の関連を示し、母体血清 PFAS 濃度と臍帯血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）値との間には正の関連が認められた。
- (2)PFOS 濃度と PFOA 濃度が 2 倍になると、TSH 値はそれぞれ 53%（95%信頼区間（CI）：18～99%）と 40%（95 CI：8～81%）上昇した。
- (3)性差による関連を示す証拠はほとんどなかった。
- (4)全体として、TH 値は PFAS 濃度と出生サイズとの関連を媒介することは認められなかった。

結 論：

- (1)いくつかの PFAS 濃度が出生時の大きさ及び TH 値の上昇と負の関連を示したが、このことは PFAS にばく露された子どもの出生時体重の低さを説明するものではなかった。

(参照 128)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS		
タイトル	Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water		
著者	Li Y, Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D, Lindh CH, Olsson DS, Andersson EM, Jakobsson K		
年	2021	雑誌	Environmental research, 194:110647. doi: 10.1016/j.envres.2020.110647.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：ロンネビー (Ronneby) バイオマーカーコホート研究

国名 (地域名)：スウェーデン (ロンネビー)

対象者：ロンネビーの住民 (PFAS によって高度に汚染された飲料水がある自治体)

人数：3,231 人 [ばく露地区住民は 3,033 人 (1~94 歳)、非汚染地区住民は 198 人 (5~59 歳)]

調査時期：2014~2015 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2014~2015 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 年齢と性別に関するロンネビーバイオマーカーコホート参加者の基本的な特徴 (血清 PFAS 濃度のみ抜粋)

	性別	1-11歳			12-19歳			20-50歳			>50歳		
		女性 (症例数 98人)			女性 (症例数 118人)			女性 (症例数 804人)			女性 (症例数 625人)		
		男性 (症例数 120人)			男性 (症例数 128人)			男性 (症例数 608人)			男性 (症例数 505人)		
		中央値	5%	95%	中央値	5%	95%	中央値	5%	95%	中央値	5%	95%
PFHxS (ng/ml)	女性	130	26	311	63	4	231	93	5	414	312	10	921
	男性	139	12	310	86	5	282	162	11	595	274	15	790
PFOA (ng/ml)	女性	11	2.5	24	5.2	1.2	16	6.4	1	25	17	1.9	49
	男性	11	1.7	24	6.8	1.4	20	9.4	2	32	16	2.2	43
PFOS (ng/ml)	女性	145	22	346	91	6	277	117	9	467	335	14	903
	男性	143	17	378	108	7	340	176	17	629	274	22	850
3つのPFAS総和 (nmol/ml)	女性	0.62	0.11	1.5	0.37	0.03	1.2	0.48	0.03	2	1.6	0.05	4.1
	男性	0.67	0.07	1.6	0.44	0.03	1.4	0.79	0.07	2.8	1.3	0.09	3.8

*表の統計は、BMI、年齢、PFAS濃度、甲状腺ホルモンレベルに関する完全な情報を有する Ronnebyバイオマーカーコホートの参加者3,29人中の3,033人に基づく。

*3つのPFAS総和は、PFOS、PFHxSおよびPFOAの分子量調整後の合計を示す。

表 2. 年齢と性別に関する対照群の基本的な特徴（血清 PFAS 濃度のみ抜粋）

	性別	1-11歳			20-50歳			>50歳		
		女性（症例数 32人） 男性（症例数 31人）			女性（症例数 53人） 男性（症例数 45人）			女性（症例数 21人） 男性（症例数 12人）		
		中央値	5%	95%	中央値	5%	95%	中央値	5%	95%
PFHxS (ng/ml)	女性	0.5	0.3	1.5	0.9	0.3	2.9	0.9	0.5	2.2
	男性	0.5	0.3	0.9	1.2	0.5	8.5	1.8	1.2	15.6
PFOA (ng/ml)	女性	1.4	0.8	2.2	1.6	0.5	3.5	1.5	1.1	2.8
	男性	1.6	1.2	2.6	1.6	1	3.1	2.2	1.2	4.4
PFOS (ng/ml)	女性	2.7	1.4	5.4	3.6	1.2	7.8	4.9	2.5	10.2
	男性	3	1.8	5.5	5.5	1.9	11.7	9.2	5.1	29.5
3つのPFAS総和 (nmol/ml)	女性	0.01	0.01	0.02	0.01	0	0.03	0.02	0.01	0.03
	男性	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.05	0.03	0.02	0.1

*表の統計は、BMI、年齢、PFAS濃度、甲状腺ホルモンレベルに関する完全な情報を有する対照群の参加者226名中198名に基づく。10代の若者（12～19歳）は、この年齢層の数が限られているため、この表には示されていない（それぞれ男性2名、女性2名のみ）。

*3つのPFAS総和は、PFOS、PFHxSおよびPFOAの分子量調整後の合計を示す。

4. 試験結果

影響指標：血清甲状腺ホルモン（遊離 T3 (fT3)、遊離 T4 (fT4) 及び TSH) 値

影響指標の評価時期：2014～2015年

診断基準：-

用量反応関係：

表 4. ロンネビーバイオマーカーコホートの女性における血清 PFAS 濃度と甲状腺ホルモン値との関連性（症例数 1,446 人）（年齢特異的回帰モデルの結果）

		1-11歳 (症例数 92人)		12-19歳 (症例数 113人)		20-50歳 (症例数 709人)		> 50歳 (症例数 532人)	
		変化率(%) ^a (95%信頼区間(CI))	p-値	変化率(%) (95% CI)	p-値	変化率(%) (95% CI)	p-値	変化率(%) (95% CI)	p-値
		fT3	PFHxS	0.96 (-0.7, 2.64)	0.25	-0.41 (-1.94, 1.14)	0.6	0.08 (-0.41, 0.57)	0.75
PFOS	0.78 (-1.03, 2.62)		0.4	-0.73 (-2.35, 0.91)	0.38	0.08 (-0.46, 0.63)	0.77	-0.06 (-0.64, 0.52)	0.84
PFOA	0.43 (-1.78, 2.68)		0.7	-0.33 (-2.58, 1.97)	0.78	0.17 (-0.47, 0.81)	0.6	-0.19 (-0.88, 0.5)	0.58
3種PFAS の総和	0.89 (-0.91, 2.72)		0.33	-0.57 (-2.19, 1.07)	0.49	0.08 (-0.45, 0.61)	0.77	0.00 (-0.56, 0.56)	0.99
fT4	PFHxS	-0.24 (-1.95, 1.51)	0.79	-0.02 (-1.36, 1.32)	0.97	0.43 (-0.08, 0.94)	0.1	0.01 (-0.57, 0.6)	0.96
	PFOS	-0.54 (-2.4, 1.35)	0.57	0.02 (-1.4, 1.46)	0.98	0.34 (-0.22, 0.91)	0.24	-0.15 (-0.8, 0.5)	0.65
	PFOA	-0.77 (-3.03, 1.56)	0.51	0.21 (-1.76, 2.21)	0.84	0.43 (-0.23, 1.09)	0.2	-0.14 (-0.91, 0.64)	0.73
	3種PFAS の総和	-0.43 (-2.29, 1.46)	0.65	0.01 (-1.4, 1.44)	0.99	0.40 (-0.15, 0.95)	0.15	-0.06 (-0.68, 0.58)	0.86
TSH	PFHxS	1.56 (-6.62, 10.46)	0.71	1.32 (-3.79, 6.7)	0.62	-0.47 (-2.52, 1.62)	0.65	0.63 (-1.88, 3.2)	0.63
	PFOS	-0.29 (-9, 9.25)	0.95	1.42 (-4.01, 7.17)	0.61	-0.27 (-2.56, 2.07)	0.82	1.13 (-1.68, 4.02)	0.43
	PFOA	0.34 (-10.32, 12.26)	0.95	0.93 (-6.5, 8.95)	0.81	0.19 (-2.5, 2.94)	0.89	0.66 (-2.67, 4.1)	0.7
	3種PFAS の総和	0.97 (-7.84, 10.61)	0.83	1.29 (-4.13, 7)	0.65	-0.37 (-2.6, 1.91)	0.75	0.89 (-1.83, 3.68)	0.53

(a) 変化率は、連続変数としての年齢と BMI（四分位）によって調整した血清PFAS濃度の2倍増加に関連する甲状腺ホルモンレベルの予想される変化率を示す。

*合計 3種PFASの総和は、PFOS、PFHxSおよび PFOA の分子量調整後の合計を示す。

表 5. ロンネビーバイオマーカーコホートの男性における血清 PFAS 濃度と甲状腺ホルモン値との関連性（症例数 1,241 人）（年齢特異的回帰モデルの結果）

		1-11歳 (症例数 114人)		12-19歳 (症例数 118人)		20-50歳 (症例数 551人)		> 50歳 (症例数 458人)	
		変化率(%) ^a (95%信頼区間(CI))	p-値	変化率(%) (95% CI)	p-値	変化率(%) (95% CI)	p-値	変化率(%) (95% CI)	p-値
ft3	PFHxS	-1.71 (-3.56, 0.18)	0.07	-0.61 (-1.97, 0.77)	0.38	0.29 (-0.29, 0.88)	0.33	0.26 (-0.36, 0.89)	0.41
	PFOS	-1.98 (-3.99, 0.07)	0.06	-0.52 (-1.91, 0.89)	0.46	0.30 (-0.33, 0.94)	0.35	0.17 (-0.53, 0.89)	0.63
	PFOA	-2.41 (-4.88, 0.13)	0.06	-0.78 (-2.67, 1.16)	0.43	0.33 (-0.47, 1.13)	0.42	0.21 (-0.63, 1.05)	0.63
	3種PFAS の総和	-1.93 (-3.91, 0.09)	0.06	-0.60 (-2.02, 0.83)	0.4	0.31 (-0.32, 0.94)	0.34	0.22 (-0.46, 0.9)	0.53
ft4	PFHxS	-0.97 (-2.39, 0.48)	0.19	0.38 (-1.15, 1.93)	0.62	0.51 (-0.14, 1.16)	0.12	0.73 (0.02, 1.45)	0.04
	PFOS	-1.01 (-2.57, 0.57)	0.21	0.27 (-1.28, 1.85)	0.73	0.52 (-0.17, 1.23)	0.14	0.92 (0.12, 1.73)	0.02
	PFOA	-1.38 (-3.32, 0.61)	0.17	0.89 (-1.24, 3.07)	0.41	0.59 (-0.29, 1.48)	0.19	1.02 (0.06, 1.98)	0.04
	3種PFAS の総和	-1.03 (-2.57, 0.53)	0.19	0.37 (-1.21, 1.98)	0.65	0.54 (-0.15, 1.24)	0.12	0.84 (0.06, 1.62)	0.03
TSH	PFHxS	0.43 (-5.36, 6.57)	0.89	-4.54 (-9.19, 0.35)	0.07	-0.37 (-2.7, 2.01)	0.76	-0.14 (-2.79, 2.58)	0.92
	PFOS	1.28 (-5.09, 8.07)	0.7	-4.38 (-9.13, 0.62)	0.08	-0.45 (-2.97, 2.14)	0.73	0.26 (-2.74, 3.36)	0.87
	PFOA	1.62 (-6.32, 10.24)	0.7	-7.01 (-13.23, -0.35)	0.04	-0.15 (-3.31, 3.12)	0.93	0.88 (-2.69, 4.58)	0.63
	3種PFAS の総和	0.93 (-5.31, 7.58)	0.77	-4.61 (-9.43, 0.46)	0.07	-0.43 (-2.92, 2.12)	0.74	0.04 (-2.85, 3.02)	0.98

(a) 変化率は、連続変数としての年齢と BMI（四分位）によって調整した血清PFAS濃度の2倍増加に関連する甲状腺ホルモンレベルの子想される変化率を示す。

*合計 3種PFASの総和は、PFOS、PFHxSおよび PFOA の分子量調整後の合計を示す。

結 果：

- (1)50 歳以上の男性における PFAS 濃度と ft4 値の間の正の関連を除いて、成人及び高齢者における PFAS 濃度と甲状腺ホルモン値との間に横断的な関連性は見出されなかった。
- (2)ロンネビーの 10 代未満の子どもでは、参照群と比較して、より高い甲状腺ホルモン値が見出された。
- (3)上記とは対照的に、ロンネビー研究では、10 代未満の少年における PFAS 濃度の増加と ft3 値の減少及び 10 代の男性における TSH 値の減少との間の関連性を示す弱い証拠があった
- (4)10 代未満の児童や 10 代の少女にはそのようなパターンは見られなかった。

結 論：

- (1)PFAS 濃度と甲状腺ホルモン値との関連を裏付ける一貫した証拠は見つからなかった。

(参照 129)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone levels in a highly exposed population in the Veneto Region		
著者	Gallo E, Amidei C B, Barbieri G, Fabricio A C S, Gion M, Pitter G, Dapr`a F, Russo F, Gregori D, Fletcher T, Canova C		
年	2022	雑誌	Environmental Research, 203, 111794. doi: 10.1016/j.envres.2021.111794

2. 試験方法

研究デザイン：横断的コホート研究

プロジェクト名：健康監視プログラム (Health Surveillance Program)

国名 (地域名)：イタリア (ヴェネト州)

対象者：1951～2002年に生まれた PFAS 汚染地域に住む住民

人数：21,424人 (14～19歳は6,536名、20～39歳は14,888名)

調査時期：1951～2002年 (この期間に生まれた住民)

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：－ (2017年1月以降に実施された健診時)

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 血液試料中の血清 PFAS 濃度 (単位：ng/L)

大人	男性			女性		
	平均 (標準偏差)	幾何平均	四分位範囲	平均 (標準偏差)	幾何平均	四分位範囲
PFOA	83.08 (82.98)	49.73	(25.1-114.3)	37.02 (42.67)	20.24	(8.80-49.5)
PFOS	5.67 (3.89)	4.75	(3.30-6.9)	3.55 (2.65)	2.95	(2.00-4.4)
PFHxS	8.82 (8.05)	5.85	(3.00-12.0)	3.23 (3.18)	2.15	(1.10-4.3)
PFNA	0.59 (0.27)	0.54	(0.35-0.7)	0.48 (0.28)	0.44	(0.35-0.5)
若者	男性			女性		
	平均 (標準偏差)	幾何平均	四分位範囲	平均 (標準偏差)	幾何平均	四分位範囲
PFOA	59.75 (53.11)	41.52	(24.50-79.62)	43.16 (38.73)	29.17	(16.30-58.7)
PFOS	4.46 (3.25)	3.67	(2.50-5.3)	3.65 (2.7)	3.01	(2.00-4.4)
PFHxS	4.22 (3.2)	3.21	(2.00-5.6)	2.95 (2.27)	2.23	(1.30-3.9)
PFNA	0.51 (0.24)	0.47	(0.35-0.6)	0.5 (0.27)	0.46	(0.35-0.6)

4. 試験結果

影響指標：血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）値

影響指標の評価時期：－

診断基準：－

用量反応関係：

表 3. PFAS を薄板スプライン平滑項（thin plate spline smooth terms）でモデル化により得られた選択した PFAS の四分位範囲（IQR）間での増加に対する TSH 値の変化率

大人	男性		女性	
	四分位範囲	%変化 (95%信頼区間(CI))	四分位範囲	%変化 (95% CI)
PFOA	25-114	-3.4 (-9.4, 2.9)	9-50	0.4 (-1.6, 2.3)
PFOS	3.3-6.9	0.2 (-5.5, 6.3)	2-4.4	-0.1 (-1.8, 1.7)
PFHxS	3.0-12.0	-5.5 (-11.0, 0.3)	1.1-4.3	1.1 (-1.8, 4.0)
PFNA	0.35-0.7	-2.4 (-5.3, 0.7)	0.35-0.5	0.4 (-0.8, 1.7)
若者	男性		女性	
	四分位範囲	%変化 (95% CI)	四分位範囲	%変化 (95% CI)
PFOA	25-80	0.6 (-1.2, 2.5)	16-59	-2.2 (-7.6, 3.5)
PFOS	2.5-5.3	-0.9 (-2.4, 0.6)	2-4.4	-0.8 (-3.6, 2.0)
PFHxS	2-5.6	2.1 (-1.3, 5.5)	1.3-3.9	-1.7 (-5.9, 2.6)
PFNA	0.35-0.6	0.2 (-1.9, 2.3)	0.35-0.6	-3.6 (-9.6, 2.9)

表 4. PFAS を薄板スプライン平滑項（thin plate spline smooth terms）でモデル化して得られた選択された PFAS の四分位範囲（IQR）間での増加に対する自己報告による甲状腺疾患又は服薬のオッズ比（OR）

大人	男性		女性	
	四分位範囲 (IQR)	オッズ比(OR) (95%信頼区間(CI))	IQR	OR (95% CI)
PFOA	25-114	1.39 (0.57-1.43)	9-50	1.02 (0.95-1.10)
PFOS	3.3-6.9	0.89 (0.73-1.08)	1-4.4	0.98 (0.90-1.05)
PFHxS	3.0-12.0	0.91 (0.74-1.12)	1.1-4.3	1.02 (0.95-1.10)
PFNA	0.35-0.7	1.08 (0.88-1.32)	0.35-0.5	1.05 (1.00-1.10)
若者	男性		女性	
	IQR	OR (95% CI)	IQR	OR (95% CI)
PFOA	24.5-79.6	0.90 (0.62-1.32)	16-59	1.14 (0.73-1.76)
PFOS	2.5-5.3	0.79 (0.54-1.73)	2-4.4	1.00 (0.83-1.20)
PFHxS	2.0-5.6	0.93 (0.63-1.38)	1.3-3.9	1.00 (0.79-1.26)
PFNA	0.35-0.6	1.13 (0.62-2.05)	0.35-0.6	0.91 (0.73-1.13)

結果：

- (1) 青年及び女性では、TSH 値といかなる種類の PFAS 濃度との関連も認められなかった。
- (2) 男性成人では、PFHxS の IQR 増加に関連して TSH 値の低下が観察され、PFOA、PFOS、PFHxS の低濃度では TSH の軽度の低下が観察された。
- (3) 自己報告による甲状腺疾患は、PFNA 濃度が高い女性でより一般的であったが、他のすべての PFAS 濃度は性別や年齢に関係なく甲状腺疾患とは関連していなかった。

結論：

- (1) 全体として、TSH 値と PFAS 濃度との関連を示す証拠は認められなかったが、成人男性では、TSH 値と PFOA、PFOS、PFHxS 濃度との負の関連を示す可能性を示唆する結果もあった。

(参照 130)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health		
著者	Kato S, Itoh S, Yuasa M, Baba T, Miyashita C, Sasaki S, Nakajima S, Uno A, Nakazawa H, Iwasaki Y, Okada E, Kishi R		
年	2016	雑誌	Environmental health and preventive medicine, 21(5):334-344. doi: 10.1007/s12199-016-0534-2.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道札幌市）

対象者：妊娠 23～35 週で 2002～2005 年に札幌の病院で調査に参加した妊婦
人数：392 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）は 31.1（7.1）歳]

調査時期：2002～2005 年（データ収集）

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFOA、PFOS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠第 2 及び第 3 三半期又は出産後 1 週間以内

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 乳児の性別ごとの母体の地区長と PFOS、PFOA、YSH 及び FT4 濃度の比較（血清 PFOS 及び PFOA 濃度のみ抜粋）

血清中 PFAS濃度 (ng/mL)	全乳児の母親 (症例数 392人) 中央値 ± 標準偏差	男児の母親 (症例数 180人) 中央値 ± 標準偏差	女児の母親 (症例数 212人) 中央値 ± 標準偏差	p-値
PFOS	5.2 (1.6 ~ 12.3)	5.2 (1.6 ~ 12.2)	5.3 (1.6 ~ 12.6)	0.985
PFOA	1.2 (< 0.25 ~ 3.4)	1.3 (< 0.25 ~ 3.6)	1.2 (< 0.25 ~ 3.4)	0.834

4. 試験結果

影響指標：母体及び新生児の血清甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (FT4) 値

影響指標の評価時期：(1)母親は妊娠 7～20 週、(2)乳児は生後 4～7 日

診断基準：—

用量反応関係：

表 4. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度別での母体 TSH 及び FT4 のスピアマン相関検定及び重回帰分析

	PFOS						PFOA					
	相関 ^a (Correlation)		未調整 ^b (Crude)		調整済み ^{b,c} (Adjusted)		相関 ^a (Correlation)		未調整 ^b (Crude)		調整済み ^{b,c} (Adjusted)	
	ρ	p-値	β	p-値	β	p-値	ρ	p-値	β	p-値	β	p-値
全母親 (症例数 392人)												
TSH	-0.179	<0.001	-0.187	<0.001	-0.214	<0.001	0.042	0.412	0.056	0.272	0.039	0.478
FT4	0.083	0.100	0.069	0.176	0.061	0.236	0.023	0.651	0.023	0.646	0.004	0.946
男児の母親 (症例数 180人)												
TSH	-0.194	0.009	-0.219	0.003	-0.246	0.002	-0.034	0.652	0.004	0.959	-0.067	0.435
FT4	0.118	0.114	0.113	0.130	0.093	0.208	0.058	0.437	0.023	0.755	0.023	0.762
女兒の母親 (症例数 212人)												
TSH	-0.164	0.017	-0.163	0.018	-0.210	0.005	0.108	0.119	0.101	0.142	0.114	0.124
FT4	0.056	0.422	0.032	0.648	0.030	0.684	-0.017	0.810	0.024	0.727	0.006	0.936

*p<0.05のβを太字で示す。

a: スピアマン相関検定

b: PFOS、PFOA、TSHおよびFT4の濃度は、log₁₀変換した。

c: 出産時母体年齢、BMI、出産回数、教育レベル、甲状腺抗体、海藻摂取量、分娩前後のPFOSおよびPFOAの採血期間、TSHおよびFT4については採血が行われた在胎週数で調整した。

表 5. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度別での乳児 TSH 及び FT4 のスピアマン相関検定及び重回帰分析

	PFOS						PFOA					
	相関 ^a (Correlation)		未調整 ^b (Crude)		調整済み ^{b,c} (Adjusted)		相関 ^a (Correlation)		未調整 ^b (Crude)		調整済み ^{b,c} (Adjusted)	
	ρ	p-値	β	p-値	β	p-値	ρ	p-値	β	p-値	β	p-値
全乳児 (症例数 392人)												
TSH	0.061	0.229	0.08	0.112	0.177	0.001	-0.077	0.127	-0.066	0.19	-0.014	0.801
FT4	0.015	0.774	0.003	0.961	-0.043	0.452	-0.012	0.815	0.014	0.786	0.003	0.96
男児 (症例数 180人)												
TSH	0.057	0.444	0.084	0.264	0.205	0.014	-0.146	0.051	-0.125	0.095	-0.095	0.277
FT4	0.012	0.877	-0.040	0.598	-0.037	0.67	-0.031	0.678	0.033	0.658	0.023	0.795
女兒 (症例数 212人)												
TSH	0.071	0.301	0.081	0.241	0.173	0.021	-0.017	0.808	-0.013	0.847	0.054	0.465
FT4	0.022	0.753	0.032	0.642	-0.044	0.567	0.001	0.988	-0.001	0.99	-0.017	0.819

*p<0.05のβを太字で示す。

a: スピアマン相関検定

b: PFOS、PFOA、TSHおよびFT4の濃度は、log₁₀変換した。

c: 出産時母体年齢、BMI、出産回数、教育レベル、甲状腺抗体、海藻摂取量、分娩前後のPFOSおよびPFOAの採血期間、TSHおよびFT4については採血が行われた在胎週数および乳児要因 (出生時の在胎週数、低出生体重 < 2500 g、分娩方法) で調整した。

結 果：

- (1)母親の血清 PFOS 濃度は、母親の血清 TSH 値と負の関連を示し、乳児の血清 TSH 値と正の関連を示した。
- (2)母親の血清 PFOA 濃度は、母親及び乳児の血清 TSH 値及び FT4 値と有意な関連を示さなかった。

結 論：

- (1)PFOS は、母子の TSH 及び FT4 の分泌とバランスに独立して影響を及ぼす可能性を示唆した。

(参照 131)

1. 文献情報

エンドポイント	甲状腺機能と甲状腺ホルモン		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS		
タイトル	Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study.		
著者	Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, Minatoya M, Bamai YA, Kobayashi S, Okada E, Kashino I, Yuasa M, Baba T, Kishi R		
年	2019	雑誌	Environment international, 133(part A):105139. doi: 10.1016/j.envint.2019.105139.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：2003～2005年に生まれた子どもの母子組

人数：701組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.7（4.4）歳]

調査時期：2003～2011年（コホート基本調査）

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFOA、PFAS、PFHxS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠 28～32 週（母親の血漿）

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 母体血漿 PFAS 濃度 (ng/mL) (症例数 701 人)

	最小値	中央値	四分位範囲 (IQR)	最大値
PFHxA (C6)	< 0.1	< 0.1	< 0.1 ~ 0.13	0.48
PFHxS (C6)	< 0.2	0.31	0.22 ~ 0.42	1.77
PFHpA (C7)	< 0.1	< 0.1	< 0.1 ~ 0.11	0.62
PFOS (C8)	1.15	6.21	4.7 ~ 8.3	30.28
PFOA (C8)	< 0.2	2.00	1.41 ~ 2.83	12.37
PFNA (C9)	< 0.3	1.01	0.78 ~ 1.38	6.64
PFDA (C10)	< 0.1	0.49	0.35 ~ 0.65	1.59
PFUnDA (C11)	< 0.1	1.34	0.84 ~ 1.8	5.89
PFDoDA (C12)	< 0.1	0.16	0.12 ~ 0.22	0.65
PFTTrDA (C13)	< 0.1	0.33	0.24 ~ 0.44	1.33
PFTeDA (C14)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.24
全 PFAS	3.07	12.46	9.96 ~ 15.9	42.67

4. 試験結果

影響指標：母体血清及び臍帯血血清甲状腺ホルモン (TH)、遊離トリヨードチロキシン (FT3)、遊離チロキシン (FT4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の値、甲状腺抗体 (TA) 価、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) 価、サイロブリン抗体 (TgAb) 価

影響指標の評価時期：分娩時 (臍帯血)

診断基準：-

用量反応関係：

表 4. 母親の血清 PFAS 濃度と母親間の甲状腺ホルモン値及び抗体価の線形回帰モデル (症例数 701 人又は 499 人)

PFASs	全母親 (症例数 701または 499)		チロイド抗体陰性 (症例数 406人)		チロイド抗体陽性 (症例数 493人)		p-相互作用
	B (95%信頼区間 (CI))	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値	
遊離トリヨードチロニン (FT3)	PFHxS (C6)	有意な関連なし	0.043 (0.003 ~ 0.083)	0.037	有意な 関連なし		有意な 関連なし
	PFOA (C8)	有意な関連なし	有意な関連なし		0.180 (0.013 ~ 0.347)	0.035	有意な 関連なし
チログロブリン抗体 (TPOAb)	PFOA (C8)	-0.228 (-0.439 ~ 0.018)	0.033				有意な 関連なし

すべての母親には、PFAS と甲状腺ホルモン (TSH, FT3, FT4) の関連性の分析には701人の母親が含まれ、一方、PFAS と甲状腺抗体 (TPOAbおよび TgAb) の関連性の分析には499人の母親が含まれた。出産時の年齢、経産数、妊娠前のBMI、教育レベル、妊娠中のアルコール摂取量および喫煙習慣を考慮して調整した。*p < 0.05, **p < 0.01。空白セルはこの研究では分析されていないことを示す。

表 5. 母親の血清 PFAS 濃度と男児の甲状腺ホルモン値及び TgAb 価の線形回帰モデル (症例数 365 人又は 259 人)

PFAS	全男児 (症例数 365人または259人)		母親 チロイド抗体陰性 (症例数 211人)		母親 チロイド抗体陽性 (症例数 48人)		p-相互作用
	B (95%信頼区間 (CI))	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値	
TSH ^a	PFOS (C8)	0.230 (0.074, 0.385)	0.004	0.389 (0.122, 0.656)	0.005	N.S.	有意な 関連なし
TgAb ^b	PFOA (C8)	有意な 関連なし		-0.134 (-0.266, -0.002)	0.047	有意な 関連なし	有意な 関連なし

「全男児」には、母親の PFAS と甲状腺ホルモン (TSH, FT3, FT4) の関連性の分析には 365 人の男児が含まれ、母親の PFAS と TgAb の関連性の分析には259人の男児が含まれた。「N.S.」は有意な関連性がないことを示す。*p < 0.05, **p < 0.01。

a 母親の要因 (出産時年齢、出産年齢、教育レベル、アルコール摂取量、妊娠中の喫煙、妊娠前BMI、logFT4) を調整した。

b 母親の要因 (分娩時年齢、出産年齢、教育レベル、アルコール摂取量、妊娠中の喫煙、妊娠前の BMI) を調整した。

結果：

(1)母親の FT3 値は、TA 陽性及び TA 陰性母親共に PFAS 濃度と正の関連を示した。一方、母親の PFOA 濃度は、母親の TPOAb と負の関連を示した。

(2)男児では、母親の TA 陰性群で PFOS は TSH の上昇、PFDA と PFUnDA は FT3 の低下と関連した。また、母親の TA 陽性群で PFDA は TSH の低下と関連した。

- (3) 女兒では、母親の TA 陰性群で PFD_oDA は TSH の低下、PFDA と PFTrDA は FT₃ の上昇と関連を示した。また、母親の TA 陽性群で PFD_oA は FT₄ の低下と関連を示した。
- (4) 母親の TA 陰性群は男児の TgAb と負の関連、母親の TA 陽性群は女兒の TgAb と正の関連を示した。

結 論：

- (1) PFAS ばく露による甲状腺かく乱作用とその感受性は母親の甲状腺抗体 (TA) 価により異なることが示唆された。

IV. 生殖・発生

(参照 133)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOS
タイトル	Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice.		
著者	Lee CK, Kang SG, Lee JT, Lee S-W, Kim JH, Kim DH, Son BC, Kim KH, Suh CH, Kim SY, Park YB		
年	2015	雑誌	Molecular and Cellular Endocrinology, 401:165-172. doi.org/10.1016/j.mce.2014.10.026

2. 試験方法

動物種：CD-1 マウス

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度不明）

投与経路：経口投与

投与期間：妊娠 11～16 日目

投与量：0、0.5、2.0、8.0 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 1. 胎盤及び胎児の結果（平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	対照群	PFOS投与群		
		0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	8.0 mg/kg
妊娠マウスの数(匹)	10	10	10	10
胎盤重量 (mg)	185.63 ± 6.10	177.32 ± 5.14 ^a	163.22 ± 4.22 ^{a,b}	151.54 ± 6.37 ^{a,c}
胎児体重 (g)	1.72 ± 0.17	1.54 ± 0.13	1.30 ± 0.14 ^{a,b}	1.12 ± 0.17 ^{a,b}
胎盤容積 (胎児重量/胎盤重量の比)	9.30 ± 0.24	8.68 ± 0.23 ^a	7.96 ± 0.21 ^{a,b}	7.39 ± 0.20 ^{a,b,c}
着床数	13.45 ± 2.14	13.20 ± 2.36	13.68 ± 2.47	13.71 ± 2.75
胎児吸収と死亡胎児数	0.57 ± 0.26	1.62 ± 0.46 ^a	4.84 ± 0.50 ^{a,b}	7.58 ± 1.14 ^{a,b,c}
生胎児数	12.88 ± 2.07	11.58 ± 2.14	8.84 ± 1.46 ^a	6.13 ± 1.24 ^{a,b,c}
着床後死亡割合 (%)	0.0424	0.1227	0.3538	0.5529

統計分析は同腹子を単位として行った。

a、b、cはそれぞれ、対照群、0.5 mg/kg及び2.0 mg/kgのPFOSばく露群と比較した有意差 (p<0.01) を示す。

- (1)0.5 mg/kg 体重/日以上：胎盤重量減少 (p<0.01)、胎児吸収・死数増加 (p<0.01)、胎盤迷走帯の S-TSC 頻度減少傾向、mPL-II、mPLPCα、mPLP-K の mRNA 発現量減少傾向、母体血清 mPLP-Cα、mPLP-K ホルモン値減少 (p<0.001)
- (2)2.0 mg/kg 体重/日以上：胎児平均体重減少 (p<0.01)、胎児生存数減少 (p<0.01)、胎盤接合部の GlyT 細胞頻度減少傾向、Pit-1α、Pit-1β mRNA 発現量減少 (p<0.05)、母体血清 mPL-II ホルモン値減少 (p<0.001)

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)妊娠期の PFOS ばく露は、マウスの胎盤 PRL-ファミリーホルモン産生の下方制御と胎盤絨毛芽細胞の壊死性変化を誘導することが示唆された。胎盤内分泌機能及び病理組織学的変化に対する PFOS の影響は、二次的な胎盤効率の低下をもたらし、マウスの胎児成長遅延につながると考えられる。

(参照 134)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOS
タイトル	Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats.		
著者	Luebker DJ, Case MT, York RG, Moore JA, Hansen KJ, Butenhoff JL		
年	2005a	雑誌	Toxicology, 215(1-2):126-148. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.018.

2. 試験方法

動物種：雌雄 CrI:CD®(SD)IGS BR VAF®ラット

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）

投与経路：経口投与

投与期間：

(1)二世代生殖毒性試験：

F0 雄：交配 42 日前から交配期間（最長 14 日間）まで

F0 雌：交配 42 日前から妊娠 9 日（GD9）まで（帝王切開群：GD10 に屠殺）又は F1 の哺育 21 日（LD21）まで（自然分娩群）

F1 雄：離乳後から交配期間（最長 14 日間）まで

F1 雌：離乳後から交配・妊娠期間を経て F2 の LD20 まで

(2)交差交配試験：雌は 42 日間投与後に未処置雄と交配（最長 6 日間）、妊娠期間を経て LD21 まで投与を継続。F1 児ラットを里親に哺育させ、以下の 4 群構成とした。

①対照群の母親ラットから生まれた児ラットを対照群の別の母親ラットに哺育させる（CL/CD 群）

②対照群の母親ラットから生まれた児ラットを投与群の親ラットに哺育させる（CL/TD 群）

③投与群の母親ラットから生まれた児ラットを対照群の母親ラットに哺育させる（TL/CD 群）

④投与群の母親ラットから生まれた児ラットを投与群の別の母親ラットに哺育させる（TL/TD 群）

なお、F0 親への投与は LD21 まで継続し、LD22 で母親ラットを屠殺して終了。

(3)生体試料採取群：上記交差交配試験において、F0 母親ラットのうち対照群 8 匹及び投与群の 2 匹は②の交差交配試験に組み込まず、別途 LD14 に生体試料（乳汁、肝臓、血清）採取のため屠殺。

投与量：

(1)二世代生殖毒性試験：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日

(2)交差交配試験：0、1.6 mg/kg 体重/日

3. 結果

表. PFOS 投与ラットの血清 PFOS 濃度 (µg/mL) (文献をもとに食品安全委員会事務局が作成)

		PFOS投与群			
		0.1 mg/kg	0.4 mg/kg	1.6 mg/kg	3.2 mg/kg
哺乳21日目	F0雌	5.28 ± 0.358	18.9 ± 1.30	82 ± 17.5	—
42～56 日間の投与後の F0 雄		10.5 ± 0.946	45.4 ± 5.49	152 ± 7.91	273 ± 49.8

*各値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

(1)二世代生殖毒性試験：

親ラット

- ・ 0.4 mg/kg 体重/日以上：F0 雄・・・摂餌量減少
- ・ 1.6 mg/kg 体重/日以上：F0 雌雄・・・体重増加抑制、F0 雌：摂餌量減少
F1 雌・・・受動回避試験のセッション 2 (記憶保持能) の成績低下
- ・ 3.2 mg/kg 体重/日：F0 雌・・・妊娠期間の短縮、分娩児数に対する着床部位数の比率の低下、死産児を持つ母親数の増加、分娩後 4 日以内に全児死亡した母親 20 例 (100%)

児ラット

- ・ 1.6 mg/kg 体重/日：F1・・・体重低値、体重増加抑制、生存率の低下、哺育率の低下
F2・・・体重増加抑制
- ・ 3.2 mg/kg 体重/日：F1・・・生存児数の減少、腹当たりの死産児数の増加、4 日までに全例死亡

(2)交差交配試験：

F0 雌ラット

- ・ CL/TD、TL/CD、TL/TD 群：CL/CD 群に比べて摂餌量減少

F1 児ラット

- ・ CL/TD、TL/CD、TL/TD 群：CL/CD 群に比べて低体重、体重増加抑制
- ・ TL/TD 群：CL/CD 群に比べて生存率低下

血清 PFOS 濃度 (µg/mL)

- ・ CL/CD 群：児ラット・・・< 0.05
母ラット・・・< 0.05
- ・ CL/TD 群：児ラット・・・22.4 ± 17.5
母ラット・・・83.0 ± 27.6
- ・ TL/CD 群：児ラット・・・53.9 ± 5.0
母ラット・・・2.02 ± 1.58 (2/13 例が検出限界以下)
- ・ TL/TD 群：児ラット・・・89.7 ± 7.1
母ラット・・・89.0 ± 28.0

【NOEL 等の算出】

(1)NOAEL (生殖毒性) : F0・・・1.6 mg/kg 体重/日

F1・・・児ラット : ≥ 0.4 mg/kg 体重/日 (F1 雌学習試験)

(2)NOAEL (親ラット) : F0・・・0.1 mg/kg 体重/日

F1・・・ ≥ 0.4 mg/kg 体重/日

(3)NOAEL (児ラット) : F0・・・0.4 mg/kg 体重/日

F1・・・ ≥ 0.4 mg/kg 体重/日

4. 結論

(1)観察された新生児毒性(体重、体重増加及び生存率の減少)は、母親の毒性又は出生後の母親ケアの欠如とは対照的に、PFOSの直接ばく露と関連しており、PFOSの出生前及び出生後のばく露は、児ラットに観察された毒性作用に関して相加的であった。

(参照 135)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOS
タイトル	Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters.		
著者	Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA, Butenhoff JL		
年	2005b	雑誌	Toxicology, 215(1-2):149-169. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.019.

2. 試験方法

動物種：雌雄 Crl:CD®(SD)IGS VAF/Plus®ラット

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）

投与経路：経口投与

投与期間：

- (1)用量反応関係調査：F0 雌に交配前 42 日間投与し、未処置雄と交配。交配期間（最大 14 日間）及び妊娠 20 日（GD20）まで（帝王切開群）、又は F1 の哺育 4 日（LD4）まで（自然分娩群）投与を継続。

- (2)体内動態調査：F0 雌に交配 42 日前から交配期間を経て GD14 又は GD20 まで投与。

投与量：

- (1)用量反応関係調査：0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg 体重/日
(2)体内動態調査：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 9. 妊娠中の母ラットの血清から採取した生物学的マトリックスサンプル中の PFOS 濃度（血清中濃度のみ抜粋）

PFOS投与濃度 (mg/kg体重/日)	血清中のPFOS濃度 (µg/mL)			
	妊娠1日目	妊娠7日目	妊娠15日目	妊娠21日目
0.1	8.90 ± 1.10 (16)	7.83 ± 1.11 (15)	8.81 ± 1.47 (15)	4.52 ± 1.15 (7)
0.4	40.7 ± 4.46 (16)	40.9 ± 5.89 (14)	41.4 ± 4.80 (14)	26.2 ± 16.1 (6)
1.6	160 ± 12.5 (16)	154 ± 14.0 (12)	156 ± 25.9 (12)	136 ± 86.5 (4)
3.2	318 ± 21.1 (16)	306 ± 32.1 (14)	275 ± 26.7 (14)	155 ± 39.3 (6)

*表中の値は、平均値 ± 標準偏差（匹数）を表す。

(1)用量反応関係調査

母ラット

- 0.4 mg/kg 体重/日以上：血清コレステロール（CHOL）減少（LD5）、血清総チロキシン（TT4）減少（LD5）
- 0.8 mg/kg 体重/日以上：体重増加抑制（LD5）、摂餌量減少、妊娠期間の短縮
- 1.2 mg/kg 体重/日以上：血清 TT3 減少（LD5）

- ・ 1.6 mg/kg 体重/日以上：肝臓中 CHOL 減少 (GD21)、血清トリグリセリド (TG) 減少 (LD5)、肝臓 TG 増加 (LD5)
- ・ 2.0 mg/kg 体重/日：血清グルコース増加 (LD5)

児ラット

- ・ 0.4 mg/kg 体重/日以上：F1 児ラットの生時体重低値、血清 TT4 減少 (LD5)
- ・ 1.0 mg/kg 体重/日以上：肝臓 TG 減少 (雌雄、LD5)
- ・ 1.6 mg/kg 体重/日以上：F1 児ラットの生存率低下 (有意差はないが 0.8 mg/kg 体重/日以上から影響があるとされている)、血清 CHOL 増加 (GD21)、血清 LDL 増加 (GD21)、血清 TSH 増加 (LD5)

(2)体内動態調査

妊娠雌ラット

- ・ 0.1 mg/kg 体重/日以上：体重増加抑制 (1~42 日目)
- ・ 0.4 mg/kg 体重/日以上：摂餌量減少 (妊娠第 1 週、GD15 (帝王切開群))
- ・ 3.2 mg/kg 体重/日：腹当たりの着床数・生存児数及び同腹児数の減少 (GD21 (帝王切開群))

児ラット

- ・ 3.2 mg/kg 体重/日：胎児体重の低値、2 例が早産 (妊娠 21 日の予定日より早く出産)

【NOEL 等の算出】

- (1)出生児の体重減少：BMD₅=0.39 mg/kg 体重/日、BMDL₅=0.27 mg/kg 体重/日
- (2)出生児の生存率低下：BMD₅=1.06 mg/kg 体重/日、BMDL₅=0.89 mg/kg 体重/日

4. 結論

- (1)妊娠期間と生存率の低下という評価項目は正の関連があり、子宮内で PFOS にばく露された胎児は後期の胎児発達が影響を受け、死亡率に寄与している可能性があることが示唆された。また、母ラットから胎児への有意な移行が確認され、新生児の生存と関連することが示唆された。

(参照 136)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse.		
著者	Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ		
年	2006	雑誌	Toxicological sciences, 90(2):510-518. doi: 10.1093/toxsci/kfj105.

2. 試験方法

動物種：雌 CD-1 マウス (妊娠)

被験物質：PFOA (アンモニウム塩：純度>98%)

投与経路：経口投与

投与期間：グループ A：妊娠日 (GD) 1~17 日目 (GD18 に屠殺)

グループ B：GD1~18 日目 (自然分娩)

投与量：0、1、3、5、10、20、40 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 1. 強制経口投与後の成体 SD ラット及び CD-1 マウスにおける血清 PFOA 濃度

動物種	投与量	投与日数	雄	雌
ラット	10 mg/kg	20	111 ± 10 µg/mL (8)	0.69 ± 0.18 µg/mL* (8)
マウス	20 mg/kg	7	181 ± 34 µg/mL (6)	178 ± 19 µg/mL (7)
マウス	20 mg/kg	17	199 ± 19 µg/mL (8)	171 ± 15 µg/mL (5)

表中の値は、括弧内に示された動物数の平均値 ± 標準誤差を示す。

(*)：雌雄間の有意差を示す (p<0.05)。

(1)親マウス

- 1 mg/kg 体重/日以上：肝臓絶対重量増加 (10 mg/kg 体重/日が最大、より高用量で減少傾向)
- 5 mg/kg 体重/日以上：全児吸収雌比率の増加 (5~40 mg/kg 体重/日で 25.9~100%)
- 10、20 mg/kg 体重/日：分娩までの時間遅延
- 20 mg/kg 体重/日：体重増加抑制、腹当たりの生存胎児数減少、腹当たりの出生前死亡率の増加
- 40 mg/kg 体重/日：体重減少

(2)胎児

- 1、3、20 mg/kg 体重/日：頭蓋骨骨化遅延、泉門拡張
- 5 mg/kg 体重/日以上：尾の異常 (捻じれた尾、曲尾)
- 5、20 mg/kg 体重/日：四肢の異常 (こぶ状、曲がり)
- 10、20 mg/kg 体重/日：後頭骨の骨化遅延、小心症
- 20 mg/kg 体重/日：胎児体重の減少、舌骨未骨化

(3)新生児

- 1 mg/kg 体重/日以上：包皮分離の早期化

- ・ 5 mg/kg 体重/日以上：開眼遅延
- ・ 20 mg/kg 体重/日：膈開口遅延、初回性周期の遅延

【NOEL 等の算出】

表 6. マウスにおける PFOA 母体毒性及び発育毒性のさまざまなパラメータに対するベンチマーク用量推定値

	BMD ₅ (mg/kg)	BMDL ₅ (mg/kg)
妊娠中の母体の体重増加	6.76	3.58
母体の肝臓重量	0.2	0.17
生胎児の体重	10.3	4.3
胎児の前肢指節骨化	0.889	0.643
胎児の後肢指節骨化	0.958	0.616
離乳時の新生児生存率 (PD 23)	2.84	1.09
離乳時の新生児体重 (PD 23)	1.07	0.86
新生児の開眼	2.64	2.1

(1)試験全体の最小影響に関する BMD₅、BMDL₅ の算出

- ・ BMD₅ (母体の肝臓重量増加) = 0.20 mg/kg 体重/日、BMDL₅ (母体の肝臓重量増加) = 0.17 mg/kg 体重/日

(2)発生毒性の最小影響に関する BMD₅、BMDL₅ の算出

- ・ BMD₅ (前肢指骨の骨化減少) = 0.889 mg/kg 体重/日、BMDL₅ (後肢指骨の骨化減少) = 0.616 mg/kg 体重/日

4. 結論

(1)上記結果は、マウスにおける PFOA の母体及び発生毒性を示しており、PFOA ばく露により早期の妊娠喪失、出生後の生存率の低下、一般的な成長と発達の遅れ、思春期の成熟における性特異的な変化などが引き起こされることが示唆された。

(参照 137)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation.		
著者	Koskela A, Finnilä MA, Korkalainen M, Spulber S, Koponen J, Håkansson H, Tuukkanen J, Viluksela M		
年	2016	雑誌	Toxicology and applied pharmacology, 301:14-21. doi: 10.1016/j.taap.2016.04.002.

2. 試験方法

動物種：雄 C57BL/6/Bkl マウス

被験物質：PFOA（純度 96%）

投与経路：混餌投与

投与期間：21 日間

投与量：0、0.3 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 2. 脛骨及び大腿骨中の PFOA 濃度

投与期間	骨PFOA濃度 (ng/g)	
	対照群	ばく露群
13か月	0.73	3.0
17か月	0.64	3.7

- (1)平均体重：ばく露群の平均体重は、対照群に比べて有意に高かった。
- (2)骨の形態：大腿骨骨膜面積が増大し、脛骨のミネラル密度は減少した。
- (3)骨中の PFOA 濃度：ばく露群は、対照群に比べて 4~5 倍高かった。
- (4)骨芽細胞：PFOA 最高用量（100 及び 200 μ M）の細胞生存率は著しく低かった。
- (5)その他
 - (i)PFOA 最高用量 2 用量では、骨芽細胞の ALP 活性を有意に低下させた。
 - (ii)Ca 量は、100 及び 200 μ M ばく露用量で激減した。
 - (iii)OCN（オステオカルシン）の mRNA 発現も減少した。
 - (iv)破骨細胞（TRACP+細胞）数は、PFOA の用量依存的に増加した。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOA は子宮内及び授乳期のばく露後に骨に蓄積し、老年期まで骨に存在し、骨細胞への影響を介して直接的に、及び体重増加や活動性の低下を介して間接的に、骨の恒常性維持に影響を与えることが示唆された。

(参照 138)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy on the reproduction and development of male offspring mice.		
著者	Song P, Li D, Wang X, Zhong X		
年	2018	雑誌	Andrologia, 50(8):e13059. doi: 10.1111/and.13059.

2. 試験方法

動物種：雌雄 Kunming マウス（8週齢）

被験物質：PFOA（純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：妊娠1～17日目

投与量：0、1.0、2.5、5.0 mg/kg 体重/日

3. 結果

(1)1.0 mg/kg 体重/日以上：雄児マウスの血中テストステロン値減少（産後（PND）21日目、PND70）

(2)2.5 mg/kg 体重/日以上：ライディッヒ細胞数減少（PND21, PND70）、間質細胞の減少、精子形成上皮の萎縮、精子形成細胞の減少、セルトリ細胞の空胞化（PND21）、Glt2、Rian、Dio3 遺伝子の発現減少（PND21）

(3)5.0 mg/kg 体重/日：離乳期生存率減少（PND7、PND14, PND21）、体重減少（PND21）、精巣重量減少（PND21）、精子の減少や消失（PND21）

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)妊娠中の PFOA ばく露は、生存児マウス数を減少させ、精巣を損傷し、生殖ホルモンを乱し、精巣の Dlk1-Di インプリンテッドクラスター遺伝子の mRNA 発現を減少させることが示唆された。

(参照 139)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	Perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy alters the apoptosis of uterine cells in pregnant mice.		
著者	Li D, Song P, Liu L, Wang X		
年	2018	雑誌	International journal of clinical and experimental pathology, 11(12):5602-5611.

2. 試験方法

動物種：雌雄 Kunming マウス（8週齢）

被験物質：PFOA（純度 99.2%）

投与経路：経口投与

投与期間：妊娠 1～17 日目

投与量：0、1、5、10、20、40 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 1. 肝臓指数、子宮指数、子宮と胎児重量、胎児存率の変化

	肝臓指標	子宮指標	子宮重量	胎児重量	胎児生存率
対照群	40.06 ± 1.34	382.59 ± 7.25	24.22 ± 1.67	1.52 ± 0.012	0.9443
1mg/kg	59.76 ± 2.93*	374.83 ± 6.03	22.76 ± 0.72	1.45 ± 0.01	0.9402
5mg/kg	99.56 ± 2.42**	312.41 ± 16.39**	18.63 ± 2.12**	1.34 ± 0.01*	0.8783
10mg/kg	152.87 ± 11.95**	217.80 ± 12.25**	13.12 ± 1.51**	0.99 ± 0.10**	71.25%**
20mg/kg	166.83 ± 12.33**	170.583 ± 19.57**	10.79 ± 1.17**	0.85 ± 0.05**	67.19%**
40mg/kg	229.70 ± 2.28**	1.48 ± 5.19**	0.28 ± 0.43**	0.00 ± 0.00**	0.00%**

表中の値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

*はp<0.05、**はp<0.01を示す。

表 2. マウスの子宮における Fas、FasL 及び Caspase-3 の発現量

	Fas	FasL	Caspase-3
対照群	90.48 ± 7.06	82.83 ± 11.39	89.14 ± 9.20
1mg/kg	93.53 ± 11.91	95.48 ± 6.30**	97.38 ± 9.78**
5mg/kg	105.59 ± 11.48**	106.65 ± 10.85**	111.35 ± 12.13**
10mg/kg	126.00 ± 13.71**	115.38 ± 8.81**	125.06 ± 13.97**
20mg/kg	126.10 ± 12.66**	124.50 ± 10.97**	132.06 ± 10.66**

表中の値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

*はp<0.05、**はp<0.01を示す。

表 3. 妊娠後期のマウスの子宮における Bcl-2 及び Bax の発現量

	Bcl-2 タンパク発現量	Bax タンパク発現量	Bcl-2/Bax
対照群	151.00 ± 20.09	93.29 ± 8.83	1.64 ± 0.22
1mg/kg	132.25 ± 14.90**	100.56 ± 12.34*	1.37 ± 0.22**
5mg/kg	115.97 ± 17.82**	117.50 ± 9.72**	1.01 ± 0.19**
10mg/kg	100.91 ± 10.54**	116.53 ± 11.73**	0.86 ± 0.12**
20mg/kg	96.77 ± 15.07**	131.00 ± 13.84**	0.75 ± 0.11**

表中の値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

*は $p < 0.05$ 、**は $p < 0.01$ を示す。

- (1)1mg/kg 体重/日：肝臓指標増加 ($p < 0.05$)、Bax タンパク発現量増加 ($p < 0.05$)
- (2)1mg/kg 体重/日以上：Bcl タンパク発現量増加 ($p < 0.01$)
- (3)5mg/kg 体重/日：胎児重量減少 ($p < 0.05$)、アポトーシス子宮細胞数増加 ($p < 0.05$)
- (4)5mg/kg 体重/日以上：肝臓指標増加 ($p < 0.01$)、子宮指標減少 ($p < 0.01$)、子宮重量減少 ($p < 0.01$)、FasL 遺伝子発現増加 ($p < 0.01$)、Caspase-3 発現量増加 ($p < 0.01$)、Bax タンパク発現量増加 ($p < 0.01$)
- (5)10mg/kg 体重/日以上：胎児重量減少 ($p < 0.01$)、胎児生存率減少 ($p < 0.01$)、Fas 遺伝子発現増加 ($p < 0.01$)、アポトーシス子宮細胞数増加 ($p < 0.01$)
- (6)40mg/kg 体重/日：体重減少傾向

【NOEL 等の算出】

・なし

4. 結論

- (1)PFOA による子宮細胞の過剰なアポトーシスは、マウス胚の喪失と胎児の成長遅延の重要な原因である可能性が示唆された。

(参照 140)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry.		
著者	Macon MB, Villanueva LR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD, Strynar MJ, Stanko JP, White SS, Helfant L, and Fenton SE		
年	2011	雑誌	Toxicological Sciences, 122(1):134-145. doi:10.1093/toxsci/kfr076

2. 試験方法

動物種：CD-1 マウス (妊娠)

被験物質：PFOA (アンモニウム塩：純度>98%)

投与経路：経口投与

投与期間：完全妊娠試験：妊娠 1~17 日 (17 日間)

妊娠後期試験：妊娠 10~17 日 (8 日間)

投与量：完全妊娠試験：0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日

妊娠後期試験：0、0.01、0.1、1.0 mg/kg 体重/日

3. 結果

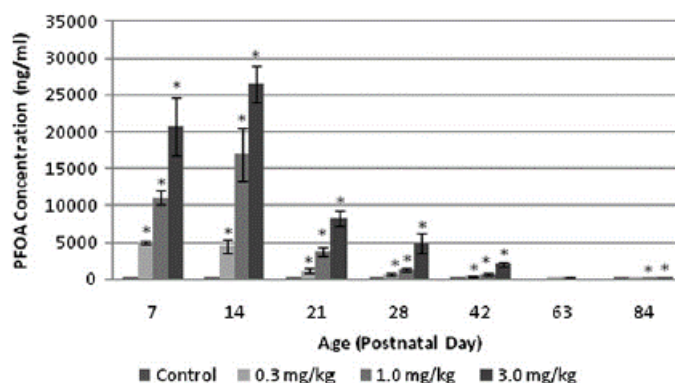


図 2. ばく露後の雌の児マウスの血清 PFOA 濃度

データは平均値±標準誤差で示した。児マウス 2-5 匹 (PND 7)、4-6 匹 (PND 14)、3-6 匹 (PND 21)、3-6 匹 (PND 28)、4-6 匹 (PND 42)、2-5 匹 (PND 63) 及び 1-5 匹 (PND 84)。*は、対照群と比較して有意な効果を示す (p<0.01)。

(1)0.3 mg/kg 体重/日：乳腺発育スコア減少 (PND 42 : p≤0.05、PND 84 : p≤0.05)

(2)0.3 mg/kg 体重/日以上：雌雄の推定血中 PFOA 濃度増加 (PND 1-21 : p≤0.001)、雌の肝臓重量増加 (PND 7 : p≤0.05)、雌の相対肝臓重量増加 (PND 7 : p≤0.05)、乳腺発育スコア減少 (PND 14 : p≤0.001, PNF 21 : p≤0.01)、雌の血清 PFOA 濃度上昇 (PND 1-21 : p≤0.001)、雄の相対肝臓重量増加 (PND 7 : p≤0.01)

(3)1.0 mg/kg 体重/日：乳腺発育スコア減少 (PND 42 : p≤0.001、PND 84 : p≤0.01)

- (4)1.0 mg/kg 体重/日以上：雌の相対肝臓重量増加 (PND 14 : $p \leq 0.01$)、雄の絶対肝臓重量増加 (PND 7 : $p \leq 0.05$)、雄の相対肝臓重量増加 (PND 42 : $p \leq 0.05$)
- (5)3.0 mg/kg 体重/日：雌の肝臓重量増加 (PND 14 : $p \leq 0.05$)、雌の相対肝臓重量増加 (PND 21 : $p \leq 0.001$ 、PND 28 : $p \leq 0.05$)、雄の相対肝臓重量増加 (PND 7 : $p \leq 0.001$ 、PND 14 : $p \leq 0.001$)

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOA ばく露による乳腺組織への影響は、(1)CD-1 マウスの肝臓重量への影響よりも低用量で発生し、系統特異的である可能性があること、(2)完全妊娠ばく後 12 週齢まで持続すること、が示唆された。しかし、PFOA に対する乳腺の感受性が低用量であるため、乳腺の発達遅延に関する有害影響レベルは特定できなかった。

(参照 141)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice.		
著者	White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, and Fenton SE		
年	2011	雑誌	Environmental health perspectives, 119(8):1070-1076. doi: 10.1289/ehp.1002741

2. 試験方法

動物種：CD-1 マウス（妊娠）

被験物質：PFOA（アンモニウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：妊娠 1～17 日目

投与量：(1)0、1、5 mg/kg 体重/日

(2)0、1 mg/kg 体重/日（P0、F1、F2 マウスは、飲料水中濃度である PFOA（5 ppb）を継続的に飲水ばく露）

3. 結果

表 5. 3 世代にわたる血清 PFOA 濃度 (ng/mL) (平均値 ± 標準誤差)

	対照群	対照群 + 5ppb PFOA	1 mg/kg	1 mg/kg + 5ppb PFOA	5 mg/kg
P0 母マウス (PND22)	4.0 ± 0.3	74.8 ± 11.3	6658.0 ± 650.5	4772.0 ± 282.4	26980.0 ± 1288.2
F1母マウス (PND22)	2.0 ± 0.6	86.9 ± 14.5	9.3 ± 2.6	173.3 ± 36.4	18.7 ± 5.2
F1マウス (児)					
出産22日後	0.6 ± 0.3	21.3 ± 2.1	2443.8 ± 256.4	2743.8 ± 129.4	10045 ± 1125.6
出産42日後	1.4 ± 0.4	48.9 ± 4.7	609.5 ± 72.2	558.0 ± 55.8	1581.0 ± 245.1
出産63日後	3.1 ± 0.2	66.2 ± 4.1	210.7 ± 21.9	187.0 ± 24.1	760.3 ± 188.3
F2マウス (児)					
出産22日後	0.4 ± 0.0	26.6 ± 2.4	4.6 ± 1.2	28.5 ± 3.7	7.8 ± 1.9
出産42日後	0.7 ± 0.3	57.4 ± 2.9	0.4 ± 0.0	72.8 ± 5.8	0.4 ± 0.0
出産63日後	1.1 ± 0.4	68.5 ± 9.4	1.1 ± 0.5	69.2 ± 4.3	1.2 ± 0.5

(1)P0 母体指標

- ・ 5 ppb/日以上：乳腺スコア減少（PND 22：p<0.05）
- ・ 5 mg/kg 体重/日：生存胎児数減少（PND22：p<0.05）、出生前死亡数増加（PND22：p<0.05）、出生後生存率減少（PND22：p<0.05）

(2)F1 マウス発達指標

- ・ 5 ppb/日以上：乳腺スコア減少（PND 22-63：p<0.05）

- ・ 5 mg/kg 体重/日：体重減少 (PND42 : $p < 0.05$)、肝臓重量増加 (PND22-63 : $p < 0.05$)

(3)F1 母体/日指標

- ・ 5 ppb 以上：乳腺スコア減少 (PND 10 : $p < 0.05$)
- ・ 5 ppb/日 + 1 mg/kg 体重/日以上：乳腺スコア減少 (PND 22 : $p < 0.05$)
- ・ 5 mg/kg 体重/日：生存胎児数減少 ($p < 0.05$)

(4)F2 発達指標

- ・ 5 ppb/日以上：乳腺スコア減少 (PND42 : $p < 0.05$)
- ・ 1 mg/kg 体重/日：体重減少 (PND14-22 : $p < 0.05$)、乳腺スコア減少 (PND63 : $p < 0.05$)
- ・ 5 ppb + 1 mg/kg 体重/日：乳腺スコア減少 (PND42 : $p < 0.05$)

【NOEL 等の算出】

- ・ LOAEL=1 mg/kg 体重/日

*母親 (F0) マウスにおける乳腺の形態的变化とその児 (F1) マウスにおける乳腺発達の変化に基づく。

4. 結論

(1)妊娠期の PFOA ばく露は、3 世代にわたって、乳腺の発達や泌乳分化の遅延を誘発した。また、飲料水中の慢性的な低用量 PFOA ばく露は、ヒトの汚染された水源に見られるのとほぼ同じ濃度であり、マウスの乳腺形態学的発達を変化させるのに十分であった。

(参照 142)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生	対象物質	PFOA
タイトル	The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure.		
著者	Tucker DJ, Macon MB, Strynar MJ, Dagnino S, Andersen E, Fenton SE		
年	2015	雑誌	Reproductive Toxicology, 54:26-36. doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.002

2. 試験方法

動物種：雌 CD-1 マウス（妊娠）、雌 C57Bl/6 マウス（妊娠）

被験物質：PFOA（アンモニウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：妊娠 1~17 日目

投与量：0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 1. CD-1 マウス及び C57Bl/6 マウスにおける血清 PFOA 濃度

	対照群	0.01 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg
CD-1					
出産後21日目	<LOQ (6)	74.8 ± 16.9 (10)	457.3 ± 91.0 (9)	904.8 ± 131.5 (10)*	3119 ± 396.4 (5)**
出産後35日目	<LOQ (11)	14.3 ± 2.3 (12)	61.7 ± 6.5 (9)	200.9 ± 32.2 (11)*	889.8 ± 117.5 (11)**
出産後56日目	<LOQ (5)	< LOQ (5)	15 ± 5.0 (4)	46.2 ± 7.5 (6)	200.2 ± 21.1 (7)**
C57Bl/6					
出産後21日目	<LOQ (2)	26.1 ± 19.0 (2)	247.1 ± 11.4 (2)	891.3 ± 528.7 (3)	2141.67 ± 666.8 (2)
出産後61日目	<LOQ (6)	<LOQ (2)	27.7 ± 10.4 (3)*	9.3 ± 2.2 (5)	22 ± 7.6 (5)

データは平均値 ± 標準誤差、括弧内は、匹数、*はp<0.05、**はp<0.01を示す。

(1)CD-1 マウス

- 0.01 mg/kg 体重/日以上：乳腺発育スコア減少 [PND 35-56 : p ≤ 0.01 (0.1 mg/kg の PND 56 は p ≤ 0.05)]
- 0.1 mg/kg 体重/日以上：乳腺発育スコア減少 (PND 21 : p ≤ 0.01)
- 0.3 mg/kg 体重/日以上：血清 PFOA 濃度増加 (PND 21-35 : p ≤ 0.05)
- 1.0 mg/kg 体重/日：血清 PFOA 濃度増加 (PND 56 : p ≤ 0.01)、相対肝臓重量増加 (PND 21 : p ≤ 0.05)

(2)C57Bl/6 マウス

- 0.1 mg/kg 体重/日：血清 PFOA 濃度増加 (PND 61 : p ≤ 0.01)
- 0.3 mg/kg 体重/日以上：乳腺発育スコア減少 (PND 21-61 : p ≤ 0.05)

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)児マウスでは、親マウスで報告されているよりも PFOA の消失半減期が短いこと、PFOA の出生前ばく露は、両系統の雌の児マウスに著しい乳腺発達の遅れを引き起こすことが示唆された。この遅れは思春期に始まり、若い成人期まで持続し、用量依存的であった。これらのデータから、乳腺は、系統に関係なく、他の思春期エンドポイントと比較して、早期の低濃度での PFOA ばく露に対してより敏感であることが示唆された。

(参照 143)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010.		
著者	Darrow LA, Stein CR, and Steenland K		
年	2013	雑誌	Environmental health perspectives, 121(10):1207-1213. doi: 10.1289/ehp.1206372.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート研究

プロジェクト名：C8 Health Project

国名（地域名）：米国（オハイオ州）

対象者：C8 Health Project に参加した妊婦と出生児

人数：1,630 組の母子 [母親の年齢分布（妊娠時）：19～29 歳は 1,112 名、30～34 歳は 378 名、35 歳以上は 140 名]

調査時期：2005～2006 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母親の血清 PFOA、PFOS 濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 母親血清 PFOA 及び PFOS 濃度 (ng/mL) (一部抜粋)

	PFOA (ng/mL)	PFOS (ng/mL)
平均値 ± 標準偏差	31.0 ± 50.5	15.6 ± 8.9

4. 試験結果

影響指標：早産、出生時体重、妊婦高血圧

影響指標の評価時期：2005～2006 年

診断基準：(1)早産は妊娠 37 週未満、(2)低出生体重児は 2,500 g 未満、(3)妊娠高血圧症候群 (PIH) は妊娠 20 週以降で高血圧発症と定義した。

用量反応関係：

表 3. 血清 PFOA 及び PFOS と早産との関連

PFAS指標	未調整オッズ比 (OR)	調整 ^a OR (95%信頼区間(CI))	調整 ^a OR (95% CI)
	全出産数 症例数1,628人 (158ケース)	全出産数 症例数1,628人 (158ケース)	当初の見込み ^b 症例数783人 (73ケース)
PFOA			
単位濃度増加 あたりの変化	0.95	0.93 (0.78, 1.10)	1.09 (0.86, 1.37)
四分位範囲増加 あたりの変化 ^c	0.96	0.95 (0.88, 1.04)	1.01 (0.92, 1.10)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.629	p for trend = 0.409
0 to < 6.9	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
6.9 to < 11.1	1.69	1.56 (0.88, 2.76)	1.11 (0.42, 2.89)
11.1 to < 18.9	1.26	1.19 (0.66, 2.14)	1.30 (0.51, 3.27)
18.9 to < 37.2	1.32	1.21 (0.67, 2.19)	1.49 (0.62, 3.61)
≥ 37.2	1.13	1.01 (0.55, 1.86)	1.32 (0.53, 3.32)
PFOS			
単位濃度増加 あたりの変化	1.04	1.02 (0.78, 1.35)	1.02 (0.72, 1.45)
四分位範囲増加 あたりの変化 ^c	1.03	1.03 (0.83, 1.27)	0.95 (0.73, 1.25)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.976	p for trend = 0.818
0 to < 8.6	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
8.6 to < 12.1	1.21	1.11 (0.63, 1.94)	1.07 (0.44, 2.59)
12.1 to < 15.9	0.82	0.76 (0.42, 1.36)	0.63 (0.25, 1.59)
15.9 to < 21.4	1.09	1.00 (0.56, 1.78)	1.08 (0.47, 2.46)
≥ 21.4	1.09	1.07 (0.58, 1.95)	0.86 (0.36, 2.04)

a: 母親の年齢, 教育水準, 喫煙状況, 分娩数, BMI, 自己報告による糖尿病, 妊娠から血清測定までの期間で調整
 b: 非妊娠女性における血清測定後の最初の妊娠
 c: 未変換, PFOS (四分位範囲) = 10 ng/mL, PFOA (四分位範囲) = 22 ng/mL

表 4. 血清 PFOA 及び PFOS と妊娠高血圧症候群との関連

PFAS指標	未調整オッズ比 (OR)	調整 ^a OR (95%信頼区間(CI))	調整 ^a OR (95% CI)
	全出産数 症例数1,600人 (106ケース)	全出産数 症例数1,600人 (106ケース)	当初の見込み ^b 症例数770人 (43ケース)
PFOA			
単位濃度増加 あたりの変化	1.18	1.27 (1.05, 1.55)	1.23 (0.92, 1.64)
四分位範囲増加 あたりの変化 ^c	1.04	1.06 (0.99, 1.14)	1.04 (0.92, 1.18)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.005	p for trend = 0.124
0 to < 6.9	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
6.9 to < 11.1	2.37	2.39 (1.05, 5.46)	0.62 (0.13, 3.01)
11.1 to < 18.9	2.72	3.43 (1.50, 7.82)	2.68 (0.78, 9.23)
18.9 to < 37.2	2.71	3.12 (1.35, 7.18)	2.30 (0.66, 8.00)
≥ 37.2	2.59	3.16 (1.35, 7.38)	1.69 (0.45, 6.28)
PFOS			
単位濃度増加 あたりの変化	1.36	1.47 (1.06, 2.04)	2.02 (1.11, 3.66)
四分位範囲増加 あたりの変化 ^c	1.13	1.16 (0.94, 1.43)	1.38 (1.05, 1.80)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.107	p for trend = 0.092
0 to < 8.6	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
8.6 to < 12.1	1.48	1.46 (0.69, 3.11)	2.06 (0.49, 8.72)
12.1 to < 15.9	2.43	2.71 (1.33, 5.52)	3.92 (1.06, 14.53)
15.9 to < 21.4	2.03	2.21 (1.07, 4.54)	2.47 (0.67, 9.09)
≥ 21.4	1.45	1.56 (0.72, 3.38)	3.35 (0.94, 11.98)

a: 母親の年齢, 教育水準, 喫煙状況, 分娩数, BMI, 自己報告による糖尿病, 妊娠から血清測定までの期間で調整
 b: 非妊娠女性における血清測定後の最初の妊娠
 c: 未変換, PFOS (四分位範囲) = 10 ng/mL, PFOA (四分位範囲) = 22 ng/mL

表 5. 血清 PFOA 及び PFOS と低出生体重児との関連

PFAS指標	未調整オッズ比 (OR)	調整 ^a OR (95%信頼区間(CI))	調整 ^a OR (95% CI)
	全出産数	全出産数	当初の見込み ^b
	症例数1,629人 (88ケース)	症例数1,629人 (88ケース)	症例数783人 (45ケース)
PFOA			
単位濃度増加あたりの変化	0.98	0.94 (0.75, 1.17)	1.07 (0.78, 1.47)
四分位範囲増加あたりの変化 ^c	0.97	0.95 (0.85, 1.06)	0.99 (0.87, 1.12)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.883	p for trend = 0.433
0 to < 6.9	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
6.9 to < 11.1	0.94	0.94 (0.45, 1.98)	0.82 (0.23, 2.85)
11.1 to < 18.9	0.96	0.99 (0.48, 2.05)	1.03 (0.35, 3.06)
18.9 to < 37.2	1.12	1.25 (0.63, 2.46)	1.86 (0.67, 5.14)
≥ 37.2	0.89	0.92 (0.44, 1.95)	1.06 (0.32, 3.54)
PFOS			
単位濃度増加あたりの変化	1.12	1.12 (0.75, 1.67)	0.97 (0.61, 1.54)
四分位範囲増加あたりの変化 ^c	1.12	1.12 (0.87, 1.44)	0.93 (0.63, 1.37)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.651	p for trend = 0.484
0 to < 8.6	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
8.6 to < 12.1	1.46	1.48 (0.71, 3.08)	1.65 (0.52, 5.20)
12.1 to < 15.9	1.31	1.23 (0.57, 2.65)	0.95 (0.30, 3.01)
15.9 to < 21.4	1.29	1.31 (0.59, 2.94)	1.17 (0.36, 3.78)
≥ 21.4	1.34	1.33 (0.60, 2.96)	0.82 (0.25, 2.70)

a: 母親の年齢, 教育水準, 喫煙状況, 分娩数, BMI, 自己報告による糖尿病, 妊娠から血清測定までの期間で調整
 b: 非妊娠女性における血清測定後の最初の妊娠
 c: 未変換, PFOS (四分位範囲) = 10 ng/mL, PFOA (四分位範囲) = 22 ng/mL

表 6. 満期産児における血清 PFOA 及び PFOS と出生時体重との関連

PFAS指標	未調整Δg	調整 ^a Δg (95%信頼区間(CI))	調整 ^a Δg (95% CI)
	全出産数	全出産数	当初の見込み ^b
	症例数1,470人	症例数1,470人	症例数710人
PFOA			
単位濃度増加あたりの変化	-9	-8 (-28, 12)	5 (-22, 33)
四分位範囲増加あたりの変化 ^c	-5	-5 (-13, 2)	1 (-10, 11)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.701	p for trend = 0.622
0 to < 6.9	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
6.9 to < 11.1	21	35 (-33, 105)	135 (34, 236)
11.1 to < 18.9	-35	-9 (-79, 61)	26 (-71, 124)
18.9 to < 37.2	-1	4 (-65, 72)	56 (-37, 149)
≥ 37.2	-3	0 (-68, 69)	74 (-20, 169)
PFOS			
単位濃度増加あたりの変化	-18	-29 (-66, 7)	-49 (-90, -8)
四分位範囲増加あたりの変化 ^c	-12	-23 (-48, 3)	-29 (-58, 0)
四分位 (ng/mL)		p for trend = 0.045	p for trend = 0.006
0 to < 8.6	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
8.6 to < 12.1	0	-25 (-96, 48)	-33 (-140, 74)
12.1 to < 15.9	-45	-37 (-109, 35)	-115 (-216, -14)
15.9 to < 21.4	-76	-83 (-152, -13)	-149 (-244, -54)
≥ 21.4	-14	-54 (-124, 17)	-105 (-196, -13)

a: 母親の年齢, 教育水準, 喫煙状況, 分娩数, BMI, 自己報告による糖尿病, 妊娠から血清測定までの期間で調整
 b: 非妊娠女性における血清測定後の最初の妊娠
 c: 未変換, PFOS (四分位範囲) = 10 ng/mL, PFOA (四分位範囲) = 22 ng/mL

結 果:

- (1) 母親の血清 PFOA 又は PFOS 濃度と早産 (症例数 158 人)、又は低出生体重児 (症例数 88 人) との関連を示す証拠はほとんど観察されなかった。
- (2) 血清 PFOA 及び PFOS 濃度は、いずれも妊娠高血圧症候群 (症例数 106 人) と正の関連を示した。具体的には、PFOA 及び PFOS 濃度の対数単位で 1 増加あたりの調整オッズ比 (AOR) は、それぞれ 1.27 (95% CI : 1.05~1.55) 及び 1.47 (95% CI : 1.06~2.04) であった。しかし、五分位群別に分類すると、関連は単調には増加しなかった。
- (3) 正期産児では、PFOS と出生時体重との間に緩やかな負の関連が示唆された。具体的には、血清 PFOS 濃度の対数単位で 1 増加あたりの出生体重は、-29 g (95% CI : -66~7) であった。また、血液サンプル採取後に妊娠した出生児に限定すると、関連はより強くなった。具体的には、血清 PFOS 濃度の対数単位で 1 増加あたりの出生体重は、-49 g (95% CI : -90~-8) であった。

結 論：

(1)血清 PFAS 濃度は妊娠誘発性高血圧と正の関連、正期産児における PFOS 濃度は出生時体重と負の関連が示唆された。

(参照 144)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFHxS、直鎖型 PFOA (<i>n</i> -PFOA)、分岐鎖型 PFOA (sum of branched-isomers of PFOA (Sb-PFOA))、直鎖型 PFOS (<i>n</i> -PFOS)、分岐鎖型 PFOS (sum of perfluoromethylheptane sulfonate isomers (Sm-PFOS))、分岐鎖型 PFOS (sum of perfluorodimethylhexane sulfonate isomers (Sm2-PFOS))		
タイトル	Perfluoroalkyl substances during pregnancy and offspring weight and adiposity at birth: Examining mediation by maternal fasting glucose in the healthy start study.		
著者	Starling AP, Adgate JL, Hamman RF, Kechris K, Calafat AM, Ye X, Dabelea D		
年	2017	雑誌	Environmental health perspectives, 125(6):067016. doi: 10.1289/EHP641.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：Healthy Start Study

国名（地域名）：米国（コロラド州オーロラ市）

対象者：Healthy Start Study の登録者

人数：628 組 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：27.8（6.2）歳]

調査時期：2009～2014 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2009～2014 年（妊娠 20～34 週）

血中 PFAS 等濃度：

表 2. Healthy Start コホート研究の参加者 628 人における血清 PFAS 濃度 (ng/mL) (2009～2014 年) (一部抜粋)

PFAS	中央値	四分位範囲	幾何平均 (95%信頼区間(CI))
PFOA ^a	1.1	0.7～1.6	1.04 (0.99, 1.10)
PFOS ^a	2.4	1.5～3.7	2.30 (2.17, 2.43)
PFNA	0.4	0.3～0.6	0.39 (0.38, 0.41)
PFDeA	0.1	検出下限未満～0.2	0.14 (0.13, 0.14)
PFHxS	0.8	0.5～1.2	0.75 (0.70, 0.80)

(a)PFOA および PFOS の測定値は、直鎖型異性体と分岐型異性体の総和を示す。

4. 試験結果

影響指標：出生時体重、新生児脂肪率、血糖値

影響指標の評価時期：出生時（体重）、脂肪率（生後3日内）

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 2009～2014 年の Healthy Start コホート研究における母親の血清 PFAS 濃度、出生時の乳児体重（症例数 628 人）及び肥満率（症例数 604 人）

PFAS濃度 ^b (ng/mL)	調整済み ^a 出生体重の変化 β	調整済み ^a 肥満（%脂肪重量）の変化 β
	(95%信頼区間(CI))	(95% CI)
PFOA	-51.4 (-97.2, -5.7)	-0.43 (-0.91, 0.04)
0.1-0.8	(参照)	(参照)
0.9-1.4	-15.9 (-84.9, 53.2)	-0.34 (-1.06, 0.38)
1.4-17.0	-92.4 (-166.2, -18.5)	-0.97 (-1.74, -0.20)
PFOS	-13.8 (-53.8, 26.3)	0.08 (-0.33, 0.49)
検出下限未満-1.8	(参照)	(参照)
1.8-3.2	-33.8 (-102.8, 35.2)	0.26 (-0.46, 0.98)
32.-15.6	-71.1 (-142.6, 0.5)	-0.41 (-1.15, 0.33)
PFHxS	-13.5 (-50.7, 23.7)	-0.32 (-0.70, 0.07)
検出下限未満-0.5	(参照)	(参照)
0.6-1.0	32.9 (-36.3, 102.0)	0.12 (-0.59, 0.83)
1.1-10.9	-31.8 (-105.8, 42.2)	-0.99 (-1.75, -0.23)

(a)母親の年齢、妊娠BMI、人種、教育、在胎体重増加、喫煙、妊娠、採血時の在胎期間、乳児の性別、出生時の在胎期間で調整した。

(b)自然対数単位あたりのβ係数は、各PFASで増加し、最下位群と比較して上位群で増加する。PFOAおよびPFOSの測定値は、直鎖型異性体と分岐型異性体の総和で示す。

表 4. 2009～2014 年の Healthy Start コホート研究の参加者 628 人における母体血清 PFAS 濃度と空腹時血糖値

PFAS濃度 ^b (ng/mL)	未調整 ^a 自然対数変換した 血糖値の変化 β	調整済み ^a 自然対数変換した 血糖値の変化 β
	(95%信頼区間(CI))	(95% CI)
PFOA	-0.021 (-0.033, -0.008)	-0.018 (-0.031, -0.005)
0.1-0.8	(参照)	(参照)
0.9-1.4	-0.012 (-0.032, 0.008)	-0.014 (-0.034, 0.006)
1.4-17.0	-0.029 (-0.049, -0.009)	-0.025 (-0.020, 0.003)
PFOS	-0.017 (-0.028, 0.006)	-0.009 (-0.020, 0.003)
検出下限未満-1.8	(参照)	(参照)
1.8-3.2	0.005 (-0.015, 0.025)	0.011 (-0.009, 0.030)
32.-15.6	-0.021 (-0.041, -0.001)	-0.009 (-0.029, 0.011)
PFHxS	-0.016 (-0.026, -0.006)	-0.11 (-0.021, 0.000)
検出下限未満-0.5	(参照)	(参照)
0.6-1.0	-0.011 (-0.031, 0.009)	-0.009 (-0.029, 0.010)
1.1-10.9	-0.034 (-0.055, -0.014)	-0.023 (-0.044, -0.002)

(a)母親の年齢、妊娠BMI、人種、教育、在胎体重増加、喫煙、妊娠、採血時の在胎期間、乳児の性別、出生時の在胎期間で調整した。

(b)自然対数単位あたりのβ係数は、各PFASで増加し、最下位群と比較して上位群で増加する。PFOAおよびPFOSの測定値は、直鎖型異性体と分岐型異性体の総和で示す。

結果：

- (1)母親の血清 PFOA 濃度は、新生児の出生体重と負の関連を示した ($\beta = -51.4$ (95% CI: $-97.2 \sim -5.7$))。
- (2)母親の血清 PFOA 及び PFHxS 濃度は、血漿グルコース濃度と負の関連を示した [PFOA では $\beta = -0.018$ (95% CI: $-0.031 \sim -0.005$)、PFHxS では $\beta = -0.011$ (95% CI: $-0.021 \sim 0.000$)]。
- (3)出生時の脂肪率に関しては、血清 PFOA 濃度 [$\beta = -0.97$ (95% CI: $-1.74 \sim -0.20$)] 及び PFHxS [$\beta = -0.99$ (95% CI: $-1.75 \sim -0.23$)] の第1三分位群に比べて第3三分位群が約10%低かった。
- (4)新生児の脂肪率に対する血清 PFAS の影響の内、最大11.6%が母親の血漿グルコース濃度を介

したものであった。

(5)血清 PFOS 濃度は、調査したいずれの結果とも有意な関連が認められなかった。

結 論：

(1)出生前の特定の PFAS ばく露は、出生時の体重及び脂肪率と負の関連を示し、一部の PFAS は、妊娠中期の母親の空腹時グルコースとも負の関連を示した。しかし、出生時体重と脂肪率に対する PFAS 濃度の影響の内、母親のグルコースを介するものはごく一部であった。

(参照 145)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics?		
著者	Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Fleisch AF, Webster TF, Calafat AM, Ye X, Gillman MW, Oken E		
年	2018	雑誌	American journal of epidemiology, 187(4):793-802. doi: 10.1093/aje/kwx332.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生前コホート研究

プロジェクト名：Project Viva

国名（地域名）：米国（マサチューセッツ州東部）

対象者：マサチューセッツ州東部の産科クリニックを受診した母親

人数：1,645 組の母子 [親の平均年齢（コホート調査登録時）：20 歳以下は 55 人、20～34 歳は 1,133 人、35 歳以上は 457 人]

調査時期：1999～2002 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFOA、PFOS、PFHxS 濃度

ばく露指標の測定時期：1999～2002 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 1999～2002 年のマサチューセッツ州東部、Project Viva 参加者（症例数 1,645 人）における血漿パーフルオロアルキル物質濃度、血行動態指標及び出生転帰との関連性（血漿パーフルオロアルキル物質濃度のみ抜粋）

測定種 (ng/mL)	中央値 (四分位範囲)
PFOS	25.7 (16.0)
PFOA	5.8 (3.8)
PFHxS	2.4 (2.2)
PFNA	0.7 (0.4)

4. 試験結果

影響指標：血漿アルブミン濃度（血漿体積膨張の指標）、血漿クレアチン濃度（糸球体濾過量の指標）

影響指標の評価時期：1999～2002 年

診断基準：－

用量反応関係：

表 3. 1999～2002 年マサチューセッツ州東部の Project Viva 参加者の出生前血漿 PFAS 濃度と出生時体重妊娠年齢 z スコア^aの関連性

PFAS	範囲 (ng/mL)	症例数 (女性)	出生時体重妊娠年齢 z スコア の変化			
			未調整	調整済み ^b	調整済み ^b + Cockcroft-Gault 式から 算出された 推算糸球体ろ過	調整済み ^b + アルブミン
			B (95%信頼区間(CI))	B (95% CI)	B (95% CI)	B (95% CI)
PFOS						
連続 四分位範囲 ^d		1644	-0.07 (-0.11, -0.02)	-0.04 (-0.08, 0.01)	-0.03 (-0.08, 0.02)	-0.04 (-0.09, 0.00)
第1四分位	0.1-18.8	411	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)
第2四分位	18.9-25.6	409	-0.13 (-0.26, 0.01)	-0.09 (-0.22, 0.04)	-0.08 (-0.21, 0.05)	-0.09 (-0.22, 0.03)
第3四分位	25.7-34.8	411	-0.14 (-0.27, 0.00)	-0.09 (-0.22, 0.04)	-0.07 (-0.20, 0.06)	-0.09 (-0.22, 0.04)
第4四分位	34.9-185.0	413	-0.20 (-0.33, -0.07)	-0.13 (-0.26, 0.00)	-0.10 (-0.24, 0.03)	-0.14 (-0.27, 0.00)
PFOA						
連続 四分位範囲 ^d		1644	-0.05 (-0.10, 0.00)	-0.02 (-0.08, 0.03)	-0.01 (-0.07, 0.04)	-0.02 (-0.08, 0.03)
第1四分位	0.9-4.1	412	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)
第2四分位	4.2-5.8	410	-0.09 (-0.22, 0.04)	-0.04 (-0.17, 0.09)	-0.03 (-0.16, 0.10)	-0.04 (-0.17, 0.09)
第3四分位	5.9-7.9	416	-0.20 (-0.33, -0.07)	-0.12 (-0.25, 0.02)	-0.10 (-0.24, 0.03)	-0.12 (-0.26, 0.01)
第4四分位	8.0-49.3	406	-0.16 (-0.29, -0.03)	-0.07 (-0.21, 0.07)	-0.05 (-0.19, 0.09)	-0.08 (-0.22, 0.06)
PFHxS						
連続 四分位範囲 ^d		1644	-0.01 (-0.04, 0.02)	0 (-0.03, 0.02)	0 (-0.03, 0.02)	0 (-0.03, 0.02)
第1四分位	0.1-1.6	414	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)
第2四分位	1.7-2.4	409	-0.06 (-0.20, 0.07)	-0.10 (-0.23, 0.03)	-0.08 (-0.21, 0.05)	-0.10 (-0.23, 0.03)
第3四分位	2.5-3.7	404	0.06 (-0.07, 0.19)	0.04 (-0.09, 0.17)	0.06 (-0.07, 0.19)	0.04 (-0.09, 0.17)
第4四分位	3.8-74.5	417	0 (-0.13, 0.13)	0 (-0.14, 0.13)	0.02 (-0.12, 0.15)	-0.01 (-0.14, 0.12)
PFNA						
連続 四分位範囲 ^d		1644	-0.08 (-0.12, -0.03)	-0.06 (-0.11, -0.01)	-0.05 (-0.10, -0.01)	-0.06 (-0.11, -0.02)
第1四分位	0.1-0.4	331	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)
第2四分位	0.5-0.6	462	-0.02 (-0.16, 0.12)	-0.03 (-0.16, 0.10)	-0.02 (-0.15, 0.12)	-0.03 (-0.17, 0.10)
第3四分位	0.7-0.9	470	-0.19 (-0.33, -0.06)	-0.19 (-0.32, -0.06)	-0.17 (-0.31, -0.04)	-0.20 (-0.33, -0.06)
第4四分位	1.0-6.0	381	-0.18 (-0.32, -0.04)	-0.15 (-0.30, -0.01)	-0.13 (-0.28, 0.02)	-0.17 (-0.31, -0.02)

a: 米国内の参照基準を用いて算出

b: 登録時の母親の年齢, 人種/民族, 教育, 出生前の喫煙, 分娩数, 授乳歴, 妊娠前の肥満度, 父親の教育, 世帯収入, 子供の性別, 採血時の妊娠年齢で調整

c: $[140 - \text{年齢}] \times \text{体重}(\text{kg}) \times 1.04 / \text{血漿クレアチニン}(\mu\text{mol/L})$

d: PFASの四分位範囲は以下の通り。PFOS: 16.0ng/mL, PFOA: 3.8ng/mL, PFHxS: 2.2ng/mL, PFNA: 0.4ng/mL

表 4. 1999~2002 年マサチューセッツ州東部の Project Viva 参加者の出生前血漿 PFAS 濃度と妊娠期間及び早産の関連性

PFAS	範囲 (ng/mL)	症例数 (女性)	妊娠期間の変化 (週)				早産 (37週未満)	
			未調整	調整済み ^a	調整済み ^a + Cockcroft-Gault式 から算出された 推算糸球体ろ過量 ^b	調整済み ^a + アルブミン	早産数	調整 オッズ比 ^a (95% CI)
			B (95%信頼区間(CI))	B (95% CI)	B (95% CI)	B (95% CI)		
PFOS								
連続 四分位範囲 ^c		1645	-0.10 (-0.19, 0.00)	-0.08 (-0.17, 0.02)	-0.06 (-0.16, 0.03)	-0.08 (-0.17, 0.01)	120	1.1 (1.0, 1.3)
第1四分位	0.1-18.8	411	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	16	1 (参照)
第2四分位	18.9-25.6	410	-0.24 (-0.51, 0.03)	-0.20 (-0.47, 0.06)	-0.17 (-0.44, 0.09)	-0.20 (-0.47, 0.06)	31	2 (1.1, 3.7)
第3四分位	25.7-34.8	411	-0.15 (-0.42, 0.11)	-0.08 (-0.35, 0.19)	-0.05 (-0.32, 0.23)	-0.09 (-0.36, 0.18)	33	2 (1.1, 3.7)
第4四分位	34.9-185.0	413	-0.43 (-0.42, 0.11)	-0.36 (-0.64, -0.09)	-0.31 (-0.59, -0.03)	-0.37 (-0.65, -0.10)	40	2.4 (1.3, 4.4)
PFOA								
連続 四分位範囲 ^c		1645	-0.04 (-0.69, -0.16)	-0.05 (-0.16, 0.06)	-0.03 (-0.14, 0.08)	-0.05 (-0.16, 0.06)	120	1 (0.9, 1.3)
第1四分位	0.3-4.1	413	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	26	1 (参照)
第2四分位	4.2-5.8	410	0.07 (-0.20, 0.34)	0.05 (-0.22, 0.32)	0.07 (-0.20, 0.34)	0.05 (-0.22, 0.32)	30	1.1 (0.6, 2.0)
第3四分位	5.9-7.9	416	0.02 (-0.25, 0.28)	0 (-0.28, 0.28)	0.05 (-0.24, 0.33)	0 (-0.28, 0.28)	30	1.1 (0.6, 1.9)
第4四分位	8.0-49.3	406	-0.03 (-0.29, 0.24)	-0.04 (-0.33, 0.24)	0.01 (-0.28, 0.30)	-0.05 (-0.33, 0.24)	34	1.2 (0.7, 2.2)
PFHxS								
連続 四分位範囲 ^c		1645	0.03 (-0.03, 0.08)	0.02 (-0.04, 0.07)	0.02 (-0.03, 0.08)	0.02(-0.04, 0.07)	120	1 (0.9, 1.1)
第1四分位	0.1-1.6	415	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	26	1 (参照)
第2四分位	1.7-2.4	409	0.12 (-0.15, 0.38)	0.08 (-0.18, 0.35)	0.11 (-0.16, 0.38)	0.08 (-0.19, 0.35)	23	0.9 (0.5, 1.7)
第3四分位	2.5-3.7	404	-0.13 (-0.39, 0.14)	-0.18 (-0.45, 0.09)	-0.15 (-0.42, 0.12)	-0.19 (-0.46, 0.08)	41	1.8 (1.1, 3.1)
第4四分位	3.8-74.5	417	0 (-0.27, 0.26)	-0.10 (-0.37, 0.17)	-0.06 (-0.33, 0.22)	-0.10 (-0.38, 0.17)	30	1.3 (0.7, 2.2)
PFNA								
連続 四分位範囲 ^c		1645	-0.08 (-0.18, 0.01)	-0.07 (-0.17, 0.02)	-0.06 (-0.15, 0.04)	-0.08 (-0.17, 0.02)	120	1.2 (1.0, 1.4)
第1四分位	0.1-0.4	331	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	0 (参照)	20	1 (参照)
第2四分位	0.5-0.6	463	0.12 (-0.15, 0.40)	0.1 (-0.17, 0.38)	0.14 (-0.14, 0.42)	0.1 (-0.18, 0.38)	23	0.8 (0.5, 1.6)
第3四分位	0.7-0.9	470	0.01 (-0.27, 0.28)	-0.02 (-0.30, 0.26)	0.03 (-0.25, 0.31)	-0.03 (-0.31, 0.25)	39	1.4 (0.8, 2.6)
第4四分位	1.0-6.0	381	-0.09 (-0.38, 0.20)	-0.07 (-0.37, 0.22)	-0.01 (-0.31, 0.30)	-0.08 (-0.38, 0.22)	38	1.7 (0.9, 3.0)

a: 登録時の母親の年齢, 人種/民族, 教育, 出生前の喫煙, 分娩数, 授乳歴, 妊娠前の肥満度, 父親の教育, 世帯収入, 子供の性別, 採血時の妊娠年齢で調整
b: [140-年齢] × 体重 (kg) × 1.04/血漿クレアチニン (μmol/L)

c: PFASの四分位範囲は次の通り。PFOS: 16.0ng/mL, PFOA: 3.8ng/mL, PFHxS: 2.2ng/mL, PFNA: 0.4ng/mL

結 果：

- (1)PFOS 及び PFNA は、出生時体重-妊娠時年齢 z スコアと弱い負の関連を示した (PFOS : 調整 $\beta = -0.04$ (95%信頼区間 (CI) : $-0.11 \sim -0.01$) 及び PFNA : 調整 $\beta = -0.06$ (95% CI : $-0.11 \sim -0.01$)) であった。
- (2)母親の妊娠初期の血漿 PFOS 及び PFNA 濃度と出生児の BTW-z score の間に負の関連がみられた。具体的には、PFOS の調整 $\beta = -0.04$ (95% CI : $-0.08 \sim 0.01$)及び PFNA の調整 $\beta = -0.06$ (95% CI : $-0.11 \sim -0.01$)) であった。
- (3)血漿 PFOS 及び PFNA 濃度の四分位で最も高い群では BTW-z score が有意に小さかった。
- (4)母親の妊娠初期の血漿 PFOS 濃度における第 1 四分位群に対する第 4 四分位群は、早産のリスクが有意に高かった。具体的には、調整オッズ比 (AOR) =2.4 (95% CI : 1.3~4.4) であった。
- (5)妊娠血行動態マーカーである糸球体濾過量や血漿中アルブミン濃度とは関連が認められなかった。

結 論：

- (1)妊娠血行動態のマーカー (糸球体濾過量及び血漿アルブミン濃度) を、それらが基礎となる妊娠生理を正確に反映する範囲で調整しても、関連性に重大な影響はなかった。

(参照 146)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHpA、PFDoDA)		
タイトル	Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight.		
著者	Wikström S, Lin PI, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG.		
年	2020	雑誌	Pediatric research, 87(6):1093-1099. doi: 10.1038/s41390-019-0720-1.

2. 試験方法

研究デザイン：妊婦縦断コホート研究

プロジェクト名：スウェーデン環境縦断母子調査・喘息・アレルギー研究 (Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child, Asthma and Allergy (SELMA) study)

国名（地域名）：スウェーデン（ヴェルムランド地方）

対象者：ヴェルムランドの妊婦健診センターで初診を受けた妊娠 3～27 週目の妊婦
人数：2,355 人

調査時期：2007 年 9 月～2010 年 3 月（約 2.5 年間）

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠 3～27 週目

血中 PFAS 等濃度：2007 年～2010 年

表 2. 妊娠初期の母体血清濃度として測定された 8 種類の PFAS の出生前ばく露（一部抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	幾何平均 [95%信頼区間(CI)]	中央値 (四分位範囲 (IQR))
PFOS	5.35 [5.21–5.50]	5.38 (3.97–7.60)
PFOA	1.60 [1.56–1.65]	1.61 (1.11–2.30)
PFHxS	1.31 [1.28–1.35]	1.23 (0.86–1.99)
PFNA	0.54 [0.53–0.56]	0.53 (0.39–0.73)
PFDA	0.26 [0.26–0.27]	0.26 (0.19–0.34)
PFUnDA	0.21 [0.21–0.22]	0.23 (0.15–0.33)
PFHpA	0.018 [0.017–0.019]	0.02 (検出下限未満–0.04)
PFDoDA	0.027 [0.026–0.027]	検出下限未満 (検出下限未満–0.05)

4. 試験結果

影響指標：出生体重 (BW)、妊娠年齢に対する出生体重 (BW-SDS)、在胎不当過小 (SGA) 児

影響指標の評価時期：2007年～2010年

診断基準：BWが在胎期間と性別に関して10パーセントイル以下の乳児は、「在胎不当過小（small for gestational age：SGA）児」と定義した。

用量反応関係：

表3. 出生前PFASばく露^aと出生体重^bの関連性及び1,533人の小児における在胎期間ごとのSGA出生体重のオッズ比

PFAS	四分位	全乳児		女児		男児	
		出生体重 (BW) (g)	在胎不当過小児 (SGA)	BW (g)	SGA	BW (g)	SGA
		β (95%信頼区間(CI))	オッズ比 (OR) (95% CI)	β (95% CI)	OR (95% CI)	β (95% CI)	OR (95% CI)
PFOS	自然対数 単位当たり	-46 (-88; -3)	1.19 (0.87; 1.64)	-85 (-145; -25)	1.40 (0.83; 2.35)	-13 (-73; 47)	1.08 (0.72; 1.63)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	-27 (-89; 35)	0.69 (0.43; 1.08)	-32 (-115; 52)	0.89 (0.39; 2.03)	-28 (-118; 63)	1.26 (0.67; 2.37)
	第3四分位	-22 (-84; 41)	0.79 (0.33; 1.18)	-116 (-204; -27)	0.82 (0.36; 2.03)	5 (-86; 96)	0.86 (0.45; 1.67)
	第4四分位	-80 (-144; -16)	1.56 (1.09; 2.22)	-142 (-231; -54)	2.05 (1.00; 4.21)	-28 (-119; 63)	1.30 (0.70; 2.40)
PFOA	自然対数 単位当たり	-68 (-112; -24)	1.43 (1.03; 1.99)	-86 (-145; -26)	1.96 (1.18; 3.28)	-49 (-113; 15)	1.16 (0.75; 1.78)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	27 (-35; 89)	0.77 (0.45; 1.32)	30 (-55; 115)	1.00 (0.40; 2.51)	26 (-66; 116)	0.67 (0.34; 1.31)
	第3四分位	-41 (-106; 23)	0.96 (0.57; 1.61)	-36 (-124; 52)	1.64 (0.71; 3.83)	-44 (-139; 50)	0.66 (0.33; 1.29)
	第4四分位	-90 (-159; -91)	1.44 (0.86; 2.40)	-136 (-231; -40)	2.33 (1.00; 5.43)	-47 (-147; 54)	1.04 (0.54; 2.01)
PFHxS	自然対数 単位当たり	-0.1 (-38; 38)	0.96 (0.72; 1.27)	-14 (-68; 39)	1.14 (0.73; 1.80)	-13 (-67; 41)	0.84 (0.58; 1.22)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	-4 (-66; 58)	1.37 (0.86; 2.20)	30 (-56; 116)	1.77 (0.78; 3.99)	-39 (-129; 50)	1.24 (0.69; 2.23)
	第3四分位	-15 (-78; 48)	0.89 (0.54; 1.47)	28 (-59; 115)	1.05 (0.44; 2.49)	-51 (-141; 39)	0.82 (0.44; 1.54)
	第4四分位	-6 (-69; 57)	1.04 (0.63; 1.69)	-16 (-104; 71)	1.76 (0.79; 3.90)	1 (-90; 92)	0.73 (0.38; 1.41)
PFNA	自然対数 単位当たり	-46 (-89; -4)	1.38 (1.02; 1.87)	-52 (-117; -2)	1.34 (0.85; 2.11)	-50 (-113; 14)	1.42 (0.94; 2.17)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	7 (-55; 69)	0.83 (0.49; 1.38)	-2 (-86; 82)	0.66 (0.29; 1.52)	15 (76; 106)	0.97 (0.50; 1.89)
	第3四分位	-39 (-102; 24)	1.14 (0.70; 1.85)	-49 (-137; 38)	1.39 (0.66; 2.90)	-28 (-119; 64)	0.95 (0.50; 1.82)
	第4四分位	-33 (-96; 31)	1.23 (0.77; 1.99)	-66 (-153; 20)	1.22 (0.59; 2.53)	1 (-94; 95)	1.24 (0.66; 2.33)
PFDA	自然対数 単位当たり	-58 (-103; -13)	1.46 (1.06; 2.01)	-69 (-133; -6)	1.62 (0.98; 2.67)	-47 (-112; 17)	1.36 (0.90; 2.07)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	-28 (-85; 39)	1.03 (0.62; 1.69)	-42 (-126; 42)	0.86 (0.37; 2.00)	-8 (-99; 82)	1.18 (0.63; 2.23)
	第3四分位	-39 (-101; 23)	1.07 (0.65; 1.76)	-74 (-160; 13)	1.20 (0.54; 2.67)	-8 (-98; 81)	0.99 (0.52; 1.89)
	第4四分位	-69 (-132; -5)	1.50 (0.94; 2.38)	-116 (-204; -27)	1.95 (0.94; 4.06)	-27 (-118; 64)	1.21 (0.66; 2.23)
PFUnDA	自然対数 単位当たり	-13 (-49; 22)	1.21 (0.92; 1.58)	-24 (-75; 27)	1.08 (0.70; 1.67)	-6 (-55; 42)	1.29 (0.82; 1.83)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	-67 (-153; 19)	1.24 (0.77; 2.01)	-67 (-153; 19)	2.09 (0.94; 4.63)	41 (-48; 130)	0.90 (0.48; 1.68)
	第3四分位	-42 (-128; 44)	0.85 (0.51; 1.43)	-42 (-128; 44)	1.01 (0.42; 2.44)	46 (-44; 136)	0.81 (0.43; 1.56)
	第4四分位	-46 (-110; 17)	1.52 (0.95; 2.44)	-93 (-183; -3)	1.92 (0.86; 4.25)	-10 (-100; 80)	1.36 (0.76; 2.46)
PFHpA	自然対数 単位当たり	-1 (-24; 21)	1.06 (0.90; 1.25)	-4 (-34; 26)	1.06 (0.83; 1.36)	-0.03 (-33; 32)	1.07 (0.86; 1.37)
	第1四分位	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)	1.0 (参照)
	第2四分位	0 (-62; 61)	0.92 (0.57; 1.48)	17 (-70; 103)	0.92 (0.44; 1.92)	-15 (-102; 73)	0.94 (0.50; 1.75)
	第3四分位	3 (-59; 65)	0.78 (0.48; 1.27)	-21 (-106; 65)	0.75 (0.35; 1.65)	23 (-65; 112)	0.78 (0.42; 1.45)
	第4四分位	31 (-31; 93)	1.25 (0.85; 1.84)	27 (-57; 112)	1.31 (0.66; 2.60)	33 (-58; 124)	1.15 (0.65; 2.04)

^aすべての分析は、母体の体重、出産数およびコチニレベルについて調整した。男児と女児の両方を含む分析はさらに性別について調整し、体重 (BW) の分析は、在胎期間 (GA) に対して調整した。SGAは、性別およびGAの BW 10パーセントイルとして定義した。
^b出生体重 (g) と在胎期間 (GA) こととの在胎不当過小児 (SGA) 出生体重のオッズ比 (調整済み)

結 果：

- (1)出生前の PFOS、PFOA、PFNA、PFDA ばく露量が ln 単位増加すると、46～68 g の範囲での BW の減少又は 0.10～0.15 SD スコア (SDS) と関連があった。PFOS、PFOA、PFDA の出生前ばく露量が第 4 四分位群の子どもは、第 1 四分位群の子どもよりも 69～90 g 軽かった。
- (2)PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA ばく露の増加は、低 BW 及び低 BW-SDS と有意に関連していた。
- (3)喫煙ばく露は、96～102 g の低い体重と関連しており、PFOS と PFOA を含むモデルでは、それぞれ -96 g (95%信頼区間 (CI) : -162～-30) 及び -94 g (95% CI : -160～-27) であった。
- (4)性別で層別化した解析の結果、出生前の PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA ばく露と BW との関連は、男児よりも女児で強く、すべてのケースで女児のみ有意であった。

結 論：

- (1)PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA の出生前ばく露は、低体重だけでなく、SGA で生まれることにも寄与すること、そしてこれらの関連は女児においてのみより顕著で統計的に有意であることが示唆された。

(参照 147)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight.		
著者	Govarts E, Remy S, Bruckers L, Hond ED, Sioen I, Nelen V, Baeyens W, Nawrot TS, Loots I, Larebeke NV, Schoeters G		
年	2016	雑誌	International journal of environmental research and public health, 13(5):495. doi: 10.3390/ijerph13050495.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート研究

プロジェクト名：－ [フランドル人環境衛生調査 II (FLEHS II) 母子コホートのデータを利用]

国名 (地域名)：ベルギー (フランダース地方)

対象者：フランダース地方に 10 年以上居住する単体妊娠・出産した母子組

人数：248 組の母子 (母親の平均出産年齢：25 歳以下は 27 名、25～30 歳は 92 名、30～35 歳は 94 名、35 歳以上は 35 名)

調査時期：2008～2009 年

3. ばく露情報

ばく露指標：臍帯血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2008～2009 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 環境化学物質のばく露 (臍帯血血漿 PFAS 濃度のみ抜粋)

ばく露 マーカー	試料	症例数	幾何平均値 (95%信頼区間)	四分位 範囲
PFOS ($\mu\text{g/L}$)	臍帯血 血漿	213	2.63 (2.45–2.83)	1.70–3.80
PFOA ($\mu\text{g/L}$)	臍帯血 血漿	213	1.52 (1.44–1.61)	1.10–2.10

4. 試験結果

影響指標：出生体重

影響指標の評価時期：2008～2009 年

診断基準：－

用量反応関係：

表. 単一汚染物質回帰モデルに基づく母親のばく露と出生時体重の関連(表をもとに食品安全委員会事務局が作成)

ばく露	症例数	調整R ²	推測値 (95%信頼区間)	p-値
PFOS	202	0.3452	10.82 (-72.40~94.05)	0.798
PFOA	202	0.3467	-34.50 (-129.02~60.02)	0.473

*推定された効果(ばく露バイオマーカーのZスコアが四分位範囲間で増加した場合)と対応する信頼区間(95%)を示す。

結 果 :

- (1)出生時体重との関連が最も高い混合物は、PFOA、鉛、カドミウム、ヒ素、MECPP(平均ZスコアのIQRの増加に対する推定値は-135 g、p=0.0019)、カドミウム、タリウム、ヒ素、MECPP、メチル水銀(推定値は-130 g、p=0.0021)の5つの化学物質からなる混合物であった。
- (2)回帰モデルに性別による効果修正を含めると、女兒の混合物の効果は男児と比べて強かった。
- (3)女兒における混合物ばく露の強い影響は、PFOS、鉛、カドミウム、マンガン、タリウム、メチル水銀(平均ZスコアのIQRの増加に対する推定値は-235 g、p=0.0006)の6つの組合せ、又はPFOA、鉛、カドミウム、タリウム、ヒ素、メチル水銀(推定値は-218 g、p=0.0007)の6つを組合せの場合に認められた。

結 論 :

- (1)出生体重は、今回検討した汚染物質混合物ばく露と負の関連がみられた。単一汚染物質濃度では有意な関連を示さなかった化学物質においても、混合物として評価すると、より強い影響を与えることが示唆された。

(参照 148)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOS、PFOA (6:2 Cl-PFESA、8:2 Cl-PFESA)		
タイトル	Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study?		
著者	Chu C, Zhou Y, Li Q-Q, Bloom MS, Lin S, Yu Y-J, Chen D, Yu H-Y, Hu L-W, Yang B-Y, Zeng X-W, Dong G-H		
年	2020	雑誌	Environment international, 135:105365. doi: 10.1016/j.envint.2019.105365.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート研究

プロジェクト名：広州出生コホート研究 (Guangzhou Birth Cohort Study)

国名 (地域名)：中国 (広東省広州)

対象者：広州の単一病院で出生前診療を受けた 18～45 歳の妊婦と新生児
人数：372 組の母子 [母親の平均年齢 (標準偏差); 27.4 (5.1) 歳]

調査時期：2013 年 7 月～10 月

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2013 年 7 月～10 月

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 乳児の性別ごとの単胎妊娠の女性における人口統計的、臨床的およびライフスタイル要因の分布 (血清 PFAS 濃度のみ抜粋)

母親の血清中 PFAS濃度 (ng/mL)	症例総数 372人	男性症例数 186人	女性症例数 186人	p-値
	中央値 (四分位範囲)	中央値 (四分位範囲)	中央値 (四分位範囲)	
6:2 Cl-PFESA	2.405 (1.219, 4.686)	2.623 (1.489, 5.440)	2.170 (1.108, 4.151)	0.615
8:2 Cl-PFESA	0.001 (0.001, 0.039)	0.001 (0.001, 0.052)	0.001 (0.001, 0.037)	0.637
PFOS	7.153 (4.361, 11.928)	7.652 (4.607, 11.672)	6.474 (3.956, 11.950)	0.972
PFOA	1.538 (0.957, 2.635)	1.558 (0.988, 2.628)	1.497 (0.920, 2.642)	0.767

4. 試験結果

影響指標：出生体重、早産

影響指標の評価時期：2013 年 7 月～10 月

診断基準：(1)早産は分娩時の妊娠週数が 37 週未満

(2)低出生体重児 (LBW) は出生体重が 2,500 g 未満

用量反応関係:

表 2. 乳児性別毎の出生体重と妊娠期間と母親の血清 PFAS 濃度との関連についての調整回帰係数

PFAS濃度 (ln ng/mL)	症例総数 372人	男性症例数 186人	女性症例数 186人	p-相互作用 ^c
	β (95%信頼区間(CI))	β (95% CI)	β (95% CI)	
出生体重 (g)^a				
6:2 Cl-PFESA	-54.44 (-95.66, -13.22)	-23.96 (-84.89, 36.98)	-67.69 (-123.77, -11.61)	0.106
8:2 Cl-PFESA	-21.15 (-41.44, -0.86)	-24.67 (-52.69, 3.36)	-16.36 (-45.22, 12.50)	0.684
PFOS	-83.28 (-133.20, -33.36)	-71.52 (-142.44, -0.61)	-71.91 (-143.86, 0.05)	0.678
PFOA	-73.64 (-126.39, -20.88)	-71.80 (-148.61, 5.00)	-56.04 (-129.32, 17.24)	0.958
妊娠期間 (週)^b				
6:2 Cl-PFESA	-0.39 (-0.56, -0.22)	-0.25 (-0.51, 0.01)	-0.51 (-0.73, -0.28)	0.096
8:2 Cl-PFESA	-0.06 (-0.15, 0.03)	-0.04 (-0.16, 0.08)	-0.08 (-0.21, 0.04)	0.687
PFOS	-0.32 (-0.53, -0.11)	0.004 (-0.31, 0.32)	-0.61 (-0.90, -0.32)	0.003
PFOA	-0.21 (-0.44, 0.02)	0.17 (-0.16, 0.51)	-0.53 (-0.83, -0.23)	0.002

a: 妊娠年齢, 母親の年齢, 母親の職業, 母親の学歴, 世帯収入, 分娩数, 乳児の性別で調整 (層別モデルを除く)。

b: 母親の年齢, 母親の職業, 母親の教育, 家族の収入, 分娩数, 乳児の性別で調整 (層別モデルを除く)。

c: PFAS×乳児の性別の交雑積項のPを調整回帰モデルに入力。

表 3. 低出生体重 (<2500 g) 児及び早産 (<37 週) と母親の血清 PFAS 濃度との関連についての調整オッズ比と 95%信頼区間

PFAS	低出生体重	早産
	調整オッズ比 (95%信頼区間) ^a	調整オッズ比 (95%信頼区間) ^b
6:2 Cl-PFESA		
単位濃度 (ln ng/mL) 上昇毎の変化	1.54 (0.82, 2.89)	2.67 (1.73, 4.15)
四分位 (ng/mL)		
1.22 以下	1.00 (参照)	1.00 (参照)
1.22 ~ 2.41	1.25 (0.21, 7.35)	0.57 (0.12, 2.70)
2.41 ~ 4.69	0.35 (0.05, 2.44)	2.19 (0.64, 7.53)
4.69 超	3.11 (0.65, 14.90)	5.42 (1.70, 17.29)
p for trend ^c	0.047	< 0.001
8:2 Cl-PFESA		
単位濃度 (ln ng/mL) 上昇毎の変化	1.12 (0.86, 1.46)	1.07 (0.90, 1.27)
四分位 (ng/mL)		
検出下限以下	1.00 (参照)	1.00 (参照)
検出下限~0.039	0.64 (0.22, 1.87)	1.02 (0.51, 2.04)
> 0.039	1.56 (0.53, 4.55)	0.99 (0.49, 1.98)
p for trend ^c	0.076	0.721
PFOS		
単位濃度 (ln ng/mL) 上昇毎の変化	2.43 (1.08, 5.47)	2.03 (1.24, 3.32)
四分位 (ng/mL)		
4.36 以下	1.00 (参照)	1.00 (参照)
4.36 ~ 7.15	0.83 (0.11, 6.47)	2.22 (0.55, 9.05)
7.15 ~ 11.93	1.41 (0.23, 8.82)	4.52 (1.21, 16.88)
11.93 超	3.70 (0.61, 22.58)	4.99 (1.34, 18.56)
p for trend ^c	< 0.001	0.003
PFOA		
単位濃度 (ln ng/mL) 上昇毎の変化	1.16 (0.52, 2.58)	1.49 (0.94, 2.36)
四分位 (ng/mL)		
0.96 以下	1.00 (参照)	1.00 (参照)
0.96 ~ 1.54	0.61 (0.14, 2.69)	0.71 (0.23, 2.14)
1.54 ~ 2.63	0.27 (0.05, 1.42)	1.60 (0.60, 4.23)
2.63 超	1.00 (0.23, 4.35)	1.84 (0.72, 4.71)
p for trend ^c	0.007	0.273

a: 妊娠年齢、乳児の性別、母親の年齢、母親の職業、母親の学歴、世帯収入、分娩数で調整

b: 乳児の性別、母親の年齢、母親の職業、母親の教育、家族の収入、分娩数で調整

c: カテゴリーの中央値を用いて検定

結 果：

- (1)妊娠後期の血清 PFOS、PFOA、6:2 Cl-PFESA 及び 8:2 Cl-PFESA 濃度が高いと、新生児の出生体重(g)が有意に小さかった [PFOS では $\beta=-83.28$ (95% CI : $-133.20\sim-33.36$)、PFOA では $\beta=-73.64$ (95% CI : $-126.39\sim-20.88$)、6:2 Cl-PFESA では $\beta=-54.44$ (95% CI : $-95.66\sim-13.22$)、8:2 Cl-PFESA では $\beta=-21.15$ (95% CI : $-41.44\sim-0.86$)]。また、6:2 Cl-PFESA については、男児よりも女児でより強い関連が見られた。
- (2)6:2Cl-PFESA 及び 8:2Cl-PFESA に関しては、自然対数変換した濃度 (ln (ng/mL)) 高くなるごとに、それぞれ 54.44 g (95% CI : $-95.66\sim-13.22$)、21.15 g (95% CI : $-41.44\sim-0.86$) 低い出生体重と関連した。
- (3)妊娠後期の血清 PFOS 濃度及び 6:2 Cl-PFESA 濃度が高いと、在胎週数 (週) の間に有意な負の関連が見られた [PFOS では $\beta=-0.32$ (95% CI : $-0.53\sim-0.11$)、6:2 Cl-PFESA では $\beta=-0.39$ (95% CI : $-0.56\sim-0.22$)]。また、この関連は、男児よりも女児でより強く見られた。
- (4)母体血清中の自然対数変換した濃度 (ln (ng/mL)) あたり、6:2 Cl-PFESA では 2.67 倍 (95% CI : 1.73~4.15)、PFOS では 2.03 倍 (95% CI : 1.24~3.32) の早産に対するオッズ比が検出された。
- (5)早産に関する線形傾向においても統計的に有意であり、母体血清 6:2 Cl-PFESA 濃度 ($p<0.001$) 及び PFOS ($p=0.003$) 濃度が早産と関連することが示された。

結 論：

- (1)PFOS 代替物質がヒト集団において生殖毒性物質である可能性が示唆された。

(参照 149)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUA)		
タイトル	Associations of paternal and maternal per- and polyfluoroalkyl substances exposure with cord serum reproductive hormones, placental steroidogenic enzyme and birth weight.		
著者	Yao Q, Gao Y, Zhang Y, Qin K, Liew Z, Tian Y		
年	2021	雑誌	Chemosphere, 285:131521. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131521.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート研究

プロジェクト名：萊州湾出生コホート (Laizhou Wan Birth Cohort : LWBC)

国名（地域名）：中国（山東省萊州湾南岸地域）

対象者：3年間調査地域に居住し、単胎妊娠かつ調査地域病院で分娩予定であり、生殖補助医療を行わず、妊娠前及び妊娠中に糖尿病、高血圧、HIV、AIDSがない18歳以上の妊婦と配偶者

人数：369組 [出産時の平均年齢（標準偏差）：母親 28.35（4.06）歳、父親 29.27（4.91）歳]

調査時期：2010～2013年

3. ばく露情報

ばく露指標：両親の血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2010～2013年

血中 PFAS 等濃度：-

4. 試験結果

影響指標：胎盤血清中ホルモン（エストラジオール（E2）とテストステロン（T）値、胎盤酵素（P450 アロマターゼ（P450arom））値

影響指標の評価時期：2010～2013年

診断基準：-

用量反応関係：

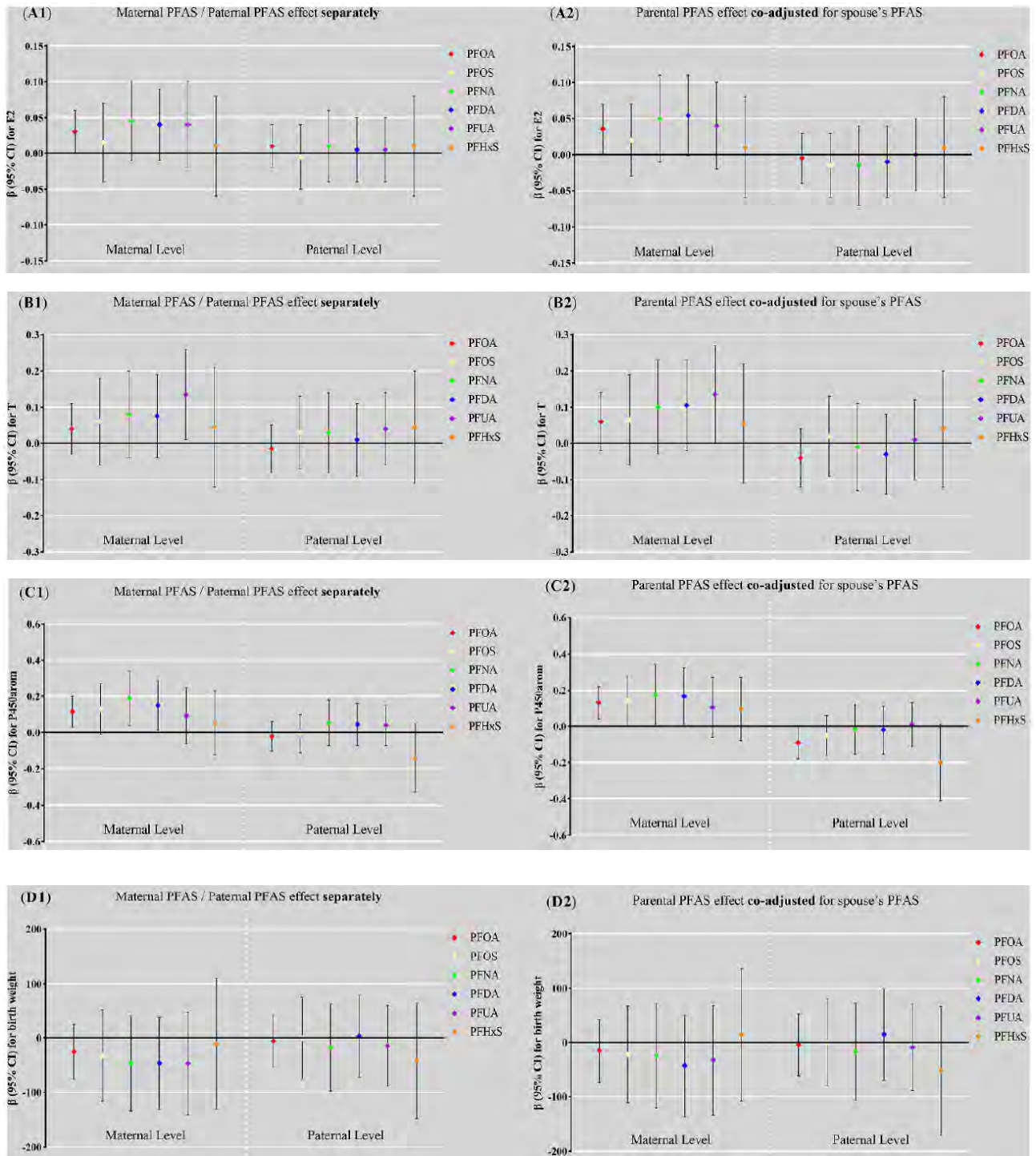


図 3. 中国における 2010~2013 年の Laizhou Wan Birth Cohort における親の PFAS 濃度 (ln 変換) と胎児の内分泌ホルモン及び成長アウトカム [臍帯血清 E2 (pg/mL : 症例数 351 人) 及び T (ng/mL : 症例数 349 人)、胎盤 P450arom (ng/mL : 症例数 125 人) 及び出生体重 (g : 症例数 369 人)] 等との関連 [β (95% CI)]

(A1) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と E2 (ln 変換) の間の関連性 [β (95% CI)] は、母親の PFAS 関連については母親の年齢、母親の教育、妊娠前の母親の BMI、経産回数、父親の PFAS 関連については父親の年齢、父親の教育、父親の BMI で調整した。

- (A2) 配偶者の血清 PFAS について共同調整し、親の年齢、親の教育、親の BMI 及び分身をモデルに含めた親の PFAS 濃度 (ln 変換) と E2 (ln 変換) の間の関連性 [β (95% CI)] を示した。
- (B1) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と T (ln 変換) の間の関連は、母親の PFAS の関連については母親の年齢、母親の教育、妊娠前の母親の BMI、経産回数、父親の PFAS の関連については父親の年齢、父親の教育、父親の BMI で調整した。
- (B2) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と T (ln 変換) の間の関連性は、配偶者の血清 PFAS について同時に調整され、モデルには親の年齢、親の教育、親の BMI 及び経産回数を含めた。
- (C1) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と P450arom (ln 変換) の間の関連は、母親の PFAS 関連については母親の年齢、母親の教育、妊娠前の母親の BMI、経産回数、父親の PFAS 関連については父親の年齢、父親の教育、父親の BMI で調整した。
- (C2) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と P450arom (ln 変換) の関連は、配偶者の血清 PFAS について共同調整し、親の年齢、親の教育、親の BMI 及び経産回数をモデルに含めた。
- (D1) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と出生体重の間の関連は、母親の PFAS 関連については母親の年齢、母親の教育、妊娠前の母親の BMI、経産回数、父親の PFAS 関連については父親の年齢、父親の教育、父親の BMI で調整した。
- (D2) 親の PFAS 濃度 (ln 変換) と出生体重との関連は、配偶者の血清 PFAS について共同調整し、親の年齢、親の教育、親の BMI、及び経産回数をモデルに含めた。

結 果 :

- (1) 母親の血清 PFAS 濃度は、胎盤血清 E2 値の増加 (PFOA の $\beta=0.03$ (95% CI : 0.00~0.07)、T 値の増加 (PFUA の $\beta=0.14$ (95% CI : 0.00~0.27) 及び P450arom 値の増加 (PFOA の $\beta=0.13$ (95% CI : 0.04~0.22) との関連が見られた。
- (2) 母親の血清 PFAS 濃度は、出生体重の平均値の低下とも関連した。一方、父親の血清 PFAS 濃度は、どの評価結果とも関連しなかった。

結 論 :

- (1) 母親の血清中における複数の PFAS 濃度は、胎児のステロイドホルモン値及び胎盤酵素値と関連したが、父親血清 PFAS 濃度との関連は見出されなかった。この結果から、胎児の内分泌ホルモンと成長に対する子宮内 PFAS ばく露の影響は、夫婦内で共有されるばく露源や家族性要因によって混同される可能性は低いことが示唆された。

(参照 150)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFBS、PFDA、PFDoA、PFHpA、PFNA、PFOSA、PFUA)		
タイトル	Cord blood per- and polyfluoroalkyl substances, placental steroidogenic enzyme, and cord blood reproductive hormone.		
著者	Yao Q, Shi R, Wang C, Han W, Gao Y, Zhang Y, Zhou Y, Ding G, Tian Y		
年	2019	雑誌	Environment international, 129:573-582. doi: 10.1016/j.envint.2019.03.047.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：萊州湾出生コホート (LWBC)

国名 (地域名)：中国 (山東省萊州湾の南海岸地域)

対象者：濱海病院で出産予定かつ単胎妊娠で過去3年以上居住する18歳以上の妊婦
人数：351組の母子 [母親の妊娠時平均年齢 (標準偏差)：28.35 (4.16) 歳]

調査時期：2010～2013年

3. ばく露情報

ばく露指標：臍帯血 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2010～2013年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 中国山東省における臍帯血 PFAS、生殖ホルモン及び胎盤ステロイド生成酵素の分布 (2010～2013年) (臍帯血 PFAS 濃度のみ抜粋)

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値	範囲	分布のパーセンタイル	
			25th	75th
PFOS	1.39	0.12-5.89	0.92	2.01
PFOA	34.67	1.52-291.60	20.08	57.84
PFBS	0.19	<0.009-0.98	0.18	0.2
PFDA	0.21	<0.02-0.87	0.15	0.28
PFDoA	0.14	0.09-0.76	0.12	0.16
PFHpA	0.09	<0.03-1.17	0.06	0.13
PFHxS	0.31	0.11-1.06	0.24	0.39
PFNA	0.44	0.08-1.76	0.31	0.59
PFOSA	0.13	<0.12-0.19	0.12	0.14
PFUA	0.17	<0.02-0.65	0.12	0.24

4. 試験結果

影響指標：(1)生殖ホルモン [エストラジオール (E2)、テストステロン (T)] の値
 (2)ステロイド生成酵素 [P450 アロマターゼ (P450arom)、ヒト 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型 (3β-HSD1)、ヒト 17β 水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型 (17β-HSD1)] の値

影響指標の評価時期：出産直後

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 中国山東省における臍帯血 PFAS 濃度と臍帯血生殖ホルモン値 (症例数 351 人) との関連 [β (95% CI)] (2010~2013 年)

β (95% CI)	log ₁₀ -エストラジオール(E2) (症例数 351人)			log ₁₀ -テストステロン(T) (症例数 349人)			log ₁₀ -(T/E2) (症例数 349人)		
	全乳児 ^a	男児 ^b	女児 ^b	全乳児 ^a	男児 ^b	女児 ^b	全乳児 ^a	男児 ^b	女児 ^b
logPFOS	0.01 (-0.03, 0.06)	0.02 (-0.05, 0.09)	0.01 (-0.05, 0.07)	0.14 (0.04, 0.24)**	0.12 (-0.04, 0.28)	0.15 (0.01, 0.29)*	0.13 (0.02, 0.25)*	0.10 (-0.04, 0.24)	0.14 (0.01, 0.27)*
logPFOA	0.03 (0.01, 0.06)**	0.04 (-0.01, 0.08)	0.03 (-0.01, 0.07)	0.04 (-0.03, 0.11)	0.00 (-0.11, 0.11)	0.07 (-0.03, 0.17)	0.01 (-0.06, 0.07)	-0.04 (-0.14, 0.06)	0.04 (-0.05, 0.13)
logPFOSA	0.13 (-0.00, 0.27)	0.09 (-0.12, 0.30)	0.16 (-0.03, 0.35)	0.01 (-0.30, 0.32)	-0.13 (-0.59, 0.33)	0.14 (-0.29, 0.57)	-0.11 (-0.39, 0.18)	-0.22 (-0.63, 0.20)	0.00 (-0.40, 0.40)
logPFBS	-0.02 (-0.09, 0.05)	-0.09 (-0.20, 0.01)	0.07 (-0.02, 0.16)	-0.06 (-0.21, 0.09)	-0.23 (-0.46, 0.01)	0.10 (-0.11, 0.30)	-0.04 (-0.18, 0.10)	-0.13 (-0.35, 0.08)	0.03 (-0.16, 0.22)
logPFUA	-0.01 (-0.06, 0.05)	0.03 (-0.05, 0.11)	-0.05 (-0.11, 0.02)	0.13 (0.03, 0.22)**	0.16 (-0.01, 0.34)	0.08 (-0.08, 0.24)	0.13 (0.02, 0.25)*	0.13 (-0.02, 0.29)	0.13 (-0.02, 0.28)
logPFNA	0.05 (-0.01, 0.10)	0.07 (-0.02, 0.15)	0.03 (-0.03, 0.10)	0.14 (0.03, 0.24)**	0.14 (-0.05, 0.33)	0.11 (-0.04, 0.26)	0.09 (-0.02, 0.19)	0.07 (-0.09, 0.24)	0.08 (-0.06, 0.22)
logPFDA	0.02 (-0.03, 0.07)	0.04 (-0.04, 0.12)	0.00 (-0.08, 0.07)	0.12 (-0.00, 0.24)	0.09 (-0.08, 0.27)	0.13 (-0.04, 0.29)	0.10 (-0.01, 0.21)	0.06 (-0.10, 0.22)	0.14 (-0.01, 0.29)
logPFDoA	-0.08 (-0.21, 0.05)	-0.05 (-0.23, 0.14)	-0.14 (-0.32, 0.05)	-0.04 (-0.33, 0.25)	-0.04 (-0.45, 0.37)	-0.07 (-0.49, 0.36)	0.05 (-0.22, 0.31)	0.01 (-0.36, 0.38)	0.09 (-0.31, 0.48)
logPFHpA	0.00 (-0.07, 0.07)	0.06 (-0.01, 0.12)	0.05 (-0.01, 0.12)	-0.05 (-0.15, 0.06)	-0.01 (-0.16, 0.14)	-0.08 (-0.23, 0.07)	-0.09 (-0.19, 0.00)	-0.07 (-0.20, 0.07)	-0.13 (-0.27, 0.01)
logPFHxS	0.30 (0.26, 0.34)**	0.00 (-0.12, 0.11)	0.32 (0.27, 0.37)**	-0.10 (-0.26, 0.06)	-0.07 (-0.32, 0.18)	-0.16 (-0.36, 0.04)	-0.10 (-0.24, 0.05)	-0.07 (-0.29, 0.16)	-0.16 (-0.35, 0.03)
logΣPFASs	0.03 (-0.00, 0.07)	0.04 (-0.02, 0.09)	0.03 (-0.01, 0.08)	0.04 (-0.04, 0.12)	0.00 (-0.12, 0.12)	0.07 (-0.03, 0.18)	0.01 (-0.06, 0.08)	-0.04 (-0.15, 0.07)	0.04 (-0.05, 0.14)

(a) 母親の年齢、妊娠前のBMI、経産率、乳児の性別、分娩方法、妊娠中の受動喫煙、在胎週数およびすべての乳児の世帯収入レベルを調整したモデル

(b) 母親の年齢、妊娠前のBMI、経産率、分娩方法、妊娠中の受動喫煙、在胎週数、男女乳児の世帯収入レベルを個別に調整したモデル

* p < 0.05, ** p < 0.01

表 4. 中国山東省における臍帯血 PFAS 濃度と胎盤ステロイド生成酵素値との関連性 [B(95% CI)]
(症例数 125 人) (2010~2013 年)

B (95% CI)	log ₁₀ -P450arom (CYP19A1) (症例数 125人)			log ₁₀ -ヒト3β-水酸化ステロイド脱水素酵素 (I型) (3β-HSD1) (症例数 123人)			log ₁₀ -ヒト17β-水酸化ステロイド脱水素酵素 (I型) (17β-HSD1) (症例数 116人)		
	全乳児 ^a	男児 ^b	女児 ^b	全乳児 ^a	男児 ^b	女児 ^b	全乳児 ^a	男児 ^b	女児 ^b
logPFOS	0.11 (-0.02, 0.24)	0.08 (-0.09, 0.24)	0.13 (-0.09, 0.34)	0.21 (-0.07, 0.48)	0.12 (-0.20, 0.43)	0.34 (-0.12, 0.80)	-0.01 (-0.27, 0.24)	-0.06 (-0.42, 0.29)	0.11 (-0.30, 0.52)
logPFOA	0.07 (-0.11, 0.24)	0.10 (-0.03, 0.22)	0.12 (-0.02, 0.25)	0.16 (-0.03, 0.36)	0.14 (-0.10, 0.38)	0.16 (-0.15, 0.46)	0.07 (-0.11, 0.26)	0.09 (-0.18, 0.37)	0.11 (-0.15, 0.38)
logPFOSA	0.16 (-0.25, 0.57)	-0.08 (-0.62, 0.47)	0.49 (-0.12, 1.10)	0.22 (-0.65, 1.08)	0.01 (-1.07, 1.06)	0.84 (-0.50, 2.18)	0.02 (-0.79, 0.82)	-0.02 (-1.24, 1.20)	0.19 (-1.07, 1.44)
logPFBS	0.16 (-0.07, 0.40)	0.20 (-0.05, 0.45)	-0.13 (-0.89, 0.63)	0.86 (-0.39, 1.32)	0.83 (-0.39, 1.27)	1.17 (-0.45, 2.79)	0.13 (-0.32, 0.58)	0.13 (-0.37, 0.63)	-0.18 (-3.41, 3.05)
logPFUA	0.17 (0.03, 0.30)*	0.13 (-0.04, 0.31)	0.19 (-0.03, 0.40)	0.23 (-0.07, 0.52)	0.05 (-0.30, 0.39)	0.48 (-0.02, 0.94)	-0.05 (-0.34, 0.24)	0.01 (-0.42, 0.43)	-0.08 (-0.50, 0.34)
logPFNA	0.15 (0.01, 0.30)*	0.12 (-0.07, 0.31)	0.18 (-0.04, 0.40)	0.26 (-0.05, 0.57)	0.14 (-0.24, 0.51)	0.37 (-0.12, 0.86)	0.02 (-0.27, 0.30)	0.01 (-0.41, 0.43)	0.09 (-0.34, 0.52)
logPFDA	0.18 (0.03, 0.33)*	0.17 (-0.03, 0.37)	0.18 (-0.05, 0.40)	0.31 (-0.01, 0.64)	0.21 (-0.19, 0.60)	0.45 (-0.03, 0.94)	-0.08 (-0.38, 0.22)	-0.02 (-0.46, 0.41)	-0.09 (-0.52, 0.35)
logPFDoA	0.32 (-0.09, 0.73)	0.21 (-0.33, 0.75)	0.51 (-0.11, 1.13)	0.25 (-0.62, 1.12)	0.13 (-0.92, 1.18)	0.73 (-0.66, 2.12)	-0.50 (-1.28, 0.28)	-0.42 (-1.58, 0.73)	-0.34 (-1.54, 0.86)
logPFHpA	0.12 (-0.01, 0.25)	0.09 (-0.07, 0.25)	0.22 (-0.03, 0.42)	0.25 (-0.02, 0.51)	0.17 (-0.14, 0.49)	0.47 (-0.04, 0.91)	-0.01 (-0.25, 0.23)	-0.01 (-0.34, 0.32)	0.19 (-0.23, 0.60)
logPFHxS	0.39 (0.21, 0.57)**	0.32 (0.09, 0.56)**	0.35 (0.05, 0.64)*	0.63 (0.24, 1.02)**	0.25 (-0.23, 0.73)	0.96 (0.35, 1.58)**	0.51 (0.15, 0.88)**	0.33 (-0.18, 0.83)	0.93 (0.37, 1.50)**
logΣPFASs	0.12 (0.02, 0.21)*	0.10 (-0.03, 0.23)	0.12 (-0.02, 0.27)	0.18 (-0.04, 0.39)	0.15 (-0.11, 0.41)	0.17 (-0.16, 0.51)	0.07 (-0.13, 0.27)	0.10 (-0.20, 0.39)	0.12 (-0.17, 0.41)

(a) すべての乳児の母親の年齢、乳児の性別、出産数、在胎期間および母親の教育レベルに合わせて調整したモデル

(b) モデルは、母親の年齢、経産数、在胎期間および男女の乳児の母親の教育レベルを個別に調整した。

* p < 0.05, ** p < 0.01

結 果 :

- (1)PFOA、PFHxS 濃度と E2 値、PFOS、PFUA、PFNA 濃度と T 値、PFOS、PFUA 濃度と T/E2 比は、有意に正の関連がみられた。
- (2)PFUA、PFNA、PFDA、PFHxS、ΣPFAS 濃度は、P450arom 値の高さと関連していた。
- (3)PFHxS 濃度は、3β-HSD1 及び 17β-HSD1 値の上昇と関連した。
- (4)上記の関連は、性別で層別化した場合、男性よりも女性でより顕著であった。
- (5)17β-HSD1 は、女性における臍帯血 PFHxS と E2 値との正の関連において、媒介作用を示した。

結 論 :

- (1)臍帯血 PFAS 濃度は、胎児の生殖ホルモンに影響を与える可能性があり、その際、ステロイド生成酵素が重要な役割を果たす可能性があることが示唆された。なお、これらの関連は、男性よりも女性で顕著であった。

(参照 151)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth.		
著者	Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R		
年	2009	雑誌	Environmental health perspectives, 117(4):660-667. doi: 10.1289/ehp.11681.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性
人数：428 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.5（4.8）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFOA、PFOS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠中期期以降

血中 PFAS 等濃度：

表 3. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度（症例数 428 人）（一部抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	平均値	中央値	四分位範囲	幾何平均
PFOS	5.6	5.2	3.4～7.0	4.9
PFOA	1.4	1.3	0.8～1.8	1.2

4. 試験結果

影響指標：新生児の出生体重、身長、胸囲、頭囲

影響指標の評価時期：出産直後

診断基準：－

用量反応関係：

表 5. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度 (ng/mL)、出生体重及び出生時サイズ間の回帰係数 (症例数 428 人)

独立変数	log ₁₀ 換算した PFOS濃度の係数 ^a	p-値	log ₁₀ 換算した PFOA濃度の係数 ^a	p-値
出生体重 (g)				
未調整	-15.1 (-178.3, 148.1)	0.856	-39.8 (-166.1, 86.4)	0.536
妊娠期間で調整	-148.7 (-291.2, -6.2)	0.041*	-119.1 (-228.8, -9.3)	0.034*
完全調整済 ^b	-148.8 (-297.0, -0.5)	0.049*	-75.1 (-191.8, 41.6)	0.207
身長 (cm)				
未調整	0.488 (-0.283, 1.258)	0.214	0.216 (-0.381, 0.813)	0.478
妊娠期間で調整	-0.086 (-0.779, 0.607)	0.807	-0.127 (-0.660, 0.407)	0.641
完全調整済 ^b	-0.183 (-0.912, 0.546)	0.622	-0.140 (-0.712, 0.432)	0.631
胸囲 (cm)				
未調整	0.138 (-0.553, 0.829)	0.696	-0.067 (-0.602, 0.468)	0.806
妊娠期間で調整	-0.384 (-1.003, 0.235)	0.224	-0.378 (-0.854, 0.099)	0.120
完全調整済 ^b	-0.389 (-1.046, 0.268)	0.245	-0.194 (-0.710, 0.322)	0.460
頭囲 (cm)				
未調整	-0.077 (-0.641, 0.487)	0.788	-0.083 (-0.519, 0.354)	0.710
妊娠期間で調整	-0.280 (-0.836, 0.277)	0.324	-0.202 (-0.631, 0.227)	0.355
完全調整済 ^b	-0.204 (-0.781, 0.372)	0.486	-0.051 (-0.503, 0.400)	0.823

(a) PFOSおよびPFOA濃度はlog₁₀換算したため、偏回帰係数はPFOSおよびPFOA濃度の10倍の変化の結果としての従属変数の予想される変化を表す。

(b)母親の年齢、母親の教育レベル、妊娠中の喫煙状況、母親のBMI、経産率、乳児の性別、在胎期間および採血期間について調整した。頭囲については、調整済みモデルには分娩モード (帝王切開/経膣) も含まれる。

表 6. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度 (ng/mL) と男児の出生体重及び出生時サイズ間の回帰係数 (症例数 198 人)

独立変数	log ₁₀ 換算した PFOS濃度の係数 ^a	p-値	log ₁₀ 換算した PFOA濃度の係数 ^a	p-値
出生体重 (g)				
未調整	61.7 (-184.8, 308.2)	0.622	-66.4 (-254.0, 121.3)	0.486
妊娠期間で調整	-68.7 (-284.1, 146.7)	0.53	-166.4 (-328.9, -4.0)	0.045*
完全調整済 ^b	12.1 (-217.7, 242.0)	0.917	-68.1 (-246.2, 110.0)	0.452
身長 (cm)				
未調整	1.230 (0.075, 2.386)	0.037*	0.026 (-0.864, 0.916)	0.954
妊娠期間で調整	0.659 (-0.373, 1.690)	0.209	-0.422 (-1.208, 0.364)	0.291
完全調整済 ^b	0.802 (-0.337, 1.942)	0.167	-0.241 (-1.129, 0.648)	0.594
胸囲 (cm)				
未調整	0.511 (-0.445, 1.468)	0.293	0.035 (-0.695, 0.766)	0.924
妊娠期間で調整	0.013 (-0.827, 0.852)	0.976	-0.346 (-0.984, 0.292)	0.286
完全調整済 ^b	0.166 (-0.740, 1.072)	0.718	-0.014 (-0.717, 0.690)	0.97
頭囲 (cm)				
未調整	-0.029 (-0.873, 0.815)	0.947	-0.378 (-1.018, 0.263)	0.246
妊娠期間で調整	-0.255 (-1.082, 0.571)	0.543	-0.555 (-1.180, 0.070)	0.081
完全調整済 ^b	0.166 (-0.306, 0.638)	0.488	-0.093 (-0.783, 0.597)	0.791

(a) PFOSおよびPFOA濃度はlog₁₀換算したため、偏回帰係数はPFOSおよびPFOA濃度の10倍の変化の結果としての従属変数の予想される変化を表す。

(b)母親の年齢、母親の教育レベル、妊娠中の喫煙状況、母親のBMI、経産率、乳児の性別、在胎期間および採血期間について調整した。頭囲については、調整済みモデルには分娩モード (帝王切開/経膣) も含まれる。

表 7. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度 (ng/mL) と女児の出生体重及び出生時サイズとの回帰係数 (症例数 230 人)

独立変数	log ₁₀ 換算した PFOS濃度の係数 ^a	p-値	log ₁₀ 換算した PFOA濃度の係数 ^a	p-値
出生体重 (g)				
未調整	-	0.413	-35.9 (-207.7, 136.0)	0.681
妊娠期間で調整	-237.1 (-425.0, -49.1)	0.014*	-107.8 (-256.1, 40.4)	0.153
完全調整済 ^b	-269.4 (-465.7, -73.0)	0.007*	-76.7 (-234.7, 81.3)	0.34
身長 (cm)				
未調整	-0.224 (-1.237, 0.788)	0.663	0.228 (-0.570, 1.026)	0.574
妊娠期間で調整	-0.855 (-1.752, 0.042)	0.062	-0.080 (-0.787, 0.626)	0.823
完全調整済 ^b	-0.936 (-1.894, 0.022)	0.055	-0.020 (-0.786, 0.746)	0.959
胸囲 (cm)				
未調整	-0.199 (-1.190, 0.792)	0.693	-0.203 (-0.984, 0.577)	0.608
妊娠期間で調整	-0.774 (-1.670, 0.121)	0.09	-0.490 (-1.191, 0.212)	0.17
完全調整済 ^b	-0.843 (-1.797, 0.112)	0.083	-0.340 (-0.721, 0.198)	0.263
頭囲 (cm)				
未調整	-0.227 (-0.957, 0.504)	0.542	0.018 (-0.557, 0.594)	0.95
妊娠期間で調整	-0.443 (-1.165, 0.278)	0.227	-0.086 (-0.652, 0.479)	0.764
完全調整済 ^b	-0.508 (-1.270, 0.254)	0.191	0.001 (-0.605, 0.608)	0.997

(a) PFOSおよびPFOA濃度はlog₁₀換算したため、偏回帰係数はPFOSおよびPFOA濃度の10倍の変化の結果としての従属変数の予想される変化を表す。
 (b) 母親の年齢、母親の教育レベル、妊娠中の喫煙状況、母親のBMI、経産率、乳児の性別、在胎期間および採血期間について調整した。頭囲については、調整済みモデルには分娩モード（帝王切開/経膈）も含まれる。

結 果：

- (1) 血清 PFOS 濃度は、出生体重と負の関連がみられた（常用対数の 1 単位当たりの $\beta = -148.8$ g (95%信頼区間 (CI) : $-297.0 \sim -0.5$ g)。
- (2) 性別階層化分析より、血清 PFOS 濃度は、女児のみ出生体重と負の関連があることが明らかになった [常用対数の 1 単位あたりの $\beta = -269.4$ g (95% CI : $-465.7 \sim -73.0$ g)]。
- (3) PFOA 濃度と出生体重の間に関連は観察されなかった。

結 論：

- (1) 子宮内での PFOS ばく露は、比較的低濃度でも出生体重と負の関連があるものの、PFOA 濃度は出生体重と関連しないことが示唆された。

(参照 152)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.		
著者	Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S, Cho K, Nakazawa H, Iwasaki Y, Shinohara N, Nonomura K, Kishi R		
年	2016	雑誌	Environment international, 94:51-59. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.011.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性と幼児
人数：189 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：29.7（4.8）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体の血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠中期以降

血中 PFAS 等濃度：

表. 母体血清 PFAS 濃度（症例数 189 人）（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値	四分位範囲
PFOS	5.2	3.85 ～ 7.15
PFOA	1.4	0.90 ～ 2.20

4. 試験結果

影響指標：臍帯血エストラジオール（E2）値、テストステロン（T）値、プロゲステロン（P4）値、黄体形成ホルモン（LH）値、卵胞刺激ホルモン（FSH）値、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）値、プロラクチン（PRL）値、インヒビン B 値、インスリン様 3（INSL3）の値

影響指標の評価時期：分娩時

診断基準：-

用量反応関係：

表 4. 男児 83 人における母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と生殖ホルモン値の線形回帰モデル

	PFOS				PFOA			
	未調整		調整済		未調整		調整済	
	B (95%信頼区間(CI))	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値
エストラジオール (E2) (ng/mL)	0.33 (0.027 - 0.632)	0.033	0.372 (0.057 - 0.687)	0.021	0.026 (-0.223 - 0.275)	0.836	-0.134 (-0.436 - 0.168)	0.38
テストステロン (T) (pg/mL)	-0.096 (-0.412 - 0.22)	0.548	-0.027 (-0.367 - 0.312)	0.872	-0.206 (-0.455 - 0.042)	0.103	-0.160 (-0.474 - 0.154)	0.31
T/E2	-0.425 (-0.679 - 0.171)	0.001	-0.399 (-0.643 - -0.156)	0.002	-0.232 (-0.443 - -0.022)	0.031	-0.041 (-0.224 - 0.143)	0.66
プロゲステロン (P4) (ng/mL)	-0.365 (-0.675 - -0.056)	0.021	-0.344 (-0.678 - -0.010)	0.043	0.171 (-0.081 - 0.424)	0.181	0.258 (-0.056 - 0.571)	0.11
黄体形成ホルモン (LH) (mIU/mL)	-0.132 (-0.518 - 0.253)	0.497	-0.243 (-0.643 - 0.158)	0.231	-0.085 (-0.229 - 0.399)	0.592	0.071 (-0.301 - 0.443)	0.7
卵巣刺激ホルモン (FSH) (mIU/mL)	0.036 (-0.247 - 0.319)	0.802	-0.027 (-0.321 - 0.267)	0.854	-0.121 (-0.349 - 0.108)	0.297	-0.141 (-0.410 - 0.128)	0.30
ステロイドホルモン結合グロブリン (SHBG) (nmol/L)	-0.044 (-0.160 - 0.072)	0.455	-0.051 (-0.167 - 0.063)	0.374	0.052 (-0.041 - 0.144)	0.27	0.009 (-0.0998 - 0.116)	0.87
T/SHBG	-0.052 (-0.377 - 0.273)	0.751	0.024 (-0.318 - 0.366)	0.89	-0.258 (-0.511 - -0.005)	0.046	-0.169 (-0.484 - 0.147)	0.29
プロラクチン (PRL) (ng/mL)	-0.102 (-0.297 - 0.094)	0.303	-0.132 (-0.341 - 0.077)	0.212	0.099 (-0.059 - 0.258)	0.217	0.043 (-0.152 - 0.237)	0.66
インヒビン B (pg/mL)	-0.423 (-0.598 - -0.249)	<0.001	-0.439 (-0.620 - -0.257)	<0.001	0.182 (0.029 - 0.335)	0.021	0.197 (0.009 - 0.384)	0.04
インスリン様因子3 (INSL3) (ng/mL)	-0.159 (-0.317 - -0.002)	0.047	-0.139 (-0.303 - -0.025)	0.095	0.054 (-0.077 - 0.184)	0.418	0.121 (-0.030 - 0.273)	0.11

*母親の要因 (年齢、経産、妊娠前のBMI、年収、妊娠中の喫煙、妊娠中のカフェイン摂取、PFOS/PFOA測定のための採血の在胎週数) と乳児の要因 (出生時の在胎週数) を考慮して調整した。

表 5. 女児 106 人における母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と生殖ホルモン値の線形回帰モデル

	PFOS				PFOA			
	未調整		調整済		未調整		調整済	
	B (95%信頼区間(CI))	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値
エストラジオール (E2) (ng/mL)	0.136 (-0.086 - 0.357)	0.227	0.081 (-0.148 - 0.312)	0.481	0.033 (-0.107 - 0.173)	0.638	-0.040 (-0.194 - 0.114)	0.606
テストステロン (T) (pg/mL)	0.044 (-0.257 - 0.344)	0.775	0.069 (-0.261 - 0.400)	0.679	-0.044 (-0.251 - 0.164)	0.678	-0.031 (-0.265 - 0.203)	0.796
T/E2	-0.092 (-0.349 - 0.164)	0.478	-0.013 (-0.284 - 0.259)	0.926	-0.003 (-0.181 - 0.174)	0.97	0.069 (-0.123 - 0.261)	0.476
プロゲステロン (P4) (ng/mL)	-0.432 (-0.766 - -0.098)	0.012	-0.552 (-0.894 - -0.210)	0.002	0.106 (-0.131 - 0.344)	0.377	0.039 (-0.216 - 0.293)	0.764
ステロイドホルモン結合グロブリン (SHBG) (nmol/L)	-0.165 (-0.386 - 0.057)	0.143	-0.180 (-0.417 - 0.057)	0.135	-0.103 (-0.256 - 0.05)	0.185	-0.117 (-0.286 - 0.051)	0.169
T/SHBG	0.208 (-0.171 - 0.588)	0.279	0.249 (-0.158 - 0.657)	0.227	0.06 (-0.204 - 0.323)	0.656	0.087 (-0.203 - 0.377)	0.554
プロラクチン (PRL) (ng/mL)	-0.426 (-0.677 - -0.174)	0.001	-0.491 (-0.777 - -0.205)	0.001	-0.112 (-0.294 - 0.071)	0.229	-0.157 (-0.361 - 0.047)	0.131

*母親の要因 (年齢、経産、妊娠前のBMI、年収、妊娠中の喫煙、妊娠中のカフェイン摂取、PFOS/PFOA測定のための採血の在胎週数) と乳児の要因 (出生時の在胎週数) を考慮して調整した。

結 果:

(1)母親の PFOS 濃度が男児の臍帯血における E2 値と有意に正の関連を示し、T/E2 比、P4 値、インヒビン B 値と負の関連を示した。

- (2)母親の血清 PFOA 濃度が男児において、精巣のセルトリ細胞で産生されるペプチドであるインヒビン B 値と正の関連を示した。
- (3)女児では、母親の血清 PFOS 濃度が P4 値及び PRL 値と有意に負の関連を示した。
- (4)母親の血清 PFOA 濃度と女児の生殖ホルモン値には有意な関連はみられなかった。

結 論：

- (1)胎児の生殖ホルモンの合成と分泌は、測定可能な濃度での PFOS と PFOA の胎内ばく露によって影響を受ける可能性があることが示唆された。

(参照 153)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study.		
著者	Goudarzi H, Araki A, Itoh S, Sasaki S, Miyashita C, Mitsui T, Nakazawa H, Nonomura K, Kishi R		
年	2017a	雑誌	Environ Health Perspectives, 125(1):111-118. doi: 10.1289/EHP142.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：札幌の特定の病院で出産する妊娠 23～35 週の妊婦と新生児の組
人数：185 組 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：29.7（4.7）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFOS、PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：2002～2005 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 北海道スタディ（札幌、2002～2005 年）に参加した被験者（185 人）の特徴と血清 PFOS 及び PFOA 濃度（ng/mL）（一部抜粋）

	症例数 (人)	PFOS ^a	PFOA ^a
平均値 ± 標準偏差	185	5.78 ± 2.7	1.60 ± 0.96
中央値 (最小値, 最大値)	185	5.20 (1.50, 16.20)	1.40 (検出下限未満, 5.30)

(a) スピアマン順位相関検定 (ρ)

4. 試験結果

影響指標：臍帯血グルココルチコイド（コルチゾールとコルチゾン）値、アンドロゲンホルモン（デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）とアンドロステンジオン）値

影響指標の評価時期：2002～2005 年

診断基準：-

用量反応関係：

表 5. 出生前 PFAS 濃度と臍帯血グルココルチコイド値及びアンドロゲンホルモン値との関連性
(症例数 185 人)

ホルモン	PFOS		PFOA	
	β (95%信頼区間(CI)) (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値
コルチゾール				
未調整	-0.774 (-1.19, -0.356)	< 0.001	0.231 (-0.083, 0.546)	0.149
調整済 ^a	-0.844 (-1.31, -0.378)	< 0.001	0.244 (-0.119, 0.607)	0.186
コルチゾン				
未調整	-1.11 (-1.68, -0.555)	< 0.001	0.222 (-0.205, 0.650)	0.306
調整済 ^a	-1.15 (-1.79, -0.515)	< 0.001	0.390 (-0.108, 0.889)	0.124
デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)				
未調整	0.342 (0.120, 0.564)	0.002	-0.155 (-0.320, 0.009)	0.064
調整済 ^a	0.365 (0.112, 0.618)	0.004	-0.250 (-0.442, -0.058)	0.01
アンドロステンジオン				
未調整	-0.038 (-0.212, 0.134)	0.657	-0.099 (-0.225, 0.026)	0.119
調整済 ^a	-0.013 (-0.208, 0.181)	0.893	-0.105 (-0.251, 0.041)	0.157
コルチゾール/コルチゾン比				
未調整	0.344 (0.086, 0.602)	0.009	0.008 (-0.183, 0.200)	0.928
調整済 ^a	0.312 (0.025, 0.599)	0.032	-0.146 (-0.364, 0.072)	0.188
コルチゾール/DHEA比				
未調整	-1.11 (-1.71, -0.516)	< 0.001	0.386 (-0.064, 0.838)	0.092
調整済 ^a	-1.21 (-1.88, -0.531)	< 0.001	0.494 (-0.030, 1.02)	0.064

ばく露と結果の測定値は、いずれもlog₁₀変換した。

(a)在胎週数、母体年齢、出産数、妊娠中の喫煙とカフェイン摂取量、母体の教育レベルおよび採血期間について調整した。

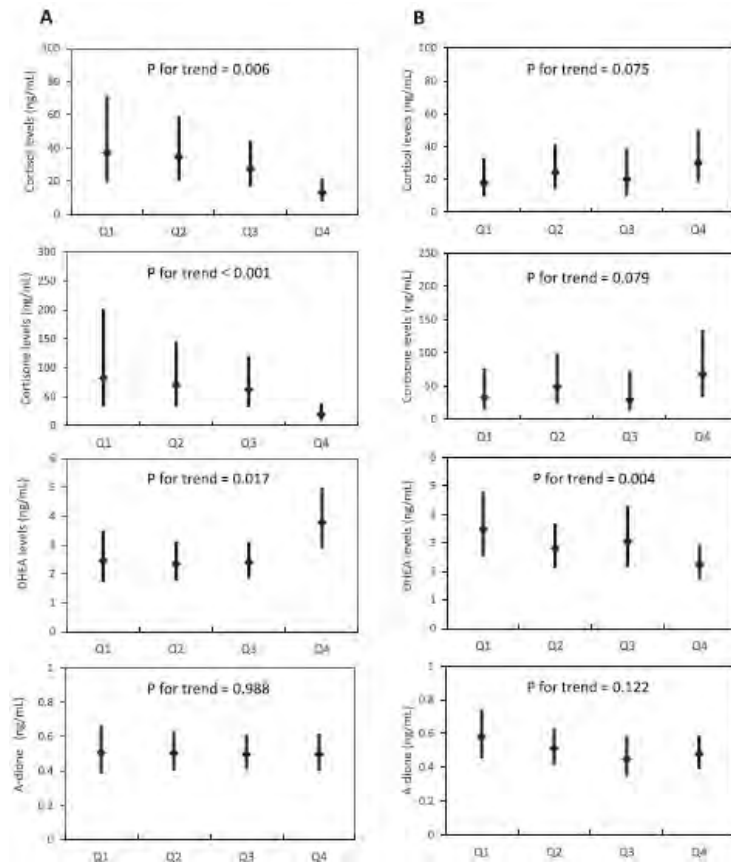


図 1. 出生前 PFOS (A) 及び PFOA (B) 四分位数と臍帯血グルココルチコイド値及び DHEA 値との用量反応関係 (札幌、2002～2005 年：症例数 185 人)

LSM は、在胎期間、母親の年齢、妊娠中の喫煙とカフェイン摂取、出産、母親の教育レベル、採血期間によって調整した。LSM は \log_{10} から正常値に逆変換し、誤差バーは 95% CI の上限と下限を示す。

結 果：

- (1) 出生前の PFOA ではなく、PFOS ばく露とグルココルチコイド値との間に用量反応関係が認められた。
- (2) 出生前に PFOS ばく露された第 4 四分位群の乳児では、第 1 四分位群の乳児と比較して、コルチゾールとコルチゾンの値が、それぞれ -23.98 ng/mL (95% CI : $-0.47.12 \sim -11.99$, p for trend=0.006)、 -63.21 ng/mL (95% CI : $-132.56 \sim -26.72$, p for trend ≤ 0.001) と低かった。
- (3) 出生前の PFOS ばく露の第 4 四分位群は、第 1 四分位群と比較して DHEA 値が 1.33 ng/mL 高いことと正の関連を示した (95% CI : $0.17 \sim 1.82$, p for trend=0.017)。しかし、PFOA は DHEA 値と負の関連を示した (第 4 四分位 対 第 1 四分位 : -1.23 ng/mL (95% CI : $-1.72 \sim 0.25$, p for trend=0.004)。
- (4) PFAS 濃度とアンドロステンジオン値との間には有意な関連は認められなかった。

結 論：

- (1) 出生前の PFAS ばく露が、臍帯血グルココルチコイド値及び DHEA 値と有意に関連することが示唆された。

(参照 154)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health.		
著者	Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R, Goudarzia H, Iwasaki Y, Kishia R		
年	2017	雑誌	Environmental research, 156:175-182. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.033.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性と幼児
人数：168 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.0（4.6）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFOS、PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠中期以降

血中 PFAS 等濃度：

表. 母体血清 PFAS 濃度（症例数 168 人）（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値	四分位範囲
PFOS	5.1	3.7～6.7
PFOA	1.4	0.9～2.2

4. 試験結果

影響指標：臍帯血アディポネクチン値とレプチン値

影響指標の評価時期：分娩時

診断基準：－

用量反応関係：

表 5. 母親の血清 PFAS 濃度と臍帯血アディポカイン値及び出生体重との関連

	PFOS		PFOA	
	β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値
全アディポネクチン	0.12 (0.01, 0.22)	0.028	0.04 (-0.04, 0.11)	0.377
高分子量 (HMW) アディポネクチン	0.12 (-0.01, 0.25)	0.075	0.03 (-0.07, 0.13)	0.575
レプチン	-0.05 (-0.27, 0.18)	0.691	0.02 (-0.15, 0.19)	0.830
出生体重 (g)	-29 (-289, 232)	0.828	-197 (-391, -3)	0.047
ボンデラル指数 (PI) (kg/m ³)	-2.25 (-4.01, -0.50)	0.012	-1.32 (-2.66, 0.02)	0.054

*PFAS濃度とアディポカインレベルは共にlog₁₀変換した。

結 果：

- (1)調整線形回帰分析の結果、PFOS 濃度は総アディポネクチン値と正の関連を示し [$\beta=0.12$ (95% 信頼区間 (CI) : 0.01~0.22)]、逆にボンデラル・インデックスとは負の関連を示した [$\beta=-2.25$ (95% CI : -4.01~-0.50)]。
- (2)PFOA 濃度は、出生時体重と負の関連を示した [$\beta=-197$ (95% CI : -391~-3)] が、レプチン値は PFAS 濃度とは関連しなかった。
- (3)PFOS 濃度とアディポネクチン値はわずかな用量反応関係を示し、PFOS と PFOA の濃度は出生サイズと有意な用量反応関係を示した。
- (4)PFOS の第 3 三分位は第 1 三分位と比較して、総アディポネクチンの 2.91 $\mu\text{g/mL}$ の増加と関連し、「p for trend」は 0.095 だった。
- (5)PFOS の第 3 三分位は第 1 三分位と比較して、HMW アディポネクチンの 1.99 $\mu\text{g/mL}$ の増加と関連しており、「p for trend」は 0.072 だった。
- (6)PFOS の第 3 三分位は第 1 三分位と比較して、ボンデラル・インデックス (PI) の 1.16 kg/m^3 の減少と関連しており、「p for trend」は有意だった (Ptrend=0.003)。
- (7)PFOA 濃度は出生体重の減少と PI に関連して、明らかな用量反応関係が認められ、出生体重の「p for trend」は 0.021、PI の「p for trend」は 0.002 だった。

結 論：

- (1)出生前の PFAS ばく露は、臍帯アディポネクチン値を変化させ、出生サイズを低下させる可能性が示唆された。

(参照 155)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: The Hokkaido Study.		
著者	Kobayashi S, Azumi K, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh S, Sasaki S, Ishizuka M, Nakazawa H, Ikeno T, Kishi R		
年	2017	雑誌	Journal of exposure science & environmental epidemiology, 27(3):251-259. doi: 10.1038/jes.2016.50.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性と幼児
人数：177 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.0（4.6）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体の血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2002～2005 年（妊娠 24～41 週目）

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 妊娠中の母体血清 PFOS と PFOA 濃度（症例数 177 人）（一部抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値 (標準偏差)	幾何平均	四分位範囲
PFOS	5.7 (2.7)	5.2	3.9～7.2
PFOA	1.6 (0.9)	1.3	0.9～2.1

4. 試験結果

影響指標：(1)臍帯血のインスリン様成長因子 2 (IGF-2)、H19、長鎖散在反復配列 1 (LINE1) の DNA のメチル化
(2)出生サイズ（ポンドラル指数）

影響指標の評価時期：出生直後

診断基準：－

用量反応関係：

表 3. 重回帰分析における母親の血清 PFAS 濃度と臍帯血 DNA メチル化との関連 (症例数 177 人)

	インスリン様成長因子2 (IGF2) メチル化 (%)		H19 メチル化 (%)		長鎖飽和反復配列1 (LINE1) メチル化 (%)	
	B (95%信頼区間(CI))	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値
log (PFOS)						
未調整	-0.60 (-1.53, 0.33)	0.203	-0.16 (-0.79, 0.46)	0.605	0.18 (-0.17, 0.53)	0.321
調整済	-0.56 (-1.56, 0.44) R ² = 0.056	0.274	-0.09 (-0.77, 0.59) R ² = 0.018	0.798	0.05 (-0.31, 0.42) R ² = 0.134	0.764
log (PFOA)						
未調整	-0.82 (-1.50, -0.14)	0.019*	-0.10 (-0.56, 0.36)	0.673	-0.02 (-0.28, 0.24)	0.863
調整済	-0.73 (-1.44, -0.02) R ² = 0.072	0.043*	-0.08 (-0.57, 0.40) R ² = 0.018	0.736	-0.15 (-0.41, 0.10) R ² = 0.140	0.244

母親の年齢、母親の教育、妊娠中の母親の喫煙、乳児の性別、母親の採血期間について調整した。
*P < 0.05

表 5. 重回帰分析における母親の血清 PFAS 濃度と乳児の出生サイズとの関連

	出生体重 (g) (症例数 177人)		出生身長 (cm) (症例数 176人)		ポンドラル指数 (kg/m ³) (症例数 176人)	
	B (95%信頼区間(CI))	p-値	B (95% CI)	p-値	B (95% CI)	p-値
log (PFOS)						
妊娠期間で調整	-79.7 (-175.9, 16.6)	0.104	0.26 (-0.20, 0.72)	0.271	-1.19 (-1.85, -0.53)	0.001**
完全な調整 ^a	-56.0 (-162.8, 50.8) R ² = 0.178	0.302	0.32 (-0.19, 0.82) R ² = 0.159	0.216	-1.07 (-1.79, -0.36) R ² = 0.187	0.004**
log (PFOA)						
妊娠期間で調整	-62.4 (-133.7, 8.9)	0.086	0.07 (-0.27, 0.41)	0.689	-0.67 (-1.16, -0.17)	0.008**
完全調整 ^a	-49.4 (-130.4, 31.6) R ² = 0.180	0.23	0.01 (-0.37, 0.40) R ² = 0.151	0.955	-0.44 (-0.99, 0.12) R ² = 0.156	0.123

完全な調整は、母親の年齢、妊娠前の BMI、出産数、母親の教育、妊娠中の母親の喫煙、在胎期間、乳児の性別、および母親の採血期間で調整した。
**P < 0.01

結 果：

- (1)血清 PFOA 濃度の自然対数の単位増加と臍帯血における IGF2 メチル化は負の関連をもたらすことが示唆された [偏回帰係数=-0.73 (95%信頼区間 (CI) : -1.44~-0.02)]。
- (2)血清 PFOA 濃度と出生時ポンドラル指数との関連は、 $\alpha=0.05$ の閾値では統計学的有意に達しなかった。
- (3)IGF2 メチル化の減少は、PFOA ばく露とポンドラル指数の減少との間の媒介因子として働き、その総効果の約 21%を説明できることが示唆された。
- (4)PFAS ばく露と H19 又は LINE1 のメチル化との間に有意な関連は認められなかった。
- (5)PFOA の四分位が増加するにつれて、IGF2 メチル化の減少傾向が観察された (p for trend=0.007)。

(6)PFOA の第 4 四分位 (42.1 ng/mL) では、第 1 四分位と比較して IGF2 メチル化が 1.44%とわずかに減少した ($\beta=-1.44$ (95% CI : $-2.98\sim 0.10$ 、 $p=0.074$)。

(7)PFOS の四分位では、IGF2 メチル化に関して有意な傾向を示さなかった (p for trend= 0.437)。

結 論 :

(1)出生前の PFOA ばく露が出生時の子どもの成長に影響を及ぼし、これは DNA のメチル化が関与している可能性があることが示唆された。

(参照 156)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	An epigenome-wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal perfluoroalkyl substance exposure: The Hokkaido study.		
著者	Miura R, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Kobayashi S, Wang S-L, Chen C-H, Miyake K, Ishizuka M, Iwasaki Y, Itoh Y-M, Kubota T, Kishi R		
年	2018	雑誌	Environment international, 115:21-28. doi: 10.1016/j.envint.2018.03.004.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：(1)北海道スタディ（札幌コホート）（発見コホート）及び
(2)台湾母子コホート（再現コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）と台湾

対象者：(1)妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性と幼児
発見コホート、(2)不明

人数：227 組の母子（札幌コホートから 190 組 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：29.7
(4.8) 歳]，台湾母子コホートから 37 組）

調査時期：2002～2005 年（札幌コホート）、台湾母子コホートは不明

3. ばく露情報

ばく露指標：母親血清 PFOS、PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：(1)妊娠 24～41 週の間（札幌コホート）
(2)妊娠 28～36 週の間（台湾コホート）

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 研究集団の特徴に関連した血清 PFOS 及び PFOA 濃度（症例数 190 人）（一部抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	PFOS濃度	PFOA濃度
	中央値 (四分位範囲)	中央値 (四分位範囲)
母体血清中	5.2 (3.8, 7.1)	1.4 (0.9, 2.1)
男児	5.1 (3.3, 7.0)	1.6 (1.0, 2.4)
女児	5.4 (4.1, 7.5)	1.3 (0.8, 1.9)

4. 試験結果

影響指標：臍帯血中の DNA のメチル化

影響指標の評価時期：出生直後

診断基準：—

用量反応関係：

表 4. 発見コホートと再現コホートにおける上位 5 遺伝子のメチル化領域の平均偏回帰係数

遺伝子	染色体	発見コホート		再現コホート	
		平均係数 ^a	変化の方向 ^b	平均係数 ^a	変化の方向 ^b
log (PFOS)					
CYP2E1	10	0.04	+	0.059	+
KLHL35	11	0.134	+	-0.127	-
SMAD	15	0.128	+	0.027	+
HOOK2	19	-0.212	-	0.29	+
SLC17A9	20	0.165	+	0.163	+
log (PFOA)					
GFPT2	5	-0.100	-	-0.035	-
ZFP57	6	-0.112	-	-0.052	-
DUSP22	6	-0.030	-	-0.113	-
CYP2E1	10	0.112	+	0.007	+
TCERG1L	10	0.025	+	0.009	+

(a) 領域内の CpG サイトの平均偏回帰係数

(b) メチル化変化の方向：+はメチル化増加、-はメチル化減少

結 果：

発見コホートにおいて偽発見率が 0.05 未満のメチル化位置 (DMP) を 4 つ発見した。

(1) PFOS 及び PFOA ばく露に対する p-値の低い上位 20 の DMPs の内、次の 4 つの DMP が、再現コホートで同じ効果方向と $p \leq 0.05$ を示した。

① ZBTB7A にマップされた cg16242615、② USP2-AS1 の遺伝子間領域 (IGR) に位置する cg21876869、③ TCP11L2 にマップされた cg00173435、④ NTN1 の IGR に位置する cg18901140)

(2) メチル化領域 (DMR) については、ZFP57 に位置するファミリーワイズエラー率 ≤ 0.1 の PFOA ばく露と関連する領域が見つかり、再現コホートでも同じ方向の影響が認められた。

(3) PFOS 及び PFOA ばく露と関連する p-値の低い上位 5 つの DMR の内、ZFP57 に加え、CYP2E1、SMAD3、SLC17A9、GFPT2、DUSP22 及び TCERG1L 遺伝子の DMR が、再現コホートにおいて同じ方向の効果を示した。

結 論：

(1) 出生前の PFAS ばく露は、出生時の DNA メチル化状態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

(参照 157)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Associations among maternal perfluoroalkyl substance levels, fetal sex-hormone enzymatic gene polymorphisms, and fetal sex hormone levels in the Hokkaido study.		
著者	Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Goudarzi H, Iwasaki Y, Mitsui T, Moriya K, Shinohara N, Cho K, Kishi R		
年	2021b	雑誌	Reproductive Toxicology, 105: 221-231. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.09.003.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究
 プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）
 国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）
 対象者：札幌市の産婦人科病院で出産予定の日本人の母子組
 人数：224組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.0（4.8）歳]
 調査時期：2002～2005年

3. ばく露情報

ばく露指標：母親の血清 PFAS 濃度
 ばく露指標の測定時期：2002～2005年
 血中 PFAS 等濃度：

表 1. 研究参加者の特徴（母体血清 PFAS 濃度のみ抜粋）

母体血清中 PFAS濃度 (ng/mL)	全体 (症例数 224 人)	男性 (症例数 100 人)	女性 (症例数 124 人)	p-値 ^a
PFOA ^b	1.4 (0.9, 2.0)	1.5 (0.9, 2.1)	1.3 (0.8, 1.8)	0.095
PFOS ^b	5.0 (3.3, 6.9)	5.1 (3.7, 7.0)	4.8 (3.2, 6.8)	0.417

(a): χ^2 検定、独立した t 検定およびマンホイットニー U 検定を使用して分析された男性と女性
 (b): 中央値 (四分位範囲)

4. 試験結果

影響指標：臍帯血プロゲステロン (P4) 値、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) 値、アンドロステンジオン (A-ジオン) 値、テストステロン (T) 値、エストラジオール (E2) 値及び性ステロイドホルモン生合成に関与する酵素をコードする遺伝子の乳児の遺伝子型
 影響指標の評価時期：2002～2005年
 診断基準：－

用量反応関係:

表 3. 妊娠中の母体血清中 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血清中の乳児の性ホルモン値との関連

ホルモン レベル	全体 (症例数 224人)				男性 (症例数 100人)				女性 (症例数 124人)			
	未調整 ^a		調整済 ^b		未調整 ^a		調整済 ^b		未調整 ^a		調整済 ^b	
	β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値
ばく露: PFOS (ng/mL)												
プロゲステロン (P4) (ng/mL)	-0.311 (-0.499, -0.124)	0.001	-0.400 (-0.598, -0.201)	<0.001	-0.223 (-0.459, 0.013)	0.063	-0.270 (-0.512, -0.029)	0.029	-0.401 (-0.684, -0.118)	0.006	-0.517 (-0.829, -0.205)	0.001
デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) (ng/mL)	0.315 (0.134, 0.496)	0.001	0.359 (0.167, 0.552)	<0.001	0.252 (0.027, 0.477)	0.029	0.249 (0.015, 0.483)	0.037	0.393 (0.124, 0.663)	0.005	0.448 (0.146, 0.751)	0.004
アンドロステンジオン (A-dione) (ng/mL)	-0.013 (-0.148, 0.122)	0.852	0.022 (-0.123, 0.167)	0.767	-0.056 (-0.243, 0.131)	0.555	-0.049 (-0.239, 0.142)	0.614			0.077 (-0.141, 0.296)	0.485
DHEA/A-dione	0.328 (0.116, 0.540)	0.003	0.338 (0.110, 0.565)	0.004	0.308 (0.046, 0.570)	0.022	0.298 (0.026, 0.569)	0.032	0.368 (0.048, 0.688)	0.025	0.371 (0.012, 0.730)	0.043
テストステロン (T) (pg/mL)	-0.049 (-0.227, 0.128)	0.585	0.007 (-0.180, 0.194)	0.945	-0.142 (-0.373, 0.088)	0.223	-0.091 (-0.334, 0.151)	0.457	0.007 (-0.253, 0.267)	0.958	0.096 (-0.194, 0.385)	0.514
エステラジオール (E2) (ng/mL)	0.217 (0.065, 0.369)	0.005	0.166 (0.005, 0.326)	0.044	0.272 (0.035, 0.508)	0.025	0.213 (-0.031, 0.458)	0.087	0.164 (-0.037, 0.365)	0.108	0.121 (-0.102, 0.343)	0.284
T/E2	-0.266 (-0.417, -0.115)	0.001	-0.159 (-0.313, -0.005)	0.043	-0.414 (-0.614, -0.214)	<0.001	-0.305 (-0.497, -0.112)	0.002	-0.157 (-0.377, 0.062)	0.159	-0.025 (-0.263, 0.212)	0.833
ばく露: PFOA (ng/mL)												
P4 (ng/mL)	0.174 (0.025, 0.323)	0.023	0.16 (-0.018, 0.338)	0.077	0.174 (-0.024, 0.373)	0.085	0.216 (-0.026, 0.457)	0.080	0.156 (-0.062, 0.374)	0.159	0.111 (-0.151, 0.374)	0.402
DHEA (ng/mL)	-0.121 (-0.267, 0.024)	0.101	-0.161 (-0.332, 0.010)	0.065	-0.011 (-0.205, 0.183)	0.911	-0.036 (-0.274, 0.201)	0.763	-0.162 (-0.370, 0.046)	0.126	-0.202 (-0.452, 0.049)	0.114
A-dione (ng/mL)	-0.056 (-0.161, 0.050)	0.302	-0.064 (-0.190, 0.062)	0.318	-0.018 (-0.175, 0.140)	0.823	0.019 (-0.171, 0.208)	0.844	-0.079 (-0.225, 0.068)	0.289	-0.096 (-0.272, 0.080)	0.280
DHEA/A-dione	-0.066 (-0.235, 0.104)	0.446	-0.097 (-0.298, 0.104)	0.343	0.007 (-0.219, 0.233)	0.953	-0.055 (-0.331, 0.221)	0.694	-0.083 (-0.329, 0.163)	0.505	-0.105 (-0.400, 0.189)	0.481
T (pg/mL)	-0.004 (-0.143, 0.136)	0.959	0.013 (-0.150, 0.176)	0.877	-0.075 (-0.270, 0.119)	0.443	0.028 (-0.213, 0.269)	0.817	0.013 (-0.183, 0.209)	0.899	0.014 (-0.220, 0.248)	0.904
E2 (ng/mL)	0.097 (-0.024, 0.218)	0.117	0.004 (-0.137, 0.145)	0.954	0.133 (-0.069, 0.335)	0.194	0.034 (-0.212, 0.281)	0.782	0.062 (-0.090, 0.215)	0.422	-0.014 (-0.195, 0.166)	0.877
T/E2	-0.100 (-0.222, 0.021)	0.105	0.009 (-0.127, 0.144)	0.900	-0.209 (-0.386, -0.032)	0.021	-0.006 (-0.207, 0.195)	0.950	-0.050 (-0.216, 0.117)	0.557	0.028 (-0.163, 0.220)	0.770

母親のPFOSまたはPFOA濃度と乳児の性ホルモンレベルとの関連性は、多重線形回帰モデルを使用して評価した。

* β (95% CI)はlog₁₀変換した P4 (ng/mL)、DHEA (ng/mL)、A-dione (ng/mL)、DHEA/A-dione、T (pg/mL)、E2 (ng/mL)または10倍のPFOSおよびPFOA濃度(ng/mL)ごとのT/E2レベルの変化(95%信頼区間)を表す。

(a)未調整

(b)調整済: 母親の年齢、妊娠後期中の母親の喫煙、妊娠中の母親のアルコール摂取量、世帯年収、経産率、乳児の性別、母体採血期間、乳児の出生体重

表 4. 妊娠中の母体血清 PFOS 濃度と乳児の遺伝子型 CYP17A1 (rs743572) と女兒の臍帯血清性ホルモン値との関連

ばく露/遺伝子型		女兒 (124人)			
		未調整		調整済	
		β (95 %信頼区間(CI))	p-値	β (95 % CI)	p-値
P4 (ng/mL)	PFOS (ng/mL)	-0.316 (-0.811, 0.178)	0.207	-0.392 (-0.894, 0.111)	0.126
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	0.045 (-0.405, 0.495)	0.842	0.095 (-0.361, 0.552)	0.68
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	-0.162 (-0.770, 0.445)	0.598	-0.218 (-0.831, 0.394)	0.482
DHEA (ng/mL)	PFOS (ng/mL)	0.481 (0.008, 0.953)	0.046	0.512 (0.023, 1.002)	0.04
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	0.121 (-0.309, 0.551)	0.579	0.103 (-0.342, 0.547)	0.648
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	-0.110 (-0.691, 0.470)	0.707	-0.084 (-0.680, 0.513)	0.782
A-dione (ng/mL)	PFOS (ng/mL)	0.402 (0.071, 0.734)	0.018	0.445 (0.102, 0.787)	0.012
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	0.39 (0.087, 0.692)	0.012	0.396 (0.084, 0.707)	0.013
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	-0.579 (-0.987, -0.171)	0.006	-0.579 (-0.997, -0.161)	0.007
DHEA/A-dione	PFOS (ng/mL)	0.078 (-0.478, 0.634)	0.781	0.068 (-0.508, 0.643)	0.816
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	-0.269 (-0.775, 0.238)	0.295	-0.293 (-0.815, 0.229)	0.269
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	0.469 (-0.215, 1.153)	0.177	0.495 (-0.206, 1.196)	0.164
T (pg/mL)	PFOS (ng/mL)	0.578 (0.139, 1.016)	0.01	0.641 (0.191, 1.091)	0.006
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	0.601 (0.202, 1.000)	0.003	0.595 (0.186, 1.003)	0.005
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	-0.868 (-1.407, -0.329)	0.002	-0.856 (-1.404, -0.307)	0.003
E2 (ng/mL)	PFOS (ng/mL)	0.388 (0.040, 0.736)	0.029	0.359 (0.004, 0.714)	0.048
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	0.213 (-0.103, 0.530)	0.185	0.243 (-0.080, 0.565)	0.139
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	-0.358 (-0.786, 0.070)	0.1	-0.383 (-0.815, 0.050)	0.083
T/E2	PFOS (ng/mL)	0.19 (-0.188, 0.567)	0.322	0.282 (-0.096, 0.659)	0.142
	CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (vs. AA)	0.388 (0.044, 0.731)	0.027	0.352 (0.009, 0.695)	0.044
	PFOS × CYP17A1 (rs743572)-AG/GG (相互作用項)	-0.510 (-0.975, -0.046)	0.032	-0.473 (-0.933, -0.013)	0.044

母親のPFOS、PFOA濃度と乳児の性ホルモンレベルとの関連性は、多重線形回帰モデルを使用して評価した。
* β (95 % CI) は、log10 変換された P4 (ng/mL)、DHEA (ng/mL)、A-dione (ng/mL)、DHEA/A-dione、T (pg/mL)、E2 (ng/mL) または10倍のPFOS、PFOA濃度(ng/mL)ごとのT/E2レベルの変化(95 %信頼区間)を表す。

(a):未調整

(b):調整済: 母親の年齢、妊娠後期中の母親の喫煙、妊娠中の母親のアルコール摂取量、世帯年収、経産率、乳児の性別、母体採血期間、乳児の出生体重

表 5. 女兒の遺伝子型 CYP17A1 (rs743572) ごとに層別化した母体血清 PFOS 濃度及び臍帯血清性ステロイドホルモン値

	CYP17A1 (rs743572) 幼児遺伝子型	ばく露：PFOS (ng/mL)			
		女兒 (124人)			
		未調整		調整済	
		β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値
P4 (ng/mL)	AA	-0.316 (-0.892, 0.259)	0.271	-0.513 (-1.124, 0.097)	0.096
	AG/GG	-0.479 (-0.816, -0.142)	0.006	-0.558 (-0.929, -0.186)	0.004
DHEA (ng/mL)	AA	0.481 (-0.018, 0.979)	0.058	0.588 (0.024, 1.152)	0.042
	AG/GG	0.370 (0.034, 0.706)	0.031	0.379 (-0.002, 0.761)	0.051
A-dione (ng/mL)	AA	0.402 (0.025, 0.780)	0.038	0.494 (0.059, 0.930)	0.028
	AG/GG	-0.177 (-0.405, 0.052)	0.128	-0.157 (-0.419, 0.104)	0.235
DHEA/A-dione	AA	0.078 (-0.413, 0.570)	0.748	0.093 (-0.461, 0.647)	0.731
	AG/GG	0.547 (0.128, 0.965)	0.011	0.536 (0.065, 1.008)	0.026
T (pg/mL)	AA	0.578 (0.126, 1.029)	0.014	0.679 (0.176, 1.181)	0.01
	AG/GG	-0.290 (-0.605, 0.025)	0.071	-0.198 (-0.554, 0.157)	0.271
E2 (ng/mL)	AA	0.388 (-0.014, 0.790)	0.058	0.36 (-0.117, 0.838)	0.132
	AG/GG	0.03 (-0.208, 0.268)	0.801	-0.017 (-0.285, 0.251)	0.9
T/E2	AA	0.190 (-0.200, 0.580)	0.330	0.318 (-0.099, 0.735)	0.128
	AG/GG	-0.320 (-0.591, -0.049)	0.021	-0.181 (-0.485, 0.122)	0.239

母親のPFOSまたはPFOA濃度と乳児の性ホルモンレベルとの関連性は、多重線形回帰モデルを使用して評価した。

* β (95% CI)はlog₁₀変換したP4 (ng/mL)、DHEA (ng/mL)、A-dione (ng/mL)、DHEA/A-dione、T (pg/mL)、E2 (ng/mL)または10倍のPFOSおよびPFOA濃度(ng/mL)ごとのT/E2レベルの変化(95%信頼区間)を表す。

(a):未調整

(b):調整済：母親の年齢、妊娠後期中の母親の喫煙、妊娠中の母親のアルコール摂取量、世帯年収、経産率、乳児の性別、母体採血期間、乳児の出生体重

結 果：

- (1)アンドロステンジオン (A-ジオン) 値における PFOS 濃度と女兒の遺伝子型 CYP17A1 (rs743572) との相互作用を考慮した場合、PFOS 濃度に対する A-ジオン値の推定変化は、平均 0.445 (95%信頼区間 (CI) : 0.102~0.787) の増加、女兒の遺伝子型 CYP17A1 (rs743572) -AG/GG は平均 0.392 (95% CI : 0.084~0.707) の増加、これらの間の相互作用は、平均 0.579 (95% CI : 0.161~0.997) の減少 ($P_{\text{interaction}}=0.007$) を示した。
- (2)女性特有のテストステロン値との相互作用が観察された。A-ジオン値及び T 値は、正の主影響 (positive main effects) と、PFOS 濃度及び女兒 CYP17A1 遺伝子型と負の相互作用を示した。

結 論：

- (1)乳児の遺伝子型 CYP17A1 (rs743572) と性差は、妊娠中の母親の PFOS ばく露が胎児の性ホルモン値にどのような影響を与えるかを決定する上で重要な役割を果たすことが示唆された。

(参照 158)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Relationships between maternal perfluoroalkyl substance levels, polymorphisms of receptor genes, and adverse birth outcomes in the Hokkaido birth cohort study, Japan.		
著者	Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki F, Miyashita C, Goudarzi H, Iwasaki Y, Nakajima T, Kishi R		
年	2022	雑誌	Reproductive toxicology, 107:112-122. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.12.004.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性と幼児
人数：372 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.2（4.8）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母親血清 PFOS、PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：2002～2005 年（妊娠後期）

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 研究参加者の特徴（症例数 372 人）（血清 PFAS 濃度のみ抜粋）

	全体 (症例数 372人)	男児 (症例数 174人)	女児 (症例数 198人)	p-値
	中央値 (四分位範囲)			
PFOS (ng/mL)	5.2 (3.7, 7.2)	5.3 (3.9, 7.0)	5.2 (3.4, 7.3)	0.491
PFOA (ng/mL)	1.3 (0.8, 1.8)	1.4 (0.9, 1.8)	1.2 (0.8, 1.7)	0.041

4. 試験結果

影響指標：

- (1)母体血清トリグリセリド (TG) 値及び 9 種類の脂肪酸（パルミチン酸、パルミトリン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレン酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)) の値
- (2)核内受容体をコードする遺伝子の SNP（遺伝子多型）(PPARA (α 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体：rs1800234、rs135561)、PPARG (γ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体：rs3856806)、PPARGC1A (γ コアクチベーター

1- α 型ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体：rs2970847、rs8192678)、PPARD (δ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体：rs1053049、rs2267668)、CAR (構成的アンドロスタン受容体：rs2307424、rs2501873)、LXRA (α 型肝臓 X 受容体：rs2279238)、LXRB (β 型肝臓 X 受容体：rs1405655、rs2303044、rs4802703))

影響指標の評価時期：2002～2005 年（妊娠後期）

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 乳児の性別で層別化した PFOS 及び PFOA 濃度と出生転帰との関連

出生転帰	合計				男児				女児			
	未調整		調整済		未調整		調整済		未調整		調整済	
	β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値	β (95% CI)	p-値
PFOS (ng/mL)												
体重 (g)	-77.0 (-256.0, 102.1)	0.398	-182.3 (-336.5, -28.2)	0.021	8.5 (-246.7, 263.6)	0.948	17.7 (-207.0, 242.5)	0.876	-165.3 (-414.4, 83.7)	0.192	-292.1 (-504.3, -79.8)	0.007
出生時身長 (cm)	0.023 (-0.945, 0.991)	0.963	-0.552 (-1.433, 0.328)	0.218	0.78 (-0.701, 2.261)	0.3	0.635 (-0.832, 2.102)	0.394	-0.709 (-1.965, 0.548)	0.267	-1.384 (-2.472, -0.297)	0.013
出生時胸囲 (cm)	-0.158 (-0.960, 0.644)	0.698	-0.625 (-1.343, 0.093)	0.088	0.166 (-0.844, 1.177)	0.746	0.113 (-0.796, 1.022)	0.806	-0.467 (-1.683, 0.749)	0.45	-1.033 (-2.122, 0.056)	0.063
出生時頭囲 (cm)	-0.225 (-0.869, 0.418)	0.492	-0.339 (-0.957, 0.280)	0.282	-0.226 (-1.120, 0.668)	0.618	-0.034 (-0.931, 0.864)	0.941	-0.335 (-1.228, 0.519)	0.424	-0.612 (-1.483, 0.258)	0.167
出生時ボンデラル指数 (kg/m ³)	-0.054 (-0.234, 0.126)	0.556	-0.079 (-0.270, 0.111)	0.412	-0.077 (-0.430, 0.276)	0.668	-0.070 (-0.480, 0.321)	0.724	-0.037 (-0.187, 0.112)	0.625	-0.057 (-0.211, 0.097)	0.466
PFOA (ng/mL)												
体重 (g)	-69.0 (-206.9, 68.9)	0.326	-107.1 (-232.5, 18.4)	0.094	-29.9 (-223.9, 164.0)	0.761	-55.8 (-235.4, 123.8)	0.54	-130.3 (-325.1, 64.6)	0.189	-183.0 (-361.9, -4.1)	0.045
出生時身長 (cm)	-0.027 (-0.773, 0.719)	0.944	-0.408 (-1.122, 0.307)	0.262	0.047 (-1.083, 1.176)	0.935	-0.077 (-1.253, 1.099)	0.897	-0.254 (-1.239, 0.732)	0.612	-0.618 (-1.538, 0.302)	0.187
出生時胸囲 (cm)	-0.234 (-0.851, 0.384)	0.458	-0.445 (-1.028, 0.138)	0.134	0.165 (-0.603, 0.933)	0.672	0.015 (-0.712, 0.742)	0.968	-0.644 (-1.593, 0.305)	0.182	-0.844 (-1.754, 0.067)	0.069
出生時頭囲 (cm)	-0.169 (-0.065, 0.327)	0.502	-0.294 (-0.796, 0.207)	0.249	-0.283 (-0.962, 0.396)	0.412	-0.189 (-0.907, 0.528)	0.603	-0.262 (-0.946, 0.422)	0.45	-0.431 (-1.159, 0.298)	0.245
出生時ボンデラル指数 (kg/m ³)	-0.054 (-0.193, 0.084)	0.442	-0.054 (-0.208, 0.101)	0.495	-0.016 (-0.284, 0.253)	0.908	-0.067 (-0.379, 0.245)	0.673	-0.091 (-0.207, 0.026)	0.126	-0.090 (-0.218, 0.038)	0.168

*PFOS または PFOA レベルと出生結果との関連性は、重線形回帰モデルを使用した。

*母親の年齢、妊娠前の BMI、妊娠第3期の母親の喫煙、妊娠中の母親のアルコール摂取量、経産数、学歴、世帯年収、帝王切開、母親の採血期間、在胎週数、乳児の性別で調整した。

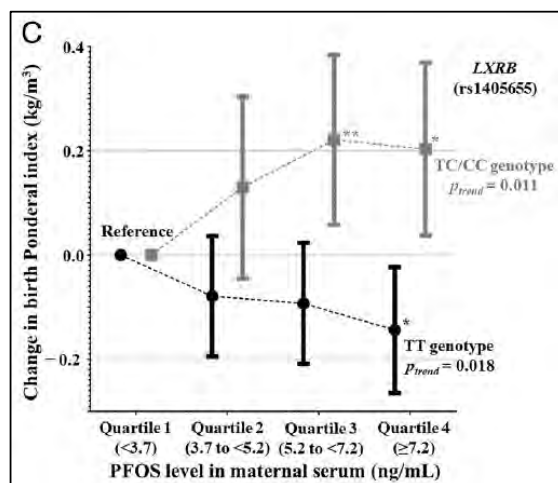


図 2. PFOS の四分位濃度と(a)出生体重、(b)出生時胸囲及び(c)北海道スタディにおいて、女児の母親の遺伝子型 LXRBR (rs1405655) によって階層化された出生ボンデラル指数との関連 (図 2-C のみ抜粋)

横棒は、参照群と比較した出生体重 (g)、出生時胸囲 (cm) 及び出生時ボンデラル指数

(kg/m³) の変化 (95%信頼区間 (CI)) を表す。また、P_{trend}は、「p for trend」を示す。

表 4. 女兒の出生転帰に関する PFOS 及び PFOA 濃度と母親の遺伝子型 LXRБ (rs1405655) との間の相互作用

出生転帰	ばく露/遺伝子型	未調整		調整済	
		β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値
PFOS					
体重 (g)	PFOS (ng/mL)	-365.4 (-664.1, -66.8)	0.017	-502.9 (-758.5, -247.3)	<0.001
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-522.2 (-912.5, -131.8)	0.009	-526.3 (-852.0, -200.7)	0.002
	PFOS × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	664.2 (133.5, 1,194.8)	0.014	662.1 (221.0, 1,103.2)	0.003
出生時身長 (cm)	PFOS (ng/mL)	-0.754 (-2.284, 0.776)	0.332	-1.468 (-2.808, -0.129)	0.032
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-0.444 (-2.444, 1.556)	0.662	-0.594 (-2.301, 1.113)	0.493
	PFOS × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	0.287 (-2.433, 3.006)	0.836	0.420 (-1.892, 2.732)	0.72
出生時胸囲 (cm)	PFOS (ng/mL)	-1.188 (-2.651, 0.276)	0.111	-1.767 (-3.089, -0.445)	0.009
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-2.157 (-4.070, -0.244)	0.027	-2.133 (-3.817, -0.449)	0.013
	PFOS × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	2.507 (-0.094, 5.108)	0.059	2.427 (0.146, 4.708)	0.037
出生時頭囲 (cm)	PFOS (ng/mL)	-0.532 (-1.560, 0.495)	0.308	-0.786 (-1.819, 0.247)	0.135
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-1.437 (-2.780, -0.094)	0.036	-1.401 (-2.718, -0.084)	0.037
	PFOS × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	0.996 (-0.830, 2.822)	0.283	0.940 (-0.843, 2.723)	0.3
出生時ボンデラル指数 (kg/m ³)	PFOS (ng/mL)	-0.189 (-0.368, -0.011)	0.037	-0.212 (-0.398, -0.025)	0.026
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-0.360 (-0.893, -0.127)	0.003	-0.340 (-0.878, -0.103)	0.005
	PFOS × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	0.49 (0.173, 0.806)	0.003	0.468 (0.146, 0.789)	0.005
PFOA					
体重 (g)	PFOA (ng/mL)	-136.6 (-382.3, 109.1)	0.274	-227.6 (-446.3, -8.9)	0.041
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-57.3 (-174.9, 60.3)	0.338	-67.6 (-166.1, 30.9)	0.177
	PFOA × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	38.1 (-369.5, 445.7)	0.854	157.8 (-185.5, 501.1)	0.366
出生時身長 (cm)	PFOA (ng/mL)	0.077 (-1.164, 1.318)	0.903	-0.488 (-1.614, 0.638)	0.394
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-0.213 (-0.807, 0.381)	0.48	-0.304 (-0.811, 0.204)	0.239
	PFOA × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	-0.813 (-2.871, 1.246)	0.437	-0.175 (-1.942, 1.593)	0.846
出生時胸囲 (cm)	PFOA (ng/mL)	-0.207 (-1.397, 0.983)	0.732	-0.591 (-1.702, 0.519)	0.295
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-0.321 (-0.891, 0.248)	0.267	-0.379 (-0.880, 0.121)	0.137
	PFOA × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	-1.061 (-3.035, 0.914)	0.291	-0.457 (-2.201, 1.287)	0.606
出生時頭囲 (cm)	PFOA (ng/mL)	0.268 (-0.561, 1.097)	0.525	0.002 (-0.857, 0.862)	0.995
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-0.671 (-1.068, -0.275)	0.001	-0.693 (-1.080, -0.306)	0.001
	PFOA × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	-1.182 (-2.558, 0.193)	0.092	-0.761 (-2.110, 0.588)	0.267
出生時ボンデラル指数 (kg/m ³)	PFOA (ng/mL)	-0.136 (-0.283, 0.010)	0.068	-0.145 (-0.303, 0.012)	0.069
	LXRБ-TС/СС (vs. ТТ)	-0.019 (-0.090, 0.051)	0.585	-0.016 (-0.086, 0.055)	0.666
	PFOA × LXRБ-TС/СС (相互作用項)	0.130 (-0.113, 0.373)	0.293	0.157 (-0.090, 0.404)	0.211

* PFOS、PFOA濃度と出産転帰に対する母親の遺伝子型 LXRБ (rs1405655) の間の関連は重線形回帰モデルを使用した。
 *母親の年齢、妊娠前のBMI、妊娠第3期の母親の喫煙、妊娠中の母親のアルコール摂取量、産産数、学歴、世帯年収、帝王切開、母親の採血期間、在胎週数、乳児の性別で調整した。
 * PFOSとPFOA濃度は、常用対数変換したスケールで示した。
 *PFOS-LXRБとPFOA-LXRБ相互作用項は、「常用対数変換したPFOSとPFOA濃度×遺伝子型 (0=TT,1=TC/CC)」と定義した。

表 5. 女兒における PFOS 及び PFOA 濃度と母親の遺伝子型 LXRБ (rs1405655) によって層別化した出生転帰との関連

出生転帰	遺伝子型	未調整		調整済	
		β (95%信頼区間(CI))	p-値	β (95% CI)	p-値
PFOS (ng/mL)					
出生時体重 (g)	TT	-365.4 (-657.6, -73.3)	0.015	-538.5 (-799.0, -278.1)	<0.001
	TC/CC	298.7 (-162.6, 760.1)	0.201	135.6 (-240.4, 511.6)	0.474
出生時身長 (cm)	TT	-0.754 (-2.037, 0.529)	0.247	-1.368 (-2.676, -0.159)	0.027
	TC/CC	-0.467 (-3.251, 2.317)	0.739	-1.616 (-3.894, 0.661)	0.161
出生時胸囲 (cm)	TT	-1.188 (-2.487, 0.112)	0.073	-1.928 (-3.188, -0.668)	0.003
	TC/CC	1.319 (-1.215, 3.854)	0.303	0.391 (-1.750, 2.538)	0.716
出生時頭囲 (cm)	TT	-0.532 (-1.402, 0.338)	0.228	-0.831 (-1.747, 0.086)	0.075
	TC/CC	0.464 (-1.391, 2.318)	0.464	-0.224 (-1.896, 1.448)	0.79
出生時ボンデラル指数 (kg/m ³)	TT	-0.189 (-0.367, -0.012)	0.036	-0.242 (-0.429, -0.056)	0.011
	TC/CC	0.300 (0.032, 0.569)	0.029	0.321 (0.038, 0.605)	0.027
PFOA (ng/mL)					
出生時体重 (g)	TT	-136.6 (-378.0, 104.8)	0.265	-196.7 (-427.4, 34.0)	0.094
	TC/CC	-98.5 (-438.4, 241.4)	0.565	-108.0 (-420.6, 204.7)	0.493
出生時身長 (cm)	TT	0.077 (-0.968, 1.122)	0.884	-0.253 (-1.285, 0.799)	0.628
	TC/CC	-0.736 (-2.763, 1.291)	0.472	-1.044 (-2.949, 0.862)	0.278
出生時胸囲 (cm)	TT	-0.207 (-1.273, 0.860)	0.702	-0.532 (-1.623, 0.560)	0.337
	TC/CC	-1.268 (-3.108, 0.573)	0.174	-0.870 (-2.639, 0.898)	0.329
出生時頭囲 (cm)	TT	0.268 (-0.439, 0.975)	0.455	0.108 (-0.669, 0.886)	0.783
	TC/CC	-0.914 (-2.254, 0.425)	0.178	-0.674 (-2.054, 0.706)	0.333
出生時ボンデラル指数 (kg/m ³)	TT	-0.136 (-0.280, 0.008)	0.064	-0.137 (-0.296, 0.021)	0.089
	TC/CC	-0.006 (-0.209, 0.196)	0.951	0.049 (-0.196, 0.294)	0.692

結 果：

女兒において、PFOS 濃度、LXRB の母親の遺伝子型 (rs1405655)、出生時体重の間の相互作用を同定した。

- (1)母体血清 PFOS 濃度、母親の遺伝子型 LXRB (rs1405655) -TC/CC 及びそれらの相互作用に対する出生時体重の推定平均変化量は、それぞれ -502.9 g (95%信頼区間 (CI) : $-758.5\sim-247.3\text{ g}$)、 -526.3 g (95% CI : $-852.0\sim-200.7\text{ g}$) 及び 662.1 g (95% CI : $221.0\sim1,103.2\text{ g}$: P_{int} (相互作用に対する p-値) =0.003) であった。
- (2) rs1405655 TT 遺伝子型を持つ母親から生まれた女兒は、PFOS 濃度が第 4 四分位 (7.2 ng/mL 以上) で、体重が 306.1 g 少なく (95% CI : $136.2\sim475.9\text{ g}$)、出生時胸囲が 1.242 cm 短かった (95% CI : $0.431\sim1.271\text{ cm}$ 、 $P_{\text{int}}=0.037$)。
- (3)上記(3)の女兒は、rs1405655 TT 遺伝子型を持ち、PFOS 濃度が第 1 四分位 ($<3.7\text{ ng/mL}$) の母親から生まれた女兒と比較して、出生時ポンドラル指数は 0.144 kg/m^3 小さかった (95% CI : $0.023\sim0.265\text{ kg/m}^3$ 、 $P_{\text{int}}=0.005$)。

結 論：

- (1)PFOS 濃度と LXRB (rs1405655) の母親の遺伝子型との間の相互作用は、女兒の出生時のサイズに影響することが示唆された。

(参照 159)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS、FHxS (PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTTrDA、PFTTeDA)		
タイトル	Prenatal exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: A large-scale, prospective birth cohort study.		
著者	Kashino I, Sasaki S, Okada E, Matsuura H, Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Ito Y-M, Araki A, Kishi R		
年	2020	雑誌	Environment international, 136:105355. doi: 10.1016/j.envint.2019.105355.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：妊娠初期に北海道の 37 病院のいずれかで行われた研究に登録した日本人女性
人数：1,985 組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.4（4.49）歳]

調査時期：2003～2009 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2009 年（妊娠後期）

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 各化合物について定義された方法の検出限界による母体血漿パーフルオロアルキル物質濃度 (ng/mL) (症例数 1,985 人) (一部抜粋)

PFAS (炭素鎖長)	中央値	平均 (ng/mL)	四分位範囲 (ng/mL)
PFHxS (C6)	0.3	0.3	0.2 - 0.4
PFHxA (C6)	検出下限未満	0.1	検出下限未満 - 0.1
PFHpA (C7)	検出下限未満	0.1	検出下限未満 - 0.1
PFOS (C8)	3.4	3.8	2.6 - 4.7
PFOA (C8)	2	2.7	1.3 - 3.3
PFNA (C9)	1.2	1.4	0.9 - 1.6
PFDA (C10)	0.5	0.6	0.4 - 0.7
PFUnDA (C11)	1.4	1.5	1 - 1.9
PFDoDA (C12)	0.2	0.2	0.1 - 0.2
PFTTrDA (C13)	0.3	0.3	0.2 - 0.4
PFTTeDA (C14)	検出下限未満	0.1	検出下限未満 - 検出下限未満

4. 試験結果

影響指標：新生児の体重、身長、頭囲

影響指標の評価時期：2003～2009年（出生時）

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 母体血漿 PFAS 濃度と全新生児の出生サイズとの関連性解析のための回帰係数

	出生時体重 (症例数 1985人)		出生時身長 (症例数 1983人)		出生時頭囲 (症例数 1976人)	
	回帰係数 (95%信頼区間(CI))	p-値	回帰係数 (95% CI)	p-値	回帰係数 (95% CI)	p-値
log₁₀ PFHxS (C6)						
未調整	-15.2 (-80.1, 49.7)	0.646	0.038 (-0.307, 0.383)	0.828	-0.237 (-0.513, 0.039)	0.092
調整済 ^a	-3.0 (-60.5, 54.4)	0.917	0.028 (-0.284, 0.340)	0.861	-0.155 (-0.427, 0.117)	0.265
log₁₀ PFOS (C8)						
未調整	-83.7 (-166.6, -0.80)	0.048	0.008 (-0.433, 0.450)	0.97	-0.228 (-0.581, 0.125)	0.205
調整済 ^a	-35.0 (-109.0, 39.0)	0.353	0.092 (-0.311, 0.494)	0.655	-0.067 (-0.418, 0.283)	0.707
log₁₀ PFOA (C8)						
未調整	-61.6 (-116.3, -6.8)	0.028	-0.066 (-0.357, 0.226)	0.658	-0.160 (-0.392, 0.073)	0.178
調整済 ^a	-18.7 (-69.8, 32.4)	0.473	-0.032 (-0.309, 0.246)	0.824	0.053 (-0.189, 0.295)	0.668
log₁₀ PFNA (C9)						
未調整	-121.8 (-198.9, -44.8)	0.002	-0.423 (-0.834, -0.013)	0.043	-0.412 (-0.740, -0.085)	0.014
調整済 ^a	-96.2 (-165.3, -27.1)	0.006	-0.480 (-0.856, -0.105)	0.012	-0.297 (-0.625, 0.030)	0.075
log₁₀ PFDA (C10)						
未調整	-73.9 (-148.8, 1.0)	0.053	-0.007 (-0.406, 0.391)	0.971	-0.269 (-0.586, 0.049)	0.098
調整済 ^a	-72.2 (-138.1, -6.3)	0.032	-0.133 (-0.491, 0.225)	0.467	-0.239 (-0.551, 0.072)	0.132
log₁₀ PFUnDA (C11)						
未調整	-35.8 (-107.0, 35.4)	0.324	0.112 (-0.267, 0.491)	0.562	-0.036 (-0.340, 0.267)	0.814
調整済 ^a	-62.5 (-125.4, 0.4)	0.052	-0.006 (-0.348, 0.336)	0.973	-0.204 (-0.502, 0.094)	0.180
log₁₀ PFDoDA (C12)						
未調整	-39.3 (-113.8, 35.1)	0.300	-0.041 (-0.437, 0.354)	0.838	-0.173 (-0.489, 0.143)	0.283
調整済 ^a	-57.1 (-122.5, 8.3)	0.087	-0.174 (-0.529, 0.182)	0.338	-0.264 (-0.573, 0.046)	0.095
log₁₀ PFTrDA (C13)						
未調整	-48.7 (-124.6, 27.2)	0.208	0.137 (-0.267, 0.540)	0.507	-0.207 (-0.529, 0.115)	0.208
調整済 ^a	-42.2 (-108.8, 24.4)	0.214	0.168 (-0.194, 0.529)	0.363	-0.242 (-0.557, 0.073)	0.132

(a) 在胎期間、母体年齢、妊娠前 BMI、出産数、乳児の性別、母体の教育レベルおよび妊娠中の血漿コチニン濃度の多変量調整モデル

結果：

(1) 出生前の母体血漿 PFNA と PFNA 濃度は、出生時体重と負の関連を示し、自然対数換算した濃度の単位あたりの回帰係数 (β) は、それぞれ β = -96.2 g (95%信頼区間 (CI) : -165.3 ~ -27.1) 及び β = -72.2 g (95% CI : -138.1 ~ -6.3) であった。

- (2) 出生前の母体血漿 PFNA 濃度は、出生時の身長と負の関連を示し、 $\beta = -0.48 \text{ cm}$ (95% CI : $-0.86 \sim -0.11$) であった
- (3) 出生前の母体血漿 PFTrDA 濃度は、女兒においてのみ出生時の体重と有意な負の関連を示し、 $\beta = -99.8 \text{ g}$ (95% CI : $-193.7 \sim -6.0$) であった (交互作用の $p=0.04$)。
- (4) 出生前の母体血漿 PFOS と PFOA 濃度は、調整前のモデルでは出生体重と有意な負の関連を示したが、潜在的な交絡因子で調整した後では、関連はみられなかった。

結 論 :

- (1) 炭素鎖の長い PFAS のばく露が増加すると、胎児の成長に有害な影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

(参照 160)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA)		
タイトル	Association of exposure to prenatal perfluoroalkyl substances and estrogen receptor 1 polymorphisms with the second to fourth digit ratio in school-aged children: The Hokkaido study.		
著者	Nishimura Y, Moriya K, Kobayashi S, Ikeda-Araki A, Sata F, Mitsui T, Itoh S, Miyashita C, Cho K, Kon M, Nakamura M, Kitta T, Murai S, Kishi R, Shinohara N		
年	2022	雑誌	Reproductive toxicology, 109:10-18. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.02.002.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：北海道スタディの参加者

人数：1,024組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：31.1（4.2）歳]

調査時期：2003～2006年（この間に出生した子どもを対象に7歳で検査）

3. ばく露情報

ばく露指標：妊娠後期の母体血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2006年（妊娠25～41週目）

血中 PFAS 等濃度：

表. 母親の血清 PFAS 濃度の中央値（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

	PFOS	PFOA	PFUnDA	PFNA	PFDA	PFHxS	PFTrDA	PFDoDA
血清中濃度 (ng/mL)	6.06	1.98	1.36	1.06	0.50	0.31	0.33	0.17

4. 試験結果

影響指標：(1)2D：4D比*、(2)エストロゲン受容体1 (ESR1) 多型

*ヒトの手の第2趾（人差し指）と第4趾（薬指）の長さの比（2D：4D）は、妊娠14週目までに固定されると考えられており、その時点で出生前のアンドロゲン値と負の関連、出生前のエストロゲン値と正の関連を示す。したがって、ヒトでは、2D：4Dは出生前の性ホルモンばく露の非侵襲的なレトロスペクティブ指標として用いられている。

影響指標の評価時期：7歳

診断基準：-

用量反応関係:

表 2. PFAS 濃度と 2D:4D の関連

PFAS	全児童 ^a	男児 ^b	女児 ^b
	β (95%信頼区間(CI))	β (95% CI)	β (95% CI)
PFHxS	0.40 (-0.34, 1.15)	0.57 (-0.47, 1.62)	0.16 (-0.94, 1.26)
PFOS	0.78 (-0.42, 1.97)	0.46 (-1.17, 2.09)	1.04 (-0.72, 2.79)
PFOA	0.88 (-0.02, 1.78)	1.54 (0.33, 2.76)*	0.20 (-1.15, 1.54)
PFNA	0.31 (-0.89, 1.50)	0.52 (-1.18, 2.22)	0.18 (-1.52, 1.88)
PFDA	- 0.15 (-1.07, 0.77)	- 0.17 (-1.37, 1.04)	- 0.04 (-1.46, 1.39)
PFUnDA	0.33 (-0.20, 0.87)	0.44 (-0.26, 1.14)	0.21 (-0.60, 1.03)
PFDODA	0.55 (-0.37, 1.47)	- 0.10 (-1.40, 1.19)	1.12 (-0.20, 2.43)
PFTrDA	0.44 (-0.26, 1.34)	0.66 (-0.59, 1.90)	0.21 (-1.12, 1.54)

PFAS濃度はlog₁₀変換したため、β (95% CI) はPFAS濃度の10倍の変化の結果として予想される2D:4Dの変化率を表す。

* p < 0.05。

(a) 妊娠初期の性別、出生体重、母親の年齢、出産数、アルコール摂取量および喫煙を調整した多重線形回帰分析の結果

(b) 出生体重、母親の年齢、出産数、アルコール摂取量および妊娠初期の喫煙を調整した多重線形回帰分析の結果

表 3. 2D : 4D における PFAS と ESR1 多型の間での遺伝子環境相互作用

	全児童 ^a β (95%信頼区間(CI))	男児 ^b β (95% CI)	女児 ^b β (95% CI)
PFOA (ng/mL)	1.13 (0.16, 2.09)*	2.00 (0.59, 3.32)*	0.40 (-1.03, 1.83)
rs2234693-TT	0.01 (-0.23, 0.24)	- 0.05 (-0.37, 0.27)	0.01 (-0.34, 0.36)
PFOA × rs2234693-TT	0.66 (-0.25, 1.56)	0.85 (-0.41, 2.12)	0.63 (-0.71, 1.97)
	Pint = 0.157	Pint = 0.186	Pint = 0.359
PFOA (ng/mL)	0.58 (-0.35, 1.52)	1.22 (-0.04, 2.49)	- 0.07 (-1.47, 1.32)
rs9340799-AA	- 0.01 (-0.24, 0.22)	0.03 (-0.28, 0.34)	- 0.06 (-0.41, 0.29)
PFOA × rs9340799-AA	1.03 (0.15, 1.90)*	1.08 (-0.10, 2.25)	0.93 (-0.39, 2.26)
	Pint = 0.022	Pint = 0.073	Pint = 0.167
PFOA (ng/mL)	1.24 (0.29, 2.19)*	2.14 (0.81, 3.46)*	0.52 (-0.88, 1.91)
rs2077647-AA	0.03 (-0.20, 0.26)	- 0.10 (-0.41, 0.22)	0.11 (-0.23, 0.46)
PFOA × rs2077647-AA	1.06 (0.17, 1.95)*	1.35 (0.12, 2.58)*	1.01 (-0.30, 2.33)
	Pint = 0.020	Pint = 0.032	Pint = 0.130
PFDoDA (ng/mL)	0.64 (-0.34, 1.61)	0.40 (-1.03, 1.83)	0.97 (-0.39, 2.33)
rs2234693-TT	0.00 (-0.23, 0.24)	0.00 (-0.32, 0.32)	- 0.01 (-0.35, 0.34)
PFDoDA × rs2234693-TT	0.27 (-0.70, 1.24)	1.22 (-0.20, 2.64)	- 0.55 (-1.92, 0.81)
	Pint = 0.588	Pint = 0.093	Pint = 0.426
PFDoDA (ng/mL)	0.27 (-0.69, 1.24)	- 0.45 (-1.80, 0.89)	0.96 (-0.45, 2.36)
rs9340799-AA	- 0.01 (-0.25, 0.22)	0.01 (-0.30, 0.33)	- 0.05 (-0.39, 0.30)
PFDoDA × 9340799-AA	0.87 (-0.09, 1.83)	1.31 (-0.03, 2.65)	0.46 (-0.95, 1.86)
	Pint = 0.077	Pint = 0.056	Pint = 0.522
PFDoDA (ng/mL)	0.78 (-0.18, 1.75)	0.49 (-0.90, 1.87)	1.14 (-0.21, 2.50)
rs2077647-AA	0.02 (-0.21, 0.26)	- 0.06 (-0.38, 0.26)	0.10 (-0.24, 0.44)
PFDoDA × rs2077647-AA	0.78 (-0.18, 1.74)	1.65 (0.27, 3.03)*	0.05 (-1.31, 1.42)
	Pint = 0.109	Pint = 0.019	Pint = 0.941

PFAS濃度はlog₁₀変換したため、β (95% CI) はPFAS濃度の10倍の変化の結果として予想される2D:4Dの変化率を表す。

* p < 0.05。

(a) 妊娠初期の性別、出生体重、母親の年齢、出産数、アルコール摂取量および喫煙を調整した多重線形回帰分析の結果

(b) 出生体重、母親の年齢、出産数、アルコール摂取量および妊娠初期の喫煙を調整した多重線形回帰分析の結果

表 4. ESR1 多型によって層別化された PSAS と 2D : 4D との関連性

PFAS	遺伝子型モデル	全児童 ^a β (95%信頼区間(CI))	男児 ^b β (95% CI)	女児 ^b β (95% CI)	
PFOA	rs2234693	TT	1.26 (-0.43, 2.95)	2.02 (-0.39, 4.42)	0.64 (-1.76, 3.03)
		TC/CC	0.67 (-0.41, 1.75)	1.27 (-0.18, 2.71)	-0.05 (-1.70, 1.61)
	rs9340799	AA	1.54 (0.40, 2.68)*	2.17 (0.66, 3.68)*	0.88 (-0.87, 2.63)
		AG/GG	-0.35 (-1.82, 1.12)	0.39 (-1.72, 2.50)	-1.01 (-3.14, 1.13)
	rs2077647	AA	2.24 (0.57, 3.92)*	3.53 (1.15, 5.91)*	1.36 (-1.02, 3.74)
		AG/GG	0.24 (-0.84, 1.32)	0.73 (-0.71, 2.16)	-0.38 (-2.03, 1.27)
PFDoDA	rs2234693	TT	0.94 (-0.65, 2.54)	1.58 (-0.76, 3.92)	0.55 (-1.66, 2.77)
		TC/CC	0.33 (-0.80, 1.46)	-0.85 (-0.64, 2.17)	1.53 (-0.12, 3.17)
	rs9340799	AA	1.18 (0.02, 2.34)*	0.9 (-0.75, 2.55)	1.45 (-0.21, 3.11)
		AG/GG	-0.69 (-2.21, 0.83)	-1.80 (-3.96, 0.36)	0.33 (-1.89, 2.54)
	rs2077647	AA	1.67 (0.05, 3.28)*	2.17 (-0.19, 4.54)	1.35 (-0.94, 3.64)
		AG/GG	-0.03 (-1.15, 1.09)	-1.24 (-2.81, 0.33)	1.13 (-0.50, 2.77)

PFAS濃度はlog₁₀変換したため、β (95% CI) はPFAS濃度の10倍の変化の結果として予想される2D:4Dの変化率を表す。

* p < 0.05。

(a) 妊娠初期の性別、出生体重、母親の年齢、出産数、アルコール摂取量および喫煙を調整した多重線形回帰分析の結果

(b) 出生体重、母親の年齢、出産数、アルコール摂取量および妊娠初期の喫煙を調整した多重線形回帰分析の結果

結 果：

- (1) 母親の PFOA 濃度が 10 倍増加すると、rs9340799 の遺伝子型が AA の子どもでは平均 2D : 4D が 1.54% (95%信頼区間 (CI) : 0.40~2.68) 増加した。
- (2) 平均 2D : 4D は、rs9340799 の AA 遺伝子型を持つ子どもでは 1.54% (95% CI : 0.40~2.68) 増加し、rs2077647 の AA 遺伝子型を持つ子どもでは 2.24% (95% CI : 0.57~3.92) 増加した。
- (3) rs2077647 の遺伝子型が AA の小児では 2.24% (95% CI : 0.57~3.92) 増加した。
- (4) PFDoDA が 10 倍増加すると、AA 遺伝子型の小児では 2D : 4D が有意に増加した [rs9340799 : 1.18% (95% CI : 0.02~2.34)、rs2077647 : 1.67% (95% CI : 0.05~3.28)]。
- (5) これらの関連は男児で明らかであった。
- (6) PFOA 又は PFDoDA と ESR1 多型との間に有意な遺伝子-環境相互作用が検出された。

結 論：

- (1) ESR1 多型が出生前の PFAS ばく露による性分化に影響を及ぼすことが示唆された。

(参照 161)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS		
タイトル	Associations between exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: A meta-analysis.		
著者	Yang Z, Liu H-Yu, Yang Q-Y, Chen X, Li W, Leng J, Tang N-J		
年	2022	雑誌	Chemosphere, 291(part 2):132909. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132909.

2. 試験方法

研究デザイン：メタ解析（メタアナリシス）

プロジェクト名：－

国名（地域名）：中国（6編）、デンマーク（5編）、米国（5編）、カナダ（1編）、スペイン（1編）、ノルウェー（3編）、スウェーデン（3編）、ベルギー（1編）、スロバキア（1編）、オランダ（1編）

対象者：妊婦（Embase、PubMed、Web of Science の検索で得られた 450 編中で基準を満たした 23 編を解析対象）

人数：27,607 人

調査時期：～2021 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体の血清、血漿、臍帯血 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠前、妊娠第 1 期、妊娠第 2 期、妊娠第 3 期、出産時

血中 PFAS 等濃度：－

4. 試験結果

影響指標：早産、低出生体重、在胎不当過小、流産

影響指標の評価時期：出産、流産時

診断基準：－

用量反応関係：－

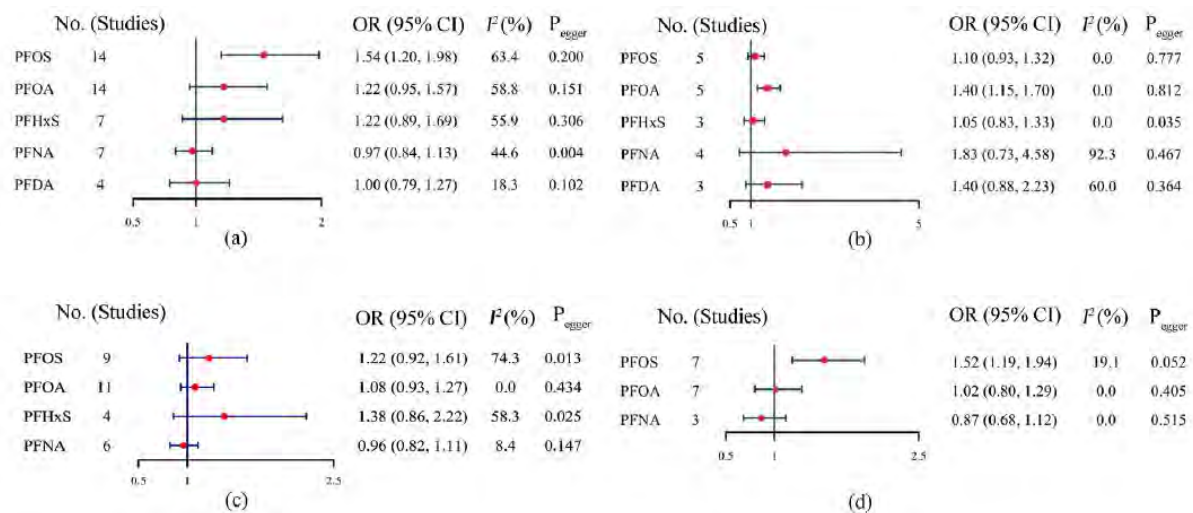


図 2. PFAS ばく露と出産結果との統合した関連性を示すフォレストプロット

(a) PTB (早産), (b) 流産, (c) SGA (在胎不当過小児), (d) LBW (低出生体重児)

結 果：

出生前の PFAS ばく露に関するメタ解析の結果、以下の結果が得られた。

(1)PFOS と早産 [統合オッズ比 (pooled OR) =1.54 (95% CI : 1.20~1.98)]、PFOA と流産 [統合 OR=1.40 (95% CI : 1.15~1.70)]、PFOS と低出生体重 [統合 OR=1.52 (95% CI : 1.19~1.94)] の間に有意な関連が得られた。

(2)PFAS の評価に使用された研究地域、サンプリング時間、サンプルの種類は、研究間で異なっていた。

結 論：

(1)出生前の PFAS ばく露によって、PFOS と早産、PFOA と流産、PFOS と低出生体重など、PFAS と出生時の有害事象との間に有意な関連がある可能性が示唆された。

(参照 162)

1. 文献情報

エンドポイント	生殖・発生		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA)		
タイトル	The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis		
著者	Wang W, Hong X, Zhao F, Wu J, Wang B		
年	2023	雑誌	Environmental research, 216(part 3):114718. doi: 10.1016/j.envres.2022.114718.

2. 試験方法

研究デザイン：メタ解析（メタアナリシス）（文献 13 編）

プロジェクト名：－

国名（地域名）：－

対象者：－

人数：－

調査時期：－

3. ばく露情報

ばく露指標：血液（血漿、血清、全血）PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：－

血中 PFAS 等濃度：－

4. 試験結果

影響指標：妊孕性

影響指標の評価時期：－

診断基準：－

用量反応関係：

表 2. 系統的レビューとメタ解析における妊娠と不妊に関する各 PFAS のオッズ比 (OR) のまとめ

ばく露	アウトカム	経産回数	研究数	参加者数	妊孕性オッズ比/オッズ比 (95%信頼区間(CI))	不均一性		モデル
						I ²	p値	
PFOA	妊孕性	統合	10	9,418	0.88 [0.78; 0.98]	0.63	<0.01	無作為
		未経産	7	6,462	0.98 [0.90; 1.06]	0.13	0.33	固定
		経産	3	3,454	0.70 [0.59; 0.82]	0	0.51	固定
	不妊性	統合	9	8,728	1.33 [1.03; 1.73]	0.63	<0.01	無作為
		未経産	8	6,985	0.99 [0.80; 1.22]	0.25	0.22	固定
		経産	3	3,751	2.29 [1.50; 3.49]	0	0.78	固定
PFOS	妊孕性	統合	10	9,418	0.94 [0.90; 0.98]	0.39	0.07	固定
		未経産	7	6,462	0.94 [0.87; 1.01]	0.4	0.1	固定
		経産	3	3,454	0.79 [0.61; 1.02]	0.62	0.07	無作為
	不妊性	統合	9	8,728	1.18 [0.94; 1.50]	0.55	0.01	無作為
		未経産	8	6,985	1.09 [0.79; 1.49]	0.54	0.02	無作為
		経産	3	3,751	1.70 [1.17; 2.47]	0	0.61	固定
PFNA	妊孕性	統合	10	4,834	0.99 [0.91; 1.08]	0.4	0.09	固定
	不妊性	統合	5	3,234	0.83 [0.65; 1.06]	0.5	0.06	固定
PFDA	妊孕性	統合	4	3,525	1.04 [0.94; 1.14]	0.43	0.14	固定
	不妊性	統合	4	2,296	0.76 [0.57; 1.02]	0.07	0.36	固定
PFHxS	妊孕性	統合	7	6,076	0.96 [0.86; 1.08]	0.57	0.01	無作為
	不妊性	統合	6	4,977	0.91 [0.66; 1.24]	0.67	<0.01	無作為

結 果 :

- (1)メタ解析の結果、PFOA ばく露は、女性の出産可能性オッズ比とは負の関連 [FOR=0.88 (95% 信頼区間 (CI) : 0.78~0.98)] を示し、不妊症オッズ比とは正の関連 [OR=1.33 (95% CI : 1.03 ~1.73)] を示した。
- (2)PFOS ばく露は、出産可能性オッズ比 [FOR=0.94 (95% CI : 0.90~0.98)] と負の関連があった。
- (3)PFNA、PFDA、PFHxS ばく露のプール効果値では、女性の受胎可能性との関連を示す十分な証拠は認められなかった。

結 論 :

- (1)PFAS ばく露量の増加は、女性の妊孕性低下と関連しており、これは出産可能性オッズ比の低下と不妊症オッズ比の上昇によって特徴付けられた。

V. 免疫

(参照 164)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOS
タイトル	Testosterone-Mediated Endocrine Function and TH1/TH2 Cytokine Balance after Prenatal Exposure to Perfluorooctane Sulfonate: By Sex Status.		
著者	Zhong S-Q, Chen Z-X, Kong M-L, Xie Y-Q, Zhou Y, Qin X-D, Paul G, Zeng X-W, and Dong G-H		
年	2016	雑誌	International Journal of Molecular Sciences, 17(9):1509. doi: 10.3390/ijms17091509.

2. 試験方法

動物種：雌雄 C57BL/6 マウス

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度 \geq 98%）

投与経路：経口投与

投与期間：妊娠 1～17 日目

投与量：0、0.1、1、5 mg/kg 体重/日

3. 結果

表 1. 妊娠 1～17 日の間に子宮内で PFOS ばく露された C57BL/6 マウスの体重、臓器パラメータ及び血清 PFOS 濃度（血清 PFOS 濃度のみ抜粋）

C57BL/6マウス		対照群	PFOS投与群 (mg/kg体重/日)		
			0.1	1	5
4週齢	雄	0.05 ± 0.01	6.38 ± 0.35	47.03 ± 3.23 ^a	118.40 ± 6.27 ^a
	雌	0.04 ± 0.01	5.16 ± 0.27	41.81 ± 3.62 ^a	107.53 ± 4.51 ^a
8週齢	雄	0.04 ± 0.01	3.79 ± 0.26	37.53 ± 3.96 ^a	82.66 ± 4.18 ^a
	雌	0.04 ± 0.01	3.04 ± 0.17	31.17 ± 2.59 ^a	71.68 ± 4.49 ^a

データは、平均値 ± 標準誤差で示す。

(a) 一元配置分散分析検定によ、性別/年齢対照と有意に異なる値 (p<0.05)

表. 妊娠 1~17 日の間に子宮内で PFOS ばく露された C57BL/6 マウスの各種パラメータ変化 (文献をもとに食品安全委員会事務局が作成)

			0.1 mg/kg		0.5 mg/kg		1 mg/kg		5 mg/kg	
			4週齢	8週齢	4週齢	8週齢	4週齢	8週齢	4週齢	8週齢
重量	脾臓	雄							減少	
		雌								
	胸腺	雄							減少	減少
		雌								
肝臓	雄							増加		
	雌							増加		
細胞数	脾臓	雄							減少	減少
		雌							減少	
	胸腺	雄							減少	
		雌								
脾臓リンパ細胞数	CD8+	雄							減少	
		雌								
	CD4+	雄							減少	減少
		雌								
胸腺リンパ細胞数	B220	雄							減少	
		雌							減少	
	DN	雄							減少	
		雌								
CD4+	雄							減少	減少	
	雌									
脾臓リンパ細胞増殖指数	雄							減少	減少	
	雌							減少	減少	
NK活性	雄						減少	減少	減少	
	雌							減少	減少	
脾臓細胞のプラーク形成細胞反応	雄						減少	減少		
	雌							減少		
TH1/TH2型 サイトカイン	IL-2	雄							増加	
		雌								
	IFN γ	雄								
		雌								
IL-4	雄							増加	増加	
	雌							増加		
IL-10	雄									
	雌									
ホルモン	テストステロン	雄						減少	減少	
		雌								
	エストラジオール	雄							増加	
		雌								

(1)PFOS の子宮内ばく露により、雄の見マウスのみ血清テストステロン値が有意に減少し、エストラジオール値が増加し、血清テストステロン値については 4 週齢 ($P_{\text{interaction}}=0.0049$) 及び 8 週齢 ($P_{\text{interaction}}=0.0227$)、エストラジオールの交替については 4 週齢 ($P_{\text{interaction}}=0.0351$) で性別と PFOS 間の有意な相互関係が観察された。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)テストステロンを介した内分泌機能は、PFOS によって誘発される TH1/TH2 の不均衡に部分的に関与している可能性があり、これらは、若齢及び成体マウスの両方で検出可能で、雌よりも雄に影響を及ぼす可能性がある。

(参照 165)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOS
タイトル	Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate.		
著者	Peden-Adams MM, Keller JM, Eudaly JG, Berger J, Gilkeson GS, Keil DE		
年	2008	雑誌	Toxicological sciences, 104(1):144-154. doi: 10.1093/toxsci/kfn059.

2. 試験方法

動物種：雌雄 B6C3F1 マウス

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：28 日間

投与量：0、0.166、1.66、3.31、16.6、33.1、166 µg/kg 体重/日

*28 日間の総投与量（TAD）として、0、0.005、0.05、0.1、0.5、1、5 mg/kg 体重

3. 結果

表 2. 本研究の B6C3F1 マウスにおける 1 日投与量（mg/kg/日）と関連した 28 日間ばく露終了時の TAD、予想血清濃度及び実測血清濃度の比較（実測血清濃度のみ抜粋）

PFOS投与量 (mg/kg TAD) ^a	雄マウスの 血清PFOS濃度 (ng/g) ^b	雌マウスの 血清PFOS濃度 (ng/g) ^b
0	12.1 ± 4.64 (5)	16.8 ± 4.31 (5)
0.005	17.8 ± 4.24 ^c (5)	ND
0.05	91.5 ± 22.2 ^d (4)	88.1 ± 10.5 (5)
0.1	131 ± 15.2 (5)	123 ± 18.7 ^c (5)
0.5	ND	666 ± 108 ^d (5)
1	ND	ND
5	NR	NR

(a)投与用量は、PFOSカリウム塩を秤量することによって調製したため、塩の質量が含まれる。ここに示すように、有効数字1桁で四捨五入すると、PFOSカリウム塩又はPFOSイオンの目標用量は同一となる。

(b) LC/MS/MSで測定した29日目のPFOSイオンの血清中濃度（ng PFOSイオン/g血清）。データは平均値 ± 標準偏差（匹数）として表す。[(ng/g = ng/ml) = ppbl。

(c)PFC応答に基づくこの研究でのNOEL（無影響量）

(d)PF 応答に基づくこの研究でのLOEL（最小影響量）

ND：未実施

NR：未報告（検量線外のため）

(1)0.05 mg/kg 体重/日以上：

雄・・・ヒツジ赤血球細胞（SRBC）に対する溶血斑形成（PFC）反応抑制

(2)0.1 mg/kg 体重/日以上：

雄・・・脾臓 T 細胞のサブポピュレーションの変化

雌・・・脾臓 T 細胞の免疫表現型の軽度変化

(3)0.5 mg/kg 体重/日以上：

雄・・・NK 細胞活性の増加

雌・・・脾臓 T 細胞の免疫表現型の軽度変化、SRBC に対する PFC 反応抑制

【NOEL 等の算出】

表 3. PFOS イオンを 28 日間経口投与した B6C3F1 成体雌雄マウスの PFC 応答に関する ED₅₀、NOEL 及び LOEL の値

	雄マウス			雌マウス		
	mg/kg 実際のTAD	µg/kg/日 ^a	血清中濃度 (ng/g ^b)	mg/kg 実際のTAD	µg/kg/日 ^a	血清中濃度 (ng/g ^b)
NOEL	0.00464	0.166	17.8 (4.24) ^b	0.0927	3.31	123 (18.7) ^b
LOEL	0.0464	1.66	91.5 (22.2) ^b	0.464	16.6	666 (108) ^b
ED ₅₀	0.021 ^c	0.69 ^d	51.8 ^e	0.59 ^f	21.0 ^d	781 ^e

(a)1日の投与量= (PFOSイオンのみの質量を使用した実際のTAD/28日) × 1000

(b)測定された血清中濃度の平均値 (標準偏差)

(c) $y = -0.3095x + 2.7154$, $R^2 = 0.9996$ から計算した。ここで、実際のTADがx軸に、PFC応答がy軸に示される。

(d)x軸に実際のµg/kg/日、y軸にPFC応答を使用して計算した。

(e)計算されたED₅₀に対応して算出された血清中濃度

(f) $y = -0.0806x^2 - 0.3464x + 3.1022$, $R^2 = 0.9143$ から計算した。ここで、実際のTADがx軸に、PFC応答がy軸に示さ

4. 結論

- (1)PFOSは、明らかな毒性が観察されるばく露量より低いばく露量で抗体産生を標的としており、この液性免疫作用が最も感度の高い免疫エンドポイントであった。
- (2)評価された3つの免疫評価 (NK 細胞活性、PFC アッセイ、脾臓 T 細胞亜集団変化) において、雄は雌よりも影響を受けやすい傾向を示した。
- (3)T 細胞非依存的体産生も抑制されたことから、液性免疫抑制の細胞標的はヘルパーT 細胞ではなく、B 細胞又は抗原提示細胞の変化に起因する可能性が示唆された。

(参照 166)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOS
タイトル	Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice.		
著者	Dong GH, Zhang YH, Zheng L, Liu W, Jin YH, He QC		
年	2009	雑誌	Archives of toxicology, 83(9):805-815. doi: 10.1007/s00204-009-0424-0.

2. 試験方法

動物種：雄 C57BL/6 マウス

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：60 日間

投与量：0、0.5、5、25、50、125 mg/kg 体重/60 日間（総投与量（TAD）ベース）

3. 結果

表 1. 60 日間 PFOS を経口投与した雄 C57BL/6 成体マウスの体重及び内臓質量（血清 PFOS 濃度のみ抜粋）

PFOS投与量 (mg/kg TAD)	匹数	血清PFOS濃度 (mg/L)
対照群	10	0.048 ± 0.014
0.5	10	0.674 ± 0.166*
5	10	7.132 ± 1.039*
25	10	21.638 ± 4.410*
50	10	65.426 ± 11.726*
125	10	120.670 ± 21.759*

データは平均±SEMとして示す。

* それぞれの対照群とは有意に異なる (p<0.05)。

- (1) 5 mg/kg 体重 TAD 以上：肝臓相対重量増加（用量相関性）、脾臓の NK 細胞活性の増加（逆 U 字型の用量反応関係で 5 mg/kg 体重 TAD が最大）、ヒツジ赤血球特異的 IgM プラーク形成細胞反応の低下（用量相関性）
- (2) 25 mg/kg 体重 TAD 以上：体重増加抑制、最終体重の有意低値、脾臓・胸腺・肝臓相対重量減少、脾臓及び胸腺細胞数（密度）の減少、脾臓の CD4+T 細胞数・CD4+/CD8+T 細胞・CD4-/CD8-T 細胞数の減少、胸腺の CD8+T 細胞数・CD4+/CD8+T 細胞数の減少（いずれも用量相関性）
- (3) 50 mg/kg 体重 TAD 以上：摂餌量の減少、血清コルチコステロン値の上昇、脾臓の C8+T 細胞数・B200+B 細胞数の減少、胸腺の CD4+T 細胞数の減少（いずれも用量相関性）、脾臓の NK 細胞活性の減少（逆 U 字）、脾臓のリン

パ球増殖反応の低下（用量相関性）

(4)125 mg/kg 体重 TAD：胸腺の CD4⁺/CD8⁺T 細胞数の減少

【NOEL 等の算出】

・肝臓相対重量と脾臓の PFC 反応に基づき、以下のように NOAEL と LOAEL を算出した。

(1)NOAEL=0.5 mg/kg 体重 TAD

(2)LOAEL=5 mg/kg 体重 TAD

4. 結論

(1)PFOS を 60 日間経口投与した試験において、マウスの免疫パラメータに有意な変化を示す LOAEL は、雄マウスにおける PFC 産生低下に対して 5 mg PFOS/kg 体重 TAD 経口投与であった。成人の血液又は血清 PFOS 残留物は、一般に 150 µg/L より低い濃度で存在し、PFOS 処理マウスの血清中で達成された µg/g 濃度よりかなり低い。これは、ヒトの高ばく露集団の約 50 倍量での PFOS ばく露がマウスの免疫機能に影響を与えることを示唆している。

(参照 167)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOA
タイトル	Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice.		
著者	Dewitt JC, Copeland CB, Strynar MJ, Luebke RW		
年	2008	雑誌	Environmental health perspectives, 116(5):644-650. doi: 10.1289/ehp.10896.

2. 試験方法

動物種：(1)回復性試験……雌 C57BL/6J マウス (6~7 週齢)

(2)用量反応試験…雌 C57BL/6N マウス (6~7 週齢)

被験物質：PFOA (アンモニウム塩：純度 \geq 98%)

投与経路：(1)回復性試験……経口投与

(2)用量反応試験…飲水投与

投与期間：(1)回復性試験……10 日間

(2)用量反応試験…15 日間

投与量：(1)回復性試験……0、30 mg/kg 体重/日

(2)用量反応試験…0、25、50、100、200 mg/L (0、3.75、7.5、15、30 mg/kg 体重/日相当)

3. 結果

表 1. 15 日間ばく露した雌マウスの投与 1 日後又は 15 日後に採取された血清の血清 PFOA 濃度 (平均値 \pm 標準誤差) (用量反応試験のみ抜粋)

	1日PD (ng/mL)	15日PD (ng/mL)
0 mg/kg	54.3 \pm 4.9 ^a	156.4 \pm 14.9 ^a
3.75 mg/kg	74,913 \pm 2,667 ^b	35,325 \pm 1,607 ^b
7.5 mg/kg	87,150 \pm 3,296 ^{b,c}	42,771 \pm 1,708 ^b
15 mg/kg	128,125 \pm 6,818 ^c	50,025 \pm 1,486 ^{b,c}
30 mg/kg	162,625 \pm 8,434 ^d	52,713 \pm 3,212 ^c

・血清は投与後1又は15日 (PD) に収集した。
(a)C57BL/6Jマウスを胃管栄養法によりPFOA投与した。回復群からの血清は、最後のPFOA用量を投与してから6 (1日PD) 又は20 (15日PD) 後に収集した。
(b)C57BL/6NマウスにPFOAを飲水投与した。
・1日又は15日のPD群内において、平均値の後に異なる文字が続くものは統計的に異なる (p<0.05)。
* (注) c及びdに関する説明は記載されていない。

(1)IgM 合成において、PFOA の 10 日間の経口投与では、3.75 mg/kg 体重/日から用量依存的に増加し、15 日間の飲水投与では、7.5 mg/kg 体重/日を境に用量依存的に減少し、いずれも 30 mg/kg 体重/日では対照群より低下した。

- (2)用量反応試験結果から、IgM 産生の低下は 3.75 mg/kg 体重/日以上で用量相関的に認められた。
- (3)3.75 mg/kg 体重/日投与群の血清 PFOA 濃度は、ばく露終了 1 日後に 74,000 ng/mL となり、PFOA 製造施設の近隣住民の報告値の約 150 倍であった。

【NOEL 等の算出】

・ BMD= 3.06 mg/kg 体重/日、BMDL₅= 1.75 mg/kg 体重/日

4. 結論

- (1)IgM 抗体は PFOA ばく露後に抑制された。また、IgM 抗体価の低下は、リンパ系臓器重量を減少させるのに必要な用量よりも低い用量で起こることが示された。リンパ系臓器重量の統計的に有意な減少は、抗体合成への影響と一致しなかったことから、リンパ系臓器の萎縮は PFOA による免疫機能障害の鋭敏な指標ではないと考えられる。
- (2)IgG 応答は PFOA に影響されるが、本研究では IgG 力価は低用量で上昇し、高用量では対照群と同程度であった。これらの結果は、強力な PPAR α 作動薬やペルオキシソーム増殖剤のばく露が IgG 抗体応答を抑制したとの報告や IgG 応答を抑制したという報告とは対照的である。しかし、より高濃度のばく露量では、PFOA による抑制からの漸進的な回復を反映している可能性がある。

(参照 168)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOA
タイトル	Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate.		
著者	Loveless SE, Hoban D, Sykes G, Frame SR, and Everds NE		
年	2008	雑誌	Toxicological Sciences, 105(1):86–96. doi:10.1093/toxsci/kfn113

2. 試験方法

動物種：雄 CrI:CD(SD)IGS BR ラット、雄 CrI:CD-1(ICR)BR マウス

被験物質：PFOA（アンモニウム塩）（純度不明）

投与経路：経口投与

投与期間：29 日間

投与量：0、0.3、1、10、30 mg/kg 体重/日

3. 結果

(1)ラット

- ・ 10 mg/kg 体重/日以上：体重減少傾向、血清中コルチコステロン値増加傾向、肝臓相対重量増加 ($p < 0.05$)
- ・ 300 mg/kg 体重/日：胸腺重量増加 ($p < 0.05$)

(2)マウス

- ・ 1 mg/kg 体重/日以上：肝臓重量増加 ($p < 0.05$)
- ・ 10 mg/kg 体重/日以上：体重減少傾向、血清コルチコステロン値増加傾向、脾臓重量減少 ($p < 0.05$)、胸腺重量減少 ($p < 0.05$)、脾臓細胞数減少 ($p < 0.05$)、胸腺細胞数減少 ($p < 0.05$)

(3)その他

- ・ ラットにおいて、直鎖状 PFOA ばく露により、体重増加抑制及び血清コルチコステロン値増加の全身毒性を示したが、抗 SRBC 抗体の産生には影響しなかった。
- ・ マウスにおいて、体重減少、血清コルチコステロン値増加、末梢血好中球及び単球の絶対数増加という著しい全身毒性とストレスが観察された。また、IgM 抗体産生減少、脾臓及び胸腺重量及び細胞数減少、胸腺及び脾臓リンパ組織の顕微鏡的減少又は萎縮が認められたが、全身毒性及びストレスに対する二次反応であると考えられる。

【NOEL 等の算出】

- ・ SRBC に対する一次免疫応答抑制に関して：NOAEL=1~2 mg/kg 体重/日

4. 結論

- (1)ラットでは、全身毒性を示す用量であっても、免疫に関連する変化は生じないが、マウスでは、免疫に関連する変化は、重大で深刻な全身毒性及びストレスを引き起こす用量でのみ発生するこ

とが示唆された。

(参照 169)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOS
タイトル	Subchronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice.		
著者	Dong G-H, Zhang Y-H, Zheng L, Liang Z-F, Jin Y-H, He Q-C		
年	2012	雑誌	Environmental toxicology, 27(5):285-296. doi: 10.1002/tox.20642.

2. 試験方法

動物種：雄 C57BL/6 マウス

被験物質：PFOS（カリウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与

投与期間：60 日間

投与量：0、0.0083、0.0167、0.0833、0.4167、0.8333、2.083 mg/kg 体重/日

*60 日間の総投与量（TAD）として、0、0.5、1、5、25、50、125 mg/kg 体重

3. 結果

表 1. PFOS を 60 日間経口投与した成体雄 C57BL/6 マウスの血清 PFOS、体重及び臓器質量（血清 PFOS 濃度のみ抜粋）

PFOSばく露濃度 (mg/kg TAD)	匹数 (匹)	血清PFOS濃度 (mg/L)
対照群	6	0.04 ± 0.01
0.5 mg/kg	6	0.58 ± 0.19*
1 mg/kg	6	4.35 ± 0.63*
5 mg/kg	6	8.21 ± 1.15*
25 mg/kg	6	24.53 ± 5.56*
50 mg/kg	6	59.74 ± 12.16*
125 mg/kg	6	114.19 ± 23.72*

*値がそれぞれの対照群と大きく異なることを示す
($p < 0.05$)。データは平均 ± 標準誤差として示す。

(1)ばく露量と対応する変化

- 1 mg/kg 体重 TAD 以上：腹腔内細胞全体に占めるマクロファージ比率の増加
- 5 mg/kg 体重 TAD 以上：肝臓相対重量増加、腹腔内単離マクロファージの IL-1 β 産生量増加（用量相関性）
- 25 mg/kg 体重 TAD 以上：体重増加量の減少、脾臓及び胸腺相対重量減少、脾臓の細胞数（密度）の減少及び腹腔内細胞数（密度）の減少傾向（125 mg/kg 体重 TAD のみ有意に減少）
- 50 mg/kg 体重 TAD 以上：腎臓相対重量減少

(2)その他

- ・腹腔内単離マクロファージ及び脾臓単離マクロファージともに、LPS の *in vivo*、*in vitro* 刺激にかかわらず、前炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6) の産生を増加させた。
- ・血清での前炎症性サイトカイン産生は、LPS の *in vivo* 刺激条件下において、主に 50 mg/kg 体重 TAD 以上の高用量で産生増加がみられた。
- ・脾臓における 3 つの前炎症性サイトカイン遺伝子及び *c-myc* 遺伝子の発現増加が 50 又は 125 mg/kg 体重 TAD 以上で用量相関的に認められた。

【NOEL 等の算出】

- ・なし。

4. 結論

(1)PFOS は、T リンパ球の表現型を変化させることで免疫調節作用を発揮し、炎症性サイトカインの遺伝子発現を増加させることで炎症を誘発し、亜慢性炎症と免疫の破壊の結果として発がんを誘発するという可能性が示唆された。

(参照 170)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOA
タイトル	Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice.		
著者	Son HY, Lee S, Tak EN, Cho HS, Shin HI, Kim SH, Yang JH		
年	2009	雑誌	Environmental toxicology, 24(6):580-588. doi: 10.1002/tox.20459.

2. 試験方法

動物種：雄 ICR マウス

被験物質：PFOA（アンモニウム塩：純度>98%）

投与経路：経口投与（飲水）

投与期間：21 日間

投与量：0、2、10、50、250 mg/L（ppm）

3. 結果

(1)ばく露量と対応する変化

- ・ 2 ppm：脾臓の CD4⁻/CD8⁻T 細胞数増加（2 ppm が最高で 10~50 ppm で減少）
- ・ 2 ppm 以上：脾臓の CD4⁻/CD8⁺T 細胞数減少、同 CD4⁺/CD8⁺T 細胞数減少（50 ppm 以上では非有意）
- ・ 50 ppm 以上：最終体重低値、体重増加抑制、脾臓の CD4⁺/CD8⁻T 細胞数増加、胸腺の CD4⁺/CD8⁺T 細胞数増加、脾臓の IL-1β の mRNA 発現の増加、胸腺の *c-myc* mRNA 発現の増加
- ・ 250 ppm：胸腺の CD4⁻/CD8⁻T 細胞数・CD4⁻/CD8⁺細胞数の増加、脾臓白脾髄の顕著な過形成を伴う肥大、リンパろ胞領域の増加と細胞密度の増加、胸腺の萎縮と皮質・髄質の厚さ減少、脾臓の IL-6 の mRNA 発現の増加

(2)その他

- ・ PFOA ばく露により、脾臓における前炎症性サイトカイン遺伝子（*TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6*）が増加し、脾臓及び胸腺におけるがん原遺伝子である *c-myc* の発現も増加した。

【NOEL 等の算出】

- ・なし。

4. 結論

(1)PFOA は T リンパ球の表現型を変化して免疫修飾作用を示し、前炎症性サイトカインの遺伝子発現を増加させることにより炎症を誘発し、慢性炎症と免疫破綻により発がんを惹起する可能性が示唆された。

(参照 171)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	対象物質	PFOA
タイトル	Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin.		
著者	Fairley KJ, Purdy R, Kearns S, Anderson SE, Meade BJ		
年	2007	雑誌	Toxicological sciences, 97(2):375-383. doi: 10.1093/toxsci/kfm053.

2. 試験方法

動物種：雌 BALB/c マウス

被験物質：PFOA（純度 $\geq 96\%$ ）

投与経路：経皮投与（耳介塗布）

投与期間：(1)毒性試験：4日間 PFOA を耳介塗布

(2)過敏性試験：4日間 PFOA を耳介塗布。1日目と10日目に卵白アルブミン（OVA）を静脈注射

(3)気道過敏試験反応：初回ばく露後12日目にメタコリン、19日目と26日目にOVAでマウスを惹起

投与量：

(1)毒性試験：0、0.01、0.1、0.25、1、1.5%（0~50 mg/kg 体重/日）

(2)過敏性試験：0、0.5、0.75、1.0、1.5% PFOA + 7.5 μ g OVA

(3)気道過敏性試験反応：メタコリン（10、25、50 mg/mL）、OVA（250 μ g OVA/50 μ L PBS）

3. 結果

表 2. 14 日間にわたる PFOA 及び OVA/PFOA ばく露後の BALB/c の影響評価

PFOA 投与濃度	OVA	匹数	体重 (g)	肝臓重量 (g)	脾臓細胞充実度 $\times 10^6$ (Spleen cellularity)	胸腺細胞充実度 $\times 10^6$ (Thymus cellularity)	脾臓重量 (mg)	胸腺重量 (mg)
0	+	15	19.72 \pm 0.27	1.06 \pm 0.02	159.10 \pm 18.92	96.63 \pm 6.31	113.6 \pm 3.42	63.97 \pm 3.09
0.5%	+	15	20.01 \pm 0.43	2.06 \pm 0.06**	99.99 \pm 11.01**	104.20 \pm 6.97	95.43 \pm 3.08**	59.77 \pm 2.63
0.75%	+	5	17.78 \pm 1.21	1.82 \pm 0.14**	40.16 \pm 2.39**	45.86 \pm 12.56	96.10 \pm 8.32	41.96 \pm 11.62*
0.1%	+	14	18.21 \pm 0.54	2.18 \pm 0.06**	89.89 \pm 12.25**	44.97 \pm 6.69**	76.89 \pm 6.42**	35.83 \pm 3.67**
1.5%	+	10	17.29 \pm 0.39*	2.33 \pm 0.07**	88.21 \pm 12.96*	30.52 \pm 11.64**	51.15 \pm 2.57**	22.96 \pm 4.37**

備考：表中の値は群平均 \pm 標準誤差を示す。表示される細胞数は、細胞の絶対数 $\times 10^6$ である。

*は $p \leq 0.05$ を示し、**は OVA 単独グループ（7.5 μ g）との比較を伴う Dunnett 事後検定（Dunnett's post test）で評価した値を示す（ $p \leq 0.01$ ）。

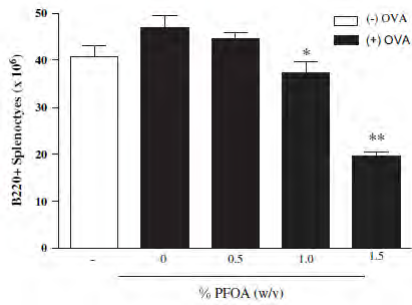


図 1. 27 日目の OVA 及び PFOA ばく露後の BALB/c マウスにおける B220⁺脾細胞の評価

データは、群平均 (5 匹) 細胞の絶対数 $\times 10^6 \pm$ 標準誤差 (細胞数 \times 総細胞の%に基づく) を表す。OVA (7.5 μ g) のみのばく露群と比較して、*は $p \leq 0.05$ 、**は $p \leq 0.01$ を表す。

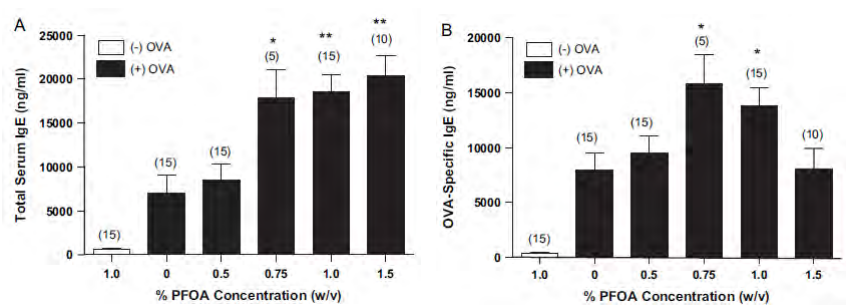


図 2. 14 日間にわたる OVA 及び PFOA 同時ばく露後の BALB/c マウスにおける IgE 応答の評価

グラフは、(A)総血清 IgE 応答、(B)OVA-特異的血清 IgE 応答を表す。バーは群平均 \pm 標準誤差、バー上の括弧内の数字は、ばく露群の動物の匹数を表す。PFOA 及び OVA ばく露群を OVA 単独 (7.5 μ g) ばく露群と比較した。*は、OVA 対照群と比較した場合の $p \leq 0.05$ を表す。

(1)間質、細気管支周囲、血管周囲領域への好酸球の大量浸潤と、程度は低いがマクロファージの浸潤を特徴としている。反応に関与する他の細胞タイプには、好中球、リンパ球及び場合によっては多核巨細胞が含まれる。反応の重症度は、PFOA の濃度が増加するにつれて増加するようであった。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

- (1)PFOA は、マウスへの経皮ばく露後に免疫毒性を示し、OVA に対する過敏性反応を増強したことから、IgE 反応を増強する可能性が示唆された。
- (2)喘息モデルマウスを用いた結果から、PFOA の経皮ばく露は Th1 細胞を抑制するとともに、IgE を介した過敏症を増強する可能性があることが示唆された。

(参照 172)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA)		
タイトル	Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds.		
著者	Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C		
年	2012	雑誌	Journal of the American Medical Association, 307(4):391-397. doi: 10.1001/jama.2011.2034.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：デンマーク（フェロー諸島）

対象者：1997～2000年にかけてフェロー諸島 Tórshavn にある国立病院において出産した母子組

人数：587組の母子

調査時期：1997～2000年に登録（2008年までフォローアップ）

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：(1)出生前として妊娠 32 週目の母体から採取

(2)出生後としてブースター接種前の 5 歳児から採取

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 出生コホートの母親とその子どもの 5 歳時の血清パーフルオロアルキル物質濃度と母子組ごと及び母体血清中の PCB 濃度との関連（一部抜粋）

PFAS濃度	幾何平均 (ng/mL) (四分位範囲)
母体血清中PFAS	
PFOS	27.3 (23.2 ~ 33.1)
PFOA	3.20 (2.56 ~ 4.01)
PFHxS	4.41 (2.24 ~ 8.43)
PFNA	0.60 (0.46 ~ 0.79)
PFDA	0.28 (0.22 ~ 0.38)
5歳児の血清中PFAS	
PFOS	16.7 (13.5 ~ 21.1)
PFOA	4.06 (3.33 ~ 4.96)
PFHxS	0.63 (0.45 ~ 0.88)
PFNA	1.00 (0.76 ~ 1.24)
PFDA	0.28 (0.21 ~ 0.38)

4. 試験結果

影 響 指 標：血清抗破傷風抗体濃度及び抗ジフテリア抗体濃度

影響指標の評価時期：(1)ブースター接種前の 5 歳、(2)ブースター接種の約 4 週間後、(3)7 歳

診 断 基 準：-

用 量 反 応 関 係：

表 3. 母体及び 5 歳時の血清 PFAS 濃度が 2 倍上昇した場合のブースター前、ブースター後の 5 歳時、7 歳時における特異抗体濃度の推定パーセント差

抗体	変化, % (95%信頼区間 (CI))							
	母体PFAS				5歳時点のPFAS			
	5歳時点		7歳時点 ^c	7歳時点 (5歳時点で 調整した結果 ^d)	5歳時点		7歳時点 ^c	7歳時点 (5歳時点で 調整した結果 ^d)
	ブースター前 ^a	ブースター後 ^b			ブースター前 ^a	ブースター後 ^b		
破傷風菌	症例数 509人	症例数 419人	症例数 424人	症例数 380人	症例数 537人	症例数 440人	症例数 408人	症例数 401人
PFOS	-10.1 (-31.9 ~ 18.7)	-2.3 (-28.6 ~ 33.6)	35.3 (-3.9 ~ 90.6)	33.1 (1.5 ~ 74.6)	-11.9 (-30.0 ~ 10.9)	-28.5 (-45.5 ~ -6.1)	-23.8 (-44.3 ~ 4.2)	-11.4 (-30.5 ~ 12.8)
PFOA	-10.5 (-28.2 ~ 11.7)	14.5 (-10.4 ~ 46.4)	7.4 (-17.1 ~ 39.0)	12.3 (-8.6 ~ 38.1)	-13.3 (-31.6 ~ 9.9)	-9.7 (-30.7 ~ 17.7)	-35.8 (-51.9 ~ -14.2)	-28.2 (-42.7 ~ -10.1)
PFHxS	-6.3 (-15.1 ~ 3.4)	6.3 (-8.4 ~ 23.2)	4.5 (-9.6 ~ 20.6)	12.6 (0.6 ~ 25.9)	-6.3 (-17.6 ~ 6.5)	-19.0 (-29.8 ~ -6.6)	-19.7 (-31.6 ~ -5.7)	-14.0 (-24.0 ~ -2.6)
PFNA	11.2 (-8.6 ~ 35.1)	-3.7 (-23.1 ~ 20.7)	22.1 (-4.2 ~ 55.5)	4.5 (-13.9 ~ 26.7)	-5.9 (-21.8 ~ 13.4)	-18.2 (-34.0 ~ 1.4)	-17.4 (-34.1 ~ 3.6)	-13.6 (-27.3 ~ 2.8)
PFDA	-2.5 (-18.5 ~ 16.8)	-6.1 (-23.5 ~ 15.3)	16.4 (-6.7 ~ 45.2)	4.9 (-11.8 ~ 24.7)	-13.6 (-26.3 ~ 1.4)	-19.9 (-33.1 ~ -3.9)	-22.3 (-35.8 ~ -5.8)	-12.5 (-24.6 ~ 1.5)
ジフテリア菌	症例数 510人	症例数 419人	症例数 424人	症例数 382人	症例数 537人	症例数 440人	症例数 408人	症例数 403人
PFOS	-38.6 (-54.7 ~ -16.9)	-20.6 (-37.5 ~ 0.9)	-19.7 (-41.8 ~ 10.7)	-10 (-32.6 ~ 20.0)	-16.0 (-34.9 ~ 8.3)	-15.5 (-31.5 ~ 4.3)	-27.6 (-45.8 ~ -3.3)	-20.6 (-38.2 ~ 2.1)
PFOA	-16.2 (-34.2 ~ 6.7)	-6.2 (-22.4 ~ 13.3)	-22.8 (-39.4 ~ -1.7)	-16.8 (-32.9 ~ 3.3)	-6.8 (-28.3 ~ 21.0)	-6.1 (-23.6 ~ 15.5)	-25.2 (-42.9 ~ -2.0)	-23.4 (-39.3 ~ -3.4)
PFHxS	-6.4 (-16.0 ~ 4.3)	-3.7 (-14.1 ~ 7.9)	-0.5 (-13.1 ~ 14.0)	1.8 (-9.5 ~ 14.6)	5.0 (-8.9 ~ 21.0)	-9.1 (-18.7 ~ 1.7)	-9.8 (-22.3 ~ 4.9)	-12.5 (-23.2 ~ -0.4)
PFNA	-14.8 (-31.2 ~ 5.5)	-12.9 (-26.7 ~ 3.5)	-5.1 (-24.4 ~ 19.2)	-6.5 (-23.7 ~ 14.4)	-17.7 (-33.0 ~ 1.1)	-16.1 (-28.8 ~ -1.0)	-17.1 (-32.8 ~ 2.2)	-14.5 (-28.6 ~ 2.4)
PFDA	-21.7 (-35.7 ~ -4.8)	-18.8 (-30.5 ~ -5.0)	0.7 (-18.2 ~ 24.0)	2.3 (-14.8 ~ 22.8)	-16.0 (-29.6 ~ 0.3)	-8.7 (-20.6 ~ 5.0)	-14.4 (-28.4 ~ 2.4)	-10.3 (-23.1 ~ 4.6)

(a)年齢、性別で調整した。
 (b)年齢、性別、ワクチン接種からの日数、ブースター型で調整した。
 (c)年齢、性別、ブースター型で調整した。
 (d)年齢、性別、ブースター型、5歳時点での子供の特異的抗体濃度で調整した。

表 4. 構造方程式モデルにおける母親の妊娠前血清と 5 歳児血清 PFAS 濃度の 2 倍と関連したブースター前の 5 歳時点と 7 歳時点における破傷風とジフテリアの抗体濃度の差

	破傷風		ジフテリア		同じ効果 に対する p値 ^a	統合変化, % (95% CI)	p値
	変化, % (95%信頼区間(CI))	p値	変化, % (95% CI)	p値			
5歳児ブースター前							
母体PFAS	-20.2 (-49.2 to 25.2)	0.33	-47.9 (-67.7 to -15.9)	0.008	0.17	-31.1 (-56.8 to 9.8)	0.12
5歳時点のPFAS	-20.5 (-44.4 to 13.6)	0.21	-7.9 (-38.0 to 37.0)	0.69	0.47	-15.6 (-38.5 to 15.8)	0.29
5歳時点のPFAS ^b	-17.2 (-42.1 to 18.5)	0.3	-1.2 (-33.6 to 46.8)	0.95	0.39	-11.0 (-35.2 to 22.3)	0.47
7歳児							
母体PFAS	35.1 (-25.4 to 144.6)	0.32	-42.0 (-66.1 to -0.8)	0.047	0.007	-	-
5歳時点のPFAS	-55.2 (-73.3 to -25.0)	0.002	-44.4 (-65.5 to -10.5)	0.02	0.42	-49.4 (-66.7 to -23.0)	0.001
5歳時点のPFAS ^b	-58.8 (-76.0 to -29.3)	0.001	-45.5 (-66.9 to -10.3)	0.02	0.31	-51.8 (-68.9 to -25.1)	0.001

(a)2種類の抗体に対するPFASの同じ効果について尤度比検定 (likelihood ratio test) によって決定した。
 (b)母体の妊娠血清中のPFAS濃度で調整した。

結 果：

- (1)妊娠中の母親血清 PFAS の内、PFOS は 5 歳時の抗体濃度と最も強い負の関連を示し、ばく露濃度が 2 倍になると抗ジフテリア抗体濃度の差は -39% (95%信頼区間 (CI) : -55%~-17%) となった。
- (2)5 歳時の子どもの血清 PFAS 濃度は、PFOS ばく露後の抗破傷風抗体濃度が統計的に有意でなかったことを除いて、特に 7 歳時の抗体濃度と負の関連を示した。
- (3)構造方程式モデル (structural equation model) では、小児血清中の主要 PFAS 濃度が 2 倍高くなることは、抗体濃度全体の -49% (95% CI : -67%~-23%) の変化と関連していた。
- (4)5 歳時の PFOS 及び PFOA 濃度が 2 倍増加することは、7 歳時における抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体の臨床的保護レベルである 0.1 IU/mL を下回るオッズ比 (OR) と関連し、それぞれ OR=2.38 (95% CI : 0.89~6.35) 及び OR=4.20 (95% CI : 1.54~11.44) であった。

結 論：

- (1)PFAS ばく露量の増加は、5 歳及び 7 歳の小児における定期予防接種に対する液性免疫反応の低下と関連することが示唆された。

(参照 173)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFDA、PFNA)		
タイトル	Serum vaccine antibody concentrations in adolescents exposed to perfluorinated compounds.		
著者	Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E		
年	2017b	雑誌	Environmental health perspectives, 125(7):077018. doi: 10.1289/EHP275.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：デンマーク（フェロー諸島）

対象者：1997～2000年にかけてフェロー諸島の Tórshavn にある国立病院において連続して出産した単胎児の内 13 歳時の検査に参加した小児

人数：516 人

調査時期：1997～2000年に登録

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：13 歳時及び 7 歳時

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 2 回の追跡検査に寄与した小児の特徴（血清 PFAS 濃度のみ抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	年齢	全コホート		救急外来受診なし		救急外来受診および 抗体濃度増加なし	
		症例数	中央値 (四分位範囲)	症例数	中央値 (四分位範囲)	症例数	中央値 (四分位範囲)
PFOS	13歳	515 (87.7%)	6.7 (5.2; 8.5)	447 (86.1%)	6.7 (5.3; 8.5)	317 (100%)	6.8 (5.4; 8.7)
	7歳	488 (83.1%)	15.3 (12.4; 19.0)	420 (80.9%)	15.3 (12.4; 19.0)	312 (98.4%)	15.5 (12.9; 18.9)
PFOA	13歳	515 (87.7%)	2.0 (1.6; 2.5)	447 (86.1%)	2.0 (1.5; 2.5)	317 (100%)	2.0 (1.6; 2.6)
	7歳	488 (83.1%)	4.4 (3.5; 5.7)	420 (80.9%)	4.4 (3.6; 5.7)	312 (98.4%)	4.4 (3.5; 5.5)
PFHxS	13歳	515 (87.7%)	0.4 (0.3; 0.5)	447 (86.1%)	0.4 (0.3; 0.5)	317 (100%)	0.4 (0.3; 0.5)
	7歳	488 (83.1%)	0.5 (0.4; 0.7)	420 (80.9%)	0.5 (0.4; 0.7)	312 (98.4%)	0.5 (0.4; 0.7)
PFNA	13歳	515 (87.7%)	0.7 (0.6; 0.9)	447 (86.1%)	0.7 (0.6; 0.9)	317 (100%)	0.8 (0.6; 1.0)
	7歳	488 (83.1%)	1.1 (0.9; 1.5)	420 (80.9%)	1.1 (0.9; 1.5)	312 (98.4%)	1.1 (0.9; 1.5)
PFDA	13歳	515 (87.7%)	0.3 (0.2; 0.4)	447 (86.1%)	0.3 (0.2; 0.4)	317 (100%)	0.3 (0.2; 0.4)
	7歳	488 (83.1%)	0.4 (0.2; 0.6)	420 (80.9%)	0.4 (0.2; 0.5)	312 (98.4%)	0.4 (0.2; 0.5)

4. 試験結果

影響指標：血清抗ジフテリア IgG 抗体濃度と抗破傷風 IgG 抗体濃度

影響指標の評価時期：13 歳時（7 歳時のデータも使用）

診断基準：-

用量反応関係：

表 2. 性別、抗体評価時の年齢、ブースターの種類で調整した 13 歳及び 7 歳の血清 PFAS 濃度と関連した 13 歳及び 7 歳時の抗ジフテリア濃度の変化に関する線形回帰モデル

PFAS濃度 (ng/mL)	症例数 (人)	全コホート			救急外来受診なし				救急外来受診および抗体濃度増加なし			
		変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	症例数 (人)	変化 (%)	95% CI	p-値	症例数 (人)	変化 (%)	95% CI	p-値
13歳												
PFOS	505	-8.6	-27.7, 15.6	0.454	439	-10.5	-29.8, 14.3	0.374	311	-0.6	-24.5, 30.9	0.965
PFOA	505	-17.5	-35.6, 5.8	0.129	439	-25.3	-42.5, -3.0	0.029	311	-17.8	-38.0, 9.0	0.173
PFHxS	505	-5.5	-22.9, 15.8	0.583	439	-10.9	-27.7, 9.8	0.279	311	-0.2	-20.4, 25.0	0.984
PFNA	505	-4.5	-24.2, 20.2	0.693	439	-6.6	-26.7, 19.0	0.579	311	-3.7	-25.8, 25.2	0.780
PFDA	505	-3.7	-22.0, 18.9	0.726	439	-3.5	-22.5, 20.3	0.754	311	-4.4	-24.9, 21.8	0.716
7歳												
PFOS	427	-23.8	-43.2, 2.3	0.070	361	-25.6	-45.4, 1.4	0.061	306	-10.8	-35.6, 23.5	0.490
PFOA	427	-4.1	-25.4, 23.3	0.742	361	-9.2	-30.7, 18.8	0.480	306	-2.7	-26.4, 28.5	0.845
PFHxS	427	-10.2	-25.7, 8.5	0.264	361	-16.3	-31.3, 2.0	0.077	306	-5.9	-23.4, 15.4	0.556
PFNA	427	-11.3	-27.4, 8.5	0.243	361	-13.6	-30.6, 7.5	0.190	306	-7.0	-25.6, 16.1	0.519
PFDA	427	-21.5	-34.4, -6.0	0.008	361	-24.2	-37.5, -8.0	0.005	306	-19.7	-34.0, -2.2	0.029

表 3. 性別、抗体評価時の年齢、ブースターの種類で調整した 13 歳及び 7 歳の血清 PFAS 濃度と関連した 13 歳時の抗破傷風菌抗体濃度の変化に関する線形回帰モデル

PFAS濃度 (ng/mL)	症例数 (人)	全コホート			救急外来受診なし				救急外来受診および抗体濃度増加なし			
		変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	症例数 (人)	変化 (%)	95% CI	p-値	症例数 (人)	変化 (%)	95% CI	p-値
13歳												
PFOS	505	22.2	-12.4, 70.3	0.237	439	23.4	-7.0, 63.7	0.144	311	14.8	-8.7, 44.4	0.236
PFOA	505	3.3	-27.3, 46.9	0.856	439	-5.6	-30.5, 28.1	0.710	311	-16.1	-33.7, 6.3	0.145
PFHxS	505	8.7	-18.5, 45.0	0.568	439	19.3	-6.4, 52.1	0.153	311	1.8	-15.6, 22.9	0.851
PFNA	505	15.2	-16.9, 59.7	0.394	439	5.1	-20.7, 39.3	0.727	311	11.6	-10.3, 38.8	0.324
PFDA	505	18.7	-11.8, 59.8	0.258	439	6.9	-17.2, 38.0	0.607	311	18.0	-3.5, 44.4	0.106
7歳												
PFOS	427	30.0	-16.1, 101.4	0.240	361	45.4	1.2, 108.8	0.043	306	2.7	-21.8, 34.8	0.849
PFOA	427	9.4	-24.7, 58.9	0.637	361	2.9	-25.0, 41.1	0.859	306	-4.9	-24.6, 20.0	0.671
PFHxS	427	14.8	-13.3, 52.2	0.334	361	25.2	-0.6, 57.7	0.057	306	-11.3	-25.2, 5.2	0.167
PFNA	427	31.0	-2.7, 76.4	0.075	361	23.1	-4.6, 59.0	0.110	306	11.9	-7.1, 34.7	0.235
PFDA	427	36.8	4.7, 78.7	0.022	361	25.1	-0.4, 57.0	0.054	306	3.5	-12.3, 22.2	0.682

表 4. 構造方程式モデルにおける年齢と性別で調整した 7 年目及び 13 年目での抗ジフテリア抗体濃度に対する 7 年目での血清 PFAS 濃度の影響

PFAS濃度 (ng/mL)	影響	全コホート			救急外来受診なし			救急外来受診および 抗体濃度増加なし		
		変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値
PFOS	間接的	-29.7	-44.3, -11.3	0.003	-32.8	-47.9, -13.3	0.002	-22.3	-40.3, 1.2	0.061
	全体的	-26.5	-45.7, -0.5	0.046	-31.1	-49.8, -5.4	0.021	-16.0	-38.8, 15.4	0.282
PFOA	間接的	-17.7	-32.24, -0.0	0.050	-19.8	-35.4, -0.5	0.045	-15.0	-31.8, 5.9	0.147
	全体的	-4.3	-26.0, 23.8	0.739	-9.4	-31.1, 19.2	0.481	-5.8	-27.8, 22.9	0.661
PFHxS	間接的	-13.4	-25.9, 1.2	0.071	-16.2	-29.3, -0.6	0.042	-8.6	-22.6, 7.9	0.289
	全体的	-12.0	-28.0, 7.5	0.211	-19.5	-34.7, -0.7	0.043	-8.0	-24.6, 12.4	0.415
PFNA	間接的	-20.7	-31.8, -7.8	0.003	-23.3	-35.3, -9.0	0.002	-18.1	-31.6, -1.9	0.030
	全体的	-15.6	-31.1, 3.2	0.099	-17.4	-33.7, 2.8	0.087	-9.4	-27.0, 12.5	0.371
PFDA	間接的	-19.6	-28.8, -9.2	<0.001	-20.7	-30.7, -9.2	0.001	-17.0	-27.8, -4.7	0.008
	全体的	-22.5	-34.5, -8.3	0.003	-25.1	-37.3, -10.4	0.002	-19.8	-32.6, -4.6	0.013

表 5. 構造方程式モデルにおける年齢と性別で調整した 7 年目及び 13 年目での抗破傷風菌抗体濃度に対する 7 年目での血清 PFAS 濃度の影響

PFAS濃度 (ng/mL)	影響	全コホート			救急外来受診なし			救急外来受診および 抗体濃度増加なし		
		変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値
PFOS	間接的	3.2	-5.7, 12.9	0.492	-2.2	-6.5, 2.4	0.347	-1.4	-21.7, 24.2	0.906
	全体的	26.3	-17.2, 92.6	0.278	42.9	-2.8, 110.0	0.069	2.1	-21.5, 32.9	0.877
PFOA	間接的	6.0	-1.9, 14.4	0.138	-3.2	-7.7, 1.5	0.181	-16.0	-30.7, 1.8	0.075
	全体的	11.3	-22.3, 59.3	0.560	1.9	-27.3, 42.6	0.915	-7.2	-25.5, 15.6	0.505
PFHxS	間接的	7.7	0.6, 15.3	0.033	-3.7	-8.1, 0.8	0.107	-12.4	-24.2, 1.2	0.072
	全体的	14.1	-13.1, 49.8	0.342	25.0	-2.3, 59.8	0.075	-12.1	-25.4, 3.7	0.127
PFNA	間接的	1.0	-4.7, 6.9	0.739	-1.1	-3.8, 1.6	0.416	4.2	-10.9, 21.9	0.604
	全体的	28.9	-3.1, 71.5	0.081	23.6	-6.0, 62.5	0.129	12.7	-5.8, 34.8	0.190
PFDA	間接的	-0.8	-5.4, 4.0	0.729	0.1	-1.8, 2.0	0.936	7.8	-4.7, 21.8	0.231
	全体的	27.5	-0.3, 62.9	0.053	16.7	-7.7, 47.5	0.196	2.7	-11.1, 18.5	0.721

結 果：

- (1)抗ジフテリア抗体濃度は、13 歳時と 7 歳時の PFAS 濃度が高くなると低下した。
- (2)7 歳時の PFDA 濃度と 13 歳時の PFOA 濃度が増加すると、抗ジフテリア抗体濃度は統計的に

有意に低下し、いずれもばく露量が2倍になるごとに約25%低下することを示唆した。

(3)構造方程式モデル (Structural equation models) によると、7歳時のPFASばく露量が2倍になると、13歳時の抗ジフテリア抗体濃度が5種類のPFASで10~30%低下することが示された。

(4)抗破傷風抗体濃度については、ほとんど関連は認められなかった。

結 論：

(1)PFASのばく露量における免疫毒性に関する先行研究結果と一致した。

(参照 175)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFDA、PFNA)	
タイトル	Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years.	
著者	Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E	
年	2017a	雑誌 Journal of immunotoxicology, 14(1):188-195. doi: 10.1080/1547691X.2017.1360968.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート

プロジェクト名：フェローコホート 5 (The Faroese Cohort 5)

国名 (地域名)：デンマーク (フェロー諸島)

対象者：2007～2009年フェロー諸島 Tórshavn にある国立病院で出生した母子 490 組
*1997～2000年生まれの小児のデータ (Cohort 3) も使用

人数：490組の母子 (18か月時点は 275名、5歳時点は 349名)

調査時期：2007～2009年 (1997～2000年も含む)

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：小児の出生時、18か月、5歳時点

血中 PFAS 等濃度：

表 1. コホート 5 の 2 回の追跡検査で血清抗体濃度に寄与した小児の特徴 (血清 PFAS 濃度のみ抜粋)

	年齢：18か月 (症例数 275人)	年齢：5歳 (症例数 349人)
女児数 (割合)	139人(50.6%)	173人(49.6%)
年齢 (月)	18.5 (18.1～18.9)	60.4 (59.9～60.9)
PFAS濃度 (ng/mL)	中央値 (四分位範囲)	中央値 (四分位範囲)
PFOS	7.1 (4.5～10.0)	4.7 (3.5～6.3)
PFOA	2.8 (2.0～4.5)	2.2 (1.8～2.8)
PFHxS	0.2 (0.1～0.4)	0.3 (0.2～0.4)
PFNA	1.0 (0.6～1.5)	1.1 (0.8～1.6)
PFDA	0.3 (0.2～0.4)	0.3 (0.2～0.5)

4. 試験結果

影響指標：血清抗破傷風抗体と抗ジフテリア抗体濃度

影響指標の評価時期：小児の出生時、18か月、5歳時点

診断基準：-

用量反応関係：

表 2. 3つの異なる検査時期における主要な PFAS の血清濃度の 2 倍化に伴う 5 歳時のブースター前血清抗体濃度の変化 (%)

PFAS	コホート5			コホート3			統合		
	変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値
破傷風菌									
出生時									
PFOS	-10.84	-28.34; 10.94	0.30	-10.09	-31.78; 18.51	0.45	-10.55	-24.63; 6.16	0.20
PFOA	-22.25	-35.25; -6.63	0.007	-10.46	-28.04; 11.41	0.32	-17.59	-28.38; -5.17	0.007
PFHxS	-11.31	-21.72; 0.49	0.06	-6.3	-15.05; 3.34	0.19	-8.24	-15.05; -0.89	0.029
PFNA	-7.11	-26.59; 17.53	0.54	11.16	-8.46; 34.98	0.29	3.36	-11.02; 20.07	0.67
PFDA	-8.4	-26.27; 13.79	0.43	-2.45	-18.39; 16.61	0.79	-4.9	-17.14; 9.15	0.47
18か月									
PFOS	-7.027	-21.63; 10.30	0.40	-8.05	-55.26; 89.01	0.82	-7.08	-21.29; 9.70	0.39
PFOA	-16.31	-29.04; -1.31	0.034	-19.24	-59.75; 62.05	0.55	-16.47	-28.84; -1.96	0.028
PFHxS	-2.616	-10.08; 5.47	0.51	-5.18	-51.71; 86.19	0.88	-2.65	-10.05; 5.36	0.5
PFNA	-6.981	-21.10; 9.67	0.39	-33.79	-64.36; 23.01	0.19	-9.04	-22.43; 6.65	0.24
PFDA	-5.78	-23.56; 16.13	0.58	-14.47	-56.88; 69.66	0.65	-6.55	-23.47; 14.09	0.50
60か月									
PFOS	-9.076	-28.10; 14.98	0.43	-11.86	-29.79; 10.65	0.28	-10.52	-24.00; 5.35	0.18
PFOA	-25.26	-42.63; -2.64	0.031	-13.28	-31.34; 9.54	0.23	-18.75	-31.79; -3.21	0.02
PFHxS	-4.432	-21.26; 15.99	0.65	-6.29	-17.45; 6.38	0.32	-5.74	-15.22; 4.81	0.27
PFNA	-10.31	-24.39; 6.40	0.21	-5.87	-21.67; 13.12	0.52	-8.28	-19.06; 3.940	0.18
PFDA	-1.756	-16.73; 15.91	0.83	-13.55	-26.18; 1.24	0.071	-8.11	-18.03; 3.01	0.15
ジフテリア									
出生時									
PFOS	-14.0	-31.59; 8.11	0.20	-38.64	-54.07; -18.04	0.001	-24.47	-36.90; -9.60	0.002
PFOA	-18.93	-33.16; -1.66	0.033	-16.24	-33.43; 5.40	0.13	-17.82	-29.11; -4.74	0.009
PFHxS	-3.33	-15.28; 10.30	0.61	-6.41	-15.62; 3.80	0.21	-5.25	-12.66; 2.79	0.19
PFNA	4.79	-18.21; 34.27	0.71	-14.82	-30.55; 4.47	0.12	-7.38	-20.89; 8.43	0.34
PFDA	-3.54	-23.19; 21.15	0.76	-21.73	-35.09; -5.63	0.01	-14.86	-26.33; -1.60	0.029
18か月									
PFOS	17.55	-0.84; 39.34	0.062	-21.21	-61.54; 61.40	0.51	15.07	-2.49; 35.79	0.096
PFOA	4.19	-11.76; 23.02	0.63	30.49	-35.31; 163.21	0.46	5.44	-10.28; 23.92	0.52
PFHxS	7.85	-0.38; 16.76	0.062	-12.42	-55.25; 71.43	0.70	7.54	-0.60; 16.35	0.07
PFNA	24.43	5.72; 46.45	0.009	-35.28	-64.95; 19.48	0.16	19.18	1.72; 39.62	0.03
PFDA	25.52	2.00; 54.48	0.032	-22.87	-60.92; 52.24	0.45	20.42	-1.29; 46.90	0.067
60か月									
PFOS	17.17	-8.66; 50.31	0.21	-16.02	-34.01; 6.87	0.16	-1.34	-17.05; 17.34	0.88
PFOA	18.31	-10.72; 56.78	0.24	-6.84	-27.26; 19.30	0.57	3.38	-14.16; 24.50	0.73
PFHxS	4.26	-15.12; 28.08	0.69	4.98	-8.25; 20.13	0.48	4.77	-6.40; 17.26	0.42
PFNA	-8.85	-23.95; 9.25	0.32	-17.7	-32.30; 0.03	0.05	-13.06	-23.86; -0.72	0.039
PFDA	-8.99	-23.63; 8.46	0.29	-15.96	-28.91; -0.66	0.042	-12.71	-22.66; -1.48	0.028

表 3. 完全母乳育児、部分母乳育児中及び非母乳育児中の月ごとの血清 PFAS 濃度の変化率

ばく露	授乳	コホート5			コホート3			統合		
		変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値
PFOS	完全母乳	14.76	(13.13, 16.41)	<0.001	21.03	(17.02, 25.19)	<0.001	15.74	(14.24, 17.26)	<0.001
	部分母乳	6.32	(5.29, 7.37)	<0.001	3.26	(0.32, 6.29)	0.03	5.99	(5.00, 6.98)	<0.001
	非母乳	-0.07	(-0.50, 0.36)	0.75	-0.71	(-1.77, 0.35)	0.19	-0.2	(-0.60, 0.19)	0.31
PFOA	完全母乳	16.69	(14.82, 18.60)	<0.001	24.05	(19.35, 28.93)	<0.001	17.78	(16.05, 19.54)	<0.001
	部分母乳	7.22	(6.04, 8.41)	<0.001	5.08	(1.58, 8.71)	0.004	7.01	(5.88, 8.14)	<0.001
	非母乳	0.8	(0.30, 1.29)	0.002	1.31	(0.04, 2.59)	0.043	0.77	(0.31, 1.23)	0.001
PFHxS	完全母乳	23.91	(19.83, 28.12)	<0.001	-2.95	(-8.46, 2.88)	0.31	20.56	(16.68, 24.56)	<0.001
	部分母乳	2.25	(-0.07, 4.61)	0.057	-11.54	(-16.72, -6.04)	<0.001	2.1	(-0.19, 4.45)	0.073
	非母乳	-7.91	(-8.83, -6.98)	<0.001	-16.82	(-18.70, -14.90)	<0.001	-7.48	(-8.38, -6.56)	<0.001
PFNA	完全母乳	13.77	(12.05, 15.51)	<0.001	20.15	(15.82, 24.65)	<0.001	14.55	(12.96, 16.16)	<0.001
	部分母乳	8.55	(7.43, 9.69)	<0.001	4.61	(1.37, 7.95)	0.005	8.17	(7.09, 9.25)	<0.001
	非母乳	0.91	(0.45, 1.37)	<0.001	-1.29	(-2.44, -0.12)	0.03	0.66	(0.24, 1.09)	0.002
PFDA	完全母乳	11.5	(9.83, 13.19)	<0.001	14.51	(8.98, 20.32)	<0.001	11.45	(9.85, 13.08)	<0.001
	部分母乳	9.64	(8.51, 10.78)	<0.001	5.03	(0.73, 9.51)	0.021	9.49	(8.38, 10.61)	<0.001
	非母乳	4.21	(3.73, 4.69)	<0.001	0.29	(-1.24, 1.86)	0.71	4.05	(3.58, 4.51)	<0.001

表 4. 2つのコホートにおける母乳育児への依存度の違いを調整した異なる年齢（月）での PFOA 及び PFOA の予測血清濃度倍増の効果

PFAS	年齢 (月)	コホート5			コホート3			統合		
		変化 (%)	95%信頼区間 (95% CI)	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値	変化 (%)	95% CI	p-値
破傷風										
PFOS	3	-20.03	(-38.88, 4.62)	0.1	-24.75	(-53.37, 21.42)	0.24	-21.16	(-37.60, -0.38)	0.046
	6	-13.13	(-30.52, 8.62)	0.22	-27.74	(-46.26, -2.86)	0.031	-18.81	(-32.06, -2.99)	0.022
	12	-6.58	(-22.62, 12.78)	0.48	-16.92	(-32.17, 1.77)	0.073	-11.5	(-22.91, 1.60)	0.083
PFOA	3	-32.63	(-46.72, -14.82)	0.001	-23.03	(-48.45, 14.94)	0.2	-30.35	(-43.20, -14.59)	0.001
	6	-24.81	(-38.43, -8.19)	0.005	-28.17	(-45.08, -6.07)	0.016	-26.06	(-37.01, -13.20)	<0.001
	12	-16.92	(-30.11, -1.25)	0.035	-17.75	(-32.01, -0.51)	0.044	-17.31	(-27.25, -6.02)	0.004
ジフテリア										
PFOS	3	-0.9	(-24.02, 29.26)	0.95	-54.36	(-73.91, -20.16)	0.006	-15.3	(-33.08, 7.21)	0.17
	6	3.35	(-17.16, 28.95)	0.77	-27.4	(-47.47, 0.34)	0.052	-7.32	(-22.79, 11.25)	0.42
	12	3.65	(-13.90, 24.78)	0.71	-2.7	(-22.31, 21.85)	0.81	1.12	(-12.38, 16.69)	0.88
PFOA	3	-12.36	(-30.61, 10.69)	0.27	-31.05	(-56.20, 8.54)	0.11	-16.87	(-32.35, 2.15)	0.079
	6	-6.42	(-23.28, 14.14)	0.51	-16.46	(-37.69, 12.02)	0.23	-9.73	(-23.41, 6.39)	0.22
	12	-3.88	(-18.97, 14.02)	0.65	2.63	(-16.87, 26.69)	0.81	-1.28	(-13.54, 12.72)	0.85

結 果：

(1) 出生前の PFAS ばく露は、5年後の抗体濃度と負の関連を示した。具体的には、PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA のばく露量が2倍増えるごとに、抗破傷風抗体濃度は、それぞれ -10.52% (95% CI: -24.00~5.35, p=0.18)、-18.75% (95% CI: -31.79~-3.21, p=0.020)、-5.74% (95% CI: -15.22~4.81, p=0.27)、-8.28% (95% CI: -19.06~3.940, p=0.18)、

-8.11% (95% CI: -18.03~3.01、p=0.15) と変化した。しかし、18 ヶ月齢と 5 歳時の血清濃度との関連は弱かった。

(2)コホート 5 とコホート 3 の共同解析 (Joint analyses) 結果では、生後 3 か月と 6 か月で推定された血清 PFOS 及び PFOA 濃度は、5 歳時の抗体濃度と強い関連を示し、ばく露量が 2 倍になると 5 歳時の抗破傷風抗体濃度が、それぞれ約 19~21%及び約 26~30%有意に低下した。

結 論：

(1)発達中の適応免疫系は乳児期の免疫毒性に対して特に脆弱であり、これは、PFAS ばく露が母乳育児に影響する生後 6 ヶ月の間に最も大きくなることが示唆された。

(参照 176)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA)		
タイトル	Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity.		
著者	Budtz-Jørgensen E and Grandjean P		
年	2018	雑誌	PloS one, 13(10):e0205388. doi: 10.1371/journal.pone.0205388.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：デンマーク（フェロー諸島）

対象者：PFASばく露が部分的に海産食品に由来するフェロー諸島の漁業共同体の出生コホート

人数：解析対象 853名

調査時期：(1)コホート1は1997～2000年にコホートに登録した子ども

(2)コホート2は2007～2009年に生まれた子ども

3. ばく露情報

ばく露指標：母親及び小児の血清PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：出生前（分娩直後の母親）及び5歳時

血中PFAS等濃度：－

4. 試験結果

影響指標：血清中の破傷風及びジフテリアトキソイドに対する特異的IgG抗体濃度

影響指標の評価時期：5歳時及び7歳時

診断基準：－

用量反応関係：－

表 1. 7 歳時（ワクチン接種 4 回後）の破傷風及びジフテリア抗体濃度に関する 5 歳時における 5 種類の血清 PFAS 濃度のベンチマーク結果

7歳児の抗体	出生後ばく露	用量反応モデル (用量反応曲線)	PFASで未調整		他のPFASで調整済*		
			ベンチマーク ドーズ (BMD)	BMD下限値 (BMDL)	ベンチマーク ドーズ (BMD)	BMD下限値 (BMDL)	
抗破傷風菌抗体	PFOS	直線的	2.70	1.31	18.99	2.03	
		区分的	1.45	0.56	3.57	0.72	
		保存的	8.88	7.49	25.17	8.21	
	PFOA	直線的	0.38	0.25	0.40	0.25	
		区分的	0.52	0.16	0.67	0.17	
		保存的	1.70	1.57	1.73	1.57	
	PFHxS	直線的	3.35	0.43	∞	0.70	
		区分的	0.03	0.02	0.04	0.02	
		保存的	3.45	0.53	∞	0.79	
		PFNA	直線的	0.33	0.15	∞	0.31
			区分的	0.07	0.03	0.14	0.04
			保存的	0.72	0.54	∞	0.70
PFDA	直線的	0.05	0.03	0.08	0.04		
	区分的	0.03	0.01	0.03	0.01		
	保存的	0.10	0.08	0.13	0.09		
抗ジフテリア菌抗体	PFOS	直線的	2.30	1.25	3.58	1.45	
		区分的	0.98	0.49	1.21	0.54	
		保存的	8.48	7.43	9.76	7.63	
	PFOA	直線的	0.59	0.33	0.85	0.38	
		区分的	0.48	0.17	1.06	0.20	
		保存的	1.92	1.66	2.18	1.71	
	PFHxS	直線的	2.80	0.45	∞	0.64	
		区分的	0.05	0.03	0.11	0.03	
		保存的	2.90	0.55	∞	0.74	
	PFNA	直線的	0.54	0.19	∞	0.40	
		区分的	0.06	0.03	0.14	0.04	
		保存的	0.93	0.58	∞	0.80	
PFDA	直線的	0.08	0.04	0.25	0.06		
	区分的	0.04	0.02	0.08	0.02		
	保存的	0.14	0.09	0.30	0.11		

*PFOSとPFOAは相互に調整され、他のすべてのPFASはPFOSとPFOAの両方で調整した。

表 2. 5 歳時の抗体濃度に関する 5 種類の出生前 PFAS 濃度のベンチマーク結果（ブースター前）

5歳児の抗体	出生前ばく露	用量反応モデル (用量反応曲線)	PFASで未調整		他のPFASで調整済*		
			ベンチマーク ドーズ (BMD)	BMD下限値 (BMDL)	ベンチマーク ドーズ (BMD)	BMD下限値 (BMDL)	
抗破傷風菌抗体	PFOS	直線的	7.25	2.86	∞	4.76	
		区分的	2.59	1.05	∞	1.64	
		保存的	9.14	4.75	∞	6.65	
	PFOA	直線的	0.55	0.32	0.59	0.31	
		区分的	0.25	0.13	0.25	0.13	
		保存的	0.93	0.7	0.97	0.69	
	抗ジフテリア菌抗体	PFHxS	直線的	3.11	1.37	3.9	1.5
			区分的	0.23	0.07	0.97	0.09
			保存的	3.12	1.39	3.91	1.52
PFNA		直線的	∞	0.23	∞	0.66	
		区分的	3.55	0.14	∞	2.62	
		保存的	∞	0.38	∞	0.82	
PFDA		直線的	0.22	0.07	∞	0.09	
		区分的	0.11	0.03	∞	0.03	
		保存的	0.25	0.1	∞	0.11	
抗ジフテリア菌抗体	PFOS	直線的	2.39	1.56	3.07	1.74	
		区分的	1.62	0.83	2.51	0.95	
		保存的	4.27	3.45	4.96	3.62	
	PFOA	直線的	0.65	0.34	2.6	0.5	
		区分的	0.15	0.1	0.21	0.12	
		保存的	1.03	0.72	2.97	0.88	
	PFHxS	直線的	1.96	1.06	2.26	1.15	
		区分的	8.65	0.13	31.6	1.55	
		保存的	1.97	1.08	2.27	1.16	
PFNA	直線的	1.42	0.18	∞	∞		
	区分的	0.06	0.03	0.43	0.05		
	保存的	1.58	0.34	∞	∞		
PFDA	直線的	0.09	0.05	∞	0.08		
	区分的	0.02	0.01	0.03	0.02		
	保存的	0.12	0.08	∞	0.11		

*PFOSとPFOAは相互に調整され、他のすべてのPFASはPFOSとPFOAの両方で調整した。

結 果：

- (1)免疫毒性物質のBMDLは、調整前後で同程度の大きさであった。
- (2)線形用量反応モデルと比較すると、PFASは区分線形モデルの方が低い結果を示し、その適合度もわずかに優れていた。
- (3)抗体結果（アウトカム）との関連は、PFAS間の関連のため、調整後に弱く観察された。
- (4)調整によりBMDの結果及びp-値は上昇したが、BMDLの値に重大な変化はなかった。

結 論：

- (1)関連する免疫毒性物質への共ばく露の調整は、BMD値とその標準誤差を増加させたが、BMDL値への影響はごくわずかであった。

(参照 177)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response.		
著者	Abraham K, Mielke H, Fromme H, Völkel W, Menzel J, Peiser M, Zepp F, Willich SN, Weikert C		
年	2020	雑誌	Archives of toxicology, 94(6):2131-2147. doi: 10.1007/s00204-020-02715-4.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：ドイツ

対象者：ドイツ人の両親であり、生後 341～369 日で最長 2 週間の母乳育児又は 4 か月以上の完全母乳育児期間と同等の母乳で育てられた 1 歳児

人数：101 人（男児 51 人、女児 50 人）（乳児用粉ミルク哺育児は 21 名、母乳哺育児は 80 名）

調査時期：1997～1999 年

3. ばく露情報

ばく露指標：子どもの血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：1997～1999 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 1 歳時に粉ミルクと母乳で育てられた小児で測定された残留性有機汚染物質及び重金属濃度（血漿 PFAS 濃度のみ抜粋）

血漿中PFAS濃度 ($\mu\text{g/L}$)	乳児用粉ミルク哺育児		母乳哺育児	
	平均±標準偏差	範囲	平均±標準偏差	範囲
PFOA	3.8±1.1	1.6-6.4	16.8±6.6	2.6-36.7
PFOS	6.8±3.4	2.8-19.3	15.2±6.9	1.9-34.8
PFHxS	1.7±1.1	<0.25-3.8	2.1±1.3	0.3-7.1
PFNA	0.2±0.1	<0.25-0.6	0.6±0.2	<0.25-1.4

4. 試験結果

影響指標：子どもの血漿中における以下の項目

- (1)C 反応性タンパク (CRP)、総タンパク、アルブミン、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、ALT、GGT、LDH、鉄、トランスフェリン、IgA、IgG、IgM の値
- (2)甲状腺機能パラメータとして、T3、T4、fT4、TSH、トロキシン結合グロブリン (TGB) の値
- (3)ワクチン抗体として、抗ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (HIB) IgG 抗体、抗破傷風トキソイド IgG 抗体、抗ジフテリア IgG 抗体の値

影響指標の評価時期：1997～1999 年

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 少なくとも 2 回ワクチン接種を受けた小児におけるヘモフィルスインフルエンザ b 型 (Hib)、破傷風及びジフテリアに対するワクチン抗体に対する PFOA の影響及び破傷風及びジフテリアトキソイドワクチンによる刺激後の体外リンパ球の IFN- γ 産生の影響評価の基礎データと結果 (一部抜粋)

	ヘモフィルスインフルエンザ b 型 Hib (IgG)	破傷風菌 Tetanus (IgG1)	ジフテリア菌 Diphtheria (IgG)
抗体レベル			
"knee"関数に当てはめたPFOA 無毒性濃度 (NOAEC)	12.2 $\mu\text{g/L}$	16.9 $\mu\text{g/L}$	16.2 $\mu\text{g/L}$
効果の大きさ (第1五分位群 対 第5五分位群の平均値)	-86%	-54%	-53%
トキソイド刺激後のIFN-γの産生			
効果の大きさ (第1三分位群 対 第3三分位群の平均値)	-	-64%	-59%

表 4. PFOA 及び PFOS 濃度と測定された生物学的パラメータとの関連 (スピアマン相関係数) (一部抜粋)

免疫グロブリン	PFOA	PFOS
抗Hib抗体* (ワクチン抗体の調整レベル, 症例数 98人)	-0.32	-0.05
抗破傷風菌 IgG抗体* (症例数 100人)	-0.22	-0.02
抗破傷風菌 IgG1抗体* (症例数 100人)	-0.25	-0.07
抗ジフテリア菌抗体* (症例数 100人)	-0.23	-0.02

結 果：

- (1)血漿 PFOA 濃度とヘモフィルスインフルエンザ b 型 (Hib、 $r=0.32$)、破傷風 ($r=0.25$)、ジフテリア ($r=0.23$) に対するワクチン抗体の調整値との間には有意な関連があり、「knee」関数に当てはめて決定された NOAEC は、それぞれ 12.2、16.9、16.2 $\mu\text{g/L}$ であった。
- (2) PFOA における上記の効果の大きさ (第 1 五分位に対する第 5 五分位の平均値) は、それぞれ -86%、-54%、-53% であった。
- (3)血漿 PFOA 濃度は、破傷風トキソイド及びジフテリアトキソイドで刺激した後の生体外リンパ球の IFN γ 産生と負の関連を示し、その効果の大きさ (第 1 五分位に対する第 5 五分位の平均

値) は、それぞれ-64%及び-59%であった。
(4)血漿 PFOA 濃度及び PFOS 濃度は、生後 1 年間の感染症やコレステロール値に影響を与えなかった。

結 論：

(1)免疫系は、1 歳児における PFAS に対して最も影響を受けやすい系であることが示唆された。

(参照 178)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFHpS、PFNA、PFDA、PFUnDA)		
タイトル	Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated Greenlandic children aged 7-12 years exposed to marine pollutants, a cross sectional study.		
著者	Timmermann CAG, Pedersen HS, Weihe P, Bjerregaard P, Nielsen F, Heilmann C, Grandjean P		
年	2022	雑誌	Environmental research, 203:111712. doi: 10.1016/j.envres.2021.111712.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－ [コホート研究 (INUENDO cohort study 及び IVAAQ cohort study) データの利用]

国名 (地域名)：デンマーク (グリーンランド)

対象者：7～12歳のグリーンランドの子ども達

人数：338人

調査時期：2012～2015年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度 (及び水銀、PCB 濃度)

ばく露指標の測定時期：2012～2015年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. グリーンランドの子ども 338 人の汚染物質濃度分布 (血清 PFAS 濃度のみ抜粋)

子供の汚染	症例数	中央値 (四分位範囲)
PFHxS (ng/mL 血清)	338	0.69 (0.54: 0.93)
PFHpS (ng/mL 血清)	338	0.27 (0.18: 0.45)
PFOS (ng/mL 血清)	338	8.68 (6.52: 12.23)
PFOA (ng/mL 血清)	338	2.28 (1.89: 2.88)
PFNA (ng/mL 血清)	338	1.40 (1.09: 1.95)
PFDA (ng/mL 血清)	338	0.49 (0.24: 0.80)
PFUnDA (ng/mL 血清)	338	0.42 (0.26: 0.72)
母親の汚染	症例数	中央値 (四分位範囲)
PFHxS (ng/mL 血清)	91	0.70 (0.55: 0.93)
PFOS (ng/mL 血清)	91	19.16 (15.20: 24.06)
PFOA (ng/mL 血清)	91	2.13 (1.68: 2.54)
PFNA (ng/mL 血清)	91	0.90 (0.63: 1.29)
PFDA (ng/mL 血清)	91	0.46 (0.32: 0.69)

4. 試験結果

影響指標：血清抗破傷風抗体と抗ジフテリア抗体濃度

影響指標の評価時期：2012～2015年

診断基準：-

用量反応関係：

表 4. 未調整分析と調整分析における PFAS の小児濃度の増分ごとの破傷風及びジフテリア抗体濃度の差の割合

症例数	抗破傷風抗体 ^a		抗ジフテリア抗体 ^a	
	% 差 (95%信頼区間)	% 差 (95%信頼区間)	% 差 (95%信頼区間)	% 差 (95%信頼区間)
未調整値				
PFHxS (ng/mL 血清)	314	28 (-5, 73)	48 (1, 116)	
PFHpS (ng/mL 血清)	314	-20 (-60, 60)	-46 (-77, 30)	
PFOS (ng/mL 血清)	314	3 (-0, 6)	3 (-1, 7)	
PFOA (ng/mL 血清)	314	21 (-5, 54)	19 (-12, 61)	
PFNA (ng/mL 血清)	314	17 (-5, 44)	21 (-7, 57)	
PFDA (ng/mL 血清)	314	74 (12, 168)	124 (30, 286)	
PFUnDA (ng/mL 血清)	314	38 (0, 89)	40 (-6, 108)	
調整値^b				
PFHxS (ng/mL 血清)	314	28 (-6, 73)	48 (1, 115)	
PFHpS (ng/mL 血清)	314	-20 (-60, 60)	-44 (-76, 34)	
PFOS (ng/mL 血清)	314	3 (-0, 6)	3 (-1, 7)	
PFOA (ng/mL 血清)	314	21 (-5, 54)	21 (-10, 64)	
PFNA (ng/mL 血清)	314	17 (-5, 44)	22 (-6, 58)	
PFDA (ng/mL 血清)	314	74 (12, 169)	126 (32, 289)	
PFUnDA (ng/mL 血清)	314	38 (0, 89)	42 (-5, 110)	
調整値^c				
PFHxS (ng/mL 血清)	314	-28 (-53, 10)	-40 (-64, 1)	
PFHpS (ng/mL 血清)	314	-19 (-66, 91)	-38 (-78, 77)	
PFOS (ng/mL 血清)	314	-2 (-5, 2)	-3 (-7, 1)	
PFOA (ng/mL 血清)	314	-1 (-24, 29)	-10 (-35, 25)	
PFNA (ng/mL 血清)	314	-11 (-30, 13)	-19 (-39, 9)	
PFDA (ng/mL 血清)	314	-29 (-61, 28)	-39 (-70, 27)	
PFUnDA (ng/mL 血清)	314	-15 (-42, 25)	-27 (-54, 16)	
過去のワクチン接種記録あり^d				
PFHxS (ng/mL 血清)	169	-38 (-74, 48)	-78 (-94, -25)	
PFHpS (ng/mL 血清)	169	-22 (-81, 217)	-85 (-98, 8)	
PFOS (ng/mL 血清)	169	-3 (-8, 3)	-9 (-16, -2)	
PFOA (ng/mL 血清)	169	-8 (-30, 21)	-22 (-48, 16)	
PFNA (ng/mL 血清)	169	-8 (-37, 34)	-39 (-64, 4)	
PFDA (ng/mL 血清)	169	-29 (-68, 61)	-59 (-87, 31)	
PFUnDA (ng/mL 血清)	169	-1 (-45, 81)	-46 (-77, 25)	

a: ワクチンブースターからの期間/ワクチンブースターからの推定期間で調整

b: 母乳育児期間 (6ヵ月未満, 6~12ヵ月, 1年以上) で調整

c: 母乳育児期間 (6ヵ月未満, 6~12ヵ月, 1年以上) および居住地域で調整

d: 破傷風およびジフテリアワクチンのブースター接種日が既知の子供を含む

表 5. PFAS の血清中濃度が増加するごとにジフテリア (抗体濃度が 0.1 IU/mL 未満) に対して保護されていないことのオッズ比

*予防接種の記録が確認されている小児のみを対象とした。

	抗ジフテリア抗体 ^a	
	抗体濃度が0.1 IU/mL未満の症例数/全体の症例数	オッズ比 (95%信頼区間)
PFHxS (ng/mL 血清)	68/169	6.44 (1.51, 27.36)
PFHpS (ng/mL 血清)	68/169	4.01 (0.43, 37.43)
PFOS (ng/mL 血清)	68/169	1.14 (1.04, 1.26)
PFOA (ng/mL 血清)	68/169	1.41 (0.91, 2.19)
PFNA (ng/mL 血清)	68/169	1.96 (1.07, 3.60)
PFDA (ng/mL 血清)	68/169	5.08 (1.32, 19.51)
PFUnDA (ng/mL 血清)	68/169	2.61 (0.99, 6.90)

a: 居住地域と授乳期間で調整

表 6. PFAS の母体血清中濃度が増加するごとの破傷風とジフテリアの抗体濃度の差の割合

症例数	抗破傷風抗体 ^a	抗ジフテリア抗体 ^a	
	% 差 (95%信頼区間)	% 差 (95%信頼区間)	
PFHxS (ng/mL 血清)	57	-1 (-72, 245)	-53 (-87, 73)
PFOS (ng/mL 血清)	57	2 (-3, 6)	1 (-4, 6)
PFOA (ng/mL 血清)	57	-7 (-44, 56)	44 (-15, 145)
PFNA (ng/mL 血清)	57	64 (-18, 228)	-11 (-58, 88)
PFDA (ng/mL 血清)	57	95 (-45, 591)	-39 (-84, 133)

a: 居住地域と授乳期間で調整

結 果：

- (1)未調整分析 (crude analyses) では、一部の汚染物質濃度の上昇は、ジフテリア抗体及び破傷風抗体の濃度と正の関連 (増加) を示したが、居住地域、授乳期間を調整し、ワクチン接種日が判明している小児のみで評価すると負の関連 (減少) を示した。
- (2)血清 PFHxS 及び PFOS 濃度が 1 ng/mL 上昇するごとに、ジフテリア抗体濃度は、それぞれ 78 % (95 % CI : 25~94%) 及び 9 % (95% CI : 2~16%) 低下した。
- (3)血清 PFAS 濃度は、ジフテリア抗体濃度が防御レベル以下になる確率と著しい正の関連 (増加) を示した。
- (4)血清 PFHxS、PFOS、PFNA、PFDA 濃度が 1 ng/mL 上昇するごとに、ジフテリア抗体が防御レベルを下回るオッズは、それぞれ 6.44 倍 (95% CI : 1.51~27.36)、1.14 倍 (95% CI : 1.04~1.26)、1.96 倍 (95% CI : 1.07~3.60)、5.08 倍 (95% CI : 1.32~19.51) 上昇した。
- (5)破傷風抗体については有意な関連はみられなかった。
- (6)母親の血清中の汚染物質濃度とワクチン抗体濃度の間には一貫した関連は見られなかった。

結 論：

- (1)北極圏の集団の小児における環境化学物質ばく露の増加は、ワクチン接種後の抗体濃度の低下と関連し、適切なワクチン接種にもかかわらずジフテリアから保護されない確率が増加する可能性が示唆された。

(参照 179)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUA、PFDoA、PFBS)		
タイトル	Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study.		
著者	Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y, Wang X, Zhang J		
年	2018	雑誌	Environmental health, 17(1):8. doi: 10.1186/s12940-018-0352-7.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生研究

プロジェクト名：-

国名（地域名）：中国（上海市）

対象者：上海に2年以上居住予定の母子組

人数：687組の母子 [母親の妊娠時平均年齢（標準偏差）：29.3（3.8）歳]

調査時期：2012～2015年

3. ばく露情報

ばく露指標：臍帯血の血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：分娩時

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 本研究集団の臍帯血漿試料で最も高頻度に見られる PFAS 濃度 (ng/mL) (一部抜粋)

	全体 (症例数 687人)		女兒 (症例数 328人)		男児 (症例数 357人)	
	平均 (標準偏差)	中央値	平均 (標準偏差)	中央値	平均 (標準偏差)	中央値
PFOS	2.93 (3.11)	2.48	2.81 (1.86)	2.47	3.04 (3.93)	2.49
PFOA	7.73 (3.98)	6.98	7.57 (3.71)	7	7.86 (4.22)	6.89
PFNA	0.70 (0.29)	0.64	0.71 (0.31)	0.66	0.69 (0.28)	0.64
PFDA	0.45 (0.42)	0.36	0.44 (0.32)	0.38	0.45 (0.50)	0.35
PFUA	0.46 (0.34)	0.4	0.45 (0.26)	0.41	0.46 (0.40)	0.39
PFDoA	0.10 (0.07)	0.09	0.11 (0.05)	0.1	0.10 (0.08)	0.09
PFHxS	0.18 (0.08)	0.16	0.17 (0.08)	0.16	0.18 (0.08)	0.16
PFBS	0.05 (0.03)	0.05	0.05 (0.03)	0.05	0.05 (0.03)	0.05

4. 試験結果

影響指標：小児のアトピー性皮膚炎発症リスク

影響指標の評価時期：出生後 6、12、24 か月

診断基準：「International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)」による問診表及び皮膚科医による問診表と写真による診断
 用量反応関係：

表 3. 小児アトピー性皮膚炎状態別の臍帯血 PFAS 濃度 (ng/mL)

PFAS	非アトピー性皮膚炎 (症例数 514人)	アトピー性皮膚炎 (症例数 173人)	p値
PFOS	2.46 (1.80–3.17)	2.54 (1.83–3.37)	0.29
PFOA	6.76 (4.84–9.29)	7.17 (5.22–10.19)	0.04
PFNA	0.64 (0.49–0.81)	0.66 (0.54–0.86)	0.09
PFDA	0.36 (0.23–0.52)	0.39 (0.26–0.58)	0.13
PFUA	0.40 (0.29–0.52)	0.41 (0.30–0.57)	0.29
PFDoA	0.09 (0.07–0.13)	0.09 (0.07–0.12)	0.87
PFHxS	0.16 (0.13–0.20)	0.16 (0.14–0.21)	0.16
PFBS	0.05 (0.04–0.06)	0.05 (0.04–0.06)	0.43

表 4. 臍帯血 PFAS 濃度と小児アトピー性皮膚炎リスクとの関連 (症例数 687 人)

PFAS	全数	症例数	未調整 オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	調整済 オッズ比 (OR) (95% CI)	p-値 性・PFAS 相互作用	PFAS	全数	症例数	未調整 オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	調整済 オッズ比 (OR) (95% CI)	p-値 性・PFAS 相互作用
PFOS						PFUA					
連続 ^a	687	173	1.17 (0.85-1.62)	1.23 (0.85-1.76)	0.33	連続 ^a	687	173	1.18 (0.86-1.63)	1.24 (0.88-1.75)	0.67
第1四分位 (< 1.81) ^b	171	40	1.00	1.00	0.26	第1四分位 (< 0.29) ^b	171	40	1.00	1.00	0.83
第2四分位 (1.81-2.48)	172	42	1.06 (0.64-1.74)	0.93 (0.56-1.58)		第2四分位 (0.29-0.40)	172	40	0.99 (0.60-1.64)	1.01 (0.59-1.71)	
第3四分位 (2.48-3.24)	172	41	1.03 (0.62-1.69)	1.00 (0.59-1.70)		第3四分位 (0.40-0.53)	172	44	1.13 (0.69-1.84)	1.13 (0.67-1.90)	
第4四分位 (≥ 3.24)	172	50	1.34 (0.83-2.18)	1.31 (0.78-2.20)		第4四分位 (≥ 0.53)	172	49	1.31 (0.80-2.12)	1.36 (0.81-2.28)	
p for trend ^c			0.27	0.27		p for trend ^c			0.23	0.22	
PFOA						PFDaA					
連続 ^a	687	173	1.44 (1.02-2.03)	1.35 (0.93-1.97)	0.17	連続 ^a	687	173	0.96 (0.70-1.30)	1.00 (0.72-1.39)	0.28
第1四分位 (< 4.94) ^b	171	34	1.00	1.00	0.14	第1四分位 (≤ 0.069) ^b	171	36	1.00	1.00	0.76
第2四分位 (4.94-6.98)	172	46	1.47 (0.89-2.44)	1.48 (0.87-2.52)		第2四分位 (0.069-0.094)	172	54	1.72 (1.05-2.80)	1.83 (1.09-3.08)	
第3四分位 (6.98-9.55)	172	39	1.18 (0.70-1.98)	1.16 (0.67-2.00)		第3四分位 (0.094-0.125)	172	42	1.21 (0.73-2.01)	1.37 (0.80-2.34)	
第4四分位 (≥ 9.55)	172	54	1.84 (1.12-3.02)	1.74 (1.02-2.95)		第4四分位 (≥ 0.125)	172	41	1.17 (0.71-1.95)	1.18 (0.68-2.04)	
p for trend ^c			0.04	0.10		p for trend ^c			0.93	0.87	
PFNA						PFHxS					
連続 ^a	687	173	1.49 (0.95-2.32)	1.53 (0.94-2.47)	0.46	連続 ^a	687	173	1.31 (0.80-2.13)	1.08 (0.62-1.85)	0.43
第1四分位 (< 0.50) ^b	171	36	1.00	1.00	0.33	(0.13) ^b	171	37	1.00	1.00	0.05
第2四分位 (0.50-0.64)	172	44	1.29 (0.78-2.13)	1.15 (0.67-1.97)		第2四分位 (0.13-0.16)	172	43	1.21 (0.73-1.99)	1.25 (0.74-2.12)	
第3四分位 (0.64-0.83)	172	44	1.29 (0.78-2.13)	1.20 (0.71-2.05)		第3四分位 (0.16-0.20)	172	46	1.32 (0.81-2.17)	1.15 (0.68-1.94)	
第4四分位 (≥ 0.83)	172	49	1.49 (0.91-2.45)	1.47 (0.87-2.50)		第4四分位 (≥ 0.20)	172	47	1.36 (0.83-2.23)	1.14 (0.67-1.94)	
p for trend ^c			0.13	0.15		p for trend ^c			0.20	0.73	
PFDA						PFBS					
連続 ^a	687	173	1.18 (0.93-1.50)	1.22 (0.94-1.58)	0.65	連続 ^a	687	173	1.20 (0.87-1.66)	1.22 (0.87-1.72)	0.83
第1四分位 (< 0.23) ^b	171	40	1.00	1.00	0.68	第1四分位 (≤ 0.037) ^b	170	39	1.00	1.00	0.33
第2四分位 (0.23-0.36)	172	36	0.87 (0.52-1.44)	0.94 (0.55-1.60)		第2四分位 (0.037-0.047)	171	43	1.13 (0.69-1.86)	1.28 (0.75-2.17)	
第3四分位 (0.36-0.54)	172	45	1.16 (0.71-1.90)	1.15 (0.68-1.95)		第3四分位 (0.047-0.062)	174	46	1.21 (0.74-1.97)	1.18 (0.70-2.00)	
第4四分位 (≥ 0.54)	172	52	1.42 (0.88-2.30)	1.58 (0.94-2.65)		第4四分位 (≥ 0.062)	172	45	1.19 (0.73-1.95)	1.15 (0.68-1.95)	
p for trend ^c			0.08	0.06		p for trend ^c			0.46	0.70	

*モデルは、母親の年齢、母親の妊娠前BMI、分娩時の在胎週数、出生体重、母親の教育、父親の教育、経産、分娩方法、アレルギー疾患の家族歴、乳児の性別、世帯収入、母親の民族性、父親の喫煙と母乳育児等すべての交絡因子について調整した。

(a)連続変数として対数変換されたPFAS

(b)参照カテゴリー

(c)よく露のp値は、各四分位の中央値に従ってモデル化した。

表 5. 臍帯血 PFAS 濃度と女兒における小児アトピー性皮膚炎リスクとの関連 (症例数 328 人)

PFAS	全数	症例数	未調整 オッズ比 (OR) (95%信頼区間 (CI))	調整済 オッズ比 (OR) (95% CI)	PFAS	全数	症例数	未調整 オッズ比 (OR) (95%信頼区間 (CI))	調整済 オッズ比 (OR) (95% CI)
PFOS					PFUA				
連続 ^a	328	74	1.05 (0.64-1.71)	1.10 (0.64-1.87)	連続 ^a	328	74	1.15 (0.71-1.86)	1.24 (0.74-2.10)
第1四分位 (< 1.80) ^b	82	21	1.00	1.00	第1四分位 (< 0.29) ^b	82	17	1.00	1.00
第2四分位 (1.80-2.47)	82	16	0.70 (0.34-1.47)	0.73 (0.33-1.61)	第2四分位 (0.29-0.41)	82	17	1.00 (0.47-2.13)	1.11 (0.49-2.50)
第3四分位 (2.47-3.22)	82	16	0.70 (0.34-1.47)	0.71 (0.32-1.60)	第3四分位 (0.41-0.54)	82	19	1.15 (0.55-2.42)	1.20 (0.55-2.64)
第4四分位 (≥ 3.22)	82	21	1.00 (0.50-2.02)	1.08 (0.50-2.35)	第4四分位 (≥ 0.54)	82	21	1.32 (0.64-2.73)	1.55 (0.70-3.43)
p for trend			0.85	0.74	p for trend			0.41	0.28
PFOA					PFDoA				
連続 ^a	328	74	2.05 (1.17-3.61)	2.07 (1.13-3.80)	連続 ^a	328	74	0.88 (0.57-1.36)	0.91 (0.57-1.46)
第1四分位 (< 4.94) ^b	82	13	1.00	1.00	第1四分位 (≤ 0.069) ^b	82	13	1.00	1.00
第2四分位 (4.94-7.00)	82	14	1.09 (0.48-2.50)	1.23 (0.52-2.93)	第2四分位 (0.069-0.096)	82	27	2.61 (1.23-5.52)	3.24 (1.44-7.27)
第3四分位 (7.00-9.42)	82	20	1.71 (0.79-3.73)	1.81 (0.79-4.14)	第3四分位 (0.096-0.128)	82	17	1.39 (0.63-3.08)	1.44 (0.62-3.36)
第4四分位 (≥ 9.42)	82	27	2.61 (1.23-5.52)	2.52 (1.12-5.68)	第4四分位 (≥ 0.128)	82	17	1.39 (0.63-3.08)	1.63 (0.68-3.92)
p for trend			0.00	0.01	p for trend			0.91	0.74
PFNA					PFHxS				
連続 ^a	328	74	1.92 (0.99-3.74)	2.22 (1.07-4.58)	連続 ^a	328	74	1.59 (0.77-3.31)	1.43 (0.64-3.15)
第1四分位 (< 0.50) ^b	82	15	1.00	1.00	第1四分位 (≤ 0.13) ^b	82	14	1.00	1.00
第2四分位 (0.50-0.66)	82	15	1.00 (0.45-2.21)	1.10 (0.46-2.62)	第2四分位 (0.13-0.16)	82	16	1.18 (0.53-2.60)	1.43 (0.62-3.30)
第3四分位 (0.66-0.85)	82	19	1.35 (0.63-2.88)	1.30 (0.57-2.97)	第3四分位 (0.16-0.20)	82	18	1.37 (0.63-2.97)	1.29 (0.55-2.99)
第4四分位 (≥ 0.85)	82	25	1.96 (0.94-4.07)	2.14 (0.97-4.74)	第4四分位 (≥ 0.20)	82	26	2.26 (1.08-4.73)	2.30 (1.03-5.15)
p for trend			0.04	0.05	p for trend			0.03	0.06
PFDA					PFBS				
連続 ^a	328	74	1.14 (0.80-1.63)	1.25 (0.86-1.84)	連続 ^a	328	74	1.22 (0.75-1.97)	1.23 (0.74-2.04)
第1四分位 (< 0.25) ^b	82	19	1.00	1.00	第1四分位 (≤ 0.037) ^b	82	14	1.00	1.00
第2四分位 (0.25-0.38)	82	17	0.87 (0.41-1.82)	1.01 (0.46-2.23)	第2四分位 (0.037-0.047)	81	18	1.39 (0.64-3.02)	1.65 (0.70-3.84)
第3四分位 (0.38-0.53)	82	12	0.57 (0.26-1.26)	0.54 (0.22-1.30)	第3四分位 (0.047-0.061)	83	23	1.86 (0.88-3.94)	1.83 (0.81-4.17)
第4四分位 (≥ 0.53)	82	26	1.54 (0.77-3.08)	2.14 (1.00-4.57)	第4四分位 (≥ 0.061)	82	19	1.46 (0.68-3.17)	1.50 (0.65-3.48)
p for trend			0.35	0.13	p for trend			0.25	0.35

*モデルは、母親の年齢、母親の妊娠前BMI、分娩時の在胎週数、出生体重、母親の教育、父親の教育、経産、分娩方法、アレルギー疾患の家族歴、乳児の性別、世帯収入、母親の民族性、父親の喫煙と母乳育児等すべての交絡因子について調整した。

(a)連続変数として対数変換されたPFAS

(b)参照カテゴリー

(c)よく露のp値は、各四分位の中央値に従ってモデル化した。

結 果:

(1)女兒では、臍帯血の血漿中の対数換算した PFOA 濃度の単位の増加は、潜在的交絡因子を調整した後、小児 AD リスクの 2.1 倍の増加 [調整オッズ比 (AOR) =2.07 (95%信頼区間 (CI) : 1.13~3.80)] と関連した。同じリスクは、PFNA で AOR=2.22 (95% CI : 1.07~4.58) であった。

(2)PFOA の第 4 四分位は、第 1 四分位と比較して有意に小児アトピー性皮膚炎の増加 [AOR=2.52

(95% CI : 1.12~5.68)] と関連した。

(3)PFNA、PFDA、PFHxS の第 4 四分位は小児アトピー性皮膚炎の増加と関連しており、それぞれ AOR=2.14 (95%CI : 0.97~4.74)、AOR=2.14 (95% CI : 1.00~4.57)、AOR=2.30 (95% CI : 1.03~5.15) であった。

(4)PFDoA の第 2 四分位は、小児アトピー性皮膚炎リスクの 3.2 倍の増加 [AOR=3.24 (95% CI : 1.44~7.27)] と関連した。

(5)男児では有意な関連は認められなかった。

結 論 :

(1)出生前の PFOA、PFDA、PFDoA、PFHxS ばく露は、女児の生後 24 ヶ月間の小児アトピー性皮膚炎リスクを有意に増加させることが示唆された。

(参照 180)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFBS、PFDA、PFDoA、PFNA、PFHxA、PFTA)		
タイトル	Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children.		
著者	Dong GH, Tung KY, Tsai CH, Liu MM, Wang D, Liu W, Jin YH, Hsieh WS, Lee YL, Chen PC		
年	2013	雑誌	Environmental health perspectives, 121(4):507-513. doi: 10.1289/ehp.1205351.

2. 試験方法

研究デザイン：症例対照研究

プロジェクト名：小児喘息の遺伝的及びバイオマーカー研究 (Genetic and Biomarkers study for Childhood Asthma : GBCA)

国名 (地域名)：台湾 (北部地域)

対象者：(1)喘息の子ども：2つの病院で喘息と診断された子ども
(2)対照群 (非喘息の子ども)：同地区の公立学校7校で以前のコホート研究参加者

人数：(1)喘息の子ども：231人 [平均年齢 (標準偏差)：12.9 (1.7) 歳]
(2)対照群：225人 [平均年齢 (標準偏差)：13.6 (0.7) 歳]

調査時期：2011～2012年

3. ばく露情報

ばく露指標：子どもの血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：-

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 喘息のある小児と喘息のない小児の血清パーフルオロアルキル物質濃度 (ng/mL) (一部抜粋)

PFAS	喘息なし (症例数 225人)		喘息あり (症例数 231人)	
	平均 ± 標準偏差	中央値 (四分位範囲)	平均 ± 標準偏差	中央値 (四分位範囲)
PFOS	33.4 ± 26.4	28.9 (14.1, 43.0)	45.5 ± 37.3	33.9 (19.6, 61.1)
PFOA	1.0 ± 1.1	0.5 (0.4, 1.3)	1.5 ± 1.3	1.2 (0.5, 2.2)
PFBS	0.5 ± 0.2	0.5 (0.4, 0.5)	0.5 ± 0.2	0.5 (0.4, 0.6)
PFDA	1.0 ± 0.5	1.0 (0.8, 1.2)	1.2 ± 0.5	1.1 (0.9, 1.5)
PFDoA	4.5 ± 6.0	2.7 (0.8, 6.0)	5.8 ± 6.0	3.8 (1.1, 8.4)
PFHpA	0.2 ± 0.3	0.2 (LOQ, 0.2)	0.3 ± 0.5	0.2 (LOQ, 0.3)
PFHxA	0.2 ± 0.2	0.2 (0.1, 0.3)	0.3 ± 0.3	0.2 (0.1, 0.3)
PFHxS	2.1 ± 2.2	1.3 (0.6, 2.8)	3.9 ± 9.0	2.5 (1.3, 4.3)
PFNA	0.9 ± 0.3	0.8 (0.6, 1.1)	1.1 ± 0.5	1.0 (0.7, 1.3)
PFTA	28.9 ± 81.6	5.2 (0.4, 23.3)	54.6 ± 101.3	4.1 (0.2, 31.7)

*LOQは、定量下限未満を示す。

4. 試験結果

影響指標：血液指標 [血清 IgE、好酸球絶対数 (AEC)、血清 ECP (好酸球カチオン性タンパク)]、喘息重症度スコア、喘息コントロールテスト (Asthma Control Test : ATC) スコア

影響指標の評価時期：－

診断基準：ATC (5 項目のスコア)、喘息重症度スコア (13 項目)

用量反応関係：

表3. 台湾における2009~2010年の小児喘息の遺伝子及びバイオマーカー研究の参加者456人におけるPFASと喘息の関連性

ばく露	四分位群	対照群の数	症例数	未調整のオッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	調整OR (95% CI) ^a
PFOS	第1四分位 ^b	67	47	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	54	60	1.59 (0.94, 2.67)	1.96 (1.11, 3.47)
	第3四分位	64	50	1.11 (0.66, 1.88)	1.32 (0.75, 2.32)
	第4四分位	40	74	2.64 (1.54, 4.51)	2.63 (1.48, 4.69)
	p for trend ^c			0.00	0.003
PFOA	第1四分位 ^b	71	43	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	64	50	1.29 (0.76, 2.19)	1.58 (0.89, 2.80)
	第3四分位	53	61	1.90 (1.12, 3.22)	2.67 (1.49, 4.79)
	第4四分位	37	77	3.43 (1.99, 5.93)	4.05 (2.21, 7.42)
	p for trend ^c			< 0.001	< 0.001
PFBS	第1四分位 ^b	63	51	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	56	58	1.28 (0.76, 2.15)	1.31 (0.74, 2.31)
	第3四分位	58	56	1.19 (0.71, 2.01)	1.24 (0.70, 2.20)
	第4四分位	48	66	1.70 (1.01, 2.87)	1.90 (1.08, 3.37)
	p for trend ^c			0.07	0.021
PFDA	第1四分位 ^b	70	44	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	68	46	1.08 (0.64, 1.83)	1.02 (0.58, 1.80)
	第3四分位	53	61	1.83 (1.08, 3.10)	1.30 (0.72, 2.33)
	第4四分位	34	80	3.74 (2.16, 6.49)	3.22 (1.75, 5.94)
	p for trend ^c			< 0.001	< 0.001
PFDoA	第1四分位 ^b	60	54	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	61	53	0.97 (0.57, 1.62)	0.81 (0.46, 1.43)
	第3四分位	63	51	0.90 (0.53, 1.52)	0.71 (0.40, 1.26)
	第4四分位	41	73	1.97 (1.16, 3.36)	1.81 (1.02, 3.23)
	p for trend ^c			0.02	0.044
PFHxA	第1四分位 ^b	54	60	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	56	58	0.93 (0.55, 1.57)	1.21 (0.69, 2.12)
	第3四分位	68	46	0.61 (0.36, 1.03)	0.90 (0.51, 1.60)
	第4四分位	47	67	1.28 (0.76, 2.17)	1.60 (0.90, 2.86)
	p for trend ^c			0.71	0.168
PFHxS	第1四分位 ^b	72	42	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	69	45	1.12 (0.66, 1.91)	1.54 (0.85, 2.77)
	第3四分位	45	69	2.63 (1.54, 4.49)	2.94 (1.65, 5.25)
	第4四分位	39	75	3.30 (1.92, 5.67)	3.83 (2.11, 6.93)
	p for trend ^c			< 0.001	< 0.001
PFNA	第1四分位 ^b	69	45	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	64	50	1.20 (0.71, 2.03)	1.19 (0.68, 2.09)
	第3四分位	53	61	1.76 (1.04, 2.99)	1.54 (0.86, 2.76)
	第4四分位	39	75	2.95 (1.72, 5.06)	2.56 (1.41, 4.65)
	p for trend ^c			< 0.001	0.001
PFTA	第1四分位 ^b	52	62	1.00 (参照)	1.00 (参照)
	第2四分位	56	58	0.69 (0.41, 1.16)	0.62 (0.35, 1.09)
	第3四分位	63	51	0.61 (0.36, 1.02)	0.65 (0.37, 1.14)
	第4四分位	54	60	0.84 (0.50, 1.41)	0.96 (0.55, 1.67)
	p for trend ^c			0.41	0.899

(a) 年齢、性別、BMI、親の教育、環境中の煙草煙 (ETS) はばく露および調査月について調整した。
 (b) 参照カテゴリー
 (c) ばく露のp値は、各四分位の中央値に従ってモデル化した。

表4. 喘息のない小児 (症例数 225人) における血清PFAS濃度に応じた血清IgE値、AEC値及び血清ECP値の推定平均値^a

ばく露	四分位群	IgE (IU/mL)	絶対好酸球数 (AEC) ($\times 10^6/L$)	好酸球カチオン性タンパク質 (ECP) ($\mu g/L$)
PFOS	第1四分位	286.3 (157.0, 415.6)	138.9 (100.1, 177.8)	29.4 (18.5, 40.3)
	第2四分位	298.3 (164.6, 432.1)	141.6 (102.2, 181.1)	24.2 (13.0, 35.4)
	第3四分位	403.5 (274.1, 532.9)	167.8 (128.9, 206.6)	33.5 (22.5, 44.5)
	第4四分位	336.3 (208.3, 464.2)	160.9 (122.2, 199.7)	26.6 (15.8, 37.4)
	p for trend ^b	0.404	0.445	0.972
PFOA	第1四分位	223.1 (76.8, 369.5)	118.5 (78.6, 158.5)	15.4 (3.2, 27.7)
	第2四分位	298.9 (170.9, 427.0)	110.1 (71.3, 148.8)	28.3 (17.6, 39.0)
	第3四分位	406.2 (274.6, 537.9)	198.3 (160.7, 235.9)	38.3 (27.3, 49.3)
	第4四分位	393.9 (258.0, 529.8)	182.0 (139.3, 224.8)	31.2 (19.8, 42.6)
	p for trend ^b	0.123	0.224	0.133
PFBS	第1四分位	360.1 (229.6, 490.7)	156.0 (117.6, 194.3)	23.9 (13.0, 34.9)
	第2四分位	345.0 (214.4, 475.7)	108.2 (70.5, 145.9)	32.1 (21.2, 43.0)
	第3四分位	329.4 (198.2, 460.6)	151.7 (113.2, 190.3)	28.9 (17.9, 40.0)
	第4四分位	291.8 (161.9, 421.8)	194.1 (155.6, 232.6)	28.7 (17.7, 39.8)
	p for trend ^b	0.447	0.07	0.648
PFDA	第1四分位	248.6 (122.2, 375.0)	118.2 (79.7, 156.7)	18.1 (7.2, 28.9)
	第2四分位	305.4 (179.9, 430.8)	148.0 (109.7, 186.3)	26.7 (15.8, 37.5)
	第3四分位	395.6 (267.4, 523.9)	178.7 (140.3, 217.1)	28.1 (17.4, 38.8)
	第4四分位	379.4 (253.4, 505.5)	164.6 (125.6, 203.6)	40.7 (30.0, 51.4)*
	p for trend ^b	0.092	0.073	0.004
PFDoA	第1四分位	358.4 (230.9, 485.8)	89.9 (62.7, 127.1)	19.2 (8.6, 29.7)
	第2四分位	423.7 (293.2, 554.2)	190.6 (152.4, 228.7)	25.9 (15.1, 36.7)
	第3四分位	281.8 (151.8, 411.8)	172.0 (134.5, 209.6)	21.7 (11.0, 32.4)
	第4四分位	261.9 (132.4, 391.4)	158.6 (120.8, 196.4)	46.5 (36.1, 57.0)*
	p for trend ^b	0.145	0.067	0.001
PFHxA	第1四分位	215.2 (83.7, 346.7)	127.4 (87.5, 167.4)	25.2 (13.9, 36.5)
	第2四分位	386.7 (257.7, 515.9)	158.3 (119.4, 197.0)	26.0 (15.1, 37.0)
	第3四分位	427.9 (299.6, 556.2)	178.7 (140.1, 217.2)	32.1 (21.2, 43.0)
	第4四分位	296.7 (163.5, 429.9)	144.6 (104.8, 184.3)	30.4 (19.0, 41.7)
	p for trend ^b	0.33	0.104	0.429
PFHxS	第1四分位	257.1 (125.3, 389.0)	182.3 (141.9, 222.8)	24.7 (13.4, 36.1)
	第2四分位	390.6 (259.3, 521.9)	119.3 (80.5, 158.1)	39.6 (28.7, 50.5)
	第3四分位	363.6 (233.5, 493.8)	147.3 (108.1, 186.4)	25.4 (14.3, 36.5)
	第4四分位	316.0 (180.4, 451.7)	159.0 (120.0, 198.0)	24.2 (13.2, 35.2)
	p for trend ^b	0.581	0.321	0.537
PFNA	第1四分位	278.4 (150.9, 405.9)	138.6 (100.5, 176.7)	28.2 (17.4, 39.0)
	第2四分位	331.3 (202.8, 459.9)	122.7 (83.7, 161.6)	20.1 (9.2, 31.1)
	第3四分位	237.5 (108.4, 366.6)	172.2 (134.1, 210.3)	28.7 (17.7, 39.7)
	第4四分位	474.1 (347.8, 600.4)	175.5 (136.7, 214.3)	36.4 (25.7, 47.1)
	p for trend ^b	0.084	0.086	0.167
PFTA	第1四分位	275.6 (142.6, 408.6)	156.7 (117.9, 195.5)	29.7 (18.9, 40.6)
	第2四分位	330.5 (199.6, 461.5)	133.1 (93.6, 172.6)	34.9 (23.9, 46.0)
	第3四分位	344.3 (212.6, 476.0)	161.0 (121.8, 200.3)	28.6 (17.6, 39.6)
	第4四分位	375.0 (245.6, 504.4)	158.5 (118.9, 198.0)	20.4 (9.3, 31.6)
	p for trend ^b	0.293	0.954	0.196

(a) モデルは、年齢、性別、BMI、親の教育、ETS、ばく露および調査月について調整した。
 (b) ばく露のp値は、各四分位の中央値に従ってモデル化した。
 (*) 第1四分位群と比較して p < 0.05

表 5. 喘息の小児（症例数 231 人）の血清 PFAS 濃度に応じた血清 IgE 値、AEC 値及び血清 ECP 値の推定平均値^a

ばく露	四分位群	IgE (IU/mL)	絶対好酸球数 (AEC) (× 10 ⁶ /L)	好酸球カチオン性 タンパク質 (ECP) (µg/L)
PFOS	第1四分位	517.9 (336.7, 699.2)	329.4 (255.8, 403.0)	25.9 (10.4, 41.3)
	第2四分位	686.2 (501.3, 871.1)	368.6 (293.9, 443.3)	37.4 (21.9, 52.8)
	第3四分位	658.1 (475.2, 841.1)	431.3 (358.1, 504.6)	43.5 (27.5, 59.4)
	第4四分位	877.3 (695.2, 1059.5)*	453.4 (379.4, 527.3)	62.4 (46.3, 78.4)*
	p for trend ^b	0.008	0.009	0.001
PFOA	第1四分位	512.1 (329.4, 694.8)	325.9 (253.7, 398.1)	30.3 (14.3, 46.3)
	第2四分位	694.6 (422.1, 787.1)	339.7 (266.8, 412.6)	34.8 (18.9, 50.7)
	第3四分位	788.2 (607.1, 969.2)	422.1 (349.9, 494.2)	44.3 (28.4, 60.2)
	第4四分位	836.4 (652.0, 1020.8)*	498.0 (423.7, 572.3)	57.8 (42.2, 73.4)
	p for trend ^b	0.005	< 0.001	0.01
PFBS	第1四分位	683.6 (497.0, 870.2)	343.0 (268.8, 417.2)	32.6 (16.3, 48.9)
	第2四分位	601.2 (416.7, 785.7)	374.0 (301.6, 446.5)	44.8 (29.1, 60.5)
	第3四分位	671.3 (485.9, 856.8)	380.4 (307.2, 453.5)	42.9 (27.0, 58.8)
	第4四分位	780.6 (598.4, 962.7)	487.4 (413.4, 561.4)*	47.3 (31.1, 63.6)
	p for trend ^b	0.496	0.009	0.21
PFDA	第1四分位	470.6 (289.7, 651.6)	333.6 (256.0, 407.2)	19.0 (3.6, 34.3)
	第2四分位	615.6 (436.0, 795.2)	351.7 (277.7, 425.8)	45.3 (29.9, 60.7)
	第3四分位	789.8 (608.2, 971.4)	422.3 (349.3, 495.0)	44.7 (28.9, 60.6)
	第4四分位	862.2 (682.7, 1041.7)*	470.8 (398.6, 542.9)*	59.7 (44.0, 75.3)*
	p for trend ^b	0.001	0.004	0.001
PFDoA	第1四分位	533.0 (348.1, 717.9)	344.1 (270.9, 417.2)	28.7 (13.3, 44.1)
	第2四分位	653.4 (470.7, 836.0)	385.2 (313.4, 457.0)	36.3 (20.7, 52.0)
	第3四分位	726.7 (546.6, 906.8)	356.3 (282.9, 429.8)	42.8 (27.3, 58.2)
	第4四分位	823.5 (640.0, 1006.9)	496.9 (423.8, 570.0)*	62.0 (45.8, 78.2)*
	p for trend ^b	0.016	0.011	0.003
PFHxA	第1四分位	539.7 (355.0, 724.4)	397.5 (323.2, 471.7)	36.9 (20.8, 53.0)
	第2四分位	744.7 (561.1, 928.2)	369.7 (294.7, 444.7)	31.5 (15.3, 47.8)
	第3四分位	661.7 (480.3, 843.1)	371.9 (298.4, 445.4)	49.5 (33.8, 65.2)
	第4四分位	794.9 (610.9, 978.8)	443.4 (368.9, 517.9)	49.0 (33.3, 64.6)
	p for trend ^b	0.075	0.407	0.148
PFHxS	第1四分位	682.4 (495.0, 869.7)	331.7 (256.3, 407.2)	25.8 (9.5, 42.0)
	第2四分位	643.0 (456.1, 830.0)	379.1 (305.2, 453.1)	39.6 (24.0, 55.2)
	第3四分位	679.9 (495.4, 864.5)	430.5 (356.8, 504.2)	41.0 (25.3, 56.6)
	第4四分位	734.2 (549.1, 919.4)	439.7 (365.5, 513.6)	61.0 (45.4, 76.6)*
	p for trend ^b	0.632	0.029	0.004
PFNA	第1四分位	410.9 (230.6, 591.2)	309.7 (236.4, 383.0)	28.8 (13.1, 44.4)
	第2四分位	704.5 (524.1, 884.9)	353.1 (280.3, 425.8)	34.8 (19.3, 50.3)
	第3四分位	828.8 (651.6, 1006.0)*	431.7 (359.5, 503.9)	43.5 (27.6, 59.5)
	第4四分位	790.9 (610.1, 971.6)*	482.5 (411.1, 553.9)*	61.0 (45.3, 76.6)*
	p for trend ^b	0.001	< 0.001	0.003
PFTA	第1四分位	541.9 (356.4, 727.5)	328.8 (262.9, 394.8)	36.8 (20.9, 52.8)
	第2四分位	659.9 (493.4, 826.6)	351.4 (270.5, 432.3)	39.1 (23.3, 54.9)
	第3四分位	709.6 (507.5, 911.8)	405.0 (332.7, 477.2)	49.9 (31.9, 67.9)
	第4四分位	833.1 (650.7, 1015.5)	502.3 (429.4, 575.1)*	43.6 (28.9, 58.2)
	p for trend ^b	0.011	< 0.001	0.409

(a)モデルは、年齢、性別、BMI、親の教育、ETS/ばく露および調査月について調整した。
 (b)ばく露のp値は、各四分位の中央値に従ってモデル化した。
 (*)第1四分位群と比較して p < 0.05

結 果：

- (1)PFAS ばく露量が第 4 四分位と第 1 四分位における喘息の調整オッズ比 (AOR) は、PFDoA で AOR=1.81 (95%信頼区間 (CI) : 1.02~3.23)、PFOA で AOR=4.05 (95% CI : 2.21~7.42) であった。
- (2)血清 PFOS、PFOA 及び他の PFAS 濃度は、喘息患者の血清 IgE 値、AEC 値、ECP 値及び喘息重症度スコアと正の関連があった。

結 論：

(1)PFAS ばく露は、若年性喘息と関連することが示唆された。

(参照 181)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants.		
著者	Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, Konishi K, Ito Y-M, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R		
年	2012	雑誌	Environmental research, 112:118-125. doi: 10.1016/j.envres.2011.10.003.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：札幌の病院で出産予定の妊娠 23～35 週の日本人妊婦と乳児の組

対象者：妊娠 23～35 週間に登録した札幌市及びその周辺地域の居住者の日本人女性
数：343 組の母子 [母親の妊娠時平均年齢（標準偏差）：31.3（4.4）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠 28～30 週目

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度（症例数 343 人）並びに臍帯血清 IgE 濃度（症例数 231 人）（母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度のみ抜粋）

母体血清中 PFAS	平均	中央値 (四分位範囲)	幾何平均
PFOS (ng/mL)	5.6	5.2 (3.4 - 7.2)	5.0
PFOA (ng/mL)	1.4	1.3 (0.8 - 1.7)	1.2

4. 試験結果

影響指標：(1)臍帯血 IgE 値

(2)生後 18 ヶ月後のアレルギー（食物アレルギー、湿疹、喘鳴）

(3)感染症（中耳炎）

影響指標の評価時期：生後 18 ヶ月以内

診断基準：(1)食物アレルギーは、母親の自己記入アンケートに基づいた。

(2)湿疹は、小児喘息とアレルギーに関する国際研究 (ISAAC) の第 I 相質問票 (ISAAC 運営委員会、1998 年) に基づいた。

(3)喘鳴は、米国胸部学会肺疾患部門 (ATS-DLD) の質問表に基づいた。

表 4. 母体の PFOS 又は PFOA 濃度 (ng/mL) と臍帯血 IgE 値 (IU/mL) に対する潜在的な交絡変数の残差との間の 3 次多項式回帰

		推定値	(95%信頼区間)
全体 (症例数 231人) ^a			
log ₁₀ PFOS	直線回帰	-0.24	(- 0.891, 0.412)
	二次多項式回帰	0.145	(- 1.150, 1.440)
	三次曲線回帰	0.851	(- 3.729, 5.432)
log ₁₀ PFOA	直線回帰	0.282	(- 0.229, 0.792)
	二次多項式回帰	-1.009	(-1.918, -0.101)
	三次曲線回帰	-1.43	(- 3.384, 0.524)
男児 (症例数 103人) ^b			
log ₁₀ PFOS	直線回帰	-0.047	(-1.051, 0.957)
	二次多項式回帰	0.911	(- 1.101, 2.922)
	三次曲線回帰	-0.101	(- 6.625, 6.422)
log ₁₀ PFOA	直線回帰	-0.315	(- 1.114, 0.485)
	二次多項式回帰	0.227	(- 1.584, 2.037)
	三次曲線回帰	1.277	(- 2.191, 4.744)
女児 (症例数 128人) ^b			
log ₁₀ PFOS	直線回帰	-0.342	(- 1.230, 0.546)
	二次多項式回帰	-0.681	(- 2.500, 1.137)
	三次曲線回帰	1.464	(- 5.354, 8.282)
log ₁₀ PFOA	直線回帰	0.766	(0.104, 1.428)
	二次多項式回帰	-1.429	(- 2.416, - 0.422)
	三次曲線回帰	-3.078	(- 5.431, - 0.726)

(a) 調整されたモデルには、母親の年齢、母親のアレルギー歴、自宅から高速道路までの距離、乳児の性別、経産率、出産季節および採血期間を含めた。
 (b) 調整されたモデルには、母親の年齢、母親のアレルギー歴、自宅から高速道路までの距離、出産時期、産後時期、採血期間を含めた。

表 5. 母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と生後 18 か月間のアレルギー及び感染症との調整オッズ比

	全体 (症例数 343人)		男児 (症例数 169人)		女児 (症例数 174人)	
	未調整オッズ比 (OR) ^a (95%信頼区間(CI))	調整済OR ^a (95% CI)	未調整OR ^a (95% CI)	調整済OR ^a (95% CI)	未調整OR ^a (95% CI)	調整済OR ^a (95% CI)
log₁₀ PFOS						
食物アレルギー ^b	2.76 (0.72, 10.54)	3.72 (0.81, 17.10)	3.58 (0.54, 23.64)	5.42 (0.62, 47.20)	2.05 (0.30, 13.82)	2.75 (0.31, 24.80)
湿疹 ^b	1.03 (0.22, 4.91)	0.87 (0.15, 5.08)	0.78 (0.09, 6.63)	0.62 (0.06, 6.67)	1.36 (0.14, 13.55)	1.24 (0.08, 19.30)
喘鳴 ^b	1.81 (0.34, 9.60)	2.68 (0.39, 18.30)	6.32 (0.51, 79.08)	12.98 (0.80, 212.00)	0.62 (0.06, 5.93)	0.61 (0.03, 11.50)
中耳炎 ^c	0.75 (0.22, 2.65)	1.40 (0.33, 6.00)	0.65 (0.12, 3.53)	1.38 (0.18, 10.60)	0.81 (0.12, 5.55)	1.43 (0.17, 12.30)
log₁₀ PFOA						
食物アレルギー ^b	1.25 (0.45, 3.52)	1.67 (0.52, 5.37)	0.85 (0.21, 3.49)	0.87 (0.16, 4.89)	1.87 (0.41, 8.40)	2.37 (0.50, 17.10)
湿疹 ^b	0.97 (0.29, 3.30)	0.96 (0.23, 4.02)	1.51 (0.26, 8.67)	1.12 (0.15, 8.42)	0.59 (0.10, 3.40)	0.88 (0.09, 7.70)
喘鳴 ^b	0.85 (0.24, 3.02)	1.27 (0.27, 6.05)	2.43 (0.32, 18.36)	2.72 (0.25, 29.90)	0.36 (0.06, 2.00)	1.31 (0.10, 18.00)
中耳炎 ^c	1.41 (0.28, 2.02)	1.51 (0.45, 5.12)	1.04 (0.27, 3.97)	1.92 (0.35, 10.40)	0.47 (0.11, 2.05)	0.95 (0.16, 5.69)

(a)母体のPFOSおよびPFOA濃度が10倍増加した場合のOR
 (b)母親の年齢、母親の教育レベル、妊娠前のBMI、母親のアレルギー、経産率、乳児の性別、授乳期間、環境中のタバコのばく露、デイケアへの出席および採血期間で調整したロジスティック回帰モデル
 (c)母親の年齢、母親の教育レベル、経産率、乳児の性別、授乳期間、環境中のタバコのばく露、デイケアへの出席および採血期間で調整したロジスティック回帰モデル

結 果：

- (1) 女児の母親の PFOA 濃度が高いと臍帯血 IgE 値が大幅に減少した。
- (2) 母親の PFOS 及び PFOA 濃度と生後 18 か月の乳児の食物アレルギー、湿疹、喘鳴又は中耳炎との間には有意な関連性はなかった。

結 論：

- (1) 女児における母親の血清 PFOA 濃度は、臍帯血 IgE 値の低下と関連する一方、母親の PFOS 及び PFOA 濃度は、生後 18 か月の乳児のアレルギー及び感染症と関連しないことが示唆された。

(参照 182)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTTrDA、PFTTeDA)	
タイトル	Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood	
著者	Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh K, Ikeno T, Tamakoshi A, Kishi R	
年	2014	雑誌 Environment international, 65:127-134. doi: 10.1016/j.envint.2014.01.007.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（環境と子どもの健康に関する北海道研究）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：妊娠初期中に北海道内の参加 37 病院のいずれかで産前ケアを受けた日本女性
人数：2,063 組の母子

調査時期：2003～2009 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2009 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 2003～2009 年、北海道スタディからの 2,062 個の母体血漿中の 11 種類の PFAA 濃度

PFAS (炭素鎖長)	濃度 (ng/mL)	
	幾何平均	算術平均
PFHxS (C6)	0.275	0.324
PFHxA (C6)	<0.1	0.104
PFHpA (C7)	<0.1	0.096
PFOS (C8)	5.01	5.56
PFOA (C8)	2.08	2.67
PFNA (C9)	1.19	1.36
PFDA (C10)	0.501	0.563
PFUnDA (C11)	1.34	1.50
PFDoDA (C12)	0.168	0.188
PFTTrDA (C13)	0.312	0.347
PFTTeDA (C14)	<0.1	<0.1

4. 試験結果

影響指標：乳児のアレルギー疾患の発症リスク

影響指標の評価時期：2003～2009 年

診断基準：(1)アレルギー疾患は、小児喘息とアレルギーに関する国際研究 (ISAAC) の第3段階アンケートの日本語版の修正部分を使用して定義した。
 (2)湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎の症状の内、少なくとも1つを伴う症例を完全なアレルギー疾患と定義した。

用量反応関係：

表4. 2003~2009年、北海道スタディにおける最初の24か月間における母体血漿PFAS濃度と全アレルギー疾患の間のオッズ比(95%信頼区間)(症例数2,062人)

PFAS		合計 (症例数=2062人)			男児 (症例数=1044人)			女児 (症例数=1018人)		
		症例数	未調整	調整済み	症例数	未調整	調整済み	症例数	未調整	調整済み
			オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	OR (95% CI)		OR (95% CI)	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
PFHxS (C6)	第1四分位	189	1.00	1.00	112	1.00	1.00	77	1.00	1.00
	第2四分位	193	1.05 (0.81, 1.35)	1.04 (0.80, 1.35)	104	0.95 (0.67, 1.34)	0.93 (0.65, 1.33)	89	1.19 (0.82, 1.73)	1.18 (0.80, 1.74)
	第3四分位	163	0.80 (0.62, 1.04)	0.82 (0.63, 1.07)	83	0.66 (0.46, 0.94)	0.65 (0.45, 0.94)	80	1.01 (0.69, 1.47)	1.10 (0.75, 1.64)
	第4四分位	169	0.86 (0.66, 1.11)	0.93 (0.71, 1.21)	92	0.78 (0.55, 1.11)	0.81 (0.56, 1.16)	77	0.96 (0.66, 1.40)	1.13 (0.75, 1.69)
	p for trend		0.078	0.281		0.052	0.085		0.002	0.657
PFOS (C8)	第1四分位	195	1.00	1.00	102	1.00	1.00	93	1.00	1.00
	第2四分位	185	0.91 (0.71, 1.17)	0.97 (0.75, 1.26)	96	1.03 (0.72, 1.46)	1.12 (0.78, 1.61)	89	0.81 (0.56, 1.17)	0.81 (0.55, 1.18)
	第3四分位	171	0.76 (0.59, 0.98)	0.80 (0.61, 1.04)	106	0.89 (0.63, 1.26)	0.91 (0.64, 1.30)	65	0.63 (0.43, 0.93)	0.68 (0.46, 1.01)
	第4四分位	163	0.77 (0.59, 0.99)	0.86 (0.66, 1.13)	87	0.90 (0.63, 1.29)	0.95 (0.65, 1.37)	76	0.66 (0.45, 0.95)	0.79 (0.53, 1.17)
	p for trend		0.018	0.139		0.432	0.535		0.629	0.183
PFOA (C8)	第1四分位	197	1.00	1.00	102	1.00	1.00	95	1.00	1.00
	第2四分位	199	1.01 (0.79, 1.30)	1.05 (0.81, 1.37)	110	1.09 (0.77, 1.54)	1.11 (0.77, 1.60)	89	0.94 (0.65, 1.35)	1.01 (0.69, 1.47)
	第3四分位	162	0.74 (0.57, 0.95)	0.80 (0.61, 1.06)	87	0.77 (0.54, 1.10)	0.82 (0.56, 1.20)	75	0.71 (0.49, 1.02)	0.77 (0.52, 1.15)
	第4四分位	156	0.70 (0.54, 0.91)	0.79 (0.59, 1.04)	92	0.85 (0.60, 1.22)	0.93 (0.63, 1.37)	64	0.56 (0.38, 0.82)	0.64 (0.42, 0.97)
	p for trend		0.001	0.030		0.151	0.402		0.001	0.017
PFNA (C9)	第1四分位	203	1.00	1.00		1.00	1.00		1.00	1.00
	第2四分位	152	0.79 (0.61, 1.03)	0.81 (0.62, 1.06)	89	1.10 (0.76, 1.59)	1.10 (0.75, 1.60)	63	0.55 (0.38, 0.81)	0.59 (0.40, 0.88)
	第3四分位	201	0.81 (0.63, 1.03)	0.82 (0.63, 1.05)	107	0.94 (0.67, 1.33)	0.96 (0.67, 1.37)	94	0.69 (0.48, 0.98)	0.71 (0.49, 1.02)
	第4四分位	158	0.68 (0.53, 0.88)	0.73 (0.55, 0.95)	96	0.93 (0.65, 1.32)	0.95 (0.66, 1.38)	62	0.48 (0.32, 0.69)	0.55 (0.36, 0.82)
	p for trend		0.006	0.028		0.522	0.658		0.001	0.010
PFDA (C10)	第1四分位	187	1.00	1.00	96	1.00	1.00	91	1.00	1.00
	第2四分位	197	1.10 (0.85, 1.42)	1.12 (0.86, 1.44)	107	1.30 (0.91, 1.85)	1.31 (0.92, 1.89)	90	0.92 (0.64, 1.33)	0.94 (0.65, 1.37)
	第3四分位	166	0.84 (0.65, 1.09)	0.84 (0.64, 1.09)	92	1.01 (0.71, 1.44)	0.98 (0.68, 1.41)	74	0.69 (0.48, 1.01)	0.73 (0.50, 1.08)
	第4四分位	164	0.83 (0.64, 1.07)	0.89 (0.69, 1.17)	96	1.11 (0.78, 1.58)	1.13 (0.78, 1.64)	68	0.60 (0.41, 0.88)	0.70 (0.47, 1.04)
	p for trend		0.044	0.149		0.915	0.894		0.003	0.039
PFUnDA (C11)	第1四分位	190	1.00	1.00	93	1.00	1.00	97	1.00	1.00
	第2四分位	184	0.95 (0.74, 1.22)	0.92 (0.71, 1.19)	108	1.23 (0.87, 1.75)	1.22 (0.85, 1.74)	76	0.70 (0.48, 1.02)	0.65 (0.44, 0.96)
	第3四分位	169	0.83 (0.64, 1.08)	0.80 (0.62, 1.04)	90	1.11 (0.77, 1.59)	1.11 (0.76, 1.62)	79	0.63 (0.44, 0.91)	0.57 (0.39, 0.83)
	第4四分位	171	0.85 (0.66, 1.10)	0.82 (0.63, 1.07)	100	1.15 (0.81, 1.64)	1.13 (0.79, 1.63)	71	0.61 (0.42, 0.89)	0.58 (0.39, 0.86)
	p for trend		0.136	0.092		0.594	0.642		0.008	0.004
PFDoDA (C12)	第1四分位	202	1.00	1.00	100	1.00	1.00		1.00	1.00
	第2四分位	158	0.69 (0.53, 0.89)	0.66 (0.51, 0.86)	99	0.88 (0.62, 1.25)	0.89 (0.62, 1.27)	59	0.51 (0.34, 0.74)	0.45 (0.30, 0.67)
	第3四分位	191	0.91 (0.71, 1.17)	0.87 (0.67, 1.13)	100	1.08 (0.76, 1.54)	1.10 (0.76, 1.58)	91	0.77 (0.54, 1.10)	0.67 (0.46, 0.97)
	第4四分位	163	0.73 (0.56, 0.94)	0.74 (0.57, 0.96)	92	0.89 (0.62, 1.27)	0.93 (0.65, 1.34)	71	0.59 (0.41, 0.85)	0.58 (0.39, 0.85)
	p for trend		0.101	0.132		0.818	0.996		0.038	0.030
PFTDoDA (C13)	第1四分位	205	1.00	1.00	98	1.00	1.00	107	1.00	1.00
	第2四分位	169	0.74 (0.57, 0.95)	0.71 (0.55, 0.92)	98	0.91 (0.64, 1.29)	0.93 (0.64, 1.33)	71	0.58 (0.40, 0.84)	0.51 (0.34, 0.75)
	第3四分位	174	0.77 (0.60, 0.99)	0.75 (0.58, 0.98)	100	0.95 (0.67, 1.35)	1.01 (0.70, 1.45)	74	0.61 (0.42, 0.88)	0.54 (0.37, 0.79)
	第4四分位	166	0.73 (0.56, 0.94)	0.73 (0.56, 0.94)	95	0.99 (0.69, 1.42)	1.01 (0.70, 1.46)	71	0.54 (0.37, 0.77)	0.51 (0.35, 0.75)
	p for trend		0.026	0.032		0.989	0.834		0.002	0.001

(a)母親の年齢、母親の教育レベル、親のアレルギー歴、乳児の性別、授乳期間、兄弟の数、保育園への出席、生後24か月の乳児期のETS(間接喫煙)ばく露について調整した。
 (b)乳児の性別を除くすべての共変量について調整した。

表 5. 2003～2009 年、北海道スタディにおける最初の 24 か月間における母体血漿及び湿疹中の PFAS 濃度のオッズ比 (95%信頼区間) (症例数 2,062 人)

PFAS		合計 (症例数=2062人)			男児 (症例数=1044人)			女児 (症例数=1018人)		
		症例数	未調整	調整済み	症例数	未調整	調整済み	症例数	未調整	調整済み
			オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	OR (95% CI)		OR (95% CI)	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
PFHxS (C6)	第1四分位	107	1.00	1.00	57	1.00	1.00	40	1.00	1.00
	第2四分位	92	0.84 (0.61, 1.14)	0.82 (0.60, 1.13)	53	0.76 (0.50, 1.15)	0.75 (0.49, 1.13)	40	0.97 (0.60, 1.56)	0.90 (0.55, 1.47)
	第3四分位	80	0.70 (0.51, 0.97)	0.69 (0.50, 0.95)	50	0.55 (0.35, 0.84)	0.55 (0.35, 0.85)	40	0.96 (0.60, 1.55)	0.93 (0.57, 1.52)
	第4四分位	88	0.80 (0.58, 1.09)	0.79 (0.57, 1.08)	52	0.78 (0.52, 1.18)	0.78 (0.51, 1.19)	35	0.83 (0.50, 1.35)	0.82 (0.49, 1.36)
	p for trend		0.085	0.08		0.107	0.118		0.473	0.497
PFOS (C8)	第1四分位	94	1.00	1.00	59	1.00	1.00	41	1.00	1.00
	第2四分位	99	1.06 (0.77, 1.45)	1.06 (0.77, 1.46)	53	0.96 (0.62, 1.48)	1.00 (0.64, 2.04)	50	1.18 (0.75, 1.88)	1.13 (0.71, 1.81)
	第3四分位	90	0.94 (0.69, 1.30)	0.93 (0.67, 1.29)	56	1.32 (0.87, 1.99)	1.33 (0.87, 2.04)	27	0.58 (0.34, 0.97)	0.56 (0.32, 0.94)
	第4四分位	84	0.87 (0.63, 1.20)	0.89 (0.64, 1.24)	44	0.93 (0.60, 1.44)	0.98 (0.63, 1.53)	37	0.81 (0.50, 1.32)	0.84 (0.51, 1.38)
	p for trend		0.311	0.372		0.833	0.706		0.093	0.124
PFOA (C8)	第1四分位	100	1.00	1.00	50	1.00	1.00	42	1.00	1.00
	第2四分位	102	1.02 (0.75, 1.39)	1.03 (0.75, 1.41)	58	1.05 (0.70, 1.59)	1.11 (0.73, 1.69)	40	0.97 (0.60, 1.56)	0.98 (0.60, 1.58)
	第3四分位	90	0.88 (0.64, 1.20)	0.86 (0.62, 1.19)	50	0.76 (0.49, 1.17)	0.76 (0.49, 1.19)	43	1.03 (0.65, 1.65)	0.99 (0.61, 1.61)
	第4四分位	75	0.71 (0.51, 0.98)	0.72 (0.51, 1.00)	54	0.73 (0.47, 1.13)	0.75 (0.48, 1.18)	30	0.67 (0.40, 1.11)	0.65 (0.39, 1.09)
	p for trend		0.025	0.032		0.071	0.092		0.184	0.144
PFNA (C9)	第1四分位	97	1.00	1.00	54	1.00	1.00	50	1.00	1.00
	第2四分位	82	0.97 (0.70, 1.34)	0.97 (0.70, 1.35)	44	1.54 (1.00, 2.40)	1.56 (1.00, 2.44)	26	0.53 (0.31, 0.87)	0.55 (0.32, 0.91)
	第3四分位	107	0.97 (0.71, 1.31)	0.94 (0.69, 1.29)	56	1.20 (0.79, 1.83)	1.24 (0.81, 1.93)	46	0.74 (0.49, 1.19)	0.74 (0.47, 1.16)
	第4四分位	81	0.80 (0.58, 1.11)	0.77 (0.55, 1.08)	58	1.01 (0.65, 1.57)	0.96 (0.61, 1.52)	33	0.62 (0.38, 1.00)	0.63 (0.38, 1.02)
	p for trend		0.224	0.145		0.756	0.643		0.127	0.122
PFDA (C10)	第1四分位	104	1.00	1.00	43	1.00	1.00	47	1.00	1.00
	第2四分位	86	0.80 (0.58, 1.10)	0.80 (0.58, 1.10)	63	1.00 (0.66, 1.52)	1.03 (0.67, 1.59)	32	0.60 (0.37, 0.98)	0.60 (0.36, 0.97)
	第3四分位	86	0.80 (0.58, 1.09)	0.78 (0.57, 1.08)	49	0.90 (0.59, 1.38)	0.92 (0.59, 1.43)	36	0.69 (0.43, 1.11)	0.68 (0.41, 1.09)
	第4四分位	91	0.85 (0.62, 1.17)	0.85 (0.62, 1.17)	57	0.94 (0.62, 1.44)	0.93 (0.60, 1.44)	40	0.77 (0.48, 1.22)	0.78 (0.49, 1.25)
	p for trend		0.334	0.331		0.685	0.64		0.36	0.398
PFUnDA (C11)	第1四分位	100	1.00	1.00	47	1.00	1.00	51	1.00	1.00
	第2四分位	88	0.85 (0.62, 1.17)	0.82 (0.60, 1.14)	57	1.21 (0.79, 1.85)	1.20 (0.78, 1.86)	30	0.54 (0.33, 0.88)	0.52 (0.31, 0.85)
	第3四分位	93	0.91 (0.67, 1.25)	0.87 (0.63, 1.19)	51	1.16 (0.75, 1.80)	1.12 (0.71, 1.77)	43	0.72 (0.46, 1.12)	0.67 (0.42, 1.06)
	第4四分位	86	0.83 (0.60, 1.14)	0.78 (0.56, 1.08)	57	1.18 (0.77, 1.81)	1.16 (0.75, 1.81)	31	0.54 (0.33, 0.88)	0.50 (0.30, 0.81)
	p for trend		0.341	0.185		0.526	0.607		0.036	0.016
PFDoDA (C12)	第1四分位	100	1.00	1.00	53	1.00	1.00	47	1.00	1.00
	第2四分位	83	0.80 (0.58, 1.10)	0.77 (0.56, 1.07)	58	0.92 (0.60, 1.40)	0.91 (0.59, 1.41)	30	0.65 (0.39, 1.06)	0.62 (0.37, 1.02)
	第3四分位	95	0.93 (0.68, 1.28)	0.90 (0.65, 1.23)	52	1.09 (0.71, 1.67)	1.07 (0.69, 1.66)	41	0.80 (0.50, 1.26)	0.71 (0.44, 1.14)
	第4四分位	89	0.88 (0.64, 1.21)	0.87 (0.63, 1.19)	49	0.99 (0.64, 1.52)	1.00 (0.64, 1.55)	37	0.76 (0.47, 1.22)	0.73 (0.45, 1.18)
	p for trend		0.633	0.567		0.833	0.83		0.371	0.26
PFTrDA (C13)	第1四分位	114	1.00	1.00	44	1.00	1.00	56	1.00	1.00
	第2四分位	87	0.71 (0.52, 0.97)	0.69 (0.50, 0.94)	57	0.77 (0.50, 1.17)	0.77 (0.49, 1.18)	37	0.65 (0.41, 1.02)	0.60 (0.37, 0.95)
	第3四分位	87	0.71 (0.52, 0.97)	0.68 (0.50, 0.94)	60	0.83 (0.55, 1.27)	0.86 (0.56, 1.32)	34	0.58 (0.36, 0.92)	0.51 (0.32, 0.83)
	第4四分位	79	0.64 (0.47, 0.88)	0.62 (0.45, 0.86)	51	0.87 (0.57, 1.34)	0.89 (0.58, 1.38)	28	0.44 (0.27, 0.71)	0.39 (0.23, 0.64)
	p for trend		0.008	0.005		0.627	0.744		0.001	<0.001

(a)母親の年齢、母親の教育レベル、親のアレルギー歴、乳児の性別、授乳期間、兄弟の数、保育園への出席、生後24か月の乳児期のETS (間接喫煙)はく露について調整した。
 (b)乳児の性別を除くすべての共変量について調整した。

結 果：

- (1)24 か月時点で、母体 PFTrDA 濃度の上昇に伴う湿疹の調整後オッズ比 (OR) (第 1 四分位 対 第 4 四分位) は、0.62 [95%信頼区間 (CI) : 0.45~0.86)] であった。
- (2)性別による層別化後、母体 PFUnDA 及び PFTrDA 濃度が高い母親からの女児の調整後 OR も統計的に有意であった [PFUnDA : OR=0.50 (95% CI : 0.30~0.81)、PFTrDA : OR=0.39 (95% CI : 0.23~0.64)]。
- (3)女児において母体血漿 PFOA 濃度の第 1 四分位群 (<0.2~1.31 ng/mL) に対する第 4 四分位群 (3.26~24.9 ng/mL) でアレルギー発症リスクのオッズ比が減少した [OR= 0.64 (95% CI : 0.42~0.97)] が、男児では明確な関連はみられなかった。
- (4)PFOS 及び PFHxS については明確な関連はみられなかった。

結 論：

- (1)出生前の PFTrDA ばく露が少ないと、女児に限って、幼児期に湿疹を発症するリスクが減少する可能性があることが示唆された。

(参照 183)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTTrDA、PFTTeDA)		
タイトル	Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children		
著者	Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen C-J, Ito S, Araki A, Matsuura H, Ito YM, Kishi R		
年	2016a	雑誌	Environment international, 94:124-132. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.020.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：北海道内の参加病院・診療所 37 施設のいずれかで妊娠初期（在胎 13 週目）に妊婦診察を受けた妊婦

人数：1,558 組の母子 [妊娠時平均年齢（標準偏差）：31.1（4.4）歳]

調査時期：2003～2009 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2009 年（妊娠 28～32 週目）

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 2003～2013 年、北海道スタディからの母体血漿サンプル中の PFAA 濃度(症例数 1,558 人) (濃度：ng/mL) (一部抜粋)

PFAA	症例数	幾何平均 (GM)	幾何標準偏差 (GSD)	算術平均	四分位範囲
PFHxS (C6)	1287	0.275	1.76	0.322	0.221 - 0.395
PFHxA (C6)	721	0.085	1.83	0.103	< 0.1 - 0.145
PFHpA (C7)	549	0.076	1.84	0.095	< 0.1 - 0.125
PFOS (C8)	1558	4.932	1.56	5.456	3.667 - 6.654
PFOA (C8)	1557	2.105	2.01	2.713	1.314 - 3.346
PFNA (C9)	1556	1.23	1.61	1.402	0.908 - 1.589
PFDA (C10)	1551	0.514	1.56	0.575	0.393 - 0.694
PFUnDA (C11)	1555	1.368	1.66	1.534	1.037 - 1.895
PFDoDA (C12)	1413	0.172	1.65	0.191	0.140 - 0.233
PFTTrDA (C13)	1524	0.316	1.62	0.35	0.247 - 0.424
PFTTeDA (C14)	238	0.057	1.38	0.061	< 0.1 - < 0.1

4. 試験結果

影響指標：4歳児のアレルギー疾患（喘鳴、湿疹、鼻結膜炎などの症状）

影響指標の評価時期：2003～2009年

診断基準：喘鳴、湿疹、鼻結膜炎は、いずれも「小児喘息とアレルギーに関する国際研究 (ISAAC)」に基づいた問診に従った。

用量反応関係：

表 4. 2003～2013年、北海道スタディにおける出生前 PFAS 濃度と4歳時点の全アレルギー疾患の有病率（症例数 1,558人）

PFAS	全体 (症例数 1,558人)			男児 (症例数 793人)			女児 (症例数 765人)		
	症例数*	未調整	調整済み	症例数*	未調整	調整済み	症例数*	未調整	調整済み
		オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	OR (95% CI)		OR (95% CI)	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
PFHxS									
第1四分位	140	1.0 (参照)	1.0 (参照)	76	1.0 (参照)	1.0 (参照)	64	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	143	0.981 (0.732, 1.31)	0.917 (0.675, 1.24)	75	0.995 (0.663, 1.49)	0.886 (0.577, 1.35)	68	0.973 (0.638, 1.48)	0.953 (0.608, 1.49)
第3四分位	123	0.799 (0.593, 1.07)	0.771 (0.563, 1.05)	65	0.791 (0.524, 1.19)	0.739 (0.479, 1.13)	58	0.811 (0.526, 1.25)	0.836 (0.525, 1.32)
第4四分位	130	0.858 (0.638, 1.15)	0.841 (0.615, 1.15)	69	0.859 (0.671, 1.29)	0.830 (0.519, 1.23)	61	0.859 (0.559, 1.32)	0.910 (0.572, 1.44)
p for trend			0.177		0.300	0.223		0.357	0.588
P for Sex interaction		0.999	0.999						
PPOS									
第1四分位	148	1.0 (参照)	1.0 (参照)	78	1.0 (参照)	1.0 (参照)	70	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	121	0.727 (0.540, 0.978)	0.658 (0.481, 0.898)	61	0.730 (0.483, 1.10)	0.674 (0.433, 1.04)	60	0.724 (0.473, 1.108)	0.655 (0.416, 1.02)
第3四分位	131	0.823 (0.614, 1.10)	0.787 (0.577, 1.07)	71	0.948 (0.631, 1.42)	0.884 (0.572, 1.36)	60	0.719 (0.466, 1.091)	0.717 (0.457, 1.12)
第4四分位	136	0.865 (0.648, 1.16)	0.815 (0.596, 1.11)	75	0.962 (0.643, 1.43)	0.910 (0.590, 1.40)	61	0.776 (0.507, 1.188)	0.750 (0.474, 1.18)
p for trend		0.513	0.391		0.832	0.975		0.257	0.308
P for Sex interaction		0.708	0.700						
PFOA									
第1四分位	133	1.0 (参照)	1.0 (参照)	66	1.0 (参照)	1.0 (参照)	67	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	144	1.11 (0.833, 1.49)	1.07 (0.791, 1.47)	87	1.362 (0.907, 2.04)	1.24 (0.810, 1.92)	57	0.878 (0.571, 1.34)	0.950 (0.602, 1.49)
第3四分位	138	1.05 (0.785, 1.41)	0.954 (0.695, 1.31)	73	1.089 (0.719, 1.64)	0.936 (0.601, 1.45)	65	1.017 (0.668, 1.54)	1.02 (0.646, 1.62)
第4四分位	121	0.862 (0.639, 1.16)	0.830 (0.591, 1.16)	59	0.828 (0.54, 1.26)	0.746 (0.458, 1.20)	62	0.868 (0.589, 1.36)	0.989 (0.612, 1.59)
p for trend		0.300	0.508		0.236	0.125		0.785	0.955
P for Sex interaction		0.335	0.469						
PFNA									
第1四分位	139	1.0 (参照)	1.0 (参照)	73	1.0 (参照)	1.0 (参照)	66	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	143	1.05 (0.784, 1.40)	1.36 (0.891, 2.08)	83	1.278 (0.853, 1.91)	1.36 (0.891, 2.08)	60	0.847 (0.533, 1.29)	0.919 (0.589, 1.43)
第3四分位	127	0.869 (0.646, 1.16)	0.694 (0.442, 1.08)	58	0.750 (0.498, 1.15)	0.694 (0.442, 1.08)	69	0.989 (0.651, 1.50)	1.02 (0.644, 1.56)
第4四分位	127	0.865 (0.643, 1.16)	0.873 (0.562, 1.35)	71	0.915 (0.609, 1.37)	0.873 (0.562, 1.35)	56	0.809 (0.525, 1.24)	0.900 (0.562, 1.44)
p for trend		0.192	0.137		0.242	0.143		0.501	0.769
P for Sex interaction		0.159	0.224						
PFDA									
第1四分位	140	1.0 (参照)	1.0 (参照)	74	1.0 (参照)	1.0 (参照)	66	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	132	0.899 (0.669, 1.20)	0.886 (0.632, 1.20)	71	0.930 (0.619, 1.398)	0.867 (0.564, 1.33)	61	0.866 (0.565, 1.32)	0.930 (0.595, 1.45)
第3四分位	133	0.913 (0.68, 1.22)	0.88 (0.646, 1.19)	76	1.08 (0.724, 1.633)	1.08 (0.709, 1.67)	57	0.756 (0.492, 1.16)	0.746 (0.473, 1.17)
第4四分位	131	0.879 (0.654, 1.18)	0.906 (0.663, 1.23)	64	0.819 (0.542, 1.239)	0.812 (0.522, 1.25)	67	0.944 (0.62, 1.43)	1.06 (0.680, 1.67)
p for trend		0.433	0.544		0.616	0.590		0.667	0.978
P for Sex interaction		0.399	0.28						
PFUnDA									
第1四分位	145	1.0 (参照)	1.0 (参照)	75	1.0 (参照)	1.0 (参照)	70	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	130	0.838 (0.624, 1.12)	0.859 (0.631, 1.16)	82	0.986 (0.662, 1.47)	0.971 (0.637, 1.48)	48	0.664 (0.426, 1.03)	0.731 (0.459, 1.15)
第3四分位	137	0.897 (0.669, 1.20)	0.905 (0.667, 1.22)	67	0.908 (0.599, 1.37)	0.919 (0.591, 1.42)	70	0.891 (0.590, 1.34)	0.928 (0.604, 1.42)
第4四分位	124	0.778 (0.579, 1.04)	0.736 (0.538, 1.00)	61	0.712 (0.469, 1.08)	0.715 (0.460, 1.10)	63	0.851 (0.559, 1.29)	0.777 (0.496, 1.21)
p for trend		0.151	0.085		0.100	0.134		0.735	0.461
P for Sex interaction		0.306	0.646						
PFDoDA									
第1四分位	151	1.0 (参照)	1.0 (参照)	81	1.0 (参照)	1.0 (参照)	70	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	129	0.785 (0.561, 1.01)	0.735 (0.540, 0.999)	82	0.854 (0.573, 1.27)	0.810 (0.532, 1.23)	47	0.616 (0.396, 0.960)	0.630 (0.395, 0.998)
第3四分位	140	0.853 (0.638, 1.14)	0.810 (0.597, 1.09)	68	0.714 (0.473, 1.07)	0.683 (0.443, 1.05)	72	1.02 (0.675, 1.54)	0.976 (0.629, 1.51)
第4四分位	116	0.638 (0.474, 0.860)	0.621 (0.454, 0.847)	54	0.497 (0.325, 0.760)	0.492 (0.314, 0.766)	62	0.819 (0.538, 1.24)	0.805 (0.516, 1.25)
p for trend		0.011	0.008		<0.001	0.001		0.640	0.750
P for Sex interaction		0.033	0.084						
PFTrDA									
第1四分位	155	1.0 (参照)	1.0 (参照)	82	1.0 (参照)	1.0 (参照)	73	1.0 (参照)	1.0 (参照)
第2四分位	132	0.772 (0.576, 1.03)	0.784 (0.577, 1.06)	79	0.799 (0.535, 1.194)	0.807 (0.529, 1.23)	53	0.715 (0.464, 1.10)	0.742 (0.472, 1.16)
第3四分位	118	0.657 (0.488, 0.884)	0.634 (0.464, 0.864)	61	0.565 (0.372, 0.856)	0.557 (0.358, 0.862)	57	0.763 (0.498, 1.16)	0.739 (0.472, 1.15)
第4四分位	131	0.740 (0.533, 0.991)	0.712 (0.524, 0.966)	63	0.628 (0.414, 0.951)	0.647 (0.416, 1.00)	68	0.869 (0.576, 1.31)	0.806 (0.522, 1.24)
p for trend		0.024	0.013		0.008	0.017		0.575	0.359
P for Sex interaction		0.381	0.547						

(a) アレルギー症状を呈した症例数を示す。

(b) 母親の年齢、母親の教育レベル、親のアレルギー歴、年上の兄弟の数、母乳育児、保育園への出席および4歳時のETSよく導線について調整した。前述の交絡因子に加えて、性別階層化の前に、子供全体の調整済みモデルに子供の性別をきめた。

表 5. 2003~2013 年、北海道スタディにおける出生前 PFAS 濃度と 4 歳児の喘鳴の有病率（症例数 1,558 人）

PFAS	全体（症例数 1,558人）			男児（症例数 793人）			女児（症例数 765人）		
	症例数 ^a	未調整 オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	調整済み OR (95% CI)	症例数 ^a	未調整 OR (95% CI)	調整済み OR (95% CI)	症例数 ^a	未調整 OR (95% CI)	調整済み OR (95% CI)
PFHxS									
第1四分位	80	1.00 (参照)	1.00 (参照)	49	1.00 (参照)	1.00 (参照)	31	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	83	1.00 (0.711, 1.41)	0.895 (0.624, 1.28)	42	0.829 (0.519, 1.32)	0.705 (0.430, 1.15)	41	1.28 (0.764, 2.14)	1.21 (0.706, 2.10)
第3四分位	61	0.702 (0.486, 1.01)	0.652 (0.443, 0.954)	33	0.612 (0.374, 1.00)	0.582 (0.346, 0.966)	28	0.842 (0.483, 1.47)	0.811 (0.448, 1.46)
第4四分位	67	0.778 (0.543, 1.11)	0.728 (0.497, 1.06)	38	0.722 (0.448, 1.16)	0.650 (0.391, 1.07)	29	0.867 (0.499, 1.50)	0.889 (0.494, 1.59)
p for trend		0.056	0.038		0.097	0.063		0.32	0.398
P for Sex interaction		0.654	0.67						
PPOS									
第1四分位	78	1.00 (参照)	1.00 (参照)	43	1.00 (参照)	1.00 (参照)	35	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	67	0.822 (0.572, 1.18)	0.753 (0.514, 1.09)	33	0.758 (0.468, 1.25)	0.751 (0.439, 1.27)	34	0.899 (0.533, 1.51)	0.753 (0.433, 1.30)
第3四分位	79	1.01 (0.714, 1.43)	0.980 (0.680, 1.41)	47	1.21 (0.758, 1.94)	1.18 (0.718, 1.94)	32	0.826 (0.487, 1.40)	0.809 (0.467, 1.39)
第4四分位	67	0.824 (0.574, 1.18)	0.770 (0.526, 1.12)	39	0.901 (0.555, 1.46)	0.889 (0.530, 1.48)	28	0.740 (0.429, 1.27)	0.676 (0.379, 1.19)
p for trend		0.527	0.398		0.855	0.921		0.259	0.238
P for Sex interaction		0.459	0.582						
PPOA									
第1四分位	66	1.00 (参照)	1.00 (参照)	32	1.00 (参照)	1.00 (参照)	34	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	74	1.13 (0.79, 1.64)	1.09 (0.743, 1.60)	44	1.33 (0.805, 2.20)	1.22 (0.722, 2.09)	30	0.940 (0.549, 1.61)	0.982 (0.557, 1.72)
第3四分位	76	1.18 (0.823, 1.70)	1.10 (0.749, 1.62)	44	1.40 (0.845, 2.32)	1.29 (0.762, 2.22)	32	0.977 (0.575, 1.66)	0.969 (0.544, 1.72)
第4四分位	75	1.16 (0.806, 1.67)	1.09 (0.729, 1.65)	42	1.37 (0.824, 2.28)	1.25 (0.711, 2.22)	33	0.971 (0.574, 1.64)	1.00 (0.555, 1.82)
p for trend		0.411	0.699		0.235	0.427		0.948	0.992
P for Sex interaction		0.727	0.741						
PFNA									
第1四分位	70	1.00 (参照)	1.00 (参照)	36	1.00 (参照)	1.00 (参照)	34	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	78	1.14 (0.801, 1.64)	1.16 (0.803, 1.67)	47	1.43 (0.883, 2.34)	1.49 (0.908, 2.49)	31	0.878 (0.514, 1.49)	0.860 (0.493, 1.49)
第3四分位	67	0.945 (0.654, 1.36)	0.910 (0.617, 1.33)	34	0.987 (0.588, 1.65)	0.911 (0.526, 1.57)	33	0.906 (0.535, 1.53)	0.918 (0.528, 1.59)
第4四分位	76	1.10 (0.767, 1.57)	1.11 (0.760, 1.63)	45	1.27 (0.781, 2.07)	1.23 (0.732, 2.09)	31	0.918 (0.537, 1.56)	1.04 (0.587, 1.85)
p for trend		0.872	0.875		0.658	0.852		0.788	0.82
P for Sex interaction		0.523	0.463						
PFDA									
第1四分位	76	1.00 (参照)	1.00 (参照)	40	1.00 (参照)	1.00 (参照)	36	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	65	0.816 (0.566, 1.17)	0.785 (0.537, 1.14)	36	0.873 (0.529, 1.43)	0.794 (0.468, 1.34)	29	0.755 (0.441, 1.29)	0.785 (0.451, 1.35)
第3四分位	82	1.09 (0.768, 1.54)	1.08 (0.756, 1.56)	52	1.45 (0.909, 2.32)	1.33 (0.943, 2.51)	30	0.762 (0.447, 1.29)	0.728 (0.415, 1.26)
第4四分位	68	0.853 (0.594, 1.22)	0.879 (0.602, 1.28)	34	0.834 (0.503, 1.38)	0.859 (0.503, 1.45)	34	0.874 (0.521, 1.46)	0.918 (0.532, 1.58)
p for trend		0.755	0.917		0.966	0.743		0.637	0.702
P for Sex interaction		0.203	0.119						
PFUnDA									
第1四分位	72	1.00 (参照)	1.00 (参照)	37	1.00 (参照)	1.00 (参照)	35	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	70	0.960 (0.667, 1.38)	0.994 (0.682, 1.44)	45	1.13 (0.695, 1.83)	1.20 (0.725, 2.01)	25	0.753 (0.430, 1.31)	0.793 (0.444, 1.40)
第3四分位	77	1.06 (0.748, 1.52)	1.10 (0.762, 1.60)	41	1.216 (0.739, 2.00)	1.32 (0.783, 2.25)	36	0.944 (0.565, 1.57)	0.918 (0.541, 1.56)
第4四分位	72	0.991 (0.69, 1.42)	1.04 (0.714, 1.51)	39	1.047 (0.635, 1.72)	1.19 (0.709, 2.03)	33	0.931 (0.551, 1.57)	0.906 (0.522, 1.56)
p for trend		0.889	0.706		0.803	0.462		0.98	0.843
P for Sex interaction		0.735	0.762						
PFDoDA									
第1四分位	71	1.00 (参照)	1.00 (参照)	34	1.00 (参照)	1.00 (参照)	37	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	71	0.972 (0.675, 1.39)	0.962 (0.659, 1.40)	50	1.42 (0.874, 2.32)	1.41 (0.851, 2.36)	21	0.553 (0.31, 0.987)	0.556 (0.33, 1.00)
第3四分位	79	1.109 (0.776, 1.58)	1.12 (0.778, 1.63)	41	1.21 (0.731, 2.01)	1.22 (0.728, 2.08)	38	1.01 (0.613, 1.67)	1.02 (0.604, 1.73)
第4四分位	70	0.946 (0.657, 1.36)	0.999 (0.684, 1.45)	37	1.04 (0.622, 1.74)	1.14 (0.668, 1.95)	33	0.859 (0.512, 1.44)	0.864 (0.502, 1.48)
p for trend		0.96	0.794		0.903	0.781		0.95	0.533
P for Sex interaction		0.066	0.119						
PFTrDA									
第1四分位	78	1.00 (参照)	1.00 (参照)	44	1.00 (参照)	1.00 (参照)	34	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	73	0.918 (0.643, 1.31)	0.966 (0.669, 1.39)	38	0.737 (0.452, 1.199)	0.810 (0.487, 1.34)	35	1.16 (0.691, 1.96)	1.19 (0.696, 2.04)
第3四分位	65	0.890 (0.556, 1.15)	0.805 (0.550, 1.17)	39	0.788 (0.485, 1.281)	0.813 (0.486, 1.35)	26	0.789 (0.453, 1.37)	0.801 (0.449, 1.41)
第4四分位	75	0.926 (0.650, 1.31)	0.944 (0.653, 1.36)	41	0.883 (0.545, 1.43)	0.978 (0.590, 1.61)	34	0.976 (0.579, 1.64)	0.919 (0.531, 1.58)
p for trend		0.526	0.565		0.694	0.931		0.614	0.474
P for Sex interaction		0.558	0.597						

(a)アレルギー症状を呈した症例数を示す。

(b)母親の年齢、母親の教育レベル、親のアレルギー歴、年上の兄弟の数、母乳育児、保育園への出席および4歳時のETSに曝露について調整した。前述の交絡因子に加えて、性別階層化の前に、子供全体の調整済みモデルに子供の性別を含めた。

結 果：

- (1)ロジスティックモデルを使用して、PFAA 四分位数とアレルギー転帰との関連を調べた結果、アレルギー疾患全体（少なくとも1つのアレルギー転帰を含む）の第4四分位群 対 第1四分位群（Q4 対 Q1）の調整オッズ比（OR）は、PFDoDa [Q4 対 Q1：OR=0.621（95% CI：0.454～0.847）] 及びPFTrDA [Q4 対 Q1：OR=0.712（95% CI：0.524～0.966）] と有意に減少した。
- (2)PFAA と湿疹の関連性においても、上記と同様の結果が得られた。
- (3)母親のPFHxS 濃度上昇に関連した喘鳴の調整 OR（Q4 対 Q1）は、すべての小児で0.728（95% CI：0.497～1.060）であった。
- (4)PFOS 及びPFOA についてはアレルギーとの明確な関連はみられなかった。

結 論：

- (1)出生前のPFDoDA やPFTrDA などの長鎖PFAA ばく露は、4歳児のアレルギー疾患に対して免疫抑制効果を及ぼす可能性が示唆された。

(参照 184)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTTrDA、PFTeDA)	
タイトル	Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4 years of age.	
著者	Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen C-J, Ito S, Araki A, Kobayashi S, Matsuura H, Kishi R	
年	2017b	雑誌 Environment international, 104:132-138. doi: 10.1016/j.envint.2017.01.024.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：北海道コホートにおける小児感染者

人数：1,558組の母子

調査時期：2003年以降

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠 28～32 週の間

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 妊娠第 3 期における母体血漿 PFAS 濃度の分布（症例数 1558 人）（一部抜粋）

PFAS	平均 (四分位範囲)
PFHxS (C6)	0.322 (0.221 - 0.395)
PFHxA (C6)	0.103 (0.1未満 - 0.145)
PFHpA (C7)	0.095 (0.1未満 - 0.125)
PFOS (C8)	5.456 (3.667 - 6.654)
PFOA (C8)	2.713 (1.314 - 3.346)
PFNA (C9)	1.402 (0.908 - 1.589)
PFDA (C10)	0.575 (0.393 - 0.694)
PFUnDA (C11)	1.534 (1.037 - 1.895)
PFDoDA (C12)	0.191 (0.14 - 0.233)
PFTTrDA (C13)	0.350 (0.247 - 0.424)
PFTeDA (C14)	0.061 (0.1未満 - 0.1未満)

4. 試験結果

影響指標：子どもの感染症（中耳炎、肺炎、RSV 感染症、水痘）の罹患率

影響指標の評価時期：生後 4 年間フォローアップ

診断基準：医師による診断結果：母親への質問票による回答

用量反応関係：

表 4. 2003～2013 年、北海道スタディにおける出生前 PFAS 濃度の四分位別の幼少期における総感染症リスク（症例数 1,558 人）

	症例数 ^c	全体 (症例数 1558人)	男児 (症例数 793人)	女児 (症例数 765人)	症例数 ^c	全体 (症例数 1558人)	男児 (症例数 793人)	女児 (症例数 765人)
		調整オッズ比 (OR) ^a (95%信頼区間(CI))	調整OR ^b (95% CI)	調整OR ^b (95% CI)		調整オッズ比 (OR) ^a (95%信頼区間(CI))	調整OR ^b (95% CI)	調整OR ^b (95% CI)
PFHxS				PFDA				
第1四分位	267	1.00 (参照)	1.00 (参照)	1.00 (参照)	第1四分位	277	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	267	1.03 (0.764, 1.41)	0.78 (0.508, 1.19)	1.46 (0.938, 2.29)	第2四分位	275	0.996 (0.731, 1.35)	0.891 (0.583, 1.36)
第3四分位	280	1.23 (0.905, 1.69)	0.947 (0.614, 1.45)	1.81 (1.14, 2.88)	第3四分位	266	0.891 (0.655, 1.21)	0.869 (0.567, 1.33)
第4四分位	261	0.957 (0.703, 1.30)	0.708 (0.461, 1.08)	1.55 (0.976, 2.45)	第4四分位	257	0.799 (0.588, 1.08)	0.832 (0.542, 1.27)
p for trend		0.928	0.223	0.045*	p for trend		0.114	0.402
p-値 (性-相互作用)		0.1341			p-値 (性-相互作用)		0.5901	
PFOS				PFUnDA				
第1四分位	251	1.00 (参照)	1.00 (参照)	1.00 (参照)	第1四分位	262	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	276	1.44 (1.06, 1.96)	1.45 (0.954, 2.22)	1.42 (0.916, 2.23)	第2四分位	270	1.03 (0.764, 1.40)	0.996 (0.656, 1.50)
第3四分位	264	1.28 (0.949, 1.73)	1.25 (0.825, 1.91)	1.32 (0.855, 2.06)	第3四分位	271	1.06 (0.783, 1.43)	0.960 (0.625, 1.47)
第4四分位	284	1.61 (1.18, 2.21)	1.59 (1.03, 2.46)	1.71 (1.08, 2.72)	第4四分位	272	1.03 (0.764, 1.40)	1.04 (0.680, 1.59)
p for trend		0.008*	0.071	0.036*	p for trend		0.786	0.899
p-値 (性-相互作用)		0.5611			p-値 (性-相互作用)		0.8591	
PFOA				PFUnDA				
第1四分位	266	1.00 (参照)	1.00 (参照)	1.00 (参照)	第1四分位	264	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	272	1.17 (0.865, 1.60)	1.02 (0.666, 1.56)	1.45 (0.918, 2.30)	第2四分位	262	0.921 (0.680, 1.24)	1.05 (0.689, 1.60)
第3四分位	277	1.32 (0.966, 1.82)	1.34 (0.865, 2.11)	1.37 (0.869, 2.19)	第3四分位	275	1.03 (0.763, 1.40)	1.02 (0.669, 1.57)
第4四分位	260	1.11 (0.806, 1.54)	0.952 (0.606, 1.49)	1.37 (0.855, 2.21)	第4四分位	274	1.07 (0.790, 1.46)	0.999 (0.652, 1.52)
p for trend		0.393	0.854	0.242	p for trend		0.502	0.968
p-値 (性-相互作用)		0.8261			p-値 (性-相互作用)		0.3081	
PFNA				PFTrDA				
第1四分位	273	1.00 (参照)	1.00 (参照)	1.00 (参照)	第1四分位	261	1.00 (参照)	1.00 (参照)
第2四分位	271	1.04 (0.770, 1.42)	1.03 (0.673, 1.58)	1.09 (0.704, 1.70)	第2四分位	270	1.04 (0.770, 1.41)	1.48 (0.972, 2.28)
第3四分位	276	1.14 (0.842, 1.56)	0.899 (0.585, 1.38)	1.55 (0.984, 2.46)	第3四分位	272	1.10 (0.813, 1.49)	1.21 (0.795, 1.84)
第4四分位	255	0.918 (0.672, 1.25)	0.902 (0.587, 1.38)	0.975 (0.617, 1.54)	第4四分位	272	1.01 (0.753, 1.38)	1.07 (0.701, 1.63)
p for trend		0.748	0.52	0.711	p for trend		0.816	0.999
p-値 (性-相互作用)		0.5971			p-値 (性-相互作用)		0.108	

(*) 有意な p 値 (p<0.05) を示す。

(a) 母親の年齢、母親の教育レベル、兄妹の数、子供の性別、授乳期間、妊娠中の喫煙を考慮して調整した。

(b) 子供の性別を除くすべての共変量について調整した。

(c) 感染症の患者数を示す。

結 果：

- (1) 適切な交絡因子を調整した後、最高四分位の PFOS 濃度は、すべての小児における全感染症のオッズ比 (OR) と正の関連を示した [第 4 四分位 対 第 1 四分位：オッズ比 (OR) = 1.61 (95% 信頼区間 (CI) : 1.18~2.21、p for trend=0.008)]。
- (2) PFHxS 濃度は、女児のみ感染症全体のリスクと正の関連を示した [第 4 四分位 対 第 1 四分位：OR= 1.55 (95% CI : 0.976~2.45、p for trend=0.045)]。
- (3) 感染症と他の検査した PFAA との間に関連はみられなかった。

結 論：

(1)PFOS 及び PFHxS の出生前ばく露が幼少期の感染症の発症と関連している可能性が認められたことから、出生前に PFAA にばく露されると、子どもの免疫系に免疫毒性を及ぼす可能性が示唆された。

(参照 185)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA)		
タイトル	Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment and children's health.		
著者	Ait Bamai Y, Goudarzi H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C, Kishi R		
年	2020	雑誌	Environment international, 143:105979. doi: 10.1016/j.envint.2020.105979.

2. 試験方法

研究デザイン：出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（北海道コホート）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：北海道コホートにおいて小児アレルギー及び感染症を発症した子ども
人数：2,689組の母子 [母親の平均出産年齢（標準偏差）：31.0（4.4）歳]

調査時期：2003～2012年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠期間中（28～32 週）

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 母体血漿 PFAS 濃度 (ng/mL) の分布 (一部抜粋)

PFAS	中央値	25% パーセンタイル	75% パーセンタイル
PFHxA	検出下限未満	検出下限未満	0.13
PFHpA	検出下限未満	検出下限未満	0.12
PFOA	1.94	1.3	2.95
PFNA	1.14	0.87	1.53
PFDA	0.51	0.38	0.69
PFUnDA	1.43	1.01	1.92
PFDoDA	0.17	0.13	0.23
PFTrDA	0.33	0.24	0.43
PFTeDA	検出下限未満	検出下限未満	検出下限未満
PFHxS	0.3	0.22	0.41
PFOS	5.12	3.75	7.02

4. 試験結果

影響指標：小児アレルギー及び感染症有病率、アレルギー症状（喘鳴、鼻結膜炎、湿疹）、
感染症（水痘、中耳炎、肺炎、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染症）

影響指標の評価時期：7歳児

診断基準：(1)喘鳴、鼻結膜炎、湿疹は、「International Study of Asthma and Allergies
on Childhood（ISAAC）」の問診票を使用して判定、(2)感染症は医師による診断

用量反応関係：

表 3. 母親の血漿 PFAS 濃度と出生から 7 歳までの小児アレルギーとの関連

PFAS	喘鳴		鼻結膜炎		湿疹	
	相対リスク (95%信頼区間(CI))	p-値	相対リスク (95% CI)	p-値	相対リスク (95% CI)	p-値
PFOA	0.92 (0.84,1.01)	0.089	0.95 (0.83,1.09)	0.487	0.85 (0.77,0.94)	0.001
PFNA	0.94 (0.83,1.05)	0.251	0.83 (0.69,0.99)	0.037	0.89 (0.79,1.01)	0.060
PFDA	0.93 (0.83,1.04)	0.192	0.82 (0.72,0.94)	0.004	0.90 (0.80,1.01)	0.065
PFUnDA	0.98 (0.88,1.08)	0.637	0.89 (0.79,1.01)	0.068	0.86 (0.78,0.95)	0.003
PFDODA	1.04 (0.93,1.17)	0.505	0.96 (0.82,1.12)	0.595	0.88 (0.78,0.98)	0.021
PFTTrDA	1.03 (0.92,1.14)	0.653	1.10 (0.96,1.27)	0.163	0.89 (0.80,0.99)	0.030
PFHxS	0.94 (0.85,1.04)	0.219	0.92 (0.80,1.06)	0.236	0.95 (0.86,1.05)	0.323
PFOS	0.93 (0.82,1.06)	0.255	0.96 (0.79,1.15)	0.626	0.86 (0.76,0.98)	0.020

表 4. 母体の血漿 PFAS 濃度と 7 歳時の医師が診断した一般的な感染症の病歴との関連

	水痘			中耳炎			肺炎			RSウイルス		
	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	p-値	p [*] 相互作用	OR (95% CI)	p-値	p [*] 相互作用	OR (95% CI)	p-値	p [*] 相互作用	OR (95% CI)	p-値	p [*] 相互作用
子供全体 (症例数 2689人) ^a												
PFOA	0.94 (0.81,1.09)	0.381		1.06 (0.92,1.22)	0.450		1.17 (1.01,1.37)	0.043		0.96 (0.80,1.17)	0.694	*
PFNA	0.91 (0.76,1.10)	0.325		1.00 (0.83,1.19)	0.965		1.10 (0.91,1.33)	0.315		1.18 (0.93,1.49)	0.172	
PFDA	1.01 (0.86,1.20)	0.877		0.92 (0.79,1.09)	0.340		1.05 (0.88,1.25)	0.585	*	1.17 (0.94,1.45)	0.172	
PFUnDA	0.98 (0.85,1.13)	0.758		0.99 (0.87,1.14)	0.938		0.99 (0.85,1.15)	0.910		1.13 (0.93,1.37)	0.213	
PFDoDA	0.85 (0.72,1.00)	0.046		0.94 (0.80,1.10)	0.446		1.07 (0.90,1.27)	0.437	*	0.90 (0.74,1.11)	0.329	
PFTTrDA	1.02 (0.86,1.19)	0.852		0.84 (0.72,0.98)	0.030		1.05 (0.89,1.25)	0.546		0.89 (0.73,1.09)	0.255	†
PFHxS	0.87 (0.75,1.01)	0.068		0.98 (0.85,1.13)	0.776		1.07 (0.92,1.24)	0.406		0.94 (0.78,1.14)	0.523	
PFOS	1.10 (0.91,1.32)	0.348		1.00 (0.83,1.20)	0.989		1.14 (0.93,1.38)	0.210		0.72 (0.56,0.91)	0.007	
兄弟がいない (子供は一人だけ: 症例数 379人) ^b												
PFOA	0.81 (0.54,1.20)	0.294		0.98 (0.66,1.46)	0.930		1.15 (0.76,1.75)	0.519		1.58 (1.13,2.22)	0.008	
PFNA	0.78 (0.49,1.24)	0.294		1.13 (0.71,1.78)	0.611		1.31 (0.80,2.14)	0.281		1.48 (0.85,2.58)	0.168	
PFDA	0.79 (0.52,1.21)	0.283		0.79 (0.52,1.21)	0.278		1.64 (1.01,2.66)	0.048		1.32 (0.96,1.83)	0.092	
PFUnDA	0.94 (0.64,1.39)	0.764		1.04 (0.71,1.52)	0.843		1.17 (0.77,1.77)	0.460		1.27 (0.96,1.68)	0.099	
PFDoDA	1.07 (0.71,1.62)	0.742		1.05 (0.70,1.56)	0.831		1.50 (0.97,2.33)	0.071		1.01 (0.74,1.37)	0.948	
PFTTrDA	1.23 (0.80,1.87)	0.344		0.83 (0.54,1.26)	0.372		1.15 (0.73,1.81)	0.550		1.03 (0.76,1.41)	0.834	
PFHxS	0.83 (0.56,1.23)	0.353		1.02 (0.69,1.51)	0.916		1.04 (0.68,1.59)	0.863		1.09 (0.82,1.44)	0.569	
PFOS	0.97 (0.58,1.62)	0.910		1.17 (0.71,1.94)	0.534		1.49 (0.86,2.60)	0.156		0.92 (0.63,1.35)	0.683	
兄弟がいる (症例数 2309人) ^b												
PFOA	0.96 (0.82,1.13)	0.627		1.09 (0.93,1.27)	0.285		1.18 (1.00,1.39)	0.047		0.90 (0.73,1.10)	0.305	
PFNA	0.94 (0.77,1.14)	0.505		0.98 (0.81,1.18)	0.818		1.08 (0.88,1.32)	0.489		1.13 (0.88,1.46)	0.327	
PFDA	1.07 (0.89,1.28)	0.492		0.96 (0.80,1.14)	0.625		0.98 (0.81,1.18)	0.82		1.12 (0.89,1.42)	0.347	
PFUnDA	0.98 (0.84,1.14)	0.798		0.98 (0.85,1.14)	0.809		0.95 (0.81,1.12)	0.567		1.08 (0.88,1.32)	0.478	
PFDoDA	0.81 (0.68,0.97)	0.024		0.91 (0.77,1.08)	0.28		0.99 (0.83,1.20)	0.995		0.86 (0.69,1.08)	0.187	
PFTTrDA	0.98 (0.82,1.17)	0.807		0.84 (0.71,1.02)	0.113		1.01 (0.85,1.21)	0.893		0.82 (0.66,1.02)	0.068	
PFHxS	0.89 (0.76,1.04)	0.14		0.98 (0.84,1.14)	0.788		1.10 (0.93,1.29)	0.274		0.93 (0.76,1.14)	0.508	
PFOS	1.10 (0.90,1.35)	0.349		0.98 (0.81,1.20)	0.871		1.08 (0.87,1.33)	0.484		0.68 (0.52,0.89)	0.004	

a: 性別、母親の年齢、経産率、妊娠中の母親の喫煙、妊娠前のBMI、妊娠中の世帯年収、授乳期間、兄弟の有無で調整した。

b: 性別、母親の年齢、経産率、妊娠中の母親の喫煙、妊娠前のBMI、妊娠中の世帯年収、授乳期間について調整した。

*: PFASと兄弟の存在との間の相互作用のp-値 < 0.05

†: 交互作用の p-値 < 0.1

結 果:

- (1)出生前の PFDA、PFUnDA ばく露は鼻結膜炎と負の関連を示し、PFOA、PFOS、PFUnDA、PFDoDA、PFTDA は湿疹と負の関連を示した。
- (2)感染症について、PFDA と PFDoDA は肺炎のリスク上昇と関連し、PFOA は兄弟姉妹のいない子ども (一人っ子) の RSV 感染リスク上昇と関連した。

結 論:

- (1)PFAS ばく露は、小児のアレルギーと感染症に及ぼす免疫抑制作用と免疫調節作用に關与することが示唆された。

(参照 186)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Antibody response to COVID-19 vaccines among workers with a wide range of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances		
著者	Porter AK, Kleinschmidt SE, Andres KL, Reusch CN, Krisko RM, Taiwo OA, Olsen GW, Longnecker MP		
年	2022	雑誌	Environment international, 169:107537. doi: 10.1016/j.envint.2022.107537.

2. 試験方法

研究デザイン：縦断的研究

プロジェクト名：-

国名（地域名）：米国（アラバマ州ディケーター（Decatur）とウィスコンシン州メノモニー（Menomonie））

対象者：ディケーター（PFAS 生産工場）とメノモニー（PFAS 非生産工場）にある 3M 施設の現従業員及び退職従業員

人数：415 人

調査時期：～2021 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：～2021 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 血清パーフルオロアルキル物質及びポリフルオロアルキル物質（PFAS）濃度の四分位範囲（症例数 415 人）（一部抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値	四分位範囲
PFOS	7.46	3.53 - 180
PFOA	1.63	0.95 - 4.54
PFHxS	2.2	1.07 - 6.09
PFNA	0.35	0.23 - 0.56
PFBS	0.07	0.07 - 0.20
PFOSA	0.07	0.07 - 0.07
MeFOSAA	0.07	0.07 - 0.18
EtFOSAA	0.07	0.07 - 0.07
PFBA	0.07	0.07 - 0.07
PFPeA	0.07	0.07 - 0.07
PFHpA	0.07	0.07 - 0.07
PFHxA	0.07	0.07 - 0.07
PFDA	0.14	0.07 - 0.22

4. 試験結果

影響指標：COVID-19 ワクチンによる誘導抗体

影響指標の評価時期：～2021年

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 血清 PFAS 濃度の四分位範囲差ごとの抗体濃度のパーセント差及び調整度別の 95%信頼区間、混合影響回帰モデル（症例数 757 人）

PFAS	モデル	IgG抗体	中和抗体
		%Δ (95%信頼区間(CI))	%Δ (95% CI)
PFOS	M1 (未調整)	-8.45 (-12.82, -3.87)	-7.33 (-11.36, -3.11)
	M2	-6.35 (-11.31, -1.11)	-6.03 (-10.57, -1.26)
	M3	-3.31 (-6.98, 0.50)	-2.96 (-6.35, 0.55)
	M4 (完全調整済)	-3.45 (-7.03, 0.26)	-3.18 (-6.51, 0.26)
	MIによる感度分析	-3.49 (-7.19, 0.37)	-3.14 (-6.48, 0.32)
PFOA	M1 (未調整)	-5.41 (-8.51, -2.20)	-4.17 (-7.04, -1.21)
	M2	-4.59 (-7.92, -1.15)	-3.76 (-6.82, -0.60)
	M3	-1.58 (-4.05, 0.95)	-1.18 (-3.47, 1.15)
	M4 (完全調整済)	-1.95 (-4.35, 0.51)	-1.55 (-3.79, 0.74)
	MIによる感度分析	-1.91 (-4.42, 0.66)	-1.47 (-3.73, 0.85)
PFHxS	M1 (未調整)	-4.59 (-7.02, -2.11)	-3.84 (-6.07, -1.55)
	M2	-3.17 (-5.77, -0.49)	-2.65 (-5.04, -0.20)
	M3	-1.00 (-2.91, 0.95)	-1.05 (-2.81, 0.75)
	M4 (完全調整済)	-1.39 (-3.25, 0.51)	-1.31 (-3.04, 0.45)
	MIによる感度分析	-1.37 (-3.31, 0.61)	-1.28 (-3.02, 0.49)
PFNA	M1 (未調整)	-5.32 (-14.52, 4.87)	-6.37 (-14.67, 2.75)
	M2	-4.79 (-13.94, 5.35)	-5.67 (-13.97, 3.43)
	M3	-1.64 (-8.41, 5.62)	-2.33 (-8.55, 4.31)
	M4 (完全調整済)	-2.46 (-9.04, 4.60)	-2.38 (-8.51, 4.16)
	MIによる感度分析	-2.53 (-9.38, 4.83)	-2.39 (-8.55, 4.18)

M1: 未調整モデル

M2: 年齢、性別、人種、BMI、部位、喫煙、登録時の免疫低下状態、免疫低下状態がない場合の過去30日間のコルチコステロイドの使用および抗原刺激からの時間について調整したモデル

M3: M2 + 抗原刺激グループ

M4: M3 + 抗原刺激グループと抗原刺激からの時間との相互作用。

MI(多重代入)による感度分析: 検出下限/定量下限の上下の抗体濃度の代入値を使用した感度分析

結果：

- (1)完全に調整された IgG 濃度は、PFOS が 14.5 ng/mL（四分位範囲）増加するごとに 3.45%低下した（95% CI：-7.03～0.26）が有意ではなかった。また、中和抗体と PFOS の結果は同様であった。
- (2)PFOA、PFHxS 及び PFNA の結果は、PFOS の結果と同等であったが、その大きさはより小さかった。
- (3)ワクチン誘導抗体の濃度と COVID-19 及び PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA の血清濃度の四分

位範囲間差に関連する完全調整係数は負であったが、ゼロを含む信頼区間が小さかった。

結 論：

(1)4種のPFASの係数は、抗原刺激群による調整によって影響を受ける可能性が示唆された。

(参照 187)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFHpS、PFNA、PFDA、PFUnDA)		
タイトル	High Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccine-an Observational Study in Adults from Ronneby, Sweden		
著者	Andersson AG, Lundgren A, Xu Y, Nielsen C, Lindh CH, Pineda D, Cederlund J, Pataridou E, Tøttenborg SS, Petersen KU, Fletcher T, Lagging M, Bemark M, Jakobsson K, Li Y		
年	2023	雑誌	Environmental health perspectives, 131(8):87007. doi: 10.1289/EHP11847.

2. 試験方法

研究デザイン：ロンネビーバイオマーカーコホート研究

プロジェクト名：ー

国名（地域名）：スウェーデン（ロンネビー）

対象者：20～60歳の成人で COVID-19 ワクチン接種を希望する者

人数：356人（ロンネビーの成人は309人、対照群は47人）

調査時期：2021～2022年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2021～2022年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. スウェーデンのロンネビーとカールスハムンでワクチン接種後の血清サンプルを少なくとも1回提供した356人の研究参加者における現在及び過去の血清 PFAS 濃度（一部抜粋）

PFAS濃度 (ng/mL)		中央値 (P5-P95)	
		全部	対照群
PFHxS	最初のワクチン接種時	34 (0.6-236)	0.9 (0.2-7)
PFHpS	最初のワクチン接種時	2 (0.05-13)	0.1 (0.03-0.5)
PFOS	最初のワクチン接種時	36 (3-200)	4 (2-18)
PFOA	最初のワクチン接種時	2 (0.4-7)	1 (0.4-2)
PFNA	最初のワクチン接種時	0.4 (0.1-1)	0.4 (0.2-0.8)
PFDA	最初のワクチン接種時	0.2 (0.06-0.4)	0.2 (0.09-0.3)
PFUnDA	最初のワクチン接種時	0.1 (0.03-0.3)	0.1 (0.04-0.3)
4種PFASの総和 (nmol/L)	最初のワクチン接種時	162 (10-1,023)	15 (7-44)
PFHxS	2014-2016年 ^a	102 (1-481)	0.9 (0.4-10)
PFOS	2014-2017年 ^a	131 (5-531)	5 (2-14)
PFOA	2014-2018年 ^a	7 (1-27)	1.6 (1-3)

(注) Ever Highとは、1985年から2013年の間に少なくとも1年間、PFASで汚染された飲料水がある地域に住んでいた参加者を指す。対照群とは、カールスハムン出身で、1985年から2013年の間にロンネビーに住んだことも働いたこともない参加者を指す。最初のワクチン接種は2021年5月下旬であった。

(a) 2016年は対照群

*4種PFASの総和は、PFHxS、PFOS、PFOAおよびPFNAの合計をnmol/Lで示す。

4. 試験結果

影響指標：SARS-CoV-2 スパイク抗原に対する血清 IgG 抗体（S-Abs）濃度

影響指標の評価時期：2021～2022 年

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. COVID-19 ワクチン接種 5 週後と 6 ヶ月後の血清 PFAS 濃度と SARS-CoV-2 抗スパイク IgG 血清抗体濃度及び 6 ヶ月後の抗体濃度と 5 週後の抗体濃度の比を連続的に示した線形回帰モデル（COVID-19 感染歴のある参加者を除く）

PFAS	四分位範囲 (IQR) (ng/mL)	ワクチン接種5週間後の抗スパイク抗体レベル (症例数 292人)		ワクチン接種6か月後の抗スパイク抗体レベル (症例数 249人)		6か月と5週間の間の比率 (症例数 243人)	
		変化率 (%) ^a	p-値	変化率 (%) ^a	p-値	変化率 (%) ^a	p-値
PFHxS	82	-0.3 (-7, 6)	0.93	2 (-6, 10)	0.66	0.7 (-5, 6)	0.8
PFHpS	4	-0.9 (-7, 5)	0.77	1 (-6, 9)	0.77	0.9 (-4, 6)	0.72
PFOS	72	-0.5 (-8, 7)	0.89	3 (-6, 12)	0.55	2 (-4, 8)	0.55
PFOA	2	2 (-4, 8)	0.57	7 (-0.9, 14)	0.09	4 (-0.8, 9)	0.1
PFNA	0.3	-0.1 (-7, 0)	0.98	4 (-7, 19)	0.5	6 (-2, 17)	0.13
PFDA	0.1	0 (-7, 13)	1	4 (-6, 28)	0.53	6 (-2, 22)	0.18
PFUnDA	0.1	-3 (-7, 7)	0.48	-0.5 (-7, 16)	0.93	3 (-4, 15)	0.48
4種PFASの総和	359	-0.4 (-7, 7)	0.92	2 (-6, 11)	0.6	1 (-5, 7)	0.68

*p値は回帰モデルにおけるPFASの係数のp値である。

(a)点推定値と信頼区間は、性、年齢、喫煙習慣で調整したln変換抗体値をアウトカムとする回帰モデルから作成した。その後、推定値は逆変換され、IQR調整された。変化率は、PFASが1IQR増加した場合の抗体レベルの平均変化率である。

*4種PFASの総和は、PFHxS、PFOS、PFOAおよびPFNAの合計をnmol/Lで示す。

表 4. COVID-19 ワクチン接種後の SARS-CoV-2 抗スパイク IgG 血清抗体濃度の差の割合と、PFASに胎内ばく露された人とばく露されていない人に分類された1985年以降生まれの人を比較した線形回帰モデル（スウェーデン、ロンネビー）

PFAS	症例数	ワクチン接種5週間後の抗スパイク抗体レベル		症例数	ワクチン接種6か月後の抗スパイク抗体レベル		症例数	6か月と5週間の間の比率	
		変化率 (%) ^a	p-値		変化率 (%) ^a	p-値		変化率 (%) ^a	p-値
調整なしモデル									
ばく露なし	63	参照	参照	60	参照	参照	57	参照	参照
ばく露あり	42	23 (-3, 56)	0.09	40	32 (-12, 97)	0.18	39	5 (-25, 47)	0.76
完全モデル^b									
ばく露なし	63	参照	参照	60	参照	参照	57	参照	参照
ばく露あり	42	16 (-8, 45)	0.21	40	14 (-20, 62)	0.47	39	-1 (-28, 36)	0.94
以前にCOVID-19に感染した人を除いた完全モデル^c									
ばく露なし	55	参照	参照	48	参照	参照	45	参照	参照
ばく露あり	34	18 (-8, 51)	0.19	28	22 (-13, 72)	0.24	27	-4 (-25, 22)	0.72

(注)参加者はSpikevax (Moderna) mRNAワクチンを受けた。p値は回帰モデルにおけるPFASの係数のp値である。出生前曝露は、参加者の母親が妊娠中に汚染された水のある地域に住んでいた場合、または参加者が生後1年間ばく露された地域に住んでいた場合（母親の歴史的住所に関する情報が欠落していた場合）に、存在すると定義した。以前のCOVID-19感染を除外した完全モデルでは、それまでに感染していた個人は解析から除外した。5週間の追跡調査では、自己申告によるアンケートで確認されたCOVID-19感染の既往と、ワクチン接種前の抗スパイク抗体の有無を用いて既往を判定した。6か月の追跡調査については、自己申告による新たな感染と抗ヌクレオカプシド抗体の存在をもって既感染者とした。

*a)点推定値と信頼区間は、ln変換した抗体レベルをアウトカムとする回帰モデルから作成した。その後、推定値を逆変換した。これが表中の変化率である。変化率は、胎内ばく露者と非ばく露者との抗体レベルの差の平均%である。

(b)性、年齢、喫煙習慣、COVID-19感染歴で調整した。

(c)性、年齢、喫煙習慣で調整した。

結 果：

(1)PFAS ばく露は、その推定方法にかかわらず、COVID-19 ワクチン接種後 5 週間の抗体濃度 [現在の PFOS : -0.5% S-Abs/PFOS 四分位範囲 (IQR) (95%信頼区間 (CI) : -8~7)] と 5 週間後 [現在の PFOS : -8~7] 及び COVID-19 ワクチン接種後 6 ヶ月の抗体濃度 [現在の PFOS : 3% S-Abs/PFOS IQR (95% CI : -6~12)] との間に負の関連は認められなかった。

結 論：

(1)PFAS ばく露が、ワクチン接種後 6 ヶ月まで COVID-19 mRNA ワクチン接種に対する抗体応答に悪影響を及ぼすという徴候は認められなかった。

(参照 188)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Immune response to COVID-19 vaccination in a population with a history of elevated exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) through drinking water		
著者	Bailey JM, Wang L, McDonald JM, Gray JG, Petrie JG, Martin ET, Savitz DA, Karrer TA, Fisher KA, Geiger MJ, Wasilevich EA		
年	2023	雑誌	Journal of exposure science & environmental epidemiology, 33(5):725-736. doi: 10.1038/s41370-023-00564-8.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：ミシガン PFAS ばく露・健康研究 (MiPEHS)

国名（地域名）：米国（ミシガン州西部地区）

対象者：PFAS 汚染が影響を与えたと考えられる飲料水があるミシガン州西部地区の居住者

人数：226 人（12～90 歳）

調査時期：2021 年 4 月～6 月

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2021 年 4 月～6 月

血中 PFAS 等濃度：

表 1. mRNA ワクチンの有効な 2 回接種を受け、抗体定量用の血清サンプルを提供した研究集団の人口統計学的特徴（症例数 226 人）（一部抜粋）

	症例数 (%)	幾何平均濃度 (µg/L) (幾何標準偏差)	
		PFOA	PFOS
全体	226 (100%)	3.9 (4.90)	10.49 (3.22)
年齢			
12-20歳	15 (6.6%)	3.29 (3.78)	9.21 (3.35)
21-40歳	29 (12.8%)	5.53 (4.53)	10.18 (2.53)
41-60歳	71 (31.4%)	3.42 (5.42)	8.58 (3.6)
>60歳	111 (49.1%)	3.97 (4.85)	12.18 (3.1)
性別			
男性	95 (42.0%)	4.71 (4.76)	12.43 (3.16)
女性	131 (58.0%)	3.39 (4.95)	9.21 (3.22)

4. 試験結果

影響指標：COVID-19 の mRNA ワクチン接種に対する抗体反応

影響指標の評価時期：2021 年 4 月～6 月

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. PFOA (上) と PFOS (下) の両方について、第 3 回目と第 4 回目における抗 S 抗体 AUC の線形回帰結果

	3回目の抗S抗体 AUC		4回目の抗S抗体 AUC	
	変化率 (%) (95%信頼区間(CI))	p-値	変化率 (%) (95% CI)	p-値
PFOA				
血清中のPFOA濃度	14.9 (-8.9, 38.7)	0.22	4.6 (-13, 22.1)	0.61
年齢	-2.7 (-4.5, -0.9)	<0.01	-3.1 (-4.4, -1.8)	<0.01
女性 対 男性	-20.3 (-56.6, 46.2)	0.46	13.7 (-27.9, 79.2)	0.58
ミシガン州西部の地区1 対 2	-21.1 (-63.2, 69.2)	0.54	-4.4 (-44.9, 65.7)	0.87
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の病歴 (未感染者 対 回復者)	92.9 (3.5, 259.6)	0.04	21.8 (-22.8, 92.1)	0.4
ワクチン製品名 (Moderna 対 Pfizer-BioNTech)	-22.5 (-67.3, 83.4)	0.56	-26.3 (-58.1, 29.5)	0.29
PFOS				
血清中のPFOS濃度	5.8 (-21.6, 33.3)	0.68	8.5 (-12.4, 29.4)	0.43
年齢	-2.7 (-4.5, -0.9)	<0.01	-3.2 (-4.4, -1.9)	<0.01
女性 対 男性	-22.4 (-57.9, 43.3)	0.42	15 (-27.1, 81.3)	0.55
ミシガン州西部の地区1 対 2	-37.1 (-67.9, 23.1)	0.18	-5.4 (-41.5, 52.9)	0.82
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の病歴 (未感染者 対 回復者)	94.1 (3.7, 263.3)	0.04	22.1 (-22.6, 92.6)	0.39
ワクチン製品名 (Moderna 対 Pfizer-BioNTech)	-16.5 (-64.8, 98)	0.68	-27 (-58.4, 28.3)	0.28

表 4. PFOA（上）と PFOS（下）について、ベースラインから 3 回目までの抗 S 抗体 AUC の変化と、3 回目から 4 回目までの変化に関する線形回帰の結果

	最初のワクチン接種後0日目から68日目までのlog2（抗S抗体AUC） （初期増加期）		最初のワクチン接種後42日目から103日目までのlog2（抗S抗体AUC） （衰退期）	
	変化率（%） （95%信頼区間(CI)）	p-値	変化率（%） （95% CI）	p-値
PFOA				
血清中のPFOA濃度	-9 (-64.2, 46.1)	0.75	-16.5 (-44.1, 11.2)	0.25
年齢	0.5 (-4, 5.4)	0.82	-1 (-3.1, 1.1)	0.35
女性 対 男性	-42.5 (-87.2, 158.1)	0.47	63.7 (-19, 230.8)	0.17
ミシガン州西部の地区1 対 2	-59.3 (-93.5, 155.5)	0.34	17.4 (-51.3, 182.8)	0.72
新型コロナウイルス感染症（COVID-19） の病歴（未感染者 対 回復者）	-98.9 (-99.8, -95)	<0.01	-46.8 (-74.1, 9.1)	0.09
ワクチン製品名（Moderna 対 Pfizer-BioNTech）	111.5 (-73.8, 1605.4)	0.48	10.5 (-60.3, 207.2)	0.85
PFOS 濃度				
血清中のPFOS濃度	-30.3 (-92.1, 31.5)	0.34	-8 (-39.7, 23.6)	0.62
年齢	0.7 (-3.9, 5.4)	0.78	-1 (-3.1, 1.1)	0.35
女性 対 男性	-44 (-87.4, 149.5)	0.45	67.3 (-17.7, 240.1)	0.16
ミシガン州西部の地区1 対 2	-63.7 (-92.7, 81.2)	0.22	48.6 (-31.1, 220.5)	0.31
新型コロナウイルス感染症（COVID-19） の病歴（未感染者 対 回復者）	-99 (-99.8, -95.2)	<0.01	-47.4 (-74.4, 8.3)	0.08
ワクチン製品名（Moderna 対 Pfizer-BioNTech）	150.5 (-68.8, 1914)	0.39	3.8 (-62.8, 189.6)	0.94

結 果：

- (1)PFAS 濃度は、抗スパイク抗体反応のピーク、ワクチン接種後の抗スパイク抗体反応の初期増加及び抗スパイク抗体反応の経時的減弱とは関連していなかった。
- (2)個々の PFAS 濃度も混合物としての評価も、COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種に対する抗体反応とは関連しなかった。

結 論：

- (1)主に飲料水を介して PFAS 汚染の影響を受けている青年及び成人の集団において、血清 PFAS 濃度が高いほど COVID-19 に対する mRNA ワクチンに対する抗体応答が低下するという仮説は支持されなかった。

(参照 189)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUA、PFDoA、PFBS、PFHpA、PFOSA)		
タイトル	Association between maternal serum concentration of perfluoroalkyl substances (PFASs) at delivery and acute infectious diseases in infancy		
著者	Wang Z, Shi R, Ding G, Yao Q, Pan C, Gao Y, Tian Y		
年	2022	雑誌	Chemosphere, 289: 133235. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133235.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：萊州湾出生コホート (LWBC)

国名 (地域名)：中国 (山東省山東省渤海の萊州湾南海岸地域)

対象者：過去3年連続でその地域に居住し、浜海の病院で出産予定の18歳以上の単胎妊娠の女性

人数：235組の母子

調査時期：2010～2013年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2010～2013年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 出生前血清 PFAS 濃度の分布 (一部抜粋)

PFAS濃度 (ng/mL)	幾何平均 (範囲)	四分位範囲
PFOA	44.88 (1.16-362.73)	28.72 - 77.34
PFOS	4.39 (0.55-16.75)	3.31 - 6.14
PFNA	0.83 (0.21-3.50)	0.59 - 1.15
PFDA	0.55 (0.09-2.47)	0.40 - 0.78
PFUA	0.46 (0.10-1.31)	0.35 - 0.67
PFHxS	0.32 (検出下限未満-0.90)	0.27 - 0.39
PFDoA	0.17 (検出下限未満-0.31)	0.15 - 0.20
PFBS	0.15 (検出下限未満-0.30)	0.18 - 0.20
PFOSA	0.06 (検出下限未満-0.25)	0.04 - 0.10
PFHpA	0.12 (検出下限未満-0.21)	0.12 - 0.13

4. 試験結果

影響指標：小児期の風邪、気管支炎/肺炎、下痢などの急性感染症発症頻度

影響指標の評価時期：2010～2013年

診断基準：(1)感染症の判定：母親への問診票と医師の診断記録（関連症状のための15日以内の来院，入院記録）

(2)下痢の判定：3日以上下痢がなかった後に発生した下痢（2週間以内）

(3)完全母乳育児：乳児に母乳以外の液体や固形食品が投与されていないことを指す。

(4)粉ミルク育児：母乳育児と人工ミルクの組合せ又は人工ミルクのみで授乳することを指す。

用量反応関係：

表4. 生後1年間のPFAS濃度と感染症の間の調整後のオッズ比（OR）と罹患率比（IRR）

	オッズ比（OR） (95%信頼区間(CI))	p-値	誤検出率 (FDR)	罹患率比（IRR） (95% CI)	p-値	FDR
風邪						
PFOA	1.36 (0.60, 3.09)	0.469	0.694	1.18 (0.85, 1.63)	0.329	0.898
PFOS	1.86 (0.53, 6.50)	0.334	0.694	1.24 (0.76, 2.02)	0.382	0.898
PFNA	3.04 (0.77, 11.94)	0.112	0.694	1.35 (0.81, 2.25)	0.251	0.898
PFDA	1.66 (0.48, 5.75)	0.426	0.694	1.05 (0.65, 1.68)	0.858	0.915
PFUA	1.32 (0.33, 5.21)	0.694	0.694	1.03 (0.61, 1.74)	0.915	0.915
PFHxS	1.49 (0.28, 7.97)	0.642	0.694	1.16 (0.60, 2.26)	0.667	0.898
PFDoA	0.40 (0.03, 6.02)	0.509	0.694	0.76 (0.28, 2.07)	0.586	0.898
PFBS	0.78 (0.36, 1.67)	0.523	0.694	0.79 (0.62, 1.00)	0.047	0.470
PFOSA	2.70 (0.08, 87.09)	0.576	0.694	1.28 (0.34, 4.84)	0.718	0.898
PFHpA	0.60 (0.19, 1.88)	0.381	0.694	0.86 (0.56, 1.30)	0.469	0.898
気管支炎/肺炎						
PFOA	1.14 (0.37, 3.54)	0.822	0.822	0.68 (0.30, 1.53)	0.350	0.875
PFOS	1.54 (0.30, 7.78)	0.602	0.698	0.76 (0.23, 2.46)	0.644	0.875
PFNA	3.27 (0.57, 18.76)	0.183	0.610	1.52 (0.42, 5.42)	0.522	0.875
PFDA	1.84 (0.36, 9.49)	0.468	0.698	0.85 (0.26, 2.79)	0.793	0.875
PFUA	2.26 (0.38, 13.46)	0.372	0.698	0.81 (0.23, 2.88)	0.744	0.875
PFHxS	10.62 (0.65, 173.69)	0.097	0.610	1.81 (0.27, 12.19)	0.544	0.875
PFDoA	11.39 (0.32, 402.50)	0.181	0.610	3.04 (0.24, 38.14)	0.389	0.875
PFBS	0.73 (0.33, 1.61)	0.431	0.698	0.54 (0.34, 0.86)	0.010	0.100
PFOSA	2.97 (0.04, 244.48)	0.628	0.698	0.78 (0.04, 17.08)	0.875	0.875
PFHpA	0.65 (0.17, 2.57)	0.541	0.698	0.69 (0.26, 1.88)	0.468	0.875
下痢						
PFOA	4.99 (1.86, 13.39)	0.001	0.010	1.97 (1.32, 2.94)	0.001	0.010
PFOS	2.60 (0.67, 10.09)	0.167	0.400	1.89 (1.08, 3.32)	0.027	0.054
PFNA	4.48 (1.07, 18.86)	0.041	0.200	2.13 (1.19, 3.81)	0.011	0.037
PFDA	3.36 (0.90, 12.63)	0.073	0.233	2.16 (1.23, 3.79)	0.007	0.035
PFUA	2.11 (0.50, 8.97)	0.311	0.443	1.91 (1.04, 3.51)	0.038	0.061
PFHxS	1.17 (0.20, 6.83)	0.863	0.860	1.27 (0.50, 3.20)	0.615	0.615
PFDoA	4.34 (0.30, 63.01)	0.282	0.443	4.00 (1.21, 13.25)	0.024	0.054
PFBS	0.59 (0.27, 1.31)	0.198	0.400	0.81 (0.62, 1.07)	0.142	0.178
PFOSA	5.34 (0.15, 194.87)	0.362	0.450	4.87 (1.05, 22.53)	0.043	0.061
PFHpA	0.83 (0.26, 2.58)	0.541	0.722	1.23 (0.76, 2.00)	0.405	0.450

*モデルは母親の年齢、妊娠前のBMI、妊娠中の喫煙、母親の教育レベル、経産率を考慮して調整した。

表 6. 母乳で育てられた乳児における PFAS 濃度と感染症の間の調整後のオッズ比 (OR) と発生率比 (RR) (症例数 178 人)

	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	p-値	誤検出率 (FDR)	罹患率比 (IRR) (95% CI)	p-値	FDR
風邪						
PFOA	1.49 (0.59, 3.76)	0.398	0.796	1.22 (0.83, 1.79)	0.323	0.794
PFOS	2.12 (0.53, 8.52)	0.289	0.723	1.31 (0.74, 2.33)	0.360	0.794
PFNA	3.74 (0.82, 17.20)	0.089	0.723	1.43 (0.78, 2.61)	0.249	0.794
PFDA	2.77 (0.68, 11.22)	0.155	0.723	1.23 (0.69, 2.17)	0.482	0.794
PFUA	1.75 (0.37, 8.21)	0.479	0.798	1.10 (0.58, 2.07)	0.773	0.794
PFHxS	0.95 (0.15, 5.91)	0.954	0.954	0.91 (0.46, 1.82)	0.794	0.794
PFDoA	0.75 (0.04, 14.21)	0.850	0.954	0.79 (0.24, 2.60)	0.704	0.794
PFBS	0.49 (0.14, 1.79)	0.281	0.723	0.72 (0.51, 1.01)	0.054	0.540
PFOSA	1.18 (0.02, 59.88)	0.936	0.945	0.70 (0.14, 3.37)	0.652	0.794
PFHpA	0.71 (0.20, 2.57)	0.602	0.860	0.81 (0.48, 1.35)	0.411	0.794
下痢						
PFOA	4.70 (1.50, 14.77)	0.008	0.080	1.86 (1.15, 3.02)	0.011	0.040
PFOS	3.03 (0.65, 14.23)	0.160	0.320	1.99 (1.02, 3.87)	0.042	0.070
PFNA	4.68 (0.93, 23.64)	0.062	0.207	2.39 (1.20, 4.74)	0.013	0.040
PFDA	4.24 (0.93, 19.37)	0.062	0.207	2.82 (1.29, 4.93)	0.007	0.040
PFUA	2.92 (0.55, 15.45)	0.207	0.345	2.46 (1.18, 5.14)	0.017	0.040
PFHxS	0.91 (0.13, 6.43)	0.923	0.923	1.13 (0.38, 3.34)	0.825	0.825
PFDoA	12.97 (0.62, 272.22)	0.099	0.248	5.63 (1.31, 24.23)	0.020	0.040
PFBS	0.51 (0.16, 1.65)	0.258	0.369	0.79 (0.53, 1.17)	0.788	0.825
PFOSA	1.39 (0.02, 91.06)	0.878	0.923	3.32 (0.54, 20.35)	0.195	0.279
PFHpA	0.69 (0.18, 2.64)	0.688	0.860	1.09 (0.62, 1.93)	0.771	0.825

*モデルは、母親の年齢、妊娠前のBMI、妊娠中の喫煙、母親の教育レベル、経産率を考慮して調整した。
*太字: p < 0.05

表 7. 粉ミルクで育てられた乳児における PFAS 濃度と感染症の間の調整後のオッズ比 (OR) と発生率比 (RR) (症例数 57 人)

	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	p-値	誤検出率 (FDR)	罹患率比 (IRR) (95% CI)	p-値	FDR
風邪						
PFOA	1.06 (0.14, 8.05)	0.956	0.956	1.43 (0.68, 3.00)	0.351	0.928
PFOS	1.66 (0.07, 38.76)	0.753	0.941	1.09 (0.38, 3.11)	0.877	0.928
PFNA	2.36 (0.07, 82.40)	0.637	0.91	1.56 (0.47, 5.20)	0.466	0.928
PFDA	0.27 (0.01, 5.96)	0.408	0.695	0.83 (0.29, 2.33)	0.716	0.928
PFUA	0.77 (0.03, 23.07)	0.879	0.956	1.06 (0.33, 3.38)	0.928	0.928
PFHxS	/	/	/	2.59 (0.48, 13.96)	0.269	0.928
PFDoA	0.06 (0.00, 60.53)	0.417	0.695	1.72 (0.15, 19.22)	0.661	0.928
PFBS	1.78 (0.51, 6.24)	0.369	0.695	0.97 (0.64, 1.46)	0.878	0.928
PFOSA	/	/	/	15.32 (0.71, 328.83)	0.081	0.81
PFHpA	0.23 (0.01, 4.25)	0.324	0.695	1.09 (0.48, 2.50)	0.833	0.928
下痢						
PFOA	6.12 (0.76, 49.28)	0.089	0.83	2.34 (1.06, 5.16)	0.035	0.35
PFOS	1.89 (0.09, 41.10)	0.686	0.909	1.61 (0.52, 4.94)	0.405	0.729
PFNA	3.81 (0.11, 130.21)	0.458	0.909	1.70 (0.49, 5.96)	0.405	0.729
PFDA	1.63 (0.08, 32.08)	0.747	0.909	1.48 (0.48, 4.50)	0.488	0.729
PFUA	0.67 (0.02, 19.52)	0.818	0.909	1.07 (0.33, 3.51)	0.913	0.913
PFHxS	/	/	/	1.77 (0.30, 10.67)	0.531	0.729
PFDoA	0.03 (0.00, 33.02)	0.329	0.909	2.04 (0.16, 25.69)	0.583	0.729
PFBS	0.78 (0.22, 2.85)	0.711	0.909	1.03 (0.65, 1.63)	0.91	0.913
PFOSA	/	/	/	10.49 (0.52, 213.39)	0.126	0.63
PFHpA	0.89 (0.08, 9.75)	0.925	0.925	1.41 (0.55, 3.60)	0.477	0.729

*モデルは母親の年齢、妊娠前のBMI、妊娠中の喫煙、母親の教育レベル、経産率を考慮して調整した。
*「/」: 95% 信頼区間が広い場合、データは表示しなかった。

結 果：

- (1)下痢のリスクは、PFOA の対数単位増加ごとに 4.99 (95% CI : 1.86~13.39) 増加した。
- (2)PFOA、PFNA、PFDA が 10 倍増加するごとに、下痢の頻度は 97~116%増加した。
- (3)完全母乳育児期間 (少なくとも 4 か月) によって階層化した場合、下痢に対する PFAS ばく露の悪影響は母乳で育てられた乳児の間でより顕著であった。
- (4)出生前の PFAS ばく露と風邪又は気管支炎/肺炎との間には関連性はなかった。

結 論：

- (1)PFAS ばく露は、生後 1 年間の下痢の発症リスク増加と関連しており、これらの影響は母乳で育てられた乳児でより強いことが示された。

(参照 190)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫	
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFNA、PFDA)	
タイトル	Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children from the Odense Child Cohort	
著者	Dalsager L, Christensen N, Halekoh U, Timmermann CAG, Nielsen F, Kyhl HB, Husby S, Grandjean P, Jensen TK, Andersen HR	
年	2021	雑誌 Environment international, 149:106395. doi: 10.1016/j.envint.2021.106395.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：オーデンセ子どもコホート研究 (Odense Child Cohort : OCC)

国名 (地域名)：デンマーク (オーデンセ市)

対象者：オーデンセ在住の母子組

人数：1,503 組の母子 [平均出産年齢 (標準偏差)：30.7 (4.5) 歳]

調査時期：2010～2012 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2010～2012 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 母子の特徴に応じた母体血清 PFAS 濃度 (中央値 (95 パーセンタイル) ng/mL) (一部抜粋)

症例数		母体血清中のPFAS濃度の中央値 (ng/mL) (95パーセンタイル)				
		PFOS	PFOA	PFHxS	PFNA	PFDA
全体	1503	7.52 (15.08)	1.68 (4.01)	0.36 (0.81)	0.64 (1.43)	0.29 (0.79)
出産回数 0回	846	8.37 (16.0)	2.06 (4.56)	0.40 (0.85)	0.71 (1.53)	0.30 (0.81)
出産回数 1回以上	649	6.79 (13.8)	1.20 (3.00)	0.30 (0.71)	0.57 (1.15)	0.27 (0.77)

4. 試験結果

影響指標：出生から 4 歳までの間に一般的な感染症*で入院した子どもの割合

*一般的な感染症：上気道感染症、下気道感染症、胃腸感染症、その他

影響指標の評価時期：2010～2012 年

診断基準：感染症分類は、「国際疾病分類改訂 10 コード (ICD-10 code)」に従った。

用量反応関係：

表 4. 母親の PFAS 濃度と感染症による入院率（全入院率及びタイプ別入院率）との関連についてのハザード比（HR）

PFAS	全感染症 (症例数 633人)		PFASと児童の性別 との相互作用	上部気道感染症 (URTI) (症例数 167人)	下部気道感染症 (LRTI) (症例数 151人)	胃腸感染症 (GI) (症例数 40人)	その他 (症例数 275人)
	未調整ハザード比 (HR) ^a (95%信頼区間(CI))	調整済み ^b HR ^a (95% CI)	p-値	調整済み ^b HR ^a (95% CI)	調整済み ^b HR ^a (95% CI)	調整済み ^b HR ^a (95% CI)	調整済み ^b HR ^a (95% CI)
PFOS	1.18 (1.02, 1.36)	1.23 (1.05, 1.44)	0.067	1.25 (0.97, 1.61)	1.54 (1.11, 2.15)	0.77 (0.46, 1.29)	1.17 (0.98, 1.40)
PFOA	1.12 (0.97, 1.25)	1.13 (0.97, 1.29)	0.882	1.18 (0.93, 1.50)	1.27 (1.01, 1.59)	0.55 (0.32, 0.95)	1.12 (0.93, 1.35)
PFHxS	1.00 (0.89, 1.13)	1.02 (0.90, 1.16)	0.214	1.01 (0.83, 1.21)	1.01 (0.78, 1.32)	0.85 (0.50, 1.43)	1.07 (0.91, 1.25)
PFNA	1.04 (0.90, 1.21)	1.07 (0.92, 1.25)	0.592	1.18 (0.90, 1.53)	1.17 (0.89, 1.55)	0.80 (0.46, 1.40)	1.00 (0.82, 1.22)
PFDA	1.02 (0.89, 1.18)	1.06 (0.93, 1.22)	0.061	1.16 (0.95, 1.42)	1.06 (0.85, 1.32)	0.81 (0.46, 1.43)	1.04 (0.85, 1.27)

(a)母体血清PFAS濃度が2倍になるごとの瞬間リスクの変化

(b) 母親の年齢、出産数、母親の教育レベル、子供の性別、子供の年齢に合わせて調整

結 果：

- (1)合計 1,503 組の母子が対象となり、26%の子どもが少なくとも一度は感染症で入院していた。
- (2)母親の PFOS 濃度が 2 倍になると、何らかの感染症による入院リスクが 23%上昇した [HR : 1.23 (95% CI : 1.05~1.44)]。
- (3)子どもの性別と PFOS (p=0.07) 及び PFDA (p=0.06) の間には、反対方向ではあるが交互作用が認められた。
- (4)PFOA 又は PFOS 濃度が 2 倍になるごとに、LRTI のリスクはそれぞれ 27% [HR : 1.27 (95% CI : 1.01~1.59)] 及び 54% [HR : 1.54 (95% CI : 1.11~2.15)] 増加した。尿路感染症及びその他の感染症群についても同様の傾向がみられた。
- (5)GI では、HR が一貫して 1 以下 [PFOA : HR=0.55 (95% CI : 0.32~0.95)] であったため、負の関連がみられた。

結 論：

- (1)本研究結果は、以前オーデンセ子どもコホート研究で得られた「母親の PFOS 及び PFOA 濃度が小児の発熱日数と正の関連を示した」という知見と一致しており、PFOS 及び PFOA は、かなり低濃度のばく露集団においても、軽症及び重症の感染症有病率に影響を及ぼす可能性が示唆された。

(参照 191)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOS、PFOA		
タイトル	Exposures to perfluoroalkyl substances and asthma phenotypes in childhood: an investigation of the COPSAC2010 cohort		
著者	Sevelsted A, Pedersen C-ET, Gürdeniz G, Rasmussen MA, Schullehner J, Sdougkou K, Martin JW, Lasky-Su J, Morin A, Ober C, Schoos A-MM, Stockholm J, Bønnelykke K, Chawes B, Bisgaard H		
年	2023	雑誌	EBioMedicine, 94:104699. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104699

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：－ [コペンハーゲン小児喘息に関する前向き研究 2010 (COPSAC2010) のデータ利用]

国名 (地域名)：デンマーク

対象者：妊娠中及び産後 1 週間の母親及び 1/2 歳、1 歳半、6 歳の小児

人数：684 (妊婦) と 727 人 (産後 1 週間の母親) 及び 602 人 (1/2 歳小児)、606 人 (1 歳半小児)、513 人 (6 歳小児)

*700 組の妊娠 24 週目時点の平均年齢 (標準偏差)：32 (4) 歳

調査時期：2008～2010 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2008～2010 年

血中 PFAS 等濃度：

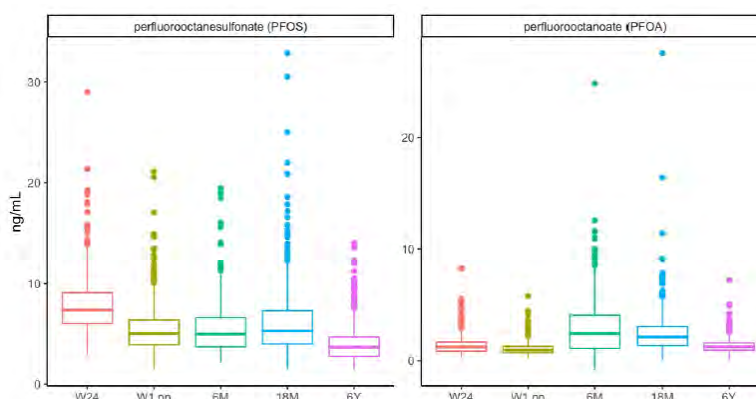


図 E1. 測定時点における血清 PFAS 濃度 (左は PFOS 濃度、右は PFOA 濃度)

縦軸は血清 PFAS 濃度 (ng/mL) を示す。横軸の W24 は妊娠 24 週目の母親 (症例数 686 人)、W1pp は産後 1 週間の母親 (症例数 683 人)、6M は 6 か月小児 (症例数 599 人)、18M は 1 歳半小児 (症例数 601 人)、6Y は 6 歳小児 (症例数 508 人) を示す。

4. 試験結果

影響指標：小児感染症、喘息、アレルギー感作、アトピー性皮膚炎、肺機能

影響指標の評価時期：2008～2010年

診断基準：(1)吸入感作は、吸入皮膚プリックテスト陽性又は吸入アレルゲン特異的IgE >0.5として定義される。吸入アレルゲンの少なくとも80%について検査を受けた子どものみが含まれる。

(2)アトピー性喘息は6歳の喘息と定義され、吸入感作、好酸球の増加又は以前からのアトピー性皮膚炎のいずれかである。非アトピー性喘息は、「現在の喘息 (current asthma)」として定義され、吸入感作も好酸球の増加もアトピー性皮膚炎もない。

用量反応関係：

表2 PFOS及びPFOAばく露による臨床的結果 (Outcome)

	母親24週			母親1週			子供6か月			子供18か月			子供6歳		
	症例数	HR/IRR/OR [95%信頼区間]	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95%信頼区間(CI))	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値
PFOS															
アトピー性皮膚炎になるまでの時間	668	HR: 1.01 [0.96; 1.06]	p = 0.70	658	HR: 0.99 [0.93; 1.06]	p = 0.80	-	-	-	-	-	-	-	-	-
喘息になるまでの時間	668	HR: 0.99 [0.93; 1.06]	p = 0.80	658	HR: 1.03 [0.96; 1.11]	p = 0.40	576	HR: 0.91 [0.84; 1.00]	p = 0.04	-	-	-	-	-	-
0~6歳で喘息悪化	664	IRR: 1.00 [0.98; 1.02]	p = 0.96	654	IRR: 1.01 [0.98; 1.03]	p = 0.62	573	IRR: 1.00 [0.97; 1.02]	p = 0.83	582	IRR: 0.99 [0.97; 1.01]	p = 0.17	-	-	-
6歳で喘息	636	OR: 1.03 [0.93; 1.14]	p = 0.53	626	OR: 1.10 [0.98; 1.23]	p = 0.11	553	OR: 0.97 [0.84; 1.12]	p = 0.65	568	OR: 0.99 [0.9; 1.09]	p = 0.87	485	OR: 0.88 [0.71; 1.10]	p = 0.26
6歳時の好酸球数が0.3超	467	OR: 0.98 [0.92; 1.06]	p = 0.65	460	OR: 1.00 [0.92; 1.09]	p = 0.99	408	OR: 0.96 [0.88; 1.05]	p = 0.41	423	OR: 1.01 [0.95; 1.08]	p = 0.72	443	OR: 1.03 [0.93; 1.15]	p = 0.58
6歳時点で吸入性アレルゲンに対する何らかの感作がある	467	OR: 0.90 [0.82; 0.99]	p = 0.03	459	OR: 0.84 [0.73; 0.95]	p = 0.01	409	OR: 0.86 [0.76; 0.98]	p = 0.02	424	OR: 0.94 [0.86; 1.03]	p = 0.19	438	OR: 0.97 [0.85; 1.10]	p = 0.62
6歳で喘息と吸入性感作	464	OR: 0.78 [0.55; 1.11]	p = 0.17	456	OR: 0.75 [0.48; 1.16]	p = 0.20	406	OR: 0.80 [0.53; 1.19]	p = 0.27	423	OR: 0.92 [0.68; 1.25]	p = 0.61	436	OR: 0.93 [0.61; 1.39]	p = 0.71
6歳で喘息、その後アトピー性皮膚炎を患う	636	OR: 1.01 [0.85; 1.19]	p = 0.53	626	OR: 1.06 [0.88; 1.28]	p = 0.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6歳で喘息、好酸球数が0.3超	465	OR: 0.91 [0.72; 1.15]	p = 0.44	458	OR: 1.00 [0.78; 1.28]	p = 0.99	406	OR: 0.82 [0.59; 1.16]	p = 0.26	422	OR: 1.09 [0.91; 1.29]	p = 0.35	442	OR: 0.96 [0.69; 1.34]	p = 0.82
6歳でアトピー性喘息*	411	OR: 0.99 [0.85; 1.17]	p = 0.87	404	OR: 1.03 [0.85; 1.23]	p = 0.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6歳で喘息、吸入感作はなし	464	OR: 1.15 [1.01; 1.29]	p = 0.03	456	OR: 1.24 [1.07; 1.42]	p = 0.01	406	OR: 1.07 [0.89; 1.28]	p = 0.46	423	OR: 1.01 [0.9; 1.14]	p = 0.83	436	OR: 0.91 [0.71; 1.17]	p = 0.47
6歳で喘息、アトピー性皮膚炎は一度もない	636	OR: 1.05 [0.93; 1.18]	p = 0.45	626	OR: 1.10 [0.97; 1.26]	p = 0.14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6歳で喘息、好酸球数が0.3以下	465	OR: 1.08 [0.96; 1.22]	p = 0.22	458	OR: 1.14 [0.99; 1.31]	p = 0.06	406	OR: 0.86 [0.66; 1.13]	p = 0.76	422	OR: 0.93 [0.78; 1.11]	p = 0.39	442	OR: 0.86 [0.65; 1.13]	p = 0.28
6歳の時に非アトピー性喘息	411	OR: 1.20 [1.02; 1.41]	p = 0.03	404	OR: 1.24 [1.04; 1.48]	p = 0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PFOA															
アトピー性皮膚炎になるまでの時間	668	HR: 0.94 [0.74; 1.20]	p = 0.60	658	HR: 0.95 [0.70; 1.29]	p = 0.70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
喘息になるまでの時間	668	HR: 0.88 [0.67; 1.17]	p = 0.40	658	HR: 1.02 [0.74; 1.41]	p = 0.90	576	HR: 0.95 [0.87; 1.03]	p = 0.20	-	-	-	-	-	-
0~6歳で喘息悪化	664	IRR: 0.98 [0.9; 1.06]	p = 0.56	654	IRR: 0.98 [0.88; 1.09]	p = 0.71	573	IRR: 0.99 [0.96; 1.02]	p = 0.44	582	IRR: 0.99 [0.95; 1.02]	p = 0.51	-	-	-
6歳で喘息	636	OR: 1.09 [0.7; 1.69]	p = 0.71	626	OR: 1.37 [0.84; 2.24]	p = 0.21	553	OR: 1.02 [0.88; 1.18]	p = 0.80	568	OR: 1.00 [0.83; 1.2]	p = 0.98	485	OR: 0.81 [0.47; 1.42]	p = 0.47
6歳時の好酸球数が0.3超	467	OR: 0.89 [0.63; 1.25]	p = 0.49	460	OR: 0.78 [0.51; 1.19]	p = 0.25	408	OR: 0.97 [0.88; 1.06]	p = 0.47	423	OR: 0.98 [0.85; 1.13]	p = 0.80	443	OR: 1.25 [0.91; 1.73]	p = 0.18
6歳時点で吸入性アレルゲンに対する何らかの感作がある	467	OR: 0.93 [0.61; 1.41]	p = 0.72	459	OR: 0.84 [0.5; 1.43]	p = 0.53	409	OR: 0.97 [0.86; 1.08]	p = 0.55	424	OR: 0.98 [0.83; 1.16]	p = 0.82	438	OR: 0.99 [0.70; 1.42]	p = 0.97
6歳で喘息と吸入性感作	464	OR: 0.68 [0.18; 2.59]	p = 0.57	456	OR: 0.69 [0.12; 3.81]	p = 0.67	406	OR: 0.93 [0.67; 1.3]	p = 0.69	423	OR: 1.06 [0.64; 1.76]	p = 0.81	436	OR: 0.44 [0.11; 1.83]	p = 0.26
6歳で喘息、アトピー性皮膚炎あり	636	OR: 0.77 [0.32; 1.86]	p = 0.56	626	OR: 0.88 [0.31; 2.49]	p = 0.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6歳で喘息、好酸球数が0.3超	465	OR: 0.43 [0.12; 1.57]	p = 0.20	458	OR: 0.56 [0.11; 2.77]	p = 0.47	406	OR: 0.95 [0.71; 1.28]	p = 0.76	422	OR: 1.29 [0.90; 1.86]	p = 0.17	442	OR: 1.04 [0.55; 1.98]	p = 0.89
6歳の時にアトピー性喘息	411	OR: 0.64 [0.26; 1.63]	p = 0.35	404	OR: 0.78 [0.26; 2.33]	p = 0.65	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6歳で喘息、吸入感作はなし	464	OR: 1.53 [0.81; 2.88]	p = 0.19	456	OR: 2.11 [1.10; 4.05]	p = 0.02	406	OR: 1.08 [0.90; 1.29]	p = 0.42	423	OR: 1.09 [0.85; 1.40]	p = 0.49	436	OR: 1.00 [0.57; 1.76]	p = 1.00
6歳で喘息、アトピー性皮膚炎は一度もない	636	OR: 1.23 [0.77; 1.98]	p = 0.39	626	OR: 1.55 [0.91; 2.66]	p = 0.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6歳で喘息、好酸球数が0.3以下	465	OR: 1.70 [0.88; 3.29]	p = 0.12	458	OR: 2.15 [1.12; 4.16]	p = 0.02	406	OR: 1.01 [0.82; 1.24]	p = 0.95	422	OR: 0.92 [0.67; 1.26]	p = 0.59	442	OR: 0.64 [0.28; 1.49]	p = 0.30
6歳の時に非アトピー性喘息	411	OR: 2.81 [1.22; 6.49]	p = 0.02	404	OR: 3.09 [1.33; 7.20]	p = 0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 6歳時の喘息、空気アレルゲン感作、アトピー性皮膚炎 (経験あり)、血中好酸球数が0.3以上に基づくアトピー性喘息と非アトピー性喘息の定義と6歳時の喘息、アトピー性皮膚炎がないこと、空気アレルゲン感作なし、血中好酸球数0.3未満、すべての地理座標 (95%信頼区間) およびZ統計のp-値は、Cox 比例ハザードモデルまたは多重ロジスティック回帰モデルのいずれかで、PFOS/PFOAの濃度 (ng/mL) あたりの効果を示し、経産回数、人種、CMPP (魚の摂取量バイオマーカー)、母親のBMI、母親の喘息、社会的環境、母親の年齢、飲料水、都市性について調整した。

表 3. 6 歳時の肺機能

	母親24週			母親1週			子供6か月			子供18か月			子供6歳		
	症例数	HR/IRR/OR (95%信頼区間(CI))	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値	症例数	HR/IRR/OR (95% CI)	p-値
PFOS															
FeNO (呼気一酸化窒素)	363	0.073 (-0.20: 0.34)	p = 0.60	356	-0.00078 (-0.34: 0.34)	p = 1.00	325	0.20 (-0.13: 0.53)	p = 0.24	322	0.40 (0.15: 0.64)	p = <0.01	300	0.51 (0.065: 0.96)	p = 0.03
FEV1 (努力性呼気1秒量)	540	0.00046 (-0.0047: 0.0056)	p = 0.86	531	-0.00075 (-0.007: 0.0055)	p = 0.82	472	-0.0028 (-0.0091: 0.0035)	p = 0.38	490	-0.00074 (-0.0055: 0.004)	p = 0.76	442	0.0033 (-0.0053: 0.012)	p = 0.45
FVC (努力性肺活量)	540	0.00058 (-0.0051: 0.0062)	p = 0.84	531	-0.00082 (-0.0077: 0.0061)	p = 0.82	472	-0.0049 (-0.012: 0.0021)	p = 0.17	490	-0.00084 (-0.006: 0.0044)	p = 0.75	442	-0.00053 (-0.01: 0.009)	p = 0.91
FEV1/FVC比	546	3.7E-05 (-0.0018: 0.0019)	p = 0.97	537	9.1E-05 (-0.0021: 0.0023)	p = 0.94	478	0.0015 (-0.00073: 0.0037)	p = 0.19	494	0.00016 (-0.0015: 0.0018)	p = 0.85	443	0.0029 (-0.00025: 0.006)	p = 0.07
Methacholine challenge test (メタコリン負荷試験)	481	0.03 (-0.13: 0.19)	p = 0.71	473	0.013 (-0.18: 0.21)	p = 0.89	423	0.023 (-0.17: 0.22)	p = 0.82	437	0.061 (-0.09: 0.21)	p = 0.43	403	-0.14 (-0.40: 0.12)	p = 0.30
MMEF (最大中間呼気流量)	540	-0.0054 (-0.017: 0.0065)	p = 0.38	531	-0.0051 (-0.02: 0.0093)	p = 0.49	472	-0.0024 (-0.017: 0.012)	p = 0.74	490	-0.0023 (-0.013: 0.0089)	p = 0.69	442	0.016 (-0.0043: 0.036)	p = 0.12
sRaw (特異的気道抵抗)	569	0.00035 (-0.0073: 0.008)	p = 0.93	561	0.00074 (-0.0085: 0.01)	p = 0.88	498	-0.00067 (-0.0099: 0.0085)	p = 0.89	514	0.0028 (-0.0043: 0.01)	p = 0.44			
PFOA															
FeNO (呼気一酸化窒素)	363	0.069 (-1.3: 1.4)	p = 0.92	356	-0.45 (-2.1: 1.2)	p = 0.60	325	0.09 (-0.29: 0.47)	p = 0.64	322	0.45 (-0.13: 1.00)	p = 0.13	300	0.84 (-0.42: 2.1)	p = 0.19
FEV1 (努力性呼気1秒量)	540	-0.018 (-0.04: 0.0041)	p = 0.11	531	-0.019 (-0.047: 0.0081)	p = 0.17	472	-0.004 (-0.011: 0.0027)	p = 0.24	490	-0.005 (-0.014: 0.0039)	p = 0.27	442	-0.018 (-0.042: 0.005)	p = 0.12
FVC (努力性肺活量)	540	-0.018 (-0.042: 0.0056)	p = 0.13	531	-0.023 (-0.053: 0.0074)	p = 0.14	472	-0.0061 (-0.013: 0.0012)	p = 0.10	490	-0.0043 (-0.014: 0.0054)	p = 0.39	442	-0.015 (-0.041: 0.011)	p = 0.26
FEV1/FVC比	546	-0.0019 (-0.0097: 0.0059)	p = 0.64	537	-0.00015 (-0.01: 0.0097)	p = 0.98	478	0.0013 (-0.0011: 0.0036)	p = 0.29	494	-0.00079 (-0.004: 0.0024)	p = 0.63	443	-0.0029 (-0.011: 0.0056)	p = 0.51
Methacholine challenge test (メタコリン負荷試験)	481	0.18 (-0.49: 0.84)	p = 0.61	473	0.23 (-0.62: 1.1)	p = 0.59	423	-0.0039 (-0.22: 0.21)	p = 0.97	437	0.12 (-0.16: 0.4)	p = 0.40	403	-0.023 (-0.80: 0.75)	p = 0.95
MMEF (最大中間呼気流量)	540	-0.036 (-0.086: 0.015)	p = 0.17	531	-0.023 (-0.087: 0.04)	p = 0.47	472	-0.0026 (-0.018: 0.013)	p = 0.74	490	-0.012 (-0.033: 0.0092)	p = 0.27	442	-0.045 (-0.099: 0.0093)	p = 0.11
sRaw (特異的気道抵抗)	569	0.005 (-0.027: 0.037)	p = 0.76	561	0.011 (-0.03: 0.051)	p = 0.60	498	0.0078 (-0.0019: 0.018)	p = 0.12	514	0.020 (0.0064: 0.033)	p = <0.01	471	0.024 (-0.0097: 0.058)	p = 0.16

すべての推定値は、ガウス分布を伴う一般化線形回帰モデルからのメータ推定値 (95% CI) および統計量 p 値であり、PFOS/PFOAのいずれかの濃度 (ng/mL) あたりの肺機能測定値の現在の変化であり、経産回数、人種、CMPFF (魚摂取量のパイオマーナー)、母親のBMI、母親の喫煙、社会的状況、母親の年齢、飲料水および都市性について調整した。FEV1、MMEF、FVC値は、子供の性別と身長に合わせて調整した。

結 果：

- (1) 妊娠中の母体の PFOS 及び PFOA ばく露量が多いと、6 歳までに非アトピー性喘息表現型となり、感作に対する防御効果があることが示された。
- (2) 妊娠中の母体の PFOS 及び PFOA ばく露量は、アトピー性喘息や肺機能、アトピー性皮膚炎とは関連がなかった。
- (3) 妊娠中の母体の PFOS 及び PFOA ばく露量は、感染しやすさ、軽度の炎症、免疫反応の変化、エピジェネティックな変化との関連はなかった。

結 論：

- (1) 小児期ばく露ではなく、出生前の PFOS 及び PFOA ばく露は、低有病性非アトピー性喘息のリスクは増加させるが、アトピー性喘息、肺機能又はアトピー性皮膚炎には影響がないことが示唆された。

(参照 192)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA)		
タイトル	Perfluoroalkyl substance exposure is associated with asthma and innate immune cell count in US adolescents stratified by sex		
著者	Pan Z, Guo Y, Zhou Q, Wang Q, Pan S, Xu S, Li L		
年	2023	雑誌	Environmental science and pollution research international, 30(18):52535-52548. doi: 10.1007/s11356-023-26065-7.

2. 試験方法

研究デザイン：横断的研究

プロジェクト名：－ [米国の国民健康栄養調査 (NHANES) データを利用]

国名 (地域名)：米国

対象者：喘息に関するアンケートに回答した 12～19 歳の青少年
人数：2,189 人 (健常者群は 1,903 名、喘息患者群は 263 名)

調査時期：2003～2012 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2003～2012 年

血中 PFAS 等濃度：

表 1. 現在の喘息及び喘鳴による試験参加者の主な特徴 (症例数 2,189 人) (血清 PFAS 濃度のみ抜粋)

PFAS濃度 (ng/mL)	PFAS濃度 算術平均 ± 標準偏差				p-値
	対照群 (症例数 1,903人)	喘息 (現在) (症例数 263人)	p-値	喘鳴 (症例数 382人)	
PFOA	3.54 ± 0.099	3.53 ± 0.15	0.95	3.64 ± 0.14	0.42
PFOS	13.39 ± 0.48	11.61 ± 0.70	0.021*	12.59 ± 0.72	0.32
PFHxS	3.54 ± 0.16	3.50 ± 0.38	0.91	3.39 ± 0.33	0.59
PFNA	1.13 ± 0.049	1.08 ± 0.056	0.44	1.07 ± 0.046	0.23

4. 試験結果

影響指標：喘息、喘鳴及び白血球数

影響指標の評価時期：2003～2012 年

診断基準：喘息、喘鳴は、問診票への回答により判断した。

用量反応関係：

表 4. 12～19 歳の小児（症例数 2,189 人）における現在の喘息における血清 PFAS 濃度に対する OR（95% CI）（性別で層別化）

	男性				女性			
	モデル1		モデル2		モデル1		モデル2	
	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	p-値	OR (95%CI)	p-値	OR (95%CI)	p-値	OR (95%CI)	p-値
PFOA (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	1.07 (0.56, 2.03)	0.84	1.06 (0.54, 2.09)	0.86	0.55 (0.25, 1.19)	0.13	0.59 (0.27, 1.27)	0.18
第3四分位	0.61 (0.30, 1.23)	0.17	0.63 (0.30, 1.32)	0.22	0.63 (0.25, 1.53)	0.31	0.63 (0.26, 1.56)	0.32
第4四分位	1.20 (0.56, 2.58)	0.64	1.32 (0.57, 3.02)	0.52	0.73 (0.36, 1.47)	0.38	0.79 (0.39, 1.61)	0.52
p for linear trend	0.94		0.76		0.51		0.62	
PFOS (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	0.53 (0.30, 0.95)	0.038*	0.49 (0.27, 0.91)	0.028*	0.58 (0.24, 1.42)	0.24	0.59 (0.24, 1.46)	0.26
第3四分位	0.90 (0.45, 1.81)	0.77	0.99 (0.48, 2.02)	0.97	0.82 (0.39, 1.73)	0.6	0.88 (0.44, 1.77)	0.72
第4四分位	0.48 (0.24, 0.94)	0.035 *	0.53 (0.26, 1.09)	0.089	0.62 (0.29, 1.31)	0.21	0.59 (0.27, 1.31)	0.2
p for linear trend	0.16		0.33		0.32		0.30	
PFHxS (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	1.66 (0.78, 3.53)	0.2	1.62 (0.77, 3.40)	0.21	0.94 (0.42, 2.09)	0.88	1.02 (0.46, 2.26)	0.96
第3四分位	1.95 (0.90, 4.21)	0.092	1.94 (0.90, 4.22)	0.097	0.78 (0.38, 1.60)	0.51	0.82 (0.39, 1.72)	0.59
第4四分位	0.86 (0.40, 1.85)	0.7	0.83 (0.39, 1.78)	0.63	0.80 (0.42, 1.54)	0.51	0.77 (0.39, 1.51)	0.46
p for linear trend	0.68		0.63		0.44		0.37	
PFNA (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	0.99 (0.49, 1.97)	0.97	0.99 (0.49, 2.00)	0.98	0.54 (0.23, 1.27)	0.16	0.54 (0.22, 1.29)	0.17
第3四分位	1.06 (0.57, 1.97)	0.86	1.11 (0.58, 2.13)	0.75	0.72 (0.37, 1.41)	0.342	0.77 (0.41, 1.44)	0.42
第4四分位	0.85 (0.43, 1.70)	0.66	0.89 (0.45, 1.76)	0.73	0.65 (0.34, 1.24)	0.2	0.75 (0.39, 1.43)	0.38
p for linear trend	0.70		0.80		0.37		0.63	

*P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001

・モデル1は未調整、モデル2は、年齢、性別、人種、BMI、貧困所得比率、健康保険を考慮して調整した。

表 5. 12~19 歳の小児 (症例数 2,189 人) の喘鳴における血清 PFAS 濃度に対する OR (95% CI) (性別で階層化)

	男性				女性			
	モデル1		モデル2		モデル1		モデル2	
	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI))	p-値	OR (95%CI)	p-値	OR (95%CI)	p-値	OR (95%CI)	p-値
PFOA (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	0.96 (0.52, 1.77)	0.9	0.93 (0.49, 1.77)	0.82	0.48 (0.22, 1.01)	0.056	0.41 (0.19, 0.87)	0.024*
第3四分位	0.82 (0.46, 1.46)	0.5	0.77 (0.42, 1.42)	0.41	0.68 (0.30, 1.54)	0.36	0.67 (0.28, 1.57)	0.36
第4四分位	1.48 (0.81, 2.69)	0.2	1.58 (0.85, 2.93)	0.15	0.68 (0.34, 1.37)	0.28	0.71 (0.34, 1.49)	0.37
p for linear trend	0.25		0.20		0.50		0.63	
PFOS (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	0.53 (0.31, 0.90)	0.022*	0.50 (0.29, 0.86)	0.015*	0.53 (0.23, 1.22)	0.14	0.59 (0.25, 1.40)	0.24
第3四分位	1.15 (0.63, 2.09)	0.65	1.15 (0.62, 2.11)	0.66	0.75 (0.37, 1.53)	0.44	0.89 (0.43, 1.83)	0.75
第4四分位	0.80 (0.49, 1.31)	0.3842	0.84 (0.51, 1.40)	0.51	0.62 (0.30, 1.31)	0.22	0.66 (0.30, 1.46)	0.3
p for linear trend	0.99		0.86		0.31		0.44	
PFHxS (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	1.64 (0.84, 3.20)	0.15	1.57 (0.80, 3.06)	0.19	1.06 (0.50, 2.26)	0.88	0.97 (0.45, 2.08)	0.93
第3四分位	2.35 (1.31, 4.21)	0.0055**	2.43 (1.35, 4.38)	0.0043**	0.76 (0.38, 1.50)	0.43	0.76 (0.38, 1.54)	0.45
第4四分位	0.93 (0.49, 1.75)	0.81	0.88 (0.46, 1.69)	0.71	0.88 (0.46, 1.69)	0.71	0.82 (0.42, 1.62)	0.57
p for linear trend	0.94		0.92		0.51		0.48	
PFNA (ng/mL)								
第1四分位	1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)		1.00 (参照)	
第2四分位	0.90 (0.46, 1.75)	0.76	0.94 (0.47, 1.86)	0.86	0.64 (0.32, 1.27)	0.21	0.64 (0.32, 1.28)	0.21
第3四分位	1.06 (0.57, 1.99)	0.84	1.04 (0.55, 1.97)	0.9	0.77 (0.41, 1.44)	0.41	0.72 (0.40, 1.31)	0.29
第4四分位	1.06 (0.59, 1.90)	0.85	1.14 (0.62, 2.06)	0.68	0.58 (0.31, 1.08)	0.089	0.65 (0.34, 1.23)	0.19
p for linear trend	0.69		0.57		0.19		0.30	

*P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001

・モデル1は未調整、モデル2は、年齢、性別、人種、BMI、貧困所得比率、健康保険を考慮して調整した。

結 果：

- (1)血清 PFOS 濃度 (6.90~12.40 ng/mL) 及び血清 PFOA 濃度 (2.43~3.60 ng/mL) の中低濃度は、男児では現在の喘息及び喘鳴と、女児では喘鳴とそれぞれ負の関連があることがわかった。
- (2)血清 PFHxS 濃度が中程度の高値 (1.50~3.00 ng/mL) の男児は、喘鳴のリスクが高かった。
- (3)喘息患者では、血清 PFOA 濃度の中高値 (3.75~5.07 ng/mL) と PFHxS 濃度の高値 (3.92 ng/mL 以上) の両方が男児の喘息発作と関連し、同様に血清 PFNA 濃度の中低値 (0.70~0.99 ng/mL) は女児の喘息発作と関連した。
- (4)喘息の者だけでみると、男性において血清 PFOA の第3四分位群 (3.75~5.07 ng/mL) で第1四分位群と比較して喘息のリスクが低下し [OR=0.27 (95% CI : 0.10~0.72)]、血清 PFHxS 濃度の第4四分位群 (>3.90 ng/mL) で喘息のリスクが低下することが示された [OR=0.21 (95% CI : 0.060~0.78)]。
- (5)喘息男児では、PFOA 及び PFNA 濃度は好塩基球数と弱い正の関連を示したのに対し、PFOS 濃度は好酸球と弱い負の関連を示した。

結 論：

- (1)参加者において、血清 PFAS 濃度と現在の喘息、喘鳴、喘息経験との関連は観察されなかった。

(2)血清中の PFOA、PFNA 濃度と好塩基球数との間に弱い正の関連が見られたことから、喘息患者の PFAS ばく露に対する免疫反応において好塩基球が重要である可能性が示唆された。

(参照 193)

1. 文献情報

エンドポイント	免疫		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFBA、PFDA、PFHpA、PFNA、PFUnDA)		
タイトル	Perfluoroalkyl substances are linked to incident chronic spontaneous urticaria: A nested case-control study		
著者	Shen M, Xiao Y, Huang Y, Jing D, Su J, Luo D, Duan Y, Xiao S, Li J, Chen X		
年	2022	雑誌	Chemosphere, 287(Part 3):132358. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132358.

2. 試験方法

研究デザイン：ネステッドケースコントロール研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：中国（長沙市）

対象者：長沙市の10の政府機関に所属する20～60歳の公務員

人数：140人 [平均年齢（標準偏差）：36.3（8.6）歳]

調査時期：2018年（1月～12月）

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：2018年

血中PFAS等濃度：

表. 血清PFAS濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS濃度 (nM)	CSU（慢性自然蕁麻疹） 患者		健康な対照群	
	中央値	四分位範囲	中央値	四分位範囲
PFBA	2.74	2.00～2.60	2.07	1.70～2.60
PFHpA	1.28	0.77～1.51	0.88	0.61～1.05

4. 試験結果

影響指標：慢性自然蕁麻疹発症率

影響指標の評価時期：2018年

診断基準：慢性自然蕁麻疹とは、原因不明の膨疹及び/又は血管性浮腫が6週間以上自然に出現したことにより、中南大学湘雅病院皮膚科の認定皮膚科医によって診断されたものと定義した。

用量反応関係：

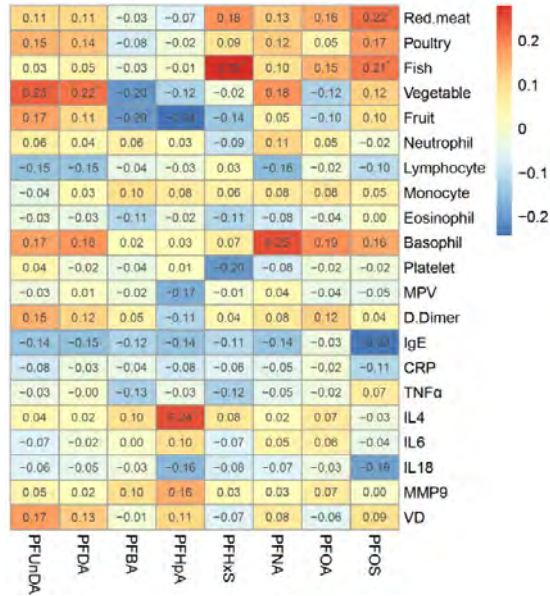


図 2. PFAS と臨床プロファイルとのスピアマン相関関係

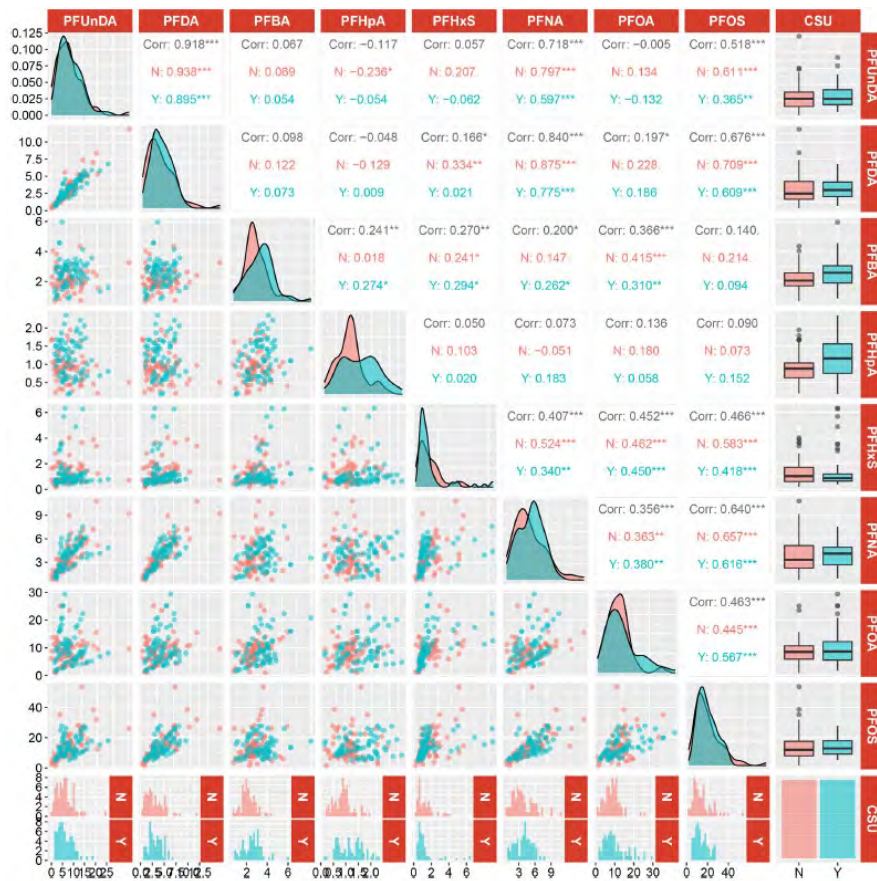


図 3. 症例群と対照群間の PFAS 濃度との関連、分布、比較
比較にはウィルコクソン順位和検定を使用した。

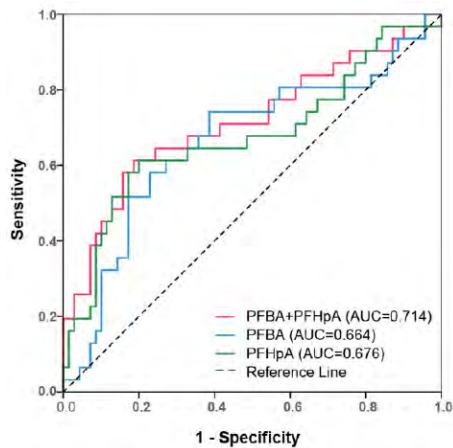


図 4. PFAS によるサンプルの次元削減と識別 (図 4-C のみ抜粋)

PFBA と PFHpA の受信機動作特性解析

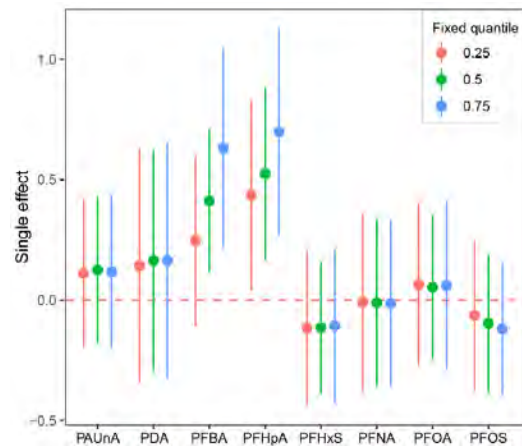


図 5. PFAS 混合物の全体的な効果と PFAS の単一効果のベイジアンカーネルマシン回帰 (図 5-B のみ抜粋)

PFBA と PFHpA については、有意な単一効果が観察された。点は点推定値、縦棒は 95%信頼区間を表す。

結 果 :

- (1)PFBA と PFHpA による共同予測に基づく受信者動作特性曲線下面積は、0.714 (95% CI : 0.60 ~0.83) であった。
- (2)ベイジアンカーネルマシン回帰は、PFAS 混合物の非線形の正の全体効果を示し、PFBA と PFHpA の有意な単一効果を特定した。
- (4)血清インターロイキン-4 (IL-4) 値は、ベースラインにおいて症例群で有意に高く、PFHpA と正の関連があった ($r=0.24$)。
- (5)原因媒介分析により、PFHpA と CSU の関連における部分媒介物質 (14.8%) として IL-4 が示唆された。

結 論 :

- (1)血清 PFAS 濃度は慢性自然蕁麻疹発症リスク増加と関連しており、特に PFBA と PFHpA が強く関連する物質である可能性が示唆された。

VI. 神経

(参照 202)

1. 文献情報

エンドポイント	神経	対象物質	PFOS
タイトル	Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate to hippocampal cells in adult mice.		
著者	Long Y, Wang Y, Ji G, Yan L, Hu F, Gu A		
年	2013	雑誌	PloS one, 8(1):e54176. doi: 10.1371/journal.pone.0054176.

2. 試験方法

動物種：C57BL6 マウス

被験物質：PFOS（純度不明）

投与経路：経口投与

投与期間：3 か月間

投与量：0、0.43、2.15、10.75 mg/kg 体重/日

3. 結果

(1)2.15 mg/kg 体重/日以上：回避獲得潜時の遅れ（用量相関性）、海馬神経細胞のアポトーシスの増加（用量相関性）

(2)10.75 mg/kg 体重/日：尾状核被殻におけるドーパミン（DA）、3,4-dihydrophenylacetic acid（DOPAC）の減少、海馬におけるグルタミン酸の増加

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)PFOS の長期ばく露は、成体マウスにおいて、アポトーシス関連タンパク質の発現変化と海馬におけるグルタミン酸の異常増加を伴う海馬神経細胞のアポトーシスを引き起こし、その結果、海馬に病変が生じ、空間学習と記憶の障害をもたらす可能性が示唆された。

(参照 203)

1. 文献情報

エンドポイント	神経	対象物質	PFOS
タイトル	Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse.		
著者	Mshaty A, Haijima A, Takatsuru Y, Ninomiya A, Yajima H, Kokubo M, Khairinis MA, Miyazaki W, Amano I, Koibuchi N		
年	2020	雑誌	Food and Chemical Toxicology, 145:111710. doi: 10.1016/j.fct.2020.111710.

2. 試験方法

動物種：雌 C57BL/6J マウス（妊娠 14 日目）

被験物質：PFOS（純度 > 98%）

投与経路：経口投与

投与期間：14 日間（生後 1～14 日目）

投与量：0、0.1、0.25、1 mg/kg 体重/日

3. 結果

- (1) 物体位置テスト (OLT) 及び物体認識テスト (ORT) のいずれにおいても、PFOS ばく露群のマウスの学習成績は対照群のマウスよりも有意に低かった。
- (2) 一対視覚弁別 (VD) 課題では、PFOS ばく露群の学習速度は対照群より有意に遅かった。
- (3) 海馬背部のグルタミン酸と γ -アミノ酪酸の濃度は、PFOS ばく露群で対照群より有意に高かった。
- (4) mRNA とタンパク質の研究では顕著な差は示されなかった。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

- (1) 母マウス授乳期の PFOS ばく露が児マウスに空間及び非空間記憶障害と学習障害を誘発することが明らかになった。
- (2) 授乳期の PFOS ばく露は、海馬において重度かつ長期にわたる神経毒性作用を有し、その結果、学習・記憶障害を引き起こすことが示唆された。

(参照 204)

1. 文献情報

エンドポイント	神経		
対象物質	PFOA、PFOS		
タイトル	Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study.		
著者	Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C, Ito S, Araki A, Nakazawa H, Kishi R		
年	2016b	雑誌	The Science of the total environment, 541:1002-1010. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.10.017.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：北海道スタディ（札幌コホート）

国名（地域名）：日本（北海道、札幌近郊）

対象者：妊娠 23～35 週の定期婦人科検診に登録して札幌の病院で出産した女性と幼児
（出生 6 か月調査：173 組、出生 18 か月調査：133 組）

人数：310 組の母子 [母親の平均年齢（標準偏差）：出生 6 か月調査 30.8（4.6）歳、出生 18 か月調査 31.0（4.4）歳]

調査時期：2002～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体の血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠中期以降

血中 PFAS 等濃度：

表 2 及び表 3. 生後 6 ヶ月及び 18 か月の乳児の母親の血清 PFAS 濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値（四分位範囲）	
	生後6ヶ月の乳児173人の母親の 血清中PFAS濃度（表2）	生後18ヶ月の乳児133人の母親 の血清中PFAS濃度（表3）
PFOS	5.7 (4.4-7.4)	5.8 (4.5-7.4)
PFOA	1.2 (0.8-1.7)	1.2 (0.8-1.7)

4. 試験結果

影響指標：心理発達指標（MDI：Mental Developmental Indices）と心理運動発達指標（PDI：Psychomotor Developmental Indices）

影響指標の評価時期：生後 6 ヶ月及び 18 ヶ月

診断基準：Bayley Scales of Infant Development_第 2 版 (BSID-II, 1993) に基づく。

用量反応関係：

表 6. PFAS の出生前ばく露と生後 6 か月の MDI 及び PDI との関連性

	心理発達指標 (MDI)		心理運動発達指標 (PDI)	
	B	(95%信頼区間(CI))	B	(95% CI)
合計 (症例数 173人)				
PFOS				
未調整	0.035	(-3.32, 5.40)	-0.007	(-8.05, 7.29)
モデル 1	0.015	(-4.33, 5.21)	0.018	(-7.01, 8.85)
モデル 2	0.018	(-4.52, 5.59)		(-6.38, 10.37)
PFOA				
未調整	0.005	(-2.86, 3.08)	-0.042	(-6.69, 3.74)
モデル 1	-0.039	(-4.15, 2.59)	-0.013	(-6.09, 5.13)
モデル 2	-0.045	(-4.33, 2.56)	-0.006	(-5.93, 5.50)
男児 (症例数 83人)				
PFOS				
未調整	-0.084	(-8.74, 3.88)	-0.020	(-10.70, 8.85)
モデル 1	-0.117	(-10.39, 3.66)	0.124	(-4.44, 15.47)
モデル 2	-0.141	(-11.26, 3.45)	0.12	(-5.24, 15.60)
PFOA				
未調整	0.091	(-2.32, 5.62)	-0.013	(-6.54, 5.78)
モデル 1	0.101	(-2.95, 6.62)	0.055	(-5.27, 8.36)
モデル 2	0.11	(-3.31, 7.14)	0.068	(-5.56, 9.26)
女児 (症例数 90人)				
PFOS				
未調整	0.136	(-2.11, 10.03)	0.002	(-11.63, 11.90)
モデル 1	0.093	(-3.93, 9.34)	0.012	(-11.52, 12.88)
モデル 2	0.072	(-5.19, 9.38)	0.031	(-11.66, 15.09)
PFOA				
未調整	-0.094	(-6.56, 2.48)	-0.055	(-10.97, 6.34)
モデル 1	-0.276	(-11.48, -0.393)	0.068	(-7.59, 13.25)
モデル 2	-0.296	(-11.96, -0.682)	0.055	(-8.37, 12.93)

モデル1: 在胎週数、出産年齢、出産年齢、妊娠中の喫煙、妊娠中のアルコール摂取、妊娠中のカフェイン、母親の教育レベル、採血期間、授乳について調整した。
 モデル2: モデル1 + 総ダイオキシンレベル (TEQ, WHO 2005) で調整した。

表 7. PFAS の出生前ばく露と生後 18 か月の MDI 及び PDI との関連性

	心理発達指標 (MDI)		心理運動発達指標 (PDI)	
	B	(95%信頼区間(CI))	B	(95% CI)
PFOS				
未調整	0.09	(-5.27, 16.94)	-0.026	(-11.65, 8.54)
調整済 ^a	0.052	(-9.91, 16.66)	-0.023	(-13.45, 10.72)
PFOA				
未調整	-0.098	(-11.20, 3.03)	-0.072	(-9.19, 3.72)
調整済 ^a	-0.078	(-11.74, 5.28)	0.002	(-7.66, 7.85)

(a) 在胎週数、出産数、母親の年齢、妊娠中の喫煙とアルコール摂取、妊娠中のカフェイン摂取、母親の教育、採血期間、母乳育児、総ダイオキシン類レベルについて調整 (TEQ, WHO 2005)

結 果：

- (1) 出生前の母親の血清 PFOA 濃度は、生後 6 ヶ月の女兒の心理発達指標 (MDI) と負の関連がみられた ($\beta = -0.296$ (95% CI : $-11.96 \sim -0.682$))。
- (2) 出生前の母親の血清 PFOA 濃度が第 4 四分位の母親から生まれた女兒は、第 1 四分位の母親から生まれた女兒よりも MDI スコアが -5.05 (95% CI : $-10.66 \sim 0.55$) と低かった ($p = 0.045$)。
- (3) 母親の血清 PFOA 濃度と生後 18 ヶ月時の MDI との間に有意な関連は認められなかった。
- (4) 母親の血清 PFOS 濃度と乳児期早期における MDI との間に有意な関連はみられなかった。

結 論：

- (1) 胎内での PFOS ばく露は、低濃度でも性差によって乳児期早期の神経発達に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

(参照 205)

1. 文献情報

エンドポイント	神経		
対象物質	PFOS、PFOA、PFHxS (PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA)		
タイトル	The association between prenatal perfluoroalkyl substance exposure and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in 8-year-old children and the mediating role of thyroid hormones in the Hokkaido study.		
著者	Itoh S, Yamazaki K, Suyama S, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y, Kobayashi S, Masuda H, Yamaguchi T, Goudarzi H, Okada E, Kashino I, Saito T, Kishi R		
年	2022	雑誌	Environment international, 159:107026. doi: 10.1016/j.envint.2021.107026.

2. 試験方法

研究デザイン：前向き出生コホート研究

プロジェクト名：環境と子どもの健康に関する研究（北海道スタディ）

国名（地域名）：日本（北海道）

対象者：北海道スタディに募集された母子組[母親の平均出産年齢(標準偏差)：30.7(4.3)歳]

人数：770組の母子

調査時期：2002～2005年

3. ばく露情報

ばく露指標：母体血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠 28～32 週目

血中 PFAS 等濃度：

表 3. 対照群と注意欠陥/多動性障害（ADHD）が疑われる群間の母体血清 PFAS 濃度比較の結果

母体血清中 PFAS濃度 (ng/mL)	全児童 (症例数 772人)			対照群 (症例数 607人)			ADHDが疑われる群 (症例数 165人)			p-値 ^a
	平均値	中央値	範囲 (25th-75th)	平均値	中央値	範囲 (25th-75th)	平均値	中央値	範囲 (25th-75th)	
PFHxS (C6)	0.33	0.31	0.22-0.42	0.33	0.31	0.23-0.42	0.32	0.31	0.22-0.41	0.543
PFOS (C8)	6.71	6.22	4.68-8.23	6.74	6.17	4.66-8.14	6.66	6.33	4.92-8.31	0.617
PFOA (C8)	2.36	1.98	1.38-2.84	2.33	1.94	1.35-2.82	2.48	2.16	1.50-3.00	0.103
PFNA (C9)	1.17	1.01	0.77-1.37	1.17	1.02	0.76-1.38	1.16	1.01	0.79-1.38	0.979
PFDA (C10)	0.53	0.49	0.35-0.66	0.53	0.49	0.35-0.67	0.53	0.48	0.34-0.62	0.385
PFUnDA (C11)	1.42	1.35	0.84-1.80	1.44	1.36	0.85-1.83	1.37	1.28	0.73-1.73	0.191
PFDoDA (C12)	0.18	0.16	0.12-0.22	0.18	0.16	0.12-0.22	0.18	0.15	0.12-0.23	0.946
PFTTrDA (C13)	0.36	0.33	0.24-0.44	0.36	0.34	0.24-0.44	0.35	0.32	0.24-0.44	0.607
総 PFAS濃度 (ng/mL)	13.29	12.47	9.90-15.89	13.3	12.44	9.86-15.95	13.28	12.82	10.14-15.81	0.534
総 PFAS濃度 (nmol/mL)	0.027	0.025	0.020-0.032	0.027	0.025	0.020-0.032	0.027	0.026	0.020-0.032	0.429

a: 2つのグループ「コントロール」と「ADHD疑い」の違いの比較
 ・p-値は、カイ二乗検定によって計算した。
 ・総PFAS濃度は、各PFASの総和として計算した。

4. 試験結果

影 響 指 標：注意欠陥多動性障害（ADHD）

影響指標の評価時期：8歳

診 断 基 準：北海道研究の8歳の小児参加者のADHD症状は、日本語版のADHD評価スケールIV（ADHD-RS IV）ホームフォームを使用して評価した。この尺度には18項目があり、ADHDの不注意を評価する9項目と多動性と衝動性を評価する9項目で構成される。ADHD-RSスコアが80パーセンタイル以上の子どもは「ADHDの疑い」群、80パーセンタイル未満の子どもは「対照」群に含めた。

用 量 反 応 関 係：

表 4. ADHD 症状に対する母親血清 PFAS 濃度の増加に関する調整済みオッズ比(症例数 772 人)

	全児童 ^a		少年 ^b		少女 ^b	
	オッズ比 (OR)	95%信頼区間 (CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
合計スコア						
PFHxS (C6)	0.68	(0.47, 0.98)*	0.75	(0.45, 1.27)	0.61	(0.35, 1.05)
PFOS (C8)	0.82	(0.48, 1.41)	0.91	(0.42, 1.97)	0.75	(0.35, 1.61)
PFOA (C8)	0.99	(0.67, 1.48)	1.35	(0.76, 2.40)	0.73	(0.40, 1.32)
PFNA (C9)	0.72	(0.45, 1.15)	0.47	(0.22, 0.98)*	1.04	(0.54, 1.99)
PFDA (C10)	0.71	(0.45, 1.10)	0.63	(0.34, 1.17)	0.84	(0.43, 1.66)
PFUnDA (C11)	0.88	(0.64, 1.20)	0.91	(0.59, 1.39)	0.9	(0.57, 1.42)
PFDoDA (C12)	0.84	(0.57, 1.23)	0.83	(0.48, 1.44)	0.84	(0.49, 1.46)
PFTTrDA (C13)	0.88	(0.62, 1.24)	0.91	(0.54, 1.52)	0.85	(0.52, 1.40)
総PFAS濃度 (nmol/mL)	0.75	(0.41, 1.39)	0.9	(0.38, 2.15)	0.65	(0.26, 1.59)
不注意						
PFHxS (C6)	0.73	(0.50, 1.06)	1.07	(0.62, 1.84)	0.47	(0.27, 0.83)*
PFOS (C8)	0.95	(0.55, 1.65)	1.76	(0.80, 3.88)	0.49	(0.22, 1.10)
PFOA (C8)	0.95	(0.63, 1.43)	1.39	(0.78, 2.50)	0.62	(0.34, 1.14)
PFNA (C9)	0.75	(0.47, 1.21)	0.63	(0.30, 1.30)	0.87	(0.45, 1.68)
PFDA (C10)	0.78	(0.51, 1.26)	0.84	(0.45, 1.57)	0.76	(0.38, 1.52)
PFUnDA (C11)	0.87	(0.66, 1.15)	0.94	(0.65, 1.37)	0.82	(0.53, 1.27)
PFDoDA (C12)	0.77	(0.52, 1.14)	0.81	(0.47, 1.41)	0.73	(0.42, 1.27)
PFTTrDA (C13)	0.88	(0.61, 1.25)	0.85	(0.51, 1.42)	0.99	(0.54, 1.51)
総PFAS濃度 (nmol/mL)	0.84	(0.45, 1.56)	1.58	(0.66, 3.81)	0.41	(0.16, 1.14)
多動性・衝動性						
PFHxS (C6)	0.75	(0.53, 1.06)	0.59	(0.36, 0.97)*	1.00	(0.61, 1.64)
PFOS (C8)	0.7	(0.42, 1.15)	0.67	(0.33, 1.37)	0.76	(0.37, 1.54)
PFOA (C8)	1	(0.69, 1.44)	0.96	(0.57, 1.63)	1.09	(0.65, 1.82)
PFNA (C9)	0.74	(0.48, 1.14)	0.46	(0.23, 0.92)*	1.07	(0.60, 1.92)
PFDA (C10)	0.83	(0.54, 1.25)	0.85	(0.48, 1.51)	0.81	(0.44, 1.50)
PFUnDA (C11)	0.85	(0.64, 1.13)	0.96	(0.64, 1.44)	0.76	(0.50, 1.14)
PFDoDA (C12)	0.83	(0.58, 1.18)	0.81	(0.49, 1.36)	0.86	(0.52, 1.40)
PFTTrDA (C13)	0.91	(0.65, 1.26)	0.96	(0.59, 1.55)	0.87	(0.55, 1.37)
総PFAS濃度 (nmol/mL)	0.7	(0.40, 1.23)	0.64	(0.29, 1.44)	0.82	(0.36, 1.86)

a: 母親の要因(出産年齢、経産、教育レベル、妊娠前のBMI、妊娠中のアルコール摂取量、妊娠中の喫煙習慣)および子供の性別を考慮して調整した。

b: 母親の要因(分娩時年齢、経産、教育レベル、妊娠前のBMI、妊娠中のアルコール摂取量、妊娠中の喫煙習慣)を調整した。

(*)は、p-値 < 0.05 を表す。

表 5. 出生順序に応じた ADHD 症状（合計スコア、不注意、多動性・衝動性）における母親血清 PFAS 濃度の増加に関する調整オッズ比（AOR）

	全児童 ^a						少年 ^b				少女 ^b				
	第一子		第二子以降		p-相互作用 (p-int)	第一子		第二子以降		p-int	第一子		第二子以降		p-int
	オッズ比 (OR)	95%信頼区間 (CI)	OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	
全スコア															
PFHxS (C6)	0.63	(0.38, 1.03)	0.76	(0.42, 1.36)	0.681	0.74	(0.37, 1.48)	0.88	(0.37, 2.10)	0.901	0.57	(0.27, 1.23)	0.64	(0.29, 1.42)	0.514
PFOS (C8)	0.48	(0.22, 1.04)	1.54	(0.68, 3.48)	0.208	0.55	(0.18, 1.69)	1.55	(0.49, 4.92)	0.315	0.43	(0.14, 1.33)	1.41	(0.44, 4.50)	0.509
PFOA (C8)	0.75	(0.44, 1.29)	1.60	(0.85, 3.02)	0.101	0.91	(0.46, 1.78)	5.18	(1.63, 16.51)*	0.011	0.61	(0.24, 1.57)	0.87	(0.39, 1.91)	0.603
PFNA (C9)	0.71	(0.38, 1.32)	0.78	(0.37, 1.66)	0.945	0.48	(0.18, 1.28)	0.49	(0.15, 1.64)	0.777	0.99	(0.41, 2.35)	1.05	(0.38, 2.92)	0.73
PFDA (C10)	0.64	(0.35, 1.15)	0.82	(0.39, 1.69)	0.631	0.61	(0.27, 1.38)	0.51	(0.18, 1.49)	0.779	0.67	(0.26, 1.75)	1.15	(0.41, 3.21)	0.473
PFUnDA(C11)	0.68	(0.45, 1.04)	1.13	(0.67, 1.92)	0.301	0.79	(0.44, 1.42)	0.87	(0.42, 1.81)	0.973	0.54	(0.28, 1.06)	1.47	(0.67, 3.23)	0.164
PFDoDA(C12)	0.73	(0.43, 1.24)	0.97	(0.55, 1.73)	0.656	0.62	(0.30, 1.30)	1.25	(0.51, 3.05)	0.229	0.87	(0.38, 1.96)	0.80	(0.38, 1.71)	0.603
PFTTrDA (C13)	0.57	(0.36, 0.91)*	1.55	(0.81, 2.96)	0.088	0.74	(0.39, 1.40)	1.42	(0.53, 3.83)	0.532	0.46	(0.23, 0.95)*	1.57	(0.65, 3.78)	0.107
総PFAS濃度 (nmol/mL)	0.45	(0.19, 1.05)	1.42	(0.53, 3.82)	0.185	0.55	(0.17, 1.78)	2.35	(0.49, 11.17)	0.217	0.36	(0.09, 1.40)	0.94	(0.25, 3.54)	0.567
不注意															
PFHxS (C6)	0.65	(0.39, 1.09)	0.8	(0.44, 1.44)	0.948	1.08	(0.52, 2.25)	1.11	(0.45, 2.72)	0.379	0.37	(0.17, 0.84)*	0.59	(0.26, 1.33)	0.244
PFOS (C8)	0.56	(0.26, 1.23)	1.85	(0.81, 4.23)	0.345	1.24	(0.40, 3.86)	3.16	(0.97, 10.26)	0.702	0.26	(0.08, 0.87)*	1	(0.31, 3.24)	0.509
PFOA (C8)	0.82	(0.47, 1.43)	1.14	(0.61, 2.15)	0.597	0.99	(0.48, 2.00)	3.29	(1.11, 9.71)*	0.107	0.65	(0.25, 1.67)	0.62	(0.27, 1.40)	0.864
PFNA (C9)	0.79	(0.42, 1.46)	0.73	(0.35, 1.54)	0.657	0.75	(0.28, 2.00)	0.55	(0.18, 1.74)	0.691	0.83	(0.35, 1.98)	0.88	(0.32, 2.44)	0.701
PFDA (C10)	0.77	(0.42, 1.40)	0.84	(0.41, 1.73)	0.907	0.88	(0.39, 2.02)	0.73	(0.23, 2.06)	0.702	0.65	(0.25, 1.71)	0.93	(0.33, 2.63)	0.621
PFUnDA(C11)	0.68	(0.45, 1.02)	1.08	(0.73, 1.59)	0.421	0.83	(0.48, 1.42)	1.03	(0.59, 1.78)	0.727	0.47	(0.22, 1.01)	1.14	(0.65, 2.01)	0.13
PFDoDA(C12)	0.67	(0.39, 1.15)	0.87	(0.49, 1.54)	0.888	0.5	(0.23, 1.06)	1.46	(0.60, 3.58)	0.278	0.91	(0.40, 2.07)	0.58	(0.27, 1.26)	0.223
PFTTrDA (C13)	0.56	(0.35, 0.90)*	1.58	(0.82, 3.03)	0.09	0.62	(0.32, 1.18)	1.57	(0.60, 4.11)	0.360	0.54	(0.27, 1.11)	1.55	(0.63, 3.81)	0.188
総PFAS濃度 (nmol/mL)	0.54	(0.23, 1.28)	1.22	(0.46, 3.24)	0.502	1.09	(0.33, 3.60)	2.90	(0.68, 12.37)	0.605	0.22	(0.05, 0.94)*	0.55	(0.14, 2.15)	0.704
多動性・衝動性															
PFHxS (C6)	0.63	(0.39, 0.99)*	0.94	(0.56, 1.59)	0.217	0.53	(0.28, 1.02)	0.77	(0.35, 1.68)	0.682	0.77	(0.39, 1.59)	1.19	(0.58, 2.42)	0.185
PFOS (C8)	0.38	(0.18, 0.81)*	1.21	(0.59, 2.48)	0.074	0.45	(0.16, 1.30)	1.00	(0.35, 2.83)	0.510	0.31	(0.11, 0.93)*	1.79	(0.59, 5.38)	0.062
PFOA (C8)	0.76	(0.45, 1.26)	1.41	(0.82, 2.45)	0.085	0.79	(0.41, 1.52)	1.86	(0.70, 4.90)	0.177	0.74	(0.31, 1.75)	1.29	(0.65, 2.58)	0.256
PFNA (C9)	0.59	(0.32, 1.07)	1.01	(0.52, 1.94)	0.189	0.32	(0.12, 0.83)*	0.80	(0.28, 2.32)	0.164	0.93	(0.42, 2.09)	1.14	(0.52, 2.94)	0.727
PFDA (C10)	0.65	(0.37, 1.14)	1.17	(0.60, 2.25)	0.144	0.67	(0.31, 1.44)	1.14	(0.41, 3.18)	0.430	0.60	(0.25, 1.46)	1.16	(0.48, 2.85)	0.241
PFUnDA(C11)	0.62	(0.42, 0.93)*	1.200	(0.76, 1.91)	0.054	0.66	(0.38, 1.15)	1.55	(0.70, 3.44)	0.128	0.55	(0.29, 1.05)	1.03	(0.56, 1.88)	0.177
PFDoDA(C12)	0.60	(0.36, 0.99)*	1.14	(0.69, 1.90)	0.049	0.45	(0.22, 0.92)*	1.81	(0.77, 4.26)	0.016	0.83	(0.39, 1.77)	0.90	(0.46, 1.76)	0.693
PFTTrDA (C13)	0.59	(0.37, 0.92)*	1.54	(0.89, 2.66)	0.01	0.6	(0.32, 1.10)	2.93	(1.06, 8.08)*	0.037	0.6	(0.30, 1.17)	1.20	(0.61, 2.36)	0.094
総PFAS濃度 (nmol/mL)	0.36	(0.16, 0.82)*	1.44	(0.61, 3.40)	0.031	0.370	(0.12, 1.14)	1.57	(0.41, 6.08)	0.191	0.33	(0.09, 1.19)	1.69	(0.50, 5.74)	0.087

a: 母親の要因（出産年齢、経産、教育レベル、妊娠前のBMI、妊娠中のアルコール摂取量、妊娠中の喫煙習慣）および子供の性別を考慮して調整した。

b: 母親の要因（分娩時年齢、経産、教育レベル、妊娠前のBMI、妊娠中のアルコール摂取量、妊娠中の喫煙習慣）で調整した。

・「p-int」は、「第一子」と「第二子以降」の2つのグループ間のp相互作用を示す。

(*)は、p値 < 0.05 を表す。

結 果:

(1)妊娠中の母親の血清 PFAS 濃度が高いことと、8 歳時の ADHD 症状のリスクが低いことと関連していた。

(2)上記関連は、不注意よりも多動・衝動性に関して第一子で強かった。

(3)母親の PFAS ばく露と 8 歳時の ADHD 症状低下との関連において、妊娠中の甲状腺ホルモン

の媒介的役割はほとんどなかった。

(4)母体血清 PFHxS 濃度増加により子どもの ADHD リスクのオッズ比が低下した[OR=0.68(95% CI : 0.47~0.98)] が、第 1 子と第 2 子以降を区別すると有意ではなくなった。

結 論 :

(1)母親の FT4 (遊離 T4) が、母親の PFUnDA ばく露と第一子における多動・衝動性の間に媒介的役割を果たす可能性があるものの、媒介因子としての甲状腺ホルモンの役割は限定的であることが示唆された。

Ⅶ. 発がん性

(参照 215)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性、遺伝毒性	対象物質	PFOA
タイトル	NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CASRN 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats (Revised)		
著者	—		
年	2023	雑誌	NTP Technical Report 598, May 2020, Revised February 2023 doi: 10.22427/NTP-TR-598

2. 試験方法

動物種：雌雄 SD ラット (Hsd:Sprague Dawley® SD®)

被験物質：PFOA (純度 ≥ 98%)

投与経路：経口投与 (混餌)

投与期間：2年間

投与量：

表. 投与量 (文献をもとに食品安全委員会事務局が作成)

	雄 SD ラット	雌 SD ラット
離乳後ばく露	0/0、0/20、0/40、0/80 ppm	0/0、0/300、0/1,000 ppm
周産期+離乳後ばく露	300/0、300/20、300/40、300/80 ppm	0/0、150/300、330/1,000 ppm

3. 結果

- (1)雄ラットでは、0/0 ppm の対照群と比較して、0/40、300/40、0/80 及び 300/80 ppm 群で肝細胞腺腫の発生率が増加し、0/80 ppm 群と比較して 300/80 ppm 群で肝細胞癌の発生率が高く観察された。
- (2)周産期ばく露の有無にかかわらず、すべての離乳後ばく露群 (20、40 及び 80 ppm) で膵腺房細胞腺腫及び腺癌の増加が観察された。
- (3)統計的に有意ではないが、0/0 ppm の対照群と比較して、0/1,000 ppm 及び 300/1,000 ppm の雌ラットにおいて膵腺房細胞腺腫及び腺癌の発生が認められた。
- (4)周産期ばく露に関係なく、PFOA ばく露群ではわずかに高い数の肝細胞癌及び子宮腺癌も観察された。
- (5)非腫瘍性病変は、雄ラットの肝臓と膵臓でのみ観察されたが、雌ラットの肝臓、腎臓、前胃、甲状腺では病変が増加していた。

表 42. PFOA の 2 年間の飼料研究における雄ラットにおける特定の腫瘍性及び非腫瘍性肝臓病変の発生率

	周産期ばく露	離乳後のばく露			
		0 ppm	20 ppm	40 ppm	80 ppm
動物数		50 ^a	50	50	50
肝細胞腺腫 (多発性を含む) ^a					
全体率 ^b		0/50 (0%)	0/50 (0%)	7/50 (14%)	11/50 (22%)
産仔率 ^c	0 ppm	0/25 (0%)	0/25 (0%)	6/25 (24%)	8/25 (32%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト ^d		p < 0.001	NC	p = 0.050	p = 0.010
全体率	300 ppm	0/50 (0%)	1/50 (2%)	5/50 (10%)	10/50 (20%)
産仔率		0/25 (0%)	1/25 (4%)	5/25 (20%)	9/26 (35%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p < 0.001	p = 0.564	p = 0.070	p = 0.006
肝細胞癌^e					
全体率		0/50	0/50	0/50	0/50
産仔率	0 ppm	0/25	0/25	0/25	0/25
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		- ^f	-	-	-
全体率	300 ppm	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)
産仔率		0/25 (0%)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	3/26 (12%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p = 0.049	NC	NC	p = 0.236
肝細胞腺腫又は肝癌 (複合) ^g					
全体率		0/50 (0%)	0/50 (0%)	7/50 (14%)	11/50 (22%)
産仔率	0 ppm	0/25 (0%)	0/25 (0%)	6/25 (24%)	8/25 (32%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p < 0.001	NC	p = 0.050	p = 0.010
全体率	300 ppm	0/50 (0%)	1/50 (2%)	5/50 (10%)	12/50 (24%)
産仔率		0/25 (0%)	1/25 (4%)	5/25 (20%)	10/26 (38%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p < 0.001	p = 0.579	p = 0.077	p = 0.003

(*)顕微鏡で検査された組織を持つ動物の数

NC: 統計値は計算できなかった。

(a)2年間の研究のすべてのルートに関する歴史的対照発生率 (平均 ± 標準偏差) : 2/340 (0.67% ± 1.03%)。範囲は0~2%。

(b)剖検した動物の匹数当たりの新生物を有する動物の数。

(c)剖検された産仔数当たりの新生物を有する動物の産仔数。

(d)対照発生率の下には、傾向検定に関連付けられた p-値がある。ばく露群の発生率の下には、それぞれの対照群とそのばく露群の間のペアごとの比較に対応する p-値がある。Rao-Scott 検定は、産仔内相関に関して Poly-3 検定を調整する。ばく露群における負の傾向又は発生率の低下は N で示される。

(e)過去の対照発生率 : 0/340

(f)該当なし。群内に新生物はない。

(g)歴史的対照発生率 : 2/340 (0.67% ± 1.03%) ; 範囲は0~2%。

表 43. PFOA の 2 年間の飼料研究における雄ラットにおける特定の腫瘍性及び非腫瘍性膀胱病変の発生率

	周産期ばく露	離乳後のばく露			
		0 ppm	20 ppm	40 ppm	80 ppm
N		50*	50	50	50
腺房細胞腺腫（複数を含む）^a					
全体率 ^b		3/50 (6%)	28/50 (56%)	26/50 (52%)	32/50 (64%)
産仔率 ^c	0 ppm	3/25 (12%)	21/25 (84%)	20/25 (80%)	22/25 (88%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト ^d		p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
全体率		7/50 (14%)	18/50 (36%)	30/50 (60%)	30/50 (60%)
産仔率	300 ppm	6/25 (24%)	12/25 (48%)	21/25 (84%)	21/26 (81%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p < 0.001	p = 0.016	p < 0.001	p < 0.001
腺房細胞腺癌（複数を含む）^e					
全体率		0/50 (0%)	3/50 (6%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)
産仔率	0 ppm	0/25 (0%)	3/25 (12%)	1/25 (4%)	3/25 (12%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p = 0.179	p = 0.188	p = 0.527	p = 0.154
全体率		0/50 (0%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)
産仔率	300 ppm	0/25 (0%)	2/25 (8%)	1/25 (4%)	3/26 (12%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p = 0.144	p = 0.299	p = 0.559	p = 0.172
腺房細胞腺腫または腺癌（複合）^f					
全体率		3/50 (6%)	29/50 (58%)	26/50 (52%)	32/50 (64%)
産仔率	0 ppm	3/25 (12%)	21/25 (84%)	20/25 (80%)	22/25 (88%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
全体率		7/50 (14%)	20/50 (40%)	30/50 (60%)	30/50 (60%)
産仔率	300 ppm	6/25 (24%)	13/25 (52%)	21/25 (84%)	21/26 (81%)
Rao-Scott 調整済み Poly-3 テスト		p < 0.001	p = 0.006	p < 0.001	p < 0.001

(*)顕微鏡で検査された組織を持つ動物の数。

(a)病変のある動物の数

(b)罹患動物における病変の平均重症度: 1=最小、2=軽度、3=中等度、4=顕著

(c)2年間の研究のすべての経路における過去の対照発生率(平均 ± 標準偏差): 45/340 (12.33% ± 10.07%)。範囲: 0~28%

(d)剖検した動物の数当たりの新生物を有する動物の数

(e)剖検された産仔数当たりの新生物を有する動物の産仔数

(f)対照群の発生率の下には、傾向検定に関連付けられたp値がある。ばく露群の発生率の下には、それぞれの対照群とそのばく露群の間のペアごとの比較に対応するp値がある。Rao-Scott検定は、Poly-3検定(終末安楽死を達成しなかった動物の死亡率の差を考慮する)を産仔内相関に関して調整する。ばく露群における負の傾向又は発生率の低下はNで示す。

(g)過去の対照群発生率: 2/340(0.52% ± 0.85%)。範囲: 0~2%。

(h)過去の対照群発生率: 45/340(12.33% ± 10.07%)。範囲: 0~28%。

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)これら 2 年間の飼料研究の条件下では、肝細胞腫瘍（主に肝細胞腺腫）の発生率の増加と膀胱の腺房細胞腫瘍（主に腺房細胞腺腫）の発生率の増加に基づいて、雄 SD ラットにおける PFOA の発がん性活性の明らかな証拠があった。

- (2) 出生後ばく露と組み合わせた周産期ばく露のさらなる影響は不確実であり、肝細胞癌の観察に限定された。
- (3) 膵臓腺房細胞腺腫又は腺癌（複合）新生物の発生率の増加に基づいて、雌 SD ラットにおけるいくつかの PFOA の発癌活性の証拠があった。
- (4) 雌ラットにおいて肝細胞癌と子宮腺癌の発生率が高いのは、PFOA ばく露に関連している可能性がある。
- (5) 雌ラットでは、周産期及び離乳後を組み合わせたばく露では、離乳後単独ばく露と比較して腫瘍性又は非腫瘍性反応の変化は観察されなかった。
- (6) PFOA ばく露により、雄ラットの肝臓及び膵臓、雌ラットの肝臓、腎臓、前胃及び甲状腺における非腫瘍性病変の発生率が増加した。

(参照 216)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性	対象物質	PFOA
タイトル	Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats.		
著者	Butenhoff JL, Kennedy GL, Chang SC, Olsen GW		
年	2012b	雑誌	Toxicology, 298(1-3):1-13. doi: 10.1016/j.tox.2012.04.001.

2. 試験方法

動物種：雌雄 SD ラット

被験物質：PFOA（アンモニウム塩：純度 97.2%）

投与経路：経口投与（混餌）

投与期間：2年間

投与量：0、30、300 µg/g（ppm）（およそ 0、1.5、15 mg/kg 体重/日）

3. 結果

(1)30 ppm：雌・・・脾臓絶対/相対重量の増加（傾向）、腎臓絶対重量増加

(2)30 ppm 以上：雄・・・慢性唾液腺炎

(3)300 ppm：雌雄・・・体重増加抑制、生存率の増加、肝細胞肥大

雄・・・ALT、AST、ALP の増加、精巣のライディッヒ細胞の腺腫、膵腺房細胞の過形成、肝細胞の嚢胞変性、門脈周囲単核細胞浸潤、肺の出血、肺泡マクロファージ、精巣血管の石灰化

雌・・・腎臓相対重量増加

【NOEL 等の算出】

・なし。

4. 結論

(1)300 ppm を与えた雄では精巣のライディッヒ細胞腫瘍の有意な増加が認められたが、ペルオキシソーム増殖剤の慢性ばく露によって、しばしばラットに認められる肝臓及び膵臓の腺房細胞腫瘍は認められなかった。

(2)その他のすべての腫瘍の種類と発生率は、自然発生と同程度であり、PFOA の食餌ばく露との関連性は認められなかった。

(参照 217)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOS、PFOA		
タイトル	Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population.		
著者	Eriksen TK, Sørensen M, Mclaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O		
年	2009	雑誌	Journal of the National Cancer Institute, 101(8):605-609. doi: 10.1093/jnci/djp041.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究（Danish cohort Diet, Cancer and Health）

プロジェクト名：－

国名（地域名）：デンマーク

対象者：がん患者登録データベース（Danish Cancer Registry 及び Danish Pathology Data Bank）を利用して 1993 年 12 月～2006 年 7 月までに診断された前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、肝臓がんの患者

人数：(1)1,240 人（がん患者：男性 1111 人、女性 129 人）

*内訳：前立腺がん 713 人、膀胱がん 332 人、膵臓がん 128 人、肝臓がん 67 人
(2)772 人（比較対象サブコホート：男性 680 人、女性 92 人）

調査時期：1993 年 12 月～2006 年 7 月

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：研究登録時

血中 PFAS 等濃度：

表 1. デンマークの前向きコホート「食事、がん、健康」に組み込まれた研究集団における年齢、性別、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度*

グループ	がん患者			サブコホート比較グループ		
	症例数	PFOA [†] (ng/mL) [5%・95%パーセンタイル]	PFOS [†] (ng/mL) [5%・95%パーセンタイル]	症例数	PFOA [†] (ng/mL) [5%・95%パーセンタイル]	PFOS [†] (ng/mL) [5%・95%パーセンタイル]
男性	1111	6.8 (3.1-14.0)	35.1 (17.4-60.9)	680	6.9 (3.2-13.3)	35.0 (16.8-62.4)
女性	129	6.0 (2.6-11.0)	32.1 (14.0-58.1)	92	5.4 (2.2-11.6)	29.3 (14.2-55.6)
病気の状態						
前立腺がん	713	6.9 (3.4-14.1)	36.8 (18.2-62.5)			
膀胱がん	332	6.5 (2.7-13.4)	32.3 (15.2-58.0)			
膵臓がん	128	6.7 (3.0-12.8)	32.7 (15.2-56.4)			
肝がん	67	5.4 (2.5-13.7)	31.0 (15.8-62.9)			
サブコホート						
	772	6.6 (3.0-13.0)	34.3 (16.2-61.8)			

*がん患者の年齢中央値は59歳（5%・95%パーセンタイル=51-65歳）、比較サブコホートの年齢中央値は56歳（5%・95%パーセンタイル=51-64歳）であった。

†データは、PFOAまたはPFOSのいずれかの血漿中濃度の中央値を示す。

4. 試験結果

影響指標：4つのがん（前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、肝臓がん）の発症

影響指標の評価時期：1993～2006年

診断基準：-

用量反応関係：

表 2. 血漿 PFOA 及び PFOS 濃度の第 2～第 4 四分位群について前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、肝臓がんの調整後の発生率比を第 1 四分位群と比較した結果

がん部位	四分位	PFOA		PFOS	
		患者数/ サブコホート患者数	罹患率比 (IRR) (95%信頼区間(CI))	患者数/ サブコホート患者数	罹患率比 (IRR) (95%信頼区間(CI))
前立腺 [†]	第1四分位	179/175	1.00 (参照)	179/208	1.00 (参照)
	第2四分位	178/165	1.09 (0.78 to 1.53)	178/161	1.35 (0.97 to 1.87)
	第3四分位	178/182	0.94 (0.67 to 1.32)	180/160	1.31 (0.94 to 1.82)
	第4四分位	178/158	1.18 (0.84 to 1.65)	176/151	1.38 (0.99 to 1.93)
	傾向 [‡]	713/680	1.03 (0.99 to 1.07)	713/680	1.05 (0.97 to 1.14)
膀胱 [§]	第1四分位	84/151	1.00 (参照)	83/145	1.00 (参照)
	第2四分位	82/215	0.71 (0.46 to 1.07)	84/198	0.76 (0.50 to 1.16)
	第3四分位	83/184	0.92 (0.61 to 1.39)	83/195	0.93 (0.61 to 1.41)
	第4四分位	83/222	0.81 (0.53 to 1.24)	82/234	0.70 (0.46 to 1.07)
	傾向 [‡]	332/772	1.00 (0.95 to 1.05)	332/772	0.93 (0.83 to 1.03)
膵臓	第1四分位	32/179	1.00 (参照)	32/161	1.00 (参照)
	第2四分位	32/216	0.88 (0.49 to 1.57)	32/183	1.02 (0.57 to 1.84)
	第3四分位	32/178	1.33 (0.74 to 2.38)	32/184	1.24 (0.67 to 2.31)
	第4四分位	32/199	1.55 (0.85 to 2.80)	32/244	0.91 (0.51 to 1.65)
	傾向 [‡]	128/772	1.03 (0.98 to 1.10)	128/772	0.99 (0.86 to 1.14)
肝臓 [¶]	第1四分位	17/108	1.00 (参照)	17/108	1.00 (参照)
	第2四分位	17/141	1.00 (0.44 to 2.23)	17/193	0.62 (0.29 to 1.33)
	第3四分位	17/281	0.49 (0.22 to 1.09)	17/217	0.72 (0.33 to 1.56)
	第4四分位	16/242	0.60 (0.26 to 1.37)	16/254	0.59 (0.27 to 1.27)
	傾向 [‡]	67/772	0.95 (0.86 to 1.06)	67/772	0.97 (0.79 to 1.19)

[†] 就学年数、BMI、食事による脂肪摂取量、果物と野菜の摂取量を考慮して調整した。

[‡] 傾向分析では、PFOAとPFOSの血漿濃度を連続変数として入力した。IRRは、PFOA血漿濃度の1 ng/mLの増加ごと、およびPFOA濃度の10 ng/mLの増加ごとに推定した。

[§] 喫煙状況、喫煙強度、喫煙期間、就学年数、膀胱がんのリスクに関連する職業について調整した。

^{||} 喫煙状況、喫煙強度、喫煙期間、食事性脂肪摂取量、果物と野菜の摂取量について調整した。

[¶] 喫煙状況、就学年数、アルコール摂取量、肝臓がんのリスクに関連する職業について調整した。

結 果：

(1) 血漿 PFOA 及び PFOS 濃度との関連において、これらのがんの発生率比に明確な差は認められなかった。

(2) 前立腺がんのリスク推定値では、PFOS 濃度において、第 1 四分位群と比較して、上位 3 四分位群における発症率は 30～40%の増加が観察された。具体的には、第 1 四分位群と第 4 四分位

群では、発生率比=1.38（95%信頼区間：0.99～1.93）であった。

結 論：

- (1)デンマークの一般集団における血漿 PFOA 及び PFOS 濃度は、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、肝臓がんの発症リスクと関連していないようである。
- (2)血液採取が 1 回であったため、長期にわたる血漿濃度推移を反映していない可能性がある。

(参照 218)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA		
タイトル	Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis.		
著者	Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T		
年	2013	雑誌	Environmental health perspectives, 121(3):318-323. doi: 10.1289/ehp.1205829.

2. 試験方法

研究デザイン：－

プロジェクト名：－

国名（地域名）：米国（オハイオ州 5 郡とウェストバージニア州 8 郡）

対象者：オハイオ州がん罹患サーベイランスシステム（OCISS）とウェストバージニア州がん登録（WVCR）から入手したがん罹患患者

人数：25,107 人（オハイオ州から 7,869 人、ウェストバージニア州から 17,238 人）

調査時期：1996～2005 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：1996～2005 年

血中 PFAS 等濃度：

表. 6 か所の公共水域における血清 PFOA 濃度の中央値（1995 年）（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

郡	PFOA濃度 (µg/L)
リトルホッキング	125
ルーベック	65.8
タッパープレイン	23.9
ベルブレ	18.7
ポメロイ	10.7
メイソン	5.3

4. 試験結果

影響指標：18 種のがん発症（膀胱がん、脳腫瘍、乳がん（女性）、子宮頸がん、大腸/直腸がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、皮膚黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん）

影響指標の評価時期：1996～2005年

診断基準：-

用量反応関係：

表 2. オハイオ州における血清 PFOA 濃度の結果：10 年間の残留期間と潜伏期間を仮定した個人レベルの年間 PFOA ばく露区分の症例数と調整オッズ比

がん	合計	ばく露群の合計		非常に高い		高い		中程度		低い	
	症例数	症例数	症例数	調整オッズ比 (95%信頼区間)	症例数	調整オッズ比 (95%信頼区間)	症例数	調整オッズ比 (95%信頼区間)	症例数	調整オッズ比 (95%信頼区間)	
膀胱がん	395	69	4	0.6 (0.2, 1.5)	21	1.2 (0.8, 2.0)	21	0.9 (0.6, 1.4)	23	0.9 (0.6, 1.4)	
脳腫瘍	150	32	0	—	4	0.6 (0.2, 1.6)	16	1.8 (1.1, 3.2)	12	1.5 (0.8, 2.7)	
乳がん (女性)	1260	223	29	1.4 (0.9, 2.3)	45	0.7 (0.5, 1.0)	77	1.1 (0.8, 1.5)	72	0.9 (0.7, 1.2)	
子宮頸がん	144	25	2	0.6 (0.1, 2.6)	8	1.7 (0.8, 3.8)	4	0.5 (0.2, 1.5)	11	1.1 (0.6, 2.2)	
大腸/ 直腸がん	1149	212	13	0.6 (0.3, 1.0)	63	1.3 (1.0, 1.7)	64	0.9 (0.7, 1.2)	72	1.0 (0.8, 1.3)	
腎臓がん	246	59	9	2.0 (1.0, 3.9)	22	2.0 (1.3, 3.2)	17	1.2 (0.7, 2.0)	11	0.8 (0.4, 1.5)	
白血病	191	36	2	0.6 (0.1, 2.3)	8	0.9 (0.4, 1.8)	12	1.0 (0.6, 1.9)	14	1.2 (0.7, 2.1)	
肝臓がん	61	11	0	—	3	1.0 (0.3, 3.1)	4	0.9 (0.3, 2.5)	4	1.1 (0.4, 3.1)	
肺がん	1526	293	29	1.0 (0.7, 1.6)	78	1.2 (0.9, 1.6)	95	1.0 (0.8, 1.3)	91	1.0 (0.7, 1.2)	
皮膚 黒色腫	429	95	9	0.9 (0.5, 1.9)	21	1.0 (0.6, 1.5)	38	1.3 (0.9, 1.8)	27	1.2 (0.8, 1.8)	
多発性 骨髄腫	83	18	1	0.6 (0.1, 4.7)	4	1.0 (0.3, 2.7)	6	1.1 (0.5, 2.6)	7	1.4 (0.7, 3.2)	
非ホジキン リンパ腫	347	76	11	1.8 (1.0, 3.4)	17	1.1 (0.7, 1.9)	28	1.5 (1.0, 2.2)	20	1.0 (0.6, 1.6)	
卵巣がん	128	27	5	2.1 (0.8, 5.5)	8	1.4 (0.7, 2.9)	10	1.4 (0.7, 2.7)	4	0.5 (0.2, 1.4)	
膵臓がん	162	33	2	0.6 (0.1, 2.5)	9	1.1 (0.6, 2.3)	10	0.9 (0.5, 1.7)	12	1.3 (0.7, 2.3)	
前立腺がん	1155	214	31	1.5 (0.9, 2.5)	47	0.8 (0.5, 1.1)	65	0.8 (0.6, 1.0)	71	1.1 (0.8, 1.5)	
精巣がん	61	11	6	2.8 (0.8, 9.2)	1	0.3 (0.0, 2.7)	3	0.6 (0.2, 2.2)	1	0.2 (0.0, 1.6)	
甲状腺がん	94	15	2	0.8 (0.2, 3.5)	3	0.7 (0.2, 2.1)	5	0.9 (0.4, 2.3)	5	0.9 (0.4, 2.3)	
子宮がん	288	47	4	0.7 (0.3, 1.5)	12	1.7 (1.2, 2.5)	14	0.9 (0.6, 1.3)	17	1.2 (0.8, 1.7)	

*モデル化されたPFOA血清濃度の分類：非常に高い=110-655 µg/L、高い=30.8-109 µg/L、中程度=12.9-30.7 µg/L、低い=3.7-12.8 µg/L、基準=未ばく露

結果：

- (1)腎臓がんと非常に高いばく露群及び高いばく露群との間には正の関連があり、それぞれ [調整オッズ比 (AOR) =2.0 (95% CI : 1.0~3.9) (症例数 9 人)] 及び [AOR=2.0 (95% CI : 1.3~3.2) (症例数 22 人)] となったが、他のばく露群は未ばく露者と比較して関連はみられなかった。
- (2)最大の AOR は、非常に高いばく露群の精巣がん [AOR=2.8 (95% CI : 0.8~9.2) (症例数 6 人)] であったが、低いばく露群では負の関連がみられ、症例数が少ないため推定値はすべて不正確であった。

結論：

- (1)血清 PFOA 濃度が高いほど、精巣がん、腎臓がん、前立腺がん、卵巣がん及び非ホジキンリンパ腫の発症リスクが高くなる可能性が示唆された。

(参照 219)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA		
タイトル	Cohort Mortality Study of Workers Exposed to Perfluorooctanoic Acid.		
著者	Steenland K, Woskie S		
年	2012	雑誌	American journal of epidemiology, 176(10):909-917. doi: 10.1093/aje/kws171.

2. 試験方法

研究デザイン：－

プロジェクト名：－

国名（地域名）：米国（ウェストバージニア州）

対象者：ウェストバージニア州のデュポン化学工場で PFOA にばく露された労働者
人数：5,791 人

調査時期：1948～2002 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA 濃度

ばく露指標の測定時期：1979～2004 年

血中 PFAS 等濃度：

表. ウェストバージニア州のデュポン化学工場における PFOA ばく露の可能性のある職種グループの労働者のモデルによる加重年間平均血清 PFOA 濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

	推定平均年間 血清中濃度 (ng/mL) (中央値)
PFOA	350 (230)

4. 試験結果

影響指標：死亡率（死亡原因：がん（肝臓がん、膵臓がん、肺がん、乳がん、前立腺がん、精巣がん、腎臓がん、膀胱がん、中皮腫、非ホジキンスリンパ腫、白血病）、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、慢性閉塞性肺疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患）

影響指標の評価時期：2008 年までに確認された死亡

診断基準：国民死亡指数又は死亡証明書データ

用量反応関係：

表 1. 1952～2008 年にかけてウェストバージニア州デュポン化学工場で労働者の中で「時間差なし (No-lag) 分析」における選択された死因の標準化された死亡率比^a

死因 (ICD-9 コード) ^b	PFOAに曝露の四分位															米国参照対象集団	
	第1四分位 0～904未満 (ppm・年)			第2四分位 904～1,520未満 (ppm・年)			第3四分位 1,520～2,700未満 (ppm・年)			第4四分位 2,700以上 (ppm・年)			全四分位群の結合			SMR	95% CI
	死亡数	標準化死亡率 (SMR)	95%信頼区間 (95% CI)	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI		
すべての死因	270	1.02	0.90, 1.15	262	1.00	0.89, 1.13	279	0.97	0.86, 1.09	273	0.94	0.84, 1.06	1084	0.98	0.92, 1.04	0.70	0.66, 0.74
すべてのがん (140-199)	62	0.93	0.72, 1.20	68	0.90	0.70, 1.14	83	0.95	0.75, 1.16	91	0.94	0.76, 1.16	304	0.93	0.83, 1.04	0.74	0.66, 0.83
肝臓がん (155-156)	4	2.39	0.65, 6.13	0	0.00	0.00, 1.81	5	2.01	0.65, 4.68	1	0.32	0.01, 1.76	10	1.07	0.51, 1.96	0.77	0.35, 1.47
膵臓がん (157)	4	1.18	0.32, 3.03	4	1.02	0.28, 2.61	5	1.09	0.35, 2.54	5	0.92	0.30, 2.16	18	1.04	0.62, 1.64	0.85	0.51, 1.35
肺がん (162)	12	0.58	0.30, 1.02	16	0.63	0.36, 1.02	32	1.09	0.35, 2.54	24	0.75	0.48, 1.11	84	0.78	0.62, 1.64	0.60	0.48, 0.74
乳がん (174-175)	2	1.49	0.18, 5.39	0	0.00	0.00, 3.56	1	0.87	0.02, 4.83	0	0.00	0.00, 3.42	4	0.65	0.13, 1.90	0.79	0.21, 2.02
前立腺がん (185)	6	1.07	0.39, 2.34	6	0.82	0.30, 1.78	5	0.65	0.21, 1.51	4	0.57	0.16, 1.46	21	0.76	0.47, 1.16	0.72	0.45, 1.10
精巣がん (186)	N/A ^e						N/A			N/A			1	1.80	0.05, 10.03	0.74	0.02, 4.12
腎臓がん (189.0-189.2) ^d	1	1.07*	0.02, 3.62	3	1.37*	0.28, 3.99	0	0.00*	0.00, 1.42	8	2.66*	1.15, 5.24	12	1.28	0.66, 2.24	1.09	0.56, 1.90
膀胱がん (188, 189.3-189.9)	2	1.24	0.15, 4.47	6	2.49	0.97, 5.78	1	0.39	0.01, 2.17	1	0.36	0.10, 2.01	10	1.08	0.52, 1.99	0.95	0.46, 1.75
中皮腫 ^e	0	0.00*	0.00, 15.40	0	0.00*	0.00, 15.40	1	1.73*	0.04, 9.65	5	6.27*	2.04, 14.63	6	2.85*	1.05, 6.20	4.83*	1.77, 10.52
非ホジキンリンパ腫 (200, 202, 273.3)	4	1.54	0.42, 3.95	4	1.54	0.42, 3.95	3	0.85	0.17, 2.48	4	0.96	0.26, 2.46	14	1.05	0.57, 1.76	0.79	0.42, 1.35
白血病 (204-208)	1	0.28	0.01, 1.59	1	0.28	0.01, 1.59	2	0.57	0.07, 2.05	4	1.03	0.28, 2.63	14	1.05	0.57, 1.76	0.88	0.48, 0.47
糖尿病 (250)	6	1.85	0.68, 4.03	6	1.85	0.68, 4.03	13	2.30	1.22, 3.93	12	1.90	0.98, 3.32	38	1.90*	1.35, 2.61	1.06	0.75, 1.46
虚血性心疾患 (410-414)	84	1.07	0.85, 1.32	84	1.07	0.85, 1.32	66	0.87	0.67, 1.11	65	0.93	0.72, 1.19	287	0.97	0.86, 1.09	0.68	0.60, 0.77
脳卒中 (430-438)	10	0.63	0.35, 1.32	10	0.63	0.35, 1.32	20	1.34	0.82, 2.07	9	0.69	0.32, 1.31	50	0.86	0.64, 1.14	0.70	0.52, 0.92
慢性閉塞性肺疾患 (490-492, 496)	7	0.93	0.37, 1.91	7	0.93	0.37, 1.91	14	1.30	0.71, 2.18	10	0.93	0.45, 1.71	41	1.05	0.75, 1.42	0.60	0.43, 0.82
慢性肝疾患 (571)	3	1.32	0.27, 3.86	5	2.10	0.68, 4.89	1	0.37	0.01, 2.08	2	0.72	0.09, 2.61	13	1.09	0.54, 1.95	0.28	0.14, 0.52
慢性腎疾患 (582-583, 585-587) ^f	0	0.00*	0.00, 3.03	4	3.79*	1.03, 9.71	2	1.83*	0.22, 6.62	7	8.60*	3.46, 17.72	13	3.11*	1.66, 5.32	0.96	0.51, 1.64

* P < 0.05.
 (a) 指示対象グループは、特に指定がない限り、アパラチア地域の他のデュポン従業員で構成した。
 (b) ICD-9コードの詳細については、Robinsonら (Occup Environ Med. 2006; 48(7):662-667) を参照。
 (c) 四分位分析には症例が少なすぎた。
 (d) 傾向のテスト: p=0.02
 (e) ICD-9コード番号: 国際疾病分類、第10改訂、コードC45。1999年以前には利用できなかった。SMRは、1999-2008年までに観察された死亡者数と予想される死亡者数を使用して計算した。傾向のテスト: p=0.02
 (f) 傾向のテスト: p=0.001

表 2. 1952～2008 年にかけてデュポン化学工場の労働者の中で「10年時間差 (10-Year Lag) 分析」における選択された死因の標準化された死亡率比^a

死因 (ICD-9コード) ^b	PFOAに曝露の四分位											
	第1四分位 0～798未満 (ppm・年)			第2四分位 798～1,379未満 (ppm・年)			第3四分位 1,379～2,384未満 (ppm・年)			第4四分位 2,384以上 (ppm・年)		
	死亡数	標準化死亡率 (SMR)	95%信頼区間 (95% CI)	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI
すべての死因	254	0.97	0.86, 1.10	261	0.99	0.87, 1.12	259	1.00	0.89, 1.13	255	0.96	0.84, 1.08
すべてのがん (140-199)	69	0.97	0.75, 1.22	69	0.91	0.71, 1.15	76	0.95	0.75, 1.19	79	0.92	0.73, 1.15
腎臓がん (189.0-189.2) ^c	2	1.05*	0.13, 3.79	2	0.87*	0.11, 3.15	1	0.44*	0.01, 2.44	7	2.82e*	1.13, 5.81
中皮腫 ^d	0	0.00	0.00-17.8	0	0.00	0.00, 9.55	2	3.08	0.37, 11.12	4	4.66	1.27, 11.93
糖尿病 (250)	6	2.02	0.74, 4.40	9	1.87	0.85, 3.54	2,001		1.00, 3.58	12	1.90	0.98, 3.33
虚血性心疾患 (410-414)	83	0.95	0.76, 1.18	71	1.01	0.79, 1.27	60	0.93	0.71, 1.20	59	0.93	0.71, 1.20
慢性腎疾患 (582-583, 585-587) ^e	0	0.00*	0.00, 3.53	2	1.63*	0.20, 5.91	4	3.85*	1.05, 9.85	7	9.12*	3.67, 18.80

(a) 指示対象グループは、特に指定がない限り、アパラチア地域の他のデュポン従業員で構成した。
 (b) ICD-9コードの詳細については、Robinsonら (Occup Environ Med. 2006; 48(7):662-667) を参照。
 (c) 傾向のテスト: p=0.02
 (d) ICD-9コード番号: 国際疾病分類、第10改訂、コードC45。1999年以前には利用できなかった。SMRは、1999-2008年までに観察された死亡者数と予想される死亡者数を使用して計算した。傾向のテスト: p=0.15
 (e) 傾向のテスト: p=0.0003

表 3. 1952～2008 年にかけてデュポン化学工場の労働者の中で「20 年時間差 (20-Year Lag) 分析」で選択された死因の標準化された死亡率^a

死因 (ICD-9コード) ^b	PFOAばく露の四分位											
	第1四分位 0～798未満 (ppm・年)			第2四分位 798～1,379未満 (ppm・年)			第3四分位 1,379～2,384未満 (ppm・年)			第4四分位 2,384以上 (ppm・年)		
	死亡数	標準化 死亡率 (SMR)	95%信頼区間 (95% CI)	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI	死亡数	SMR	95% CI
すべての死因	243	1.02	0.90, 1.16	228	0.91	0.80, 1.04	233	1.07	0.94, 1.22	226	0.97	0.85, 1.10
すべてのがん (140-199)	78	1.08	0.85, 1.34	63	0.83	0.64, 1.06	60	0.92	0.71, 1.19	65	0.94	0.72, 1.20
腎臓がん 189.0-189.2) ^c	3	1.34*	0.28, 3.91	1	0.46*	0.01, 2.55	0	0.00*	0.00, 2.03	7	3.67*	1.48, 7.57
中皮腫 ^d	1	9.09	0.23, 50.6	0	0	0.00, 15.24	2	2.6	0.31, 9.39	3	3.44	0.71, 10.05
糖尿病 (250)	5	1.87	0.61, 4.36	9	1.94	0.68, 3.67	13	2.5	1.33, 4.27	10	1.73	0.83, 3.18
虚血性心疾患 (410-414)	80	1	0.79, 1.24	60	0.92	0.70, 1.18	54	1.05	0.79, 1.37	49	0.89	0.65, 1.18
慢性腎疾患 (582-583, 585-587) ^e	1	1.08*	0.03, 5.99	2	1.47*	0.18, 5.31	4	5.37*	1.46, 13.75	6	9.04*	3.32, 19.67

(a)指示対象グループは、特に指定がない限り、アパラチア地域の他のデュポン従業員で構成されていました。

(b) ICD-9コードの詳細については、Robinsonら (Occup Environ Med. 2006; 48(7):662-667) を参照。

(c) ICD-9コード番号：国際疾病分類、第10改訂、コードC45。1999年以前には率は利用できなかった。SMRは、1999年から2008年までに観察された死亡者数と予想される死亡者数を使用して計算した。傾向のテスト：p=0.53

(d)傾向のテスト：p=0.003

(e)傾向のテスト：p=0.0009

* p < 0.05

結 果：

- (1)他のデュポン労働者と比較して、原因特異的死亡率は中皮腫 [標準化死亡率 (SMR) =2.85 (95% 信頼区間 (CI) : 1.05~6.20)]、糖尿病 [SMR=1.90 (95% CI : 1.35~2.61)] 及び慢性腎疾患 [SMR=3.11 (95% CI : 1.66~5.32)] で上昇した。
- (2)悪性及び非悪性腎疾患の両方に関しては、ばく露反応に対する有意な正の傾向が見られた。
- (3)PFOA はげっ歯類の腎臓に集中しており、このコホートでは腎臓がんの上昇の所見があった。
- (4)糖尿病や心臓病の死亡率についてばく露反応傾向は見られなかった。

結 論：

- (1)悪性及び非悪性腎疾患の両方に関して、ばく露反応に対する有意な正の傾向が見られたが、症例数が少なく死亡データに制限があり、限定的であった。

(参照 220)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA (アンモニウム塩 : APFO)		
タイトル	Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers.		
著者	Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, Logan PW, Scott LLF, Allen EM		
年	2014	雑誌	Occupational and environmental medicine, 71(7):500-506. doi: 10.1136/oemed-2014-102109.

2. 試験方法

研究デザイン : 複合コホート研究

プロジェクト名 : -

国名 (地域名) : 米国 (ミネソタ州、ウィスコンシン州)

対象者 : 3M の APFO 生産工場及び非 APFO 生産工場の従業員

人数 : 9027 人

(1)4668 人 [コテージグローブ工場 (APFO 製造工場、ミネソタ州)]

(2)4359 人 [セントポール非 APFO 製造工場、ミネソタ州]

調査時期 : 1997~2002 年

3. ばく露情報

ばく露指標 : がん (肝臓がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、乳がん、膀胱がん)、
糖尿病、虚血性心疾患、脳血管疾患、慢性腎疾患

ばく露指標の測定時期 : (1)1997~2002 年 (コテージグローブ工場)

(2)1998~1999 年 (セントポール工場)

血中 PFAS 等濃度 : -

4. 試験結果

影響指標 : 死亡率とがん発生率

影響指標の評価時期 : 1997~2002 年

診断基準 : ミネソタがん監視システム (MCSS) とウィスコンシンがん報告システム (WCRS) に基づいた。

用量反応関係 :

表 3.コテージグローブの人口とセントポールの人口における PFOA アンモニウム塩 (APFO) ばく露四分位による標準化された死亡率 (SMR)

原因	コテージグローブ工場のばく露の四分位								セントポール工場	
	第1四分位		第2四分位		第3四分位		第4四分位		実数 (Obs)	SMR (95% CI)
	実数 (Obs)	標準化死亡率 (SMR) (95%信頼区間(CI))	実数 (Obs)	SMR (95% CI)	実数 (Obs)	SMR (95% CI)	実数 (Obs)	SMR (95% CI)		
すべての原因	317	0.82 (0.74 to 0.99)	261	0.79 (0.70 to 0.90)	334	0.93 (0.83 to 1.03)	213	0.86 (0.75 to 0.98)	1829	0.98 (0.94 to 1.03)
すべてのがん	79	0.70 (0.55 to 0.87)	81	0.89 (0.71 to 1.11)	103	1.01 (0.82 to 1.22)	69	0.92 (0.71 to 1.16)	514	1.04 (0.95 to 1.13)
肝臓がん	4	1.40 (0.38 to 3.58)	2	0.86 (0.10 to 3.09)	2	0.75 (0.09 to 2.72)	0	0.00 (0.00 to 1.79)	7	0.55 (0.22 to 1.14)
膵臓がん	2	0.32 (0.04 to 1.17)	5	1.00 (0.32 to 2.33)	5	0.87 (0.28 to 2.04)	6	1.41 (0.52 to 3.06)	30	1.09 (0.74 to 1.56)
前立腺がん	5	0.66 (0.21 to 1.54)	8	1.15 (0.50 to 2.27)	3	0.37 (0.08 to 1.07)	8	1.29 (0.56 to 2.54)	48	1.03 (0.76 to 1.37)
腎臓がん	1	0.32 (0.01 to 1.77)	2	0.74 (0.09 to 2.69)	2	0.66 (0.08 to 2.38)	1	0.42 (0.01 to 2.34)	18	1.23 (0.73 to 1.95)
乳がん	5	0.80 (0.26 to 1.86)	3	0.88 (0.18 to 2.56)	2	0.73 (0.09 to 2.62)	1	1.02 (0.03 to 5.69)	15	1.39 (0.78 to 2.29)
膀胱がん	1	0.40 (0.01 to 2.25)	2	0.93 (0.11 to 3.38)	4	1.61 (0.44 to 4.13)	1	0.53 (0.01 to 2.97)	8	0.62 (0.27 to 1.22)
糖尿病	4	0.39 (0.11 to 1.00)	4	0.47 (0.13 to 1.20)	11	1.17 (0.58 to 2.09)	8	1.14 (0.49 to 2.24)	64	1.42 (1.09 to 1.81)
虚血性心疾患	73	0.88 (0.69 to 1.11)	60	0.81 (0.62 to 1.04)	68	0.82 (0.64 to 1.04)	47	0.88 (0.64 to 1.17)	444	0.95 (0.87 to 1.05)
脳血管疾患	13	0.62 (0.33 to 1.05)	13	0.73 (0.39 to 1.24)	19	0.97 (0.58 to 1.52)	12	1.02 (0.53 to 1.78)	112	1.02 (0.84 to 1.23)
慢性腎疾患	6	1.61 (0.59 to 3.50)	2	0.63 (0.08 to 2.27)	3	0.87 (0.18 to 2.54)	3	1.24 (0.26 to 3.63)	13	0.72 (0.38 to 1.23)

*四分位の分割点: 2.6×10^{-5} , 1.4×10^{-4} , 7.3×10^{-4} mg/m³年

表 4. APFO ばく露四分位数を指示対象集団と比較する選択された死因のハザード比

がん	ばく露*	ハザード比 (HR)	95%信頼区間 (95% CI)
前立腺	参照	1.00	
	第1四分位	0.34	0.25 to 1.60
	第2四分位	1.12	0.53 to 2.37
	第3四分位	0.36	0.11 to 1.17
	第4四分位	1.32	0.61 to 2.84
腎臓	参照	1.00	
	第1~第2四分位	0.38	0.11 to 1.23
	第3~第4四分位	0.39	0.11 to 1.32
膵臓がん	参照	1.00	
	第1四分位	0.32	0.08 to 1.35
	第2四分位	0.89	0.34 to 2.31
	第3四分位	0.82	0.32 to 2.12
膀胱がん	参照	1.00	
	第1~第2四分位	1.03	0.27 to 3.96
	第3~第4四分位	1.96	0.63 to 6.15
肝臓がん	参照	1.00	
	第1~第2四分位	2.09	0.69 to 6.31
	第3~第4四分位	0.67	0.14 to 3.27
乳がん	参照	1.00	
	第1~第2四分位	0.61	0.25 to 1.48
	第3~第4四分位	0.54	0.15 to 1.94
慢性腎疾患	参照	1.00	
	第1四分位	2.24	0.82 to 6.12
	第2四分位	0.94	0.21 to 4.23
	第3四分位	1.15	0.32 to 4.09
虚血性心疾患	参照	1.00	
	第1四分位	0.93	0.73 to 1.18
	第2四分位	0.87	0.66 to 1.13
	第3四分位	0.88	0.68 to 1.13
脳血管疾患	参照	1.00	
	第1四分位	0.57	0.32 to 1.02
	第2四分位	0.70	0.39 to 1.24
	第3四分位	0.93	0.57 to 1.53
糖尿病	参照	1.00	
	第1四分位	0.27	0.10 to 0.76
	第2四分位	0.42	0.17 to 1.04
	第3四分位	0.80	0.42 to 1.51
	参照	1.00	
	第1四分位	0.72	0.34 to 1.52
	第2四分位		
	第3四分位		

*四分位の分割点: 2.9×10^{-5} , 1.5×10^{-4} , 7.9×10^{-4} mg/m³年

表 5. APFO ばく露四分位数を指示対象集団と比較する選択されたがんのハザード比

がん	ばく露*	症例数	ハザード比 (HR) †	95%信頼区間 (95% CI)
前立腺	参照‡	253	1	
	第1四分位	42	0.8	0.57 to 1.11
	第2四分位	42	0.85	0.61 to 1.19
	第3四分位	49	0.89	0.66 to 1.21
	第4四分位	55	1.11	0.82 to 1.49
腎臓	参照	19	1	
	第1四分位	4	1.07	0.36 to 3.16
	第2四分位	4	1.07	0.36 to 3.17
	第3四分位	4	0.98	0.33 to 2.92
	第4四分位	4	0.73	0.21 to 2.48
膵臓がん	参照	19	1	
	第1~第2四分位	8	1.07	0.46 to 2.46
	第3~第4四分位	8	0.85	0.36 to 2.06
膀胱がん	参照	15	1	
	第1~第2四分位	1	0.13	0.02 to 1.03
	第3~第4四分位	9	1.36	0.59 to 3.11
肝臓がん	参照	43	1	
	第1四分位	7	0.81	0.36 to 1.81
	第2四分位	6	0.78	0.33 to 1.85
	第3四分位	15	1.5	0.80 to 2.81
乳がん	参照	28	1	
	第1四分位	8	0.36	0.16 to 0.79
	第2四分位	8	0.65	0.29 to 1.42
	第3四分位	14	1.47	0.77 to 2.80
	参照	4	0.85	0.29 to 2.46
	参照	28	1	
	第1~第2四分位	16	0.46	0.25 to 0.87
	第3~第4四分位	18	1.27	0.70 to 2.31

*四分位の分割点: 2.9×10^{-5} , 1.5×10^{-4} , 7.9×10^{-4} mg/m³年

†: HRは生まれ年と年齢で調整した。

‡: 参照集団=セントポール工場。

結 果:

- (1)がん及び非がんの結果に基づく死亡に対するHRは、APFOばく露との関連を示さなかった。
- (2)がん発症率がAPFOばく露に関連しているという証拠はほとんどなかった。
- (3)非ばく露群と比較すると、膀胱がんの第4四分位では、HR=1.66 (95% 信頼区間 (CI) : 0.86 ~ 3.18) 及び膵臓がんでは、HR=1.36 (95% CI : 0.59 ~ 3.11) とリスクは増加したが、非常に不正確なHRであった。
- (4)APFOばく露と腎臓、前立腺がん、乳がんの間に関連性はみられなかった。

結 論:

- (1)職業上のAPFOばく露と肝臓、膵臓、精巣、腎臓、前立腺、乳房、膀胱、甲状腺、甲状腺の発

達のリスクとの関連は観察されなかったが、この研究では、対象となるいくつかの条件を評価する能力が限られていた。

(2)虚血性心疾患、脳血管疾患又は慢性腎疾患による死亡リスク上昇の証拠は見られなかった。

(参照 221)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA		
タイトル	Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant.		
著者	Barry V, Winqvist A, Steenland K		
年	2013	雑誌	Environmental health perspectives, 121(11-12):1313-1318. doi: 10.1289/ehp.1306615.

2. 試験方法

研究デザイン：コホート研究

プロジェクト名：C8 Health Project

国名（地域名）：米国 (1)ウェストバージニア州（職業ばく露グループ）

(2)オハイオ州オハイオバレー（地域社会グループ）]

対象者：(1)ウェストバージニア州ワシントンのデュポン化学工場の労働者（職業ばく露グループ）

(2)オハイオ州オハイオバレー（地域社会グループ）

人数：32,254 人

(1)職業ばく露グループは 3,713 人、(2)地域社会グループは 28,541 人

調査時期：2005～2011 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：2005～2006 年

血中 PFAS 等濃度：

表 2. コホート研究（32,254 人）における実測及び推定 PFOA ばく露濃度（ng/mL）（実測濃度のみ抜粋）

血清PFOA濃度（2005～2006年）	人数	中央値 （範囲）
PFOA工場で働いていない同地域の一般住民	28,541	24.2 (0.25-4752)
PFOA工場従業員	1,881	112.7 (0.25-22412)

4. 試験結果

影響指標：部位別がん発症リスク

*過去のばく露による発がんの可能性を考慮し、時間差（lag time）なしとリスクの算出と時間差 10 年モデルでのリスクを算出

影響指標の評価時期：1952～2011 年

診断基準：自己申告による部位別がんの発症履歴と医療記録による確認、ICD-9-CM（国

際疾病分類 第9版、臨床修正、国立保健統計センター 2006)、ICD-10 (疾病及び関連する健康問題の国際統計分類 第10版、世界保健機関 (WHO) 1992) に基づく。

用量反応関係:

表 4. コホート (症例数 32,254 人) における血清中の推定累積 PFOA 濃度の経時的変化ががんリスクに及ぼす影響のハザード比 (HR)

がん ^a	症例数 ^b	遅延なし		10年遅延	
		ハザード比 (HR) (95%信頼区間 (CI)) ^c	p-値	HR (95% CI) ^c	p-値
膀胱	105	1.00 (0.89, 1.12)	0.98	0.98 (0.88, 1.10)	0.77
脳	17	1.13 (0.84, 1.51)	0.43	1.06 (0.79, 1.41)	0.7
乳がん	559	0.94 (0.89, 1.00)	0.05	0.93 (0.88, 0.99)	0.03
頸部	22	0.89 (0.63, 1.24)	0.48	0.98 (0.69, 1.38)	0.9
結腸・直腸	264	0.99 (0.92, 1.07)	0.84	0.99 (0.92, 1.07)	0.77
食道	15	0.96 (0.70, 1.32)	0.82	0.97 (0.72, 1.31)	0.84
腎臓	105	1.10 (0.98, 1.24)	0.1	1.09 (0.97, 1.21)	0.15
白血病	66	1.01 (0.87, 1.18)	0.88	1.02 (0.88, 1.18)	0.8
肝臓	9	0.73 (0.43, 1.23)	0.23	0.74 (0.43, 1.26)	0.26
肺	108	0.88 (0.78, 1.00)	0.05	0.92 (0.81, 1.04)	0.17
リンパ腫	136	1.01 (0.91, 1.12)	0.88	0.98 (0.88, 1.10)	0.78
黒色腫	241	1.00 (0.92, 1.09)	0.97	1.04 (0.96, 1.13)	0.3
口腔	18	0.89 (0.65, 1.22)	0.46	0.66 (0.43, 1.02)	0.06
卵巣	43	0.95 (0.76, 1.19)	0.64	0.90 (0.69, 1.16)	0.42
膵臓	24	1.00 (0.78, 1.29)	0.99	0.96 (0.75, 1.22)	0.72
前立腺	446	0.99 (0.93, 1.04)	0.63	0.99 (0.94, 1.05)	0.8
軟組織	15	0.75 (0.51, 1.10)	0.14	0.72 (0.48, 1.09)	0.12
胃	12	0.72 (0.45, 1.14)	0.16	0.77 (0.49, 1.22)	0.27
睾丸	17	1.34 (1.00, 1.79)	0.05	1.28 (0.95, 1.73)	0.1
甲状腺	86	1.10 (0.95, 1.26)	0.2	1.04 (0.89, 1.20)	0.65
子宮	103	1.05 (0.91, 1.20)	0.53	0.99 (0.86, 1.15)	0.94

(a)各がんについて比例ハザード回帰モデルを実行した。各モデルは、時間変動する喫煙、時間変動する飲酒、性、教育で調整し、出生年の5年周期で層別化した。時間は、その人の20歳の誕生日が1952年以降の場合は20歳から開始し、そうでない場合は1952年の年齢から開始した。がんと診断された年齢、最後の追跡調査時の年齢または2011年12月31日の年齢のいずれか早い方で終了した。

(b)回帰モデルに使用されたがん症例数(すなわち、モデルの共変量に欠損データがない)。

(c)対数推定累積PFOA血清中濃度(ng/mL)単位あたりのHR(95%CI)

表 5. コホート（症例数 32,254 人）における甲状腺がん、腎臓がん、精巣がん症例の PFOA 四分位数ごとのハザード比^a

がん	症例数 ^b	第1四分位 (参照)	第2四分位	第3四分位	第4四分位	p-値 ^c	p-値 ^d
腎臓							
遅延なし (No-lag)	105	1.00	1.23 (0.70, 2.17)	1.48 (0.84, 2.60)	1.58 (0.88, 2.84)	0.18	0.10
10年遅延 (10 year lag)	105	1.00	0.99 (0.53, 1.85)	1.69 (0.93, 3.07)	1.43 (0.76, 2.69)	0.34	0.15
精巣							
遅延なし	17	1.00	1.04 (0.26, 4.22)	1.91 (0.47, 7.75)	3.17 (0.75, 13.45)	0.04	0.05
10年遅延	17	1.00	0.87 (0.15, 4.88)	1.08 (0.20, 5.90)	2.36 (0.41, 13.65)	0.02	0.10
甲状腺							
10年遅延	86	1.00	1.54 (0.77, 3.12)	1.48 (0.74, 2.93)	1.73 (0.85, 3.54)	0.25	0.20
甲状腺	86	1.00	2.06 (0.93, 4.56)	2.02 (0.90, 4.52)	1.51 (0.67, 3.39)	0.57	0.65

(a)甲状腺がん、腎臓がん、精巣がん症例の内、がんと診断された時点での血清中の推定累積PFOA濃度によって四分位を定義した。
 (b)各がんについて比例ハザード回帰モデルを実行した。各モデルは、時間変動する喫煙、時間変動する飲酒、性、教育で調整し、出生年の5年周期で層別化した。20歳の誕生日が1952年以降の場合は20歳から開始し、そうでない場合は1952年の年齢から開始し、がん診断年齢、最終追跡調査時の年齢、または2011年12月31日の年齢のうちいずれか早い方の年齢で終了した。
 (c)p-値は、四分位群間の対数罹患率比における線形傾向検定の値である。p-値は、無切片線形回帰モデルにおける曝露区分の midpoint と逆分散加重を用いて計算した。
 (d)p-値は、連続対数推定累積PFOA血清濃度モデルによるものである。

結 果：

- (1)推定累積血清 PFOA 濃度は、腎臓がん及び精巣がんと正の関連 [自然対数変換した血清 PFOA 濃度の 1 単位増加に対するハザード比 (HR)=1.10 (95%信頼区間 (CI) : 0.98~1.24 及び HR=1.34 (95% CI : 1.00~1.79)] を示した。
- (2)カテゴリー分析でも、腎臓がん及び精巣がんについてばく露量の増加に伴う正の傾向が示された。
- (3)腎がんでは、ばく露量の四分位値の増加に対する HR は、第 1 四分位の HR=1.0、第 2 四分位では 1.23、第 3 四分位では 1.48、第 4 四分位では 1.58 (線形傾向検定 p=0.18) であった。
- (4)精巣がんでは、第 1 四分位の HR=1.0、第 2 四分位では 1.04、第 3 四分位では 1.91、第 4 四分位では 3.17 (線形傾向検定 p=0.04) であった。

結 論：

- (1)PFOA ばく露は、この集団において腎臓がん及び精巣がんに関連することが示唆された。

(参照 222)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFDA、PFNA、PFUnDA)		
タイトル	Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort.		
著者	Goodrich JA, Walker D, Lin X, Wang H, Lim T, McConnell R, Conti DV, Chatzi, Setiawan VW		
年	2022	雑誌	JHEP reports : innovation in hepatology, 4(10):100550. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100550

2. 試験方法

研究デザイン：コホート内症例対照研究

プロジェクト名：多民族コホート研究 (Multiethnic Cohort (MEC) study)

国名 (地域名)：米国 (カリフォルニア州、ハワイ州)

対象者：非ウイルス性肝細胞癌 (HCC) 患者及び対照症例

人数：非ウイルス性 HCC 症例は 50 人、対照症例は 50 人

調査時期：1990 年代初頭以降

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFOA、PFOS、PFHxS 濃度

ばく露指標の測定時期：診断前

血中 PFAS 等濃度：

表 2. 肝細胞癌 (HCC) 症例及び対照群における血清 PFAS 濃度 ($\mu\text{g/L}$) の幾何平均又は 75 パーセンタイル

PFAS濃度の幾何平均 (幾何標準偏差)	対照群 (症例数 50人)	症例 (症例数 50人)
PFOS	29.2 (1.95)	29.2 (2.37)
PFOA	4.78 (1.89)	4.21 (2.13)
PFHxS	2.07 (2.25)	1.84 (3.11)
PFNA	0.827 (1.85)	0.844 (2.05)
PFDA	0.278 (2.84)	0.27 (2.97)
PFUnDA (75パーセンタイル)	*	0.89

*検出限界を下回るサンプルが40%を超えるPFASについては、幾何平均は計算していない。

4. 試験結果

影響指標：非ウイルス性肝細胞癌の発症

影響指標の評価時期：-

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. 多民族集団（MEC）における診断前血清 PFAS 濃度と肝細胞癌（HCC）リスクとのオッズ比

PFAS	血漿中のPFAS濃度 ($\mu\text{g/L}$)	オッズ比 (95%信頼区間(CI))	p-値
PFOS	>54.9	4.50 (1.20, 16.00)	0.02
PFHxS	>4.3	1.10 (0.56, 2.30)	0.72
PFOA	>8.6	1.20 (0.52, 2.80)	0.67
PFDA	>0.8	0.80 (0.31, 2.00)	0.64
PFNA	>1.5	1.20 (0.49, 3.20)	0.64
PFUdA	>1.2	2.20 (0.92, 5.50)	0.07

*効果の推定値は、一致する症例対照研究デザインを考慮して、条件付きロジスティック回帰を使用して計算した。

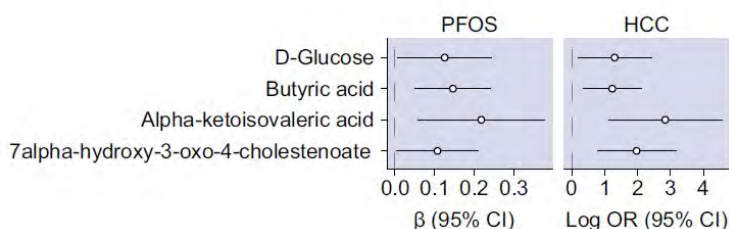


図 2. MEC による 50 人の HCC 症例と 50 人の対照群における高濃度の PFOS と HCC のリスクに関連する代謝物の影響推定値

PFOS ばく露については、年齢、性別、人種/民族及び研究場所で調整した線形回帰を使用して影響推定値を計算し、高濃度の PFAS ばく露 (≥ 85 パーセンタイル) と低濃度ばく露の間の \log_2 変換した代謝物強度の平均差と 95% 信頼区間を示す。HCC の効果推定値は、条件付きロジスティック回帰を使用して計算し、診断前の代謝物濃度の 2 倍ごとの HCC リスクのオッズ比 (OR) 及び 95%信頼区間 (CI) を示す。

結 果：

- (1)PFOS 高値 (NHANES の 90 パーセンタイル： $>55 \mu\text{g/L}$) は肝細胞癌 (HCC) のリスクを 4.5 倍増加させた [オッズ比 (OR) =4.5 (95%信頼区間 (CI) : 1.2~16.0)]。
- (2)パスウェイ解析 (Pathway enrichment analysis) では、PFOS ばく露はアミノ酸及び糖鎖生合成経路の変化と関連しており、HCC リスクと関連していた。
- (3)グルコース、酪酸 (短鎖脂肪酸)、 α -ケトイソ吉草酸 (分岐鎖 α -ケト酸)、7 α -ヒドロキシ-3-オキソ-4-コレスタン酸 (胆汁酸の一種) を含む、PFOS ばく露と HCC を関連付ける 4 つの代謝物を同定し、それぞれが PFOS ばく露及び HCC リスクと正の関連を示した。

結 論：

- (1)高濃度の PFOS ばく露は、グルコース、アミノ酸、胆汁酸代謝の変化を介した可能性の高い非ウイルス性 HCC のリスク上昇と関連することが示唆された。

(参照 223)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA (直鎖型 PFOA、分岐鎖型 PFOA 異性体の和)、PFOS (直鎖型 PFOS、分岐鎖型 PFOS 異性体の和)、PFHxS (PFUnDA、PFNA、EtFOSAA、MeFOSAA、PFDA)		
タイトル	Serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and risk of renal cell carcinoma.		
著者	Shearer JJ, Callahan CL, Calafat AM, Huang WY, Jones RR, Sabbisetti VS, Freedman ND, Sampson JN, Silverman DT, Purdue MP, Hofmann JN		
年	2021	雑誌	Journal of the National Cancer Institute, 113(5):580-587. doi: 10.1093/jnci/djaa143.

2. 試験方法

研究デザイン：コホート内症例対照研究

プロジェクト名：前立腺がん、肺がん、大腸がん、卵巣がんスクリーニング試験 (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)

国名 (地域名)：米国 (コロラド、ジョージタウン (ワシントン DC)、ハワイ、ヘンリーフォード (ミシガン州)、ミネソタ、ワシントン大学 (ミズーリ州)、ピッツバーグ大学 (ペンシルベニア州)、ユタ大学、マーシュフィールド (ウィスコンシン州)、アラバマ大学)

対象者：55～74 歳の成人で診断前の血清サンプルが入手可能なスクリーニング群の参加者の中から、採血から平均 8.8 年後に診断された 326 例の腎細胞癌を同定。

*対照群は、登録時の年齢 (55～59 歳、60～64 歳、65～69 歳、70 歳以上) を 1：1 として症例と個別にマッチさせた。

人数：(1)腎細胞癌症例群は 324 例、(2)対照群は 324 例

調査時期：1993～2001 年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：1993～2001 年

血中 PFAS 等濃度：

補足表 3. 前立腺がん、肺がん、結腸直腸がん及び卵巣がんのスクリーニング試験における対照群（症例数 324 人）の調整後幾何平均（95%CI）^a 血清 PFAS 濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）（一部抜粋）

	人数	PFOA	PFOS	PFHxS	PFUnDA	PFNA	EtFOSAA	MeFOSAA	PFDA
年齢^b									
55-59歳	95	4.4 (3.4-5.6)	33.8 (25.9-44.2)	3.2 (2.2-4.7)	0.2 (0.1-0.3)	0.6 (0.5-0.9)	0.9 (0.6-1.5)	1.5 (1.1-2.1)	0.2 (0.2-0.4)
60-64歳	112	4.3 (3.4-5.4)	34.3 (26.5-44.4)	2.5 (1.7-3.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.7-1.8)	1.5 (1.1-2.1)	0.3 (0.2-0.4)
65-69歳	80	4.1 (3.3-5.3)	35.6 (27.2-46.5)	2.7 (1.9-4.0)	0.2 (0.1-0.2)	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.7-1.8)	1.4 (1.0-1.9)	0.2 (0.2-0.4)
70歳以上	37	4.4 (3.3-5.8)	34.4 (25.3-47.0)	2.3 (1.5-3.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	1.2 (0.7-2.1)	1.3 (0.9-1.9)	0.2 (0.2-0.4)
性別									
女性	108	4.0 (3.2-5.1)	31.3 (24.0-40.7)	2.3 (1.6-3.3)	0.2 (0.1-0.2)	0.7 (0.5-0.9)	1.1 (0.7-1.8)	1.4 (1.0-2.0)	0.2 (0.1-0.3)
男性	216	4.5 (3.6-5.7)	38.1 (29.5-49.2)	3.1 (2.2-4.5)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	1.0 (0.6-1.7)	1.4 (1.1-1.9)	0.3 (0.2-0.4)

a: 324 人の対照群における幾何学的最小二乗平均（LS-MEANS）は、年齢カテゴリー、中心、性別、人種、BMI、高血圧、喫煙状況、eGFR、以前の凍結・解凍サイクル、採血暦年、採血（ベースライン、フォローアップ）で調整後に推定した。

b: 研究ベースライン時に自己申告した年齢

4. 試験結果

影響指標：腎細胞癌

影響指標の評価時期：採血から平均 8.8 年後

診断基準：国際腫瘍学疾病分類第 2 版（C64.9）に基づいた。

用量反応関係：

表 2. PLCO がんスクリーニング試験における血清 PFAS 濃度と腎細胞癌のリスクを評価するオッズ比

PFAS	対照群 の数	症例数	$\mu\text{g/L}^a$	オッズ比 (OR) (95%信頼区間(CI)) ^b	P _{trend} ^c	OR (95% CI) ^d	P _{trend} ^e
PFOA	81	47	<4.0	1.00 (参照)	0.007	1.00 (参照)	0.13
	79	83	≥ 4.0 -5.5	1.47 (0.77 to 2.80)		1.41 (0.69 to 2.90)	
	83	69	>5.5-7.3	1.24 (0.64 to 2.41)		1.12 (0.52 to 2.42)	
	81	125	>7.3-27.2	2.63 (1.33 to 5.20)		2.19 (0.86 to 5.61)	
			連続*	1.71 (1.23 to 2.37)		1.68 (1.07 to 2.63)	
PFOS	81	60	≤ 26.3	1.00 (参照)	0.009	1.00 (参照)	0.64
	81	82	>26.3-38.4	1.67 (0.84 to 3.30)		1.24 (0.59 to 2.57)	
	81	61	>38.4-49.9	0.92 (0.45 to 1.88)		0.53 (0.22 to 1.24)	
	81	121	>49.9-154.2	2.51 (1.28 to 4.92)		1.14 (0.45 to 2.88)	
			連続*	1.39 (1.04 to 1.86)		0.92 (0.60 to 1.42)	
PFHxS	88	75	≤ 2.2	1.00 (参照)	0.04	1.00 (参照)	0.4
	83	74	>2.2-3.4	1.41 (0.75 to 2.64)		1.28 (0.66 to 2.51)	
	76	88	>3.4-5.5	1.14 (0.59 to 2.20)		0.89 (0.43 to 1.85)	
	77	87	>5.5-37.4	2.07 (1.06 to 4.04)		1.46 (0.67 to 3.18)	
			連続*	1.27 (1.03 to 1.56)		1.12 (0.88 to 1.43)	
PFUnDA	166	161	検出下限 未満	1.00 (参照)	0.09	1.00 (参照)	0.2
	104	108	≥ 0.1 -0.2	1.29 (0.71 to 2.34)		1.15 (0.62 to 2.16)	
	54	55	>0.2-1.7	2.07 (0.90 to 4.76)		1.83 (0.75 to 4.48)	
			連続*	1.17 (0.93 to 1.47)		1.14 (0.88 to 1.47)	
				1.00 (参照)	0.08	1.00 (参照)	0.45
PFNA	119	95	≤ 0.5	1.00 (参照)	0.08	1.00 (参照)	0.45
	79	73	>0.5-0.7	1.43 (0.81 to 2.51)		1.08 (0.57 to 2.07)	
	50	78	>0.7-1.0	2.59 (1.30 to 5.15)		2.00 (0.95 to 4.20)	
	76	78	>1.0-4.9	1.81 (0.91 to 3.61)		1.29 (0.58 to 2.89)	
			連続*	1.19 (0.91 to 1.55)		1.00 (0.73 to 1.37)	
EtFOSAA	90	65	≤ 0.7	1.00 (参照)	0.74	1.00 (参照)	0.63
	76	82	>0.7-1.2	1.54 (0.83 to 2.88)		1.37 (0.72 to 2.63)	
	79	97	>1.2-2.4	1.69 (0.91 to 3.14)		1.33 (0.69 to 2.58)	
	79	80	>2.4-60.4	1.41 (0.71 to 2.81)		1.04 (0.49 to 2.20)	
			連続*	1.07 (0.90 to 1.27)		0.97 (0.79 to 1.18)	
MeFOSAA	101	84	≤ 0.9	1.00 (参照)	0.86	1.00 (参照)	0.31
	73	78	>0.9-1.4	1.00 (0.53 to 1.89)		0.77 (0.40 to 1.50)	
	73	83	>1.4-2.1	1.38 (0.73 to 2.63)		1.00 (0.50 to 2.01)	
	77	79	>2.1-8.2	0.92 (0.48 to 1.76)		0.65 (0.32 to 1.33)	
			連続*	1.01 (0.80 to 1.29)		0.86 (0.66 to 1.12)	
PFDA	91	92	検出下限 未満	1.00 (参照)	0.2	1.00 (参照)	0.61
	147	135	≥ 0.1 -0.2	1.01 (0.57 to 1.79)		0.80 (0.42 to 1.51)	
	34	40	>0.2-0.3	1.47 (0.62 to 3.45)		1.03 (0.40 to 2.64)	
	52	57	>0.3-2.1	1.70 (0.72 to 4.03)		1.21 (0.44 to 3.31)	
			連続*	1.19 (0.95 to 1.48)		1.11 (0.85 to 1.44)	

(a) カテゴリーカットポイントは、PFUnDAおよびPFDAを除く対照群の血清中の各PFAS濃度の四分位に基づいて割り当てられ、PFUnDAおよびPFDAについては測定値の25%以上がLODを下回った。
 *PLCOとは、前立腺がん、肺がん、結腸直腸がんおよび卵巣がんのスクリーニング試験をいう。
 (b) BMI、喫煙状況、高血圧症の病歴、推定糸球体濾過率、以前の凍結融解サイクルおよび採血暦年で調整した。
 (c) 四分位内中央値に基づく。
 (d) 他のPFAS (PFOA, PFOSおよびPFHxSのlog2変換濃度) についてさらに調整した。
 (e) 検体レベルのおよそ2倍に相当するlog2変換後の血清中のPFAS濃度の1単位の増加に関連したRCCリスクの連続オッズ比。

結 果：

- (1)PFOA ばく露と腎細胞がんリスクとの間に正の関連 [血清濃度 2 倍、 $OR_{\text{continuous}}=1.71$ (95%信頼区間 (CI) =1.23~2.37、 $p=0.002$)] がみられ、第 4 四分位値と第 1 四分位値との比較では、リスクが 2 倍以上増加した [$OR=2.63$ (95% CI=1.33~5.20、 p for trend=0.007)]。
- (2)PFOA との関連は、他の PFAS で調整しても同様であり [$OR_{\text{continuous}}=1.68$ (95% CI=1.07~2.63、 $p=0.02$)]、腎機能低下の所見がない人に限定した解析や、瀉血後 8 年以上経過して診断された症例でも明らかであった。

結 論：

- (1)PFOA が腎発がん物質であるという「証拠の重み (Weight of Evidence)」が追加された。

(参照 224)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA		
タイトル	Critical Review on PFOA, Kidney Cancer, and Testicular Cancer.		
著者	Bartell SM, Vieira VM		
年	2021	雑誌	Journal of the Air & Waste Management Association, 71(6):663-679. doi: 10.1080/10962247.2021.1909668.

2. 試験方法

研究デザイン：メタ解析（メタアナリシス）（文献4編）

プロジェクト名：－

国名（地域名）：－

対象者：－

人数：－

調査時期：－

3. ばく露情報

ばく露指標：－

ばく露指標の測定時期：－

血中 PFAS 等濃度：－

4. 試験結果

影響指標：－

影響指標の評価時期：－

診断基準：－

用量反応関係：

表 3. 連続ばく露指標を使用した腎臓がんの発生率及び死亡率の比率

研究	血清中のPFOS濃度の ln増加当たりの発がん率比 (95%信頼区間)	血清中のPFOA濃度の 10 ng/mL増加当たりの発がん率比 (95%信頼区間) *
Shearer et al. (2020)	2.17 (1.35, 3.47)**	1.74 (1.51, 2.00)
Vieira et al. 2013	n/a	1.04 (1.00, 1.08)
Barry, Winquist, and Steenland (2013)	1.10 (0.98, 1.24)	1.03 (1.00, 1.05)
Steenland and Woskie (2012)	n/a	1.08 (0.89, 1.30)
固定効果メタ分析	1.15 (1.02, 1.29)	1.04 (1.02, 1.06)
ランダム効果メタ分析	1.49 (0.77, 2.88)	1.16 (1.03, 1.30)

*時間平均血清中のPFOA濃度に変換されたばく露カテゴリー間の対数率比の逆分散加重回帰を使用し
て計算した。

**log2（血清中のPFOA濃度）あたりの報告された効果から計算した。

表 4. 連続ばく露指標を使用した精巣がんの発生率比

研究	血清中のPFOS濃度の ln増加当たりの発がん率比 (95%信頼区間)	血清中のPFOA濃度の 10 ng/mL増加当たりの発がん率比 (95%信頼区間) *
Vieira et al. (2013)	n/a	1.04 (0.98, 1.10)
Barry, Winqvist, and Steenland (2013)	1.34 (1.00, 1.79)	1.03 (1.02, 1.05)
固定効果メタ分析	n/a	1.03 (1.02, 1.04)
ランダム効果メタ分析	n/a	1.03 (1.02, 1.04)

*n/aは、「該当なし」を示す。

*時間平均血清中のPFOA濃度に変換されたばく露カテゴリー間の対数率比の逆分散加重回帰を使用して計算した。

結 果：

(1)ランダム効果メタ解析を用いて、血清 PFOA 濃度が 10 ng/mL 増加するごとに、がんリスクは、腎臓がんで 16% (95%信頼区間 (CI) : 3~30%)、精巣がんで 3% (95% CI : 2~4%) 平均的に相対増加することがわかった。

結 論：

(1)これらの関連は因果関係がある可能性は高いが、精巣がんについては、研究数が少ないこと、複数の研究で研究集団が重複していること、複数の研究で血清 PFOA 濃度が測定されていないかモデル化されていないこと等から結果は限定的である。

(参照 225)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (MeFOSAA、PFNA、PFDA、PFUnDA)		
タイトル	A Nested Case-Control Study of Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Testicular Germ Cell Tumors among U.S. Air Force Servicemen		
著者	Purdue MP, Rhee J, Denic-Roberts H, McGlynn KA, Byrne C, Sampson J, Botelho JC, Calafat AM, Rusiecki J		
年	2023	雑誌	Environmental health perspectives, 131(7):77007. doi: 10.1289/EHP12603.

2. 試験方法

研究デザイン：ネステッドケースコントロール研究

プロジェクト名：－

国名（地域名）：米国

対象者：米国空軍軍人

人数：530人

調査時期：1999～2000年、2003～2010年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFAS濃度

ばく露指標の測定時期：1999～2000年、2003～2010年

血中PFAS等濃度：

補足表 2. 国防総省血清保管庫空軍研究対照（最初/唯一のサンプル）と 1999～2000 年（対照群の症例数=77 人：NHANES の症例数=204 人）、2003～2004 年（対照群の症例数=50 人：NHANES の症例数=375 人）、2005～2006 年（対照群の症例数=44 人：NHANES の症例数=352 人）、2007～2008 年（対照群の症例数=34 人：NHANES の症例数=347 人）、2009～2010 年（対照群の症例数=25 人：NHANES の症例数=360 人）に収集されたサンプルに対する NHANES における 18～39 歳の男性参加者における測定された PFAS の幾何平均（GM）血清濃度（ng/mL）の比較

PFAS	集団	症例数	1999-2000 ^a		p-値	2003-2004		p-値	2005-2006		p-値	2007-2008		p-値	2009-2010						
			GM ^b	(95% 信頼区間(CI))		GM ^b	(95% CI)		GM ^b	(95% CI)		GM ^b	(95% CI)		GM ^b	(95% CI)					
PFOS	対照群	77	34.8	(30.1, 40.2)	0.16	50	24.0	(20.6, 27.9)	0.06	44	23.4	(19.1, 28.7)	0.94	34	13.6	(11.5, 16.0)	0.99	25	6.4	(4.7, 10.5)	
	NHANES	204	30.9	(27.4, 34.9)		375	21.3	(19.6, 23.2)		352	23.2	(20.1, 26.7)		347	13.5	(12.0, 15.2)		360	10.5	(8.7, 12.8)	
PFOA	対照群	77	6.4	(5.5, 7.4)	0.22	50	6.0	(5.3, 6.8)	<0.001	44	5.8	(5.0, 6.7)	0.22	34	4.5	(3.9, 5.1)	0.62	25	2.5	(2.0, 3.1)	0.008
	NHANES	204	5.8	(5.2, 6.5)		375	4.6	(4.2, 5.0)		352	5.0	(4.4, 5.7)		347	4.3	(4.0, 4.6)		360	3.6	(3.2, 4.2)	
PFHxS	対照群	77	4.2	(3.0, 5.9)	0.007	50	3.9	(3.0, 5.1)	<0.001	44	3.3	(2.3, 4.8)	0.28	34	2.9	(2.1, 4.0)	0.45	25	1.5	(0.9, 2.4)	0.03
	NHANES	204	2.7	(2.0, 3.5)		375	2.1	(1.8, 2.3)		352	2.5	(1.9, 3.2)		347	2.4	(2.0, 3.0)		360	2.9	(2.2, 3.9)	
MeFOsAA	対照群	77	2.1	(1.8, 2.5)	<0.001	50	0.8	(0.7, 0.9)	<0.001	44	0.5	(0.4, 0.6)	<0.001	34	0.3	(0.3, 0.4)	<0.001	25	0.2	(0.2, 0.3)	<0.001
	NHANES	204	1.0	(0.8, 1.2)		375	0.3	(0.3, 0.3)		352	0.1	(0.2, 0.1)		347	0.2	(0.1, 0.2)		360	0.1	(0.1, 0.1)	
PFNA	対照群	77	0.7	(0.6, 0.8)	0.05	50	1.1	(1.0, 1.3)	0.79	44	1.6	(1.4, 2.0)	0.001	34	1.5	(1.3, 1.9)	0.16	25	1.0	(1.1, 1.6)	0.28
	NHANES	204	0.6	(0.5, 0.7)		375	1.1	(1.0, 1.3)		352	1.1	(0.9, 1.3)		347	1.3	(1.1, 1.4)		360	1.3	(1.1, 1.6)	
PFDA	対照群	77	0.2	(0.2, 0.2)	0.01	50	0.4	(0.3, 0.4)	0.11	44	0.5	(0.4, 0.6)	0.003	34	0.5	(0.4, 0.6)	<0.001	25	0.3	(0.3, 0.4)	0.17
	NHANES	204	0.2	(0.2, 0.3)		375	0.3	(0.3, 0.3)		352	0.4	(0.3, 0.4)		347	0.3	(0.3, 0.3)		360	0.3	(0.2, 0.3)	
PFUnDA	対照群	77	0.1	(0.1, 0.2)	<0.001	50	0.2	(0.2, 0.2)	0.02	44	0.3	(0.2, 0.3)	0.24	34	0.3	(0.2, 0.4)	0.02	25	0.2	(0.1, 0.3)	0.61
	NHANES	204	0.2	(0.2, 0.2)		375	0.2	(0.2, 0.3)		352	0.2	(0.2, 0.3)		347	0.2	(0.2, 0.2)		360	0.2	(0.2, 0.2)	

(a)NHANES サンプルの PFAS 定量は、個別ではなくプールされたサンプルに対して行われたため、2001年から2002年のサンプルは含まれていない。
 (b)年齢および人種/民族を調整し、複雑なサンプリング設計を考慮した線形回帰モデルから推定された最小二乗幾何平均

4. 試験結果

影響指標：精巣生殖細胞腫瘍（TGCT）

影響指標の評価時期：1999～2000 年、2003～2010 年

診断基準：-

用量反応関係：

表 3. PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の血清診断前濃度（対照群の四分位数をカットポイントとして分類）と現役米空軍軍人（症例 530 人、対照群 530 人）における精巣胚細胞腫瘍との関連を調べた症例対照分析

濃度 (ng/mL)	PFOS				PFOA				PFHxS				PFNA				
	N _{case} :N _{con}	OR ₁ ^a (95%信頼区間(CI))	OR ₂ ^b (95% CI)	OR ₃ ^c (95% CI)	N _{case} :N _{con}	OR ₁ ^a (95% CI)	OR ₂ ^b (95% CI)	OR ₃ ^c (95% CI)	濃度 (ng/mL)	N _{case} :N _{con}	OR ₁ ^a (95% CI)	OR ₂ ^b (95% CI)	OR ₃ ^c (95% CI)	濃度 (ng/mL)	N _{case} :N _{con}	OR ₁ ^a (95% CI)	OR ₂ ^b (95% CI)
全例																	
第1サンプル																	
<18.3	131/133	1.0	1.0	1.0	54/55	161/139	1.0	1.0	<2.1	129/138	1.0	1.0	1.0	<0.6	177/156	1.0	1.0
18.4-29.3	116/135	1.0 (0.4, 1.5)	1.2 (0.7, 1.9)	1.1 (0.7, 1.7)	4.46-5.87	115/126	0.7 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.0)	2.2-3.6	118/133	1.0 (0.7, 1.4)	0.9 (0.6, 1.4)	1.2 (0.8, 1.8)	0.7-0.9	172/151	0.9 (0.6, 1.2)	0.8 (0.5, 1.2)
29.4-42.2	153/131	1.4 (0.8, 2.3)	1.9 (1.0, 3.4)	1.8 (0.9, 3.6)	5.88-7.85	121/137	0.7 (0.5, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1)	3.7-7.0	146/128	1.2 (0.8, 1.7)	1.2 (0.8, 1.8)	1.2 (0.8, 1.8)	1.0-1.2	91/101	1.0 (0.5, 1.0)	1.0 (0.4, 1.0)
>42.2	130/131	1.2 (0.7, 2.0)	1.8 (0.9, 3.6)	1.8 (0.9, 3.6)	>7.85	133/128	0.8 (0.5, 1.2)	0.8 (0.5, 1.4)	>7.0	137/131	1.1 (0.8, 1.6)	1.1 (0.7, 1.7)	1.1 (0.7, 1.7)	>1.2	90/122	0.5 (0.3, 0.8)	0.4 (0.2, 0.7)
P _{int} = 0.64 P _{int} = 0.15 P _{int} = 0.46 P _{int} = 0.86 P _{int} = 0.57 P _{int} = 0.46 P _{int} = 0.001 P _{int} = 0.003																	
第2サンプルを含む例																	
第1サンプル																	
<18.3	29/33	1.0	1.0	1.0	54/55	46/35	1.0	1.0	<2.1	44/40	1.0	1.0	1.0	<0.6	60/62	1.0	1.0
18.4-29.3	49/54	1.1 (0.6, 2.2)	1.2 (0.5, 2.3)	1.1 (0.7, 1.7)	4.46-5.87	46/58	0.6 (0.3, 1.0)	0.6 (0.3, 1.2)	2.2-3.6	47/49	0.9 (0.5, 1.6)	0.8 (0.4, 1.5)	0.8 (0.4, 1.5)	0.7-0.9	71/52	1.4 (0.8, 2.4)	1.0 (0.5, 1.9)
29.4-42.2	65/61	1.5 (0.7, 3.1)	1.6 (0.6, 4.0)	1.6 (0.6, 4.0)	5.88-7.85	47/52	0.7 (0.3, 1.3)	0.8 (0.3, 1.8)	3.7-7.0	50/52	0.8 (0.4, 1.7)	0.8 (0.4, 1.8)	0.8 (0.4, 1.8)	1.0-1.2	24/35	0.7 (0.4, 1.4)	0.6 (0.2, 1.1)
>42.2	44/39	1.6 (0.7, 3.6)	2.0 (0.6, 6.4)	2.0 (0.6, 6.4)	>7.85	48/42	0.9 (0.5, 1.8)	1.0 (0.4, 2.7)	>7.0	46/46	0.9 (0.5, 1.8)	0.8 (0.4, 1.8)	0.8 (0.4, 1.8)	>1.2	32/38	0.8 (0.4, 1.8)	0.4 (0.1, 1.3)
P _{int} = 0.24 P _{int} = 0.23 P _{int} = 0.85 P _{int} = 0.51 P _{int} = 0.98 P _{int} = 0.81 P _{int} = 0.33 P _{int} = 0.05																	
第2サンプル																	
<18.3	42/48	1.0	1.0	1.0	54/55	55/48	1.0	1.0	<2.3	48/49	1.0	1.0	1.0	<0.7	44/40	1.0	1.0
18.3-21.2	38/46	1.1 (0.6, 1.9)	1.5 (0.7, 3.3)	1.5 (0.7, 3.3)	4.26-5.65	52/46	1.0 (0.6, 1.8)	1.0 (0.5, 2.0)	2.4-3.7	42/46	1.1 (0.5, 2.1)	1.1 (0.5, 2.4)	1.1 (0.5, 2.4)	0.8-1.0	47/49	0.9 (0.5, 1.7)	0.6 (0.3, 1.5)
21.3-33.3	50/47	1.9 (0.9, 4.1)	2.8 (1.1, 7.0)	2.8 (1.1, 7.0)	5.66-7.55	39/49	0.7 (0.4, 1.4)	0.6 (0.3, 1.4)	3.8-6.2	41/46	1.0 (0.5, 1.9)	0.8 (0.4, 1.6)	0.8 (0.4, 1.6)	1.1-1.5	50/52	0.7 (0.4, 1.5)	0.3 (0.1, 0.9)
>33.5	57/46	2.6 (1.1, 6.4)	4.6 (1.4, 15.1)	4.6 (1.4, 15.1)	>7.55	41/44	0.7 (0.4, 1.5)	0.6 (0.2, 1.6)	>6.2	56/46	1.4 (0.7, 2.8)	1.2 (0.5, 2.3)	1.2 (0.5, 2.3)	>1.5	46/46	0.6 (0.3, 1.4)	0.2 (0.1, 0.8)
P _{int} = 0.02 P _{int} = 0.009 P _{int} = 0.35 P _{int} = 0.22 P _{int} = 0.18 P _{int} = 0.48 P _{int} = 0.20 P _{int} = 0.02																	
両サンプル（第1順位）																	
<29.3 / <21.2	53/67	1.0	1.0	1.0	54.45 / <4.25	72/65	1.0	1.0	<3.6 / <3.7	72/73	1.0	1.0	1.0	<0.9 / <1.0	92/73	1.0	1.0
>29.3 / <21.2	25/20	1.2 (0.5, 2.6)	1.3 (0.6, 3.3)	1.3 (0.6, 3.3)	>4.45 / <4.25	35/29	1.3 (0.7, 2.4)	1.3 (0.6, 2.7)	>3.6 / <3.7	18/22	0.8 (0.4, 1.7)	0.8 (0.4, 1.8)	0.8 (0.4, 1.8)	>0.9 / <1.0	11/18	0.4 (0.2, 1.0)	0.4 (0.2, 1.0)
<29.3 / >21.2	27/27	2.2 (1.0, 5.6)	2.2 (0.8, 5.9)	2.2 (0.8, 5.9)	>4.45 / >4.25	20/28	0.6 (0.3, 1.4)	0.5 (0.2, 1.3)	>3.6 / >3.7	19/16	1.3 (0.6, 3.0)	1.1 (0.6, 6.9)	1.1 (0.6, 6.9)	>0.9 / >1.0	39/41	0.7 (0.3, 1.3)	0.6 (0.3, 1.2)
>29.3 / >21.2	82/73	2.1 (1.1, 3.9)	2.3 (1.0, 5.0)	2.3 (1.0, 5.0)	>4.45 / >4.25	60/65	0.8 (0.5, 1.5)	0.8 (0.4, 1.6)	>3.6 / >3.7	78/76	1.1 (0.7, 1.8)	1.0 (0.5, 1.7)	1.0 (0.5, 1.7)	>0.9 / >1.0	45/55	0.6 (0.3, 1.1)	0.3 (0.1, 0.8)

(a)ORは、軍等級および派遣回数と調整したマッチドペアの条件付きロジスティック回帰により算出した。
 (b)ORは、軍等級、派遣回数、および他のすべてのPFAS（すべてのPFAS共変量は、対象PFASと同じ暴露指標および分類を含む）と調整したマッチドペアの条件付きロジスティック回帰により計算した。

表 4. 米空軍の現役軍人（症例 530 人、対照群 530 人）における血清 PFOS 及び PFNA 濃度（対照群の中央値をカットポイントとして二分法）と精巣胚細胞腫瘍の症例対照分析

階層	N _{case} :N _{con}	PFOS		PFNA		N _{case} :N _{con}	PFOS		PFNA		
		OR ₁ ^b (95%信頼区間(CI))	OR ₂ ^c (95% CI)	OR ₁ ^a (95% CI)	OR ₂ ^b (95% CI)		OR ₁ ^a (95% CI)	OR ₂ ^b (95% CI)			
全体	530/530	1.3 (0.9, 1.8)	1.5 (1.05, 2.2)	0.7 (0.5, 0.9)	0.7 (0.5, 0.9)	187/187	2.0 (1.1, 3.7)	2.3 (1.2, 4.3)	0.7 (0.4, 1.2)	0.6 (0.4, 1.2)	
人種・民族による											
非ヒスパニック系白人	422/422	1.4 (1.0, 2.0)	1.7 (1.1, 2.7)	0.7 (0.5, 0.9)	0.7 (0.4, 1.0)	146/146	2.7 (1.3, 5.2)	3.3 (1.6, 7.0)	0.8 (0.4, 1.5)	0.7 (0.3, 1.4)	
その他	108/108	1.0 (0.5, 2.2)	1.1 (0.5, 2.5)	0.6 (0.3, 1.2)	0.6 (0.2, 1.4)	41/41	0.5 (0.1, 2.6)	0.3 (<0.1, 2.3)	0.5 (0.1, 1.5)	0.4 (0.1, 1.8)	
P _{int} = 0.46 ^d P _{int} = 0.31 P _{int} = 0.89 P _{int} = 0.94 P _{int} = 0.06 P _{int} = 0.04 P _{int} = 0.49 P _{int} = 0.57											
サンプル収集の年による											
≤2003年	368/368	1.2 (0.8, 1.8)	1.4 (0.9, 2.1)	0.8 (0.6, 1.2)	0.8 (0.6, 1.2)	73/73	1.6 (0.5, 5.1)	2.9 (0.7, 12.3)	0.4 (0.1, 1.2)	0.3 (0.1, 1.0)	
>2003年	162/162	2.4 (0.9, 6.0)	3.8 (1.2, 12.0)	0.4 (0.2, 0.7)	0.4 (0.2, 0.8)	114/114	2.6 (1.2, 5.6)	2.5 (1.1, 5.5)	0.9 (0.5, 1.6)	0.9 (0.4, 2.0)	
P _{int} = 0.32 ^e P _{int} = 0.28 P _{int} = 0.03 P _{int} = 0.08 P _{int} = 0.73 P _{int} = 0.91 P _{int} = 0.47 P _{int} = 0.23											
サンプル収集の勤続年数による											
<1年	316/316	1.2 (0.8, 1.9)	1.4 (0.8, 2.4)	0.5 (0.3, 0.8)	0.4 (0.3, 0.7)	16/13	0.7 (0.1, 5.0)	1.2 (0.1, 12.9)	—	—	
1-4年	84/88	1.3 (0.5, 3.2)	1.8 (0.6, 5.5)	0.6 (0.3, 1.5)	0.5 (0.2, 1.3)	67/70	4.0 (1.4, 11.6)	5.5 (1.4, 21.5)	0.8 (0.3, 2.0)	0.4 (0.1, 1.3)	
≥5年	130/126	2.2 (1.0, 5.0)	3.0 (1.2, 7.7)	1.3 (0.7, 2.5)	1.7 (0.8, 3.4)	104/104	1.9 (0.8, 4.5)	2.0 (0.8, 5.1)	0.8 (0.4, 1.6)	0.8 (0.4, 1.7)	
P _{int} = 0.35 ^e P _{int} = 0.56 P _{int} = 0.03 P _{int} = 0.02 P _{int} = 0.18 P _{int} = 0.14 P _{int} = 0.94 P _{int} = 0.94											
サンプル採取からがん診断までの年数による											
<5年	258/258	1.3 (0.7, 2.2)	1.5 (0.8, 2.8)	0.5 (0.4, 0.8)	0.5 (0.3, 0.7)	1/1	—	—	—	—	
≥5年	272/272	1.3 (0.8, 2.0)	1.4 (0.9, 2.3)	1.3 (0.7, 2.4)	1.6 (0.8, 3.2)	186/186	2.0 (1.1, 3.7)	2.3 (1.2, 4.3)	0.7 (0.4, 1.2)	0.6 (0.3, 1.1)	
P _{int} = 0.96 ^e P _{int} = 0.91 P _{int} = 0.02 P _{int} = 0.01 P _{int} = 0.65 P _{int} = 0.57 P _{int} = 0.69 P _{int} = 0.59											
腫瘍組織学による											
精上皮腫	300/300	1.3 (0.8, 1.9)	1.8 (1.0, 3.3)	0.9 (0.6, 1.3)	0.9 (0.6, 1.4)	125/125	2.2 (1.1, 4.6)	2.8 (1.2, 6.3)	0.7 (0.4, 1.4)	0.7 (0.3, 1.4)	
非精上皮腫	230/230	1.4 (0.8, 2.5)	1.5 (0.9, 2.4)	0.4 (0.2, 0.7)	0.4 (0.2, 0.7)	62/62	2.0 (0.6, 6.0)	2.3 (0.7, 8.1)	0.6 (0.2, 1.6)	0.5 (0.2, 1.8)	
P _{int} = 0.82 ^d P _{int} = 0.75 P _{int} = 0.02 P _{int} = 0.03 P _{int} = 0.65 P _{int} = 0.57 P _{int} = 0.69 P _{int} = 0.59											

(注)カットポイントの中央値：PFOS、初回/単独試料で29.3 ng/mL、2回目の試料で21.2 ng/mL；PFNA、初回/単独試料で0.9 ng/mL、2回目の試料で1.0 ng/mL。
 (a)分析には全対象者を含む。
 (b)ORおよび交互作用の検定は、軍等級および派遣回数と調整したマッチドペアの条件付きロジスティック回帰により計算した。
 (c)軍等級、派遣回数、および他のすべてのPFAS（すべてのPFAS共変量は、対象PFASと同じ暴露指標および分類を含む）と調整したマッチドペアの条件付きロジスティック回帰により計算されたORおよび交互作用の検定。
 (d)一般に、p値はPFASと層別変数との間の交互作用の検定を反映している。2つのがん関連変数（試料採取からがん診断までの年数と腫瘍組織学）については、p値は、対象の症例数で定義されたマッチさせた症例対照対のセット間の異質性の検定を反映している。

結 果：

- (1)第2 サンプルにおける PFOS 濃度の上昇は、他の PFAS [第4 四分位 対 第1 四分位 (OR_{Q4}) =4.6 (95%信頼区間 (CI) : 1.4~15.1)、 $P_{trend}=0.009$] で調整後も含めて、TGCT [(OR_{Q4}) =2.6 (95% CI : 1.1~6.4)、 $P_{trend}=0.02$] と正の関連を示した。
- (2)第1 サンプルにおける PFOS との関連は弱く、統計的に有意ではなかった。
- (3)PFNA 濃度の上昇は TGCT と負の関連を示したが、他の PFAS では関連を示さなかった。

結 論：

- (1)PFAS 濃度の兵役関連予測因子から、空軍軍人の PFOS 濃度上昇に伴う TGCT 相対リスクの上昇が示唆された。

(参照 226)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFOSA)		
タイトル	Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort.		
著者	Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Fredslund SO, Bossi R, Olsen J		
年	2014	雑誌	Cancer causes & control, 25(11):1439-1448. doi: 10.1007/s10552-014-0446-7.

2. 試験方法

研究デザイン：症例コホート研究

プロジェクト名：デンマーク全国出生コホート (DNBC)

国名（地域名）：デンマーク

対象者：デンマークの妊婦

人数：(1)250人（乳がん患者）、(2)223人 [(1)と構成比率が一致した対照群]

調査時期：1996～2002年

3. ばく露情報

ばく露指標：血清 PFAS 濃度

ばく露指標の測定時期：妊娠 6～14 週目の間

血中 PFAS 等濃度：

表. 妊婦の平均血清 PFAS 濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS	血清中濃度 (ng/mL)
PFOS	30.6
PFOA	5.2
PFHxS	1.2
PFNA	0.5
PFOSA	3.5

4. 試験結果

影響指標：乳がん発症

影響指標の評価時期：～2010年まで

診断基準：国際疾病分類 (ICD) コード (DC500、500B、501、502、503、504、505、508、509) に基づいて分類

用量反応関係：

表 2. PFAS ばく露に応じた乳がんの相対リスク (RR)

PFAS (ng/mL)	未調整		調整済*	
	症例/対照群	相対リスク (RR)	症例/対照群	RR (95%信頼区間(CI))
PFOS	250/233	0.99 ^b	221/215	0.99 (0.98-1.01) ^b
<20.42	48/49	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
20.42-25.31	55/42	1.34	52/40	1.21 (0.81-2.71)
25.31-30.20	56/41	1.39	49/39	1.51 (0.82-2.84)
30.20-39.07	47/50	0.96	43/44	1.13 (0.59-2.04)
>39.07	44/51	0.88	35/46	0.90 (0.47-1.70)
PFOA	250/233	0.99 ^b	221/215	1.00 (0.99-1.11) ^b
<3.69	51/46	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
3.69-4.59	49/49	0.90	46/48	0.97 (0.53-1.75)
4.59-5.42	50/47	0.96	43/41	1.02 (0.56-1.89)
5.42-6.53	53/42	1.14	46/40	1.14 (0.62-2.12)
>6.53	47/49	0.87	40/43	0.94 (0.51-1.76)
PFNA	250/233	1.00 ^b	221/215	1.00 (0.99-1.11) ^b
<0.32	49/48	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
0.32-0.42	53/44	1.14	50/40	1.10 (0.60-2.02)
0.42-0.50	58/39	0.74	38/46	0.75 (0.41-1.40)
0.50-0.64	45/52	1.12	47/40	1.08 (0.58-1.99)
>0.64	45/50	0.78	42/48	0.80 (0.43-1.47)
PFHxS	250/233	0.66 ^b	221/215	0.66 (0.47-0.94) ^b
<0.76	64/38	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
0.76-0.92	49/46	0.63	42/42	0.64 (0.34-1.18)
0.92-1.12	52/46	0.67	47/43	0.70 (0.38-1.29)
1.12-1.35	37/56	0.39	32/52	0.38 (0.20-0.70)
>1.35	48/47	0.61	42/43	0.61 (0.33-1.12)
PFOSA	250/233	1.03 ^b	221/215	1.04 (0.99-1.08) ^b
<0.93	48/49	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
0.93-1.70	53/44	1.23	48/41	1.38 (0.75-2.52)
1.70-2.83	44/53	0.85	38/49	0.91 (0.49-1.66)
2.83-5.75	46/50	0.94	41/45	1.11 (0.60-2.05)
>5.75	59/37	1.63	51/33	1.89 (1.01-3.54)
PFPSA	250/233	1.00 ^b	221/215	1.00 (0.99-1.01) ^b
<24.43	52/45	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
24.43-29.58	52/46	0.96	48/42	1.19 (0.66-2.16)
29.58-35.67	53/42	1.09	38/42	1.15 (0.62-2.13)
35.67-45.38	49/48	0.88	41/41	1.09 (0.59-2.02)
>45.38	44/51	0.75	51/46	0.82 (0.43-1.55)
PFPCA	250/233	0.99 ^b	221/215	0.99 (0.91-1.09) ^b
<4.82	50/47	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
4.82-5.85	49/48	0.96	44/47	0.87 (0.48-1.59)
5.85-6.80	49/48	0.96	43/44	0.92 (0.50-1.69)
6.80-8.02	57/38	1.44	52/34	1.49 (0.80-2.77)
>8.02	44/52	0.80	37/47	0.76 (0.41-1.41)
PFPAS	250/233	1.00 ^b	221/215	1.00 (0.99-1.01) ^b
<29.54	50/46	1.00 (参照)	42/46	1.00 (参照)
29.54-35.32	53/48	1.00	50/44	1.24 (0.68-2.25)
35.32-42.17	56/37	1.39	49/37	1.41 (0.76-2.63)
42.17-53.11	45/51	0.80	40/45	0.96 (0.52-1.78)
>53.11	46/49	0.86	38/44	0.94 (0.50-1.78)

*大字のデータは有意性を示す (p<0.05)
 (a) 採血時の年齢、妊娠前の BMI、出産、経口避妊薬の使用、初産年齢、妊娠中の喫煙、アルコール摂取、母親の教育および身体活動について調整した。
 (b) RRは、元の連続変数から取得した。

表 3. 診断時の年齢で層別化した PFAS ばく露に基づく乳がんの調整相対リスク (RR)

PFAS濃度 (ng/mL)	40歳以下		40歳超	
	症例/対照群	相対リスク (RR) (95%信頼区間(CI))	症例/対照群	RR (95% CI)
PFOS	132/120	0.99 (0.97-1.02)*	118/113	1.00 (0.98-1.02)*
<20.42	26/22	1.00 (参照)	22/27	1.00 (参照)
20.42-25.31	28/23	1.22 (0.52-2.88)	27/19	2.30 (0.94-5.64)
25.31-30.20	30/20	1.38 (0.58-3.30)	26/21	1.90 (0.73-4.97)
30.20-39.07	22/30	0.75 (0.33-1.88)	25/20	2.22 (0.87-5.69)
>39.07	26/25	1.01 (0.41-2.50)	18/26	0.88 (0.33-2.38)
PFOA	132/120	0.99 (0.84-1.18)*	118/113	1.01 (0.88-1.16)*
<3.69	26/19	1.00 (参照)	25/27	1.00 (参照)
3.69-4.59	24/31	0.66 (0.28-1.55)	25/18	1.77 (0.73-4.31)
4.59-5.42	29/19	1.26 (0.51-3.15)	21/28	0.93 (0.38-2.27)
5.42-6.53	28/25	0.83 (0.35-1.99)	25/17	1.91 (0.76-4.83)
>6.53	25/26	0.77 (0.31-1.91)	22/23	1.17 (0.48-2.86)
PFNA	132/120	0.54 (0.13-2.32)*	118/113	1.09 (0.30-3.96)*
<0.32	29/19	1.00 (参照)	20/24	1.00 (参照)
0.32-0.42	33/22	1.05 (0.44-2.50)	24/22	1.19 (0.48-2.96)
0.42-0.50	21/27	0.52 (0.22-1.26)	22/24	1.30 (0.53-2.25)
0.50-0.64	28/28	0.82 (0.35-1.88)	27/15	1.85 (0.70-4.86)
>0.64	21/24	0.56 (0.23-1.37)	25/28	1.14 (0.46-2.82)
PFHxS	132/120	0.64 (0.39-1.05)*	118/113	0.71 (0.43-1.15)*
<0.76	40/19	1.00 (参照)	24/19	1.00 (参照)
0.76-0.92	29/29	0.39 (0.17-0.89)	20/17	1.23 (0.44-3.42)
0.92-1.12	23/21	0.56 (0.23-1.35)	29/25	1.04 (0.40-2.68)
1.12-1.35	19/26	0.30 (0.12-0.72)	18/30	0.52 (0.20-1.35)
>1.35	21/25	0.41 (0.17-0.96)	27/22	1.01 (0.40-2.54)
PFOSA	132/120	1.07 (1.00-1.14)*	118/113	1.01 (0.97-1.07)*
<0.93	29/33	1.00 (参照)	19/16	1.00 (参照)
0.93-1.70	32/27	1.53 (0.70-3.32)	21/17	1.30 (0.48-3.56)
1.70-2.83	22/24	1.04 (0.45-2.40)	22/29	0.96 (0.37-2.51)
2.83-5.75	22/24	1.10 (0.46-2.59)	24/26	1.37 (0.52-3.61)
>5.75	27/12	2.45 (1.00-6.00)	32/25	1.62 (0.61-4.29)
PFPSA	132/120	1.00 (0.98-1.02)*	118/113	1.00 (0.98-1.02)*
<24.43	31/23	1.00 (参照)	21/22	1.00 (参照)
24.43-29.58	29/26	0.90 (0.40-2.03)	24/21	2.00 (0.67-5.28)
29.58-35.67	24/18	1.06 (0.44-2.52)	29/24	1.81 (0.38-8.84)
35.67-45.38	23/30	0.62 (0.27-1.44)	26/18	2.62 (0.44-15.19)
>45.38	26/23	1.01 (0.42-2.40)	18/28	0.79 (0.29-2.14)
PFPCA	132/120	0.99 (0.85-1.15)*	118/113	1.00 (0.89-1.14)*
<4.82	26/23	1.00 (参照)	24/24	1.00 (参照)
4.82-5.85	27/23	1.04 (0.44-2.46)	22/25	0.98 (0.39-2.49)
5.85-6.80	27/27	0.90 (0.38-2.12)	22/21	1.25 (0.49-3.22)
6.80-8.02	30/20	1.37 (0.57-3.27)	28/18	1.73 (0.69-4.34)
>8.02	22/27	0.68 (0.28-1.65)	22/25	1.01 (0.40-2.51)
PFPAS	132/120	1.00 (0.99-1.02)*	118/113	1.00 (0.99-1.02)*
<29.54	29/24	1.00 (参照)	21/22	1.00 (参照)
29.54-35.32	31/25	1.22 (0.54-2.78)	22/24	1.67 (0.65-4.21)
35.32-42.17	23/16	1.09 (0.44-2.69)	33/21	2.50 (0.96-6.52)
42.17-53.11	22/32	0.64 (0.27-1.49)	23/20	2.09 (0.78-5.61)
>53.11	27/23	1.17 (0.49-2.79)	19/26	0.94 (0.34-2.56)

*大字のデータは有意性を示す (p<0.05)
 (a) 採血時の年齢、妊娠前の BMI、出産、経口避妊薬の使用、初産年齢、妊娠中の喫煙、アルコール摂取、母親の教育および身体活動について調整した。
 (b) RRは、元の連続変数から取得した。

結 果:

- (1) BC リスクと 血清 PFOSA 及び PFHxS 濃度の間には、それぞれ有意でない弱い正の関連及び有意でない負の関連がみられた。
- (2) 五分位のロジスティック回帰分析の結果、交絡因子で調整すると、PFOSA は第 5 五分位で BC リスクが有意に増加し、RR が 1.89 (95% CI : 1.01~3.54) となった。一方、PFHxS の場合、

第1五分位に対する第4五分位で乳がんとの有意な負の関連[RR= 0.38 (95% CI: 0.20~0.70)]が観察された。

(3)不確実なケースを除外した感度分析（診断時の年齢で層別化した PFAS ばく露に基づく乳がんの調整相対リスク）により、PFOSA のデータでは正の関連がより強くなったが [RR=2.45 (95% CI: 1.00~6.00)]、一方、PFHxS のデータでは負の関連がより弱くなった [RR= 0.30 (95% CI: 0.12~0.72)]。

結 論：

(1)乳がんの発生と血漿 PFAS 濃度との間に明確な関連性はないことが示唆された。

(参照 227)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOS、PFOA		
タイトル	Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort.		
著者	Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Arveux P, Antignac JP, Kvaskoff M		
年	2019	雑誌	International journal of cancer, 146(4):917-928. doi: 10.1002/ijc.32357.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：E3N（国民教育における女性の疫学研究）コホート研究

国名（地域名）：フランス

対象者：1990年時点で40～65歳のフランス人女性

人数：388人（症例数は194人、対照群は194人）

調査時期：1990年以降

3. ばく露情報

ばく露指標：血清PFOA、PFOS濃度

ばく露指標の測定時期：1990年以降

血中PFAS等濃度：

表. 研究集団における血清PFAS濃度（文献をもとに食品安全委員会事務局が作成）

PFAS濃度 (ng/mL)	中央値 (最小値・最大値)		
	全体	乳がん患者	対照群
PFOS	17.51 (5.83-85.26)	17.62 (5.84-85.29)	17.32 (6.61-59.12)
PFOA	6.64 (1.29-21.39)	6.39 (2.14-21.39)	6.78 (1.29-17.69)

4. 試験結果

影響指標：ホルモン受容体 [エストロゲン (ER) /プロゲステロン (PR)] 感受性乳がんの発生リスク

影響指標の評価時期：1990年以降、2～3年毎にフォローアップ

診断基準：－

用量反応関係：

表 4. 閉経後の女性における血清 PFOS 濃度の四分位数とホルモン受容体の状態に従って層別化された乳がんリスクとの関連性を推定するための多項回帰モデル (症例数 388 人)

	血清中のPFOS濃度の四分位群				p for trend
	第1四分位 5.8-13.6 ng/mL (症例数 80人)	第2四分位 13.6-17.3 ng/mL (症例数 109人)	第3四分位 17.3-22.5 ng/mL (症例数 99人)	第4四分位 22.5-85.3 ng/mL (症例数 100人)	
エストロゲン受容体状況					
対照群 (症例数 194人)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)
症例: ER+ (症例数 132人)	(参照)	1.85 (0.90-3.82)	2.22 (1.05-4.69)	2.33 (1.11-4.90)	0.04
症例: ER- (症例数 26人)	(参照)	15.40 (1.84-129.19)	4.74 (0.45-49.62)	7.07 (0.73-68.03)	0.72
ER情報が欠落した症例 (症例数 36人)	(参照)	0.67 (0.23-1.97)	1.25 (0.45-3.43)	0.41 (0.12-1.44)	0.27
プロゲステロン受容体状況					
対照群 (症例数 194人)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)
症例: PR+ (症例数 98人)	(参照)	1.84 (0.82-4.14)	2.47 (1.07-5.65)	2.76 (1.21-6.30)	0.02
症例: PR- (症例数 57人)	(参照)	3.47 (1.29-9.15)	1.82 (0.61-5.45)	1.71 (0.57-5.10)	0.93
PR情報が欠落した症例 (症例数 39人)	(参照)	0.78 (0.27-2.21)	1.30 (0.47-3.56)	0.64 (0.20-2.01)	0.58

モデル3: 総血清脂質、BMI、喫煙状況、身体活動、教育レベル、良性乳房疾患の個人歴、乳がんの家族歴、最初の正期妊娠時の出産年齢*、総授乳期間、初潮年齢、閉経時の年齢、経口避妊薬の使用、更年期ホルモン療法の現在の使用、西洋食と地中海食の遵守スコア、採血時の年齢、採血時のBMI、採血時の閉経状態および採血の年について調整した。
*統計的に有意な値は太字で示した。

表 6. 閉経後の女性における血清 PFOA 濃度の四分位数とホルモン受容体の状態に従って層別化された乳がんリスクとの関連性を推定するための多項回帰モデル (症例数 388 人)

	血清中のPFOA濃度の四分位群				p for trend
	第1四分位 5.8-13.6 ng/mL (症例数 80人)	第2四分位 13.6-17.3 ng/mL (症例数 109人)	第3四分位 17.3-22.5 ng/mL (症例数 99人)	第4四分位 22.5-85.3 ng/mL (症例数 100人)	
エストロゲン受容体状況					
対照群 (症例数 194人)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)
症例: ER+ (症例数 132人)	(参照)	1.72 (0.88-3.36)	1.34 (0.66-2.73)	1.42 (0.68-2.95)	0.64
症例: ER- (症例数 26人)	(参照)	7.73 (1.46-41.08)	3.18 (0.55-18.47)	3.98 (0.67-23.52)	0.59
ER情報が欠落した症例 (症例数 36人)	(参照)	1.46 (0.55-3.85)	0.48 (0.15-1.59)	0.41 (0.12-1.40)	0.06
プロゲステロン受容体状況					
対照群 (症例数 194人)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)	(参照)
症例: PR+ (症例数 98人)	(参照)	1.40 (0.67-2.93)	1.28 (0.59-2.77)	1.54 (0.70-3.69)	0.37
症例: PR- (症例数 57人)	(参照)	3.44 (1.30-9.10)	1.80 (0.62-5.19)	1.69 (0.56-3.12)	0.90
PR情報が欠落した症例 (症例数 39人)	(参照)	1.68 (0.65-4.36)	0.58 (0.18-1.83)	0.43 (0.13-1.43)	0.06

モデル3: 総血清脂質、BMI、喫煙状況、身体活動、教育レベル、良性乳房疾患の個人歴、乳がんの家族歴、最初の正期妊娠時の出産年齢*、総授乳期間、初潮年齢、閉経時の年齢、経口避妊薬の使用、更年期ホルモン療法の現在の使用、西洋食と地中海食の遵守スコア、採血時の年齢、採血時のBMI、採血時の閉経状態および採血の年について調整した。
*統計的に有意な値は太字で示した。

結 果：

- (1)血清 PFAS 濃度は、全体としては乳がんリスクと関連しなかったが、PFOS 濃度と ER 陽性腫瘍 [第 3 四分位：OR=2.22 (95% CI：1.05~4.69)，第 4 四分位：OR=2.33 (95% CI：1.11~4.90)] 及び PR 陽性腫瘍 [第 3 四分位：OR=2.47 (95% CI：1.07~5.65，第 4 四分位：OR=2.76 (95% CI：1.21~6.30、p for trend=0.02)] であった。
- (2)受容体陰性腫瘍を考慮した場合、PFOS の第 2 四分位値のみがリスクと関連していた [ER 陰性腫瘍：OR=15.40 (95% CI：1.84~129.19，PR 陰性腫瘍：OR=3.47 (95% CI：1.29~9.15)]。
- (3)PFOA と受容体陽性の乳がんリスクとの間に関連は認められなかったが、PFOA の第 2 四分位値は受容体陰性の腫瘍リスクと正の関連を示した [ER 陰性腫瘍：OR=7.73 (95% CI：1.46~41.08，PR 陰性腫瘍：OR=3.44 (95% CI：1.30~9.10)]。
- (4)血清 PFAS 濃度は、乳がんリスクと異なる関連を示した。
- (5)血清 PFOS 濃度は、受容体陽性腫瘍と直線的に関連したが、低濃度の PFOS 及び PFOA のみが受容体陰性腫瘍と関連していた。

結 論：

- (1)血清 PFAS 濃度は、乳がんリスクと関連する可能性があることが示唆された。

(参照 228)

1. 文献情報

エンドポイント	発がん性		
対象物質	PFOA、PFOS、PFHxS (PFNA、PFDA、PFHpA)		
タイトル	Plasma perfluoroalkyl substance exposure and incidence risk of breast cancer: A case-cohort study in the Dongfeng-Tongji cohort.		
著者	Feng Y, Bai Y, Lu Y, Chen M, Fu M, Guan X, Cao Q, Yuan F, Jie J, Li M, Meng H, Wang C, Hong S, Zhou Y, Zhang X, He M, Guo H		
年	2022	雑誌	Environmental pollution, 306:119345. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119345.

2. 試験方法

研究デザイン：前向きコホート研究

プロジェクト名：東風一同済コホート研究 (Dongfeng-Tongji (DFTJ) cohort)

国名 (地域名)：中国 (湖北省、十堰)

対象者：(1)2018年未までの9.6年間のフォローアップで乳がんを発症した女性
(2)サブコホートとして年齢層別に無作為抽出した女性

人数：(1)226名 (乳がん患者)
(2)990名 (サブコホート)

調査時期：2008～2010年、2013年4月～2013年10月 (コホートの募集時期)

3. ばく露情報

ばく露指標：血漿 PFOA、PFOS、PFHxS 濃度

ばく露指標の測定時期：登録日～がん診断日、死亡日又は2018年12月31日の内で最も早い日付
血中 PFAS 等濃度：

表 1. 研究参加者のベースライン特性 (血漿 PFAS 濃度のみ抜粋)

PFAS濃度 (ng/mL)	乳がん患者 (症例数 226人)	サブコホート (症例数 990人)
	中央値 (四分位範囲)	中央値 (四分位範囲)
ΣPFAS	15.20 (10.31, 20.71)	14.19 (9.57, 20.46)
ΣPFCA (パーフルオロカルボン酸)	2.86 (2.02, 4.05)	2.63 (1.92, 3.66)
PFOA	1.26 (0.85, 1.97)	1.19 (0.84, 1.80)
PFNA	0.84 (0.58, 1.11)	0.80 (0.55, 1.07)
PFDA	0.56 (0.37, 0.78)	0.55 (0.35, 0.81)
PFHpA	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)
ΣPFSA (パーフルオロスルホン酸)	11.74 (7.52, 17.20)	11.04 (6.95, 16.78)
PFOS	10.91 (6.81, 15.88)	10.36 (6.39, 15.67)
PFHxS	0.78 (0.50, 1.12)	0.76 (0.52, 0.81)

*東風同済 (Dongfeng-Tongji) コホート内で、乳がん罹患患者 (症例数 226人) とランダムサブコホート (無作為に選択された女性990人) を含む症例コホート研究の結果を示す。

4. 試験結果

影 響 指 標：乳がんの発症

影響指標の評価時期：登録日ーがん診断日、死亡日又は2018年12月31日の内で最も早い日付

診 断 基 準：－

用 量 反 応 関 係：

表 2. すべての研究参加者における血漿 PFAS 濃度と乳がんの発生リスクとの関連

PFAS濃度 (ng/mL)	調整済みモデル ^a			感度分析 ^b		
	症例/ サブコホート	ハザード比 (HR) (95%信頼区間(CI))	P値	症例/ サブコホート	HR (95% CI)	P値
PFOA						
第1四分位 (<0.84)	53/247	(参照)		48/247	(参照)	
第2四分位 (0.84, 1.18)	48/248	0.88 (0.56, 1.39)	0.596	43/248	0.92 (0.57, 1.47)	0.717
第3四分位 (1.18, 1.79)	58/247	1.28 (0.80, 2.04)	0.302	52/247	1.36 (0.83, 2.23)	0.224
第4四分位 (≥1.80)	67/248	1.69 (1.05, 2.70)	0.030	61/248	1.91 (1.17, 3.13)	0.010
連続 ^c	226/990	1.35 (1.03, 1.78)	0.031	204/990	1.43 (1.07, 1.92)	0.016
PFNA						
第1四分位 (<0.55)	48/247	(参照)		44/247	(参照)	
第2四分位 (0.55, 0.79)	52/248	1.08 (0.68, 1.70)	0.751	50/248	1.13 (0.70, 1.81)	0.622
第3四分位 (0.80, 1.06)	62/247	1.30 (0.84, 2.02)	0.238	64/247	1.27 (0.80, 2.01)	0.313
第4四分位 (≥1.07)	64/248	1.38 (0.89, 2.13)	0.150	66/248	1.36 (0.86, 2.16)	0.188
連続 ^c	226/990	1.23 (0.89, 1.70)	0.204	204/990	1.18 (0.84, 1.67)	0.333
PFDA						
第1四分位 (<0.33)	53/247	(参照)		48/247	(参照)	
第2四分位 (0.33, 0.54)	57/248	0.94 (0.61, 1.43)	0.780	54/248	0.97 (0.62, 1.52)	0.882
第3四分位 (0.55, 0.80)	63/247	1.18 (0.76, 1.82)	0.468	57/247	1.13 (0.72, 1.79)	0.597
第4四分位 (≥0.81)	51/248	1.02 (0.65, 1.60)	0.928	45/248	1.02 (0.63, 1.64)	0.951
連続 ^c	226/990	0.98 (0.77, 1.25)	0.864	204/990	0.95 (0.72, 1.24)	0.687
PFHpA						
第1四分位 (<0.011)	48/247	(参照)		45/247	(参照)	
第2四分位 (0.011, 0.018)	50/248	0.91 (0.57, 1.44)	0.677	45/248	0.86 (0.53, 1.38)	0.531
第3四分位 (0.019, 0.030)	63/247	1.28 (0.83, 1.98)	0.269	58/247	1.25 (0.80, 1.97)	0.324
第4四分位 (≥0.031)	65/248	1.34 (0.86, 2.07)	0.195	66/248	1.24 (0.78, 1.95)	0.363
連続 ^c	226/990	1.20 (1.02, 1.40)	0.027	204/990	1.20 (1.02, 1.41)	0.032
EPFCA						
第1四分位 (<1.92)	51/247	(参照)		49/247	(参照)	
第2四分位 (1.92, 2.62)	48/248	0.92 (0.59, 1.45)	0.727	41/248	0.83 (0.52, 1.34)	0.453
第3四分位 (2.63, 3.65)	61/248	1.30 (0.84, 2.02)	0.236	63/248	1.22 (0.77, 1.93)	0.391
第4四分位 (≥3.66)	66/247	1.54 (1.04, 2.28)	0.035	61/247	1.71 (1.06, 2.76)	0.028
連続 ^c	226/990	1.35 (0.97, 1.87)	0.078	204/990	1.38 (0.96, 1.98)	0.079
PFOS						
第1四分位 (<6.39)	53/247	(参照)		49/247	(参照)	
第2四分位 (6.39, 10.38)	48/248	0.75 (0.47, 1.19)	0.222	42/248	0.69 (0.42, 1.12)	0.136
第3四分位 (10.39, 15.66)	67/247	1.05 (0.66, 1.67)	0.847	61/247	1.03 (0.63, 1.67)	0.910
第4四分位 (≥15.67)	58/248	0.87 (0.54, 1.39)	0.552	52/248	0.86 (0.53, 1.41)	0.550
連続 ^c	226/990	0.88 (0.66, 1.16)	0.354	204/990	0.88 (0.63, 1.19)	0.400
PFHxS						
第1四分位 (<0.32)	63/247	(参照)		57/247	(参照)	
第2四分位 (0.32, 0.75)	45/248	0.68 (0.43, 1.07)	0.096	39/248	0.67 (0.41, 1.08)	0.100
第3四分位 (0.76, 1.08)	58/247	0.72 (0.47, 1.13)	0.154	52/247	0.72 (0.46, 1.15)	0.172
第4四分位 (≥1.09)	60/248	0.72 (0.45, 1.16)	0.176	56/248	0.78 (0.48, 1.26)	0.312
連続 ^c	226/990	0.93 (0.79, 1.09)	0.364	204/990	0.94 (0.79, 1.12)	0.492
EPFSA						
第1四分位 (<6.95)	51/247	(参照)		48/247	(参照)	
第2四分位 (6.95, 11.03)	48/248	0.80 (0.50, 1.27)	0.345	41/248	0.70 (0.43, 1.15)	0.158
第3四分位 (11.04, 16.77)	69/248	1.10 (0.69, 1.76)	0.675	63/248	1.06 (0.66, 1.73)	0.799
第4四分位 (≥16.78)	58/247	0.93 (0.58, 1.50)	0.766	52/247	0.90 (0.55, 1.49)	0.694
連続 ^c	226/990	0.89 (0.68, 1.17)	0.419	204/990	0.90 (0.67, 1.21)	0.484
EPFAS						
第1四分位 (<9.57)	48/247	(参照)		44/247	(参照)	
第2四分位 (9.57, 14.18)	56/248	1.15 (0.73, 1.80)	0.541	50/248	1.11 (0.69, 1.77)	0.672
第3四分位 (14.19, 20.45)	62/248	1.19 (0.75, 1.88)	0.470	56/248	1.18 (0.73, 1.92)	0.494
第4四分位 (≥20.46)	60/247	1.13 (0.72, 1.78)	0.602	64/247	1.15 (0.71, 1.83)	0.564
連続 ^c	226/990	0.96 (0.72, 1.27)	0.770	204/990	0.98 (0.72, 1.33)	0.888

^a各PFASは、回帰モデルに個別に含まれる。
^(a)モデルは、年齢、BMI、喫煙、飲酒、婚姻状況、教育レベル、職業の種類、コホートに参加するバッチ、出産歴、閉経時の年齢、ホルモン補充療法の使用、および癌の家族歴について調整した。
^(b)感度の範囲調査を目的とした乳がん診断された対象を除いた。(症例数 42人)。
^(c)各PFASのln変換後の血漿中濃度の単位あたりの増加

表 3. 閉経後の女性における血漿 PFAS 濃度と乳がんの発生リスクとの関連

PFAS濃度 (ng/mL)	症例/ サブコホート	HR (95% CI)	P値
PFOA			
低 (<1.19)	90/443	(参照)	
高 (≥1.19)	115/446	1.53 (1.06, 2.20)	0.022
連続 ^a	205/889	1.34 (1.01, 1.77)	0.042
PFNA			
低 (<0.80)	86/435	(参照)	
高 (≥0.80)	119/454	1.36 (0.97, 1.90)	0.07
連続 ^a	205/889	1.33 (0.94, 1.86)	0.105
PFDA			
低 (<0.55)	99/445	(参照)	
高 (≥0.55)	106/444	1.14 (0.82, 1.60)	0.443
連続 ^a	205/889	0.98 (0.76, 1.27)	0.891
PFHpA			
低 (<0.019)	84/437	(参照)	
高 (≥0.019)	121/452	1.46 (1.05, 2.03)	0.025
連続 ^a	205/889	1.23 (1.02, 1.48)	0.027
EPFCA			
低 (<2.63)	87/440	(参照)	
高 (≥2.63)	118/449	1.56 (1.11, 2.21)	0.012
連続 ^a	205/889	1.36 (0.97, 1.90)	0.073
PFOS			
低 (<10.36)	84/410	(参照)	
高 (≥10.36)	121/479	1.13 (0.80, 1.58)	0.495
連続 ^a	205/889	0.91 (0.71, 1.17)	0.461
PFHxS			
低 (<0.76)	97/423	(参照)	
高 (≥0.76)	108/466	0.79 (0.56, 1.11)	0.178
連続 ^a	205/889	0.86 (0.72, 1.01)	0.07
EPFSA			
低 (<11.04)	84/409	(参照)	
高 (≥11.04)	121/480	1.10 (0.79, 1.55)	0.567
連続 ^a	205/889	0.90 (0.69, 1.17)	0.429
EPFAS			
低 (<14.19)	87/411	(参照)	
高 (≥14.19)	118/478	1.06 (0.76, 1.49)	0.72
連続 ^a	205/889	0.96 (0.72, 1.27)	0.754

*モデルは、年齢、BMI、喫煙、飲酒、婚姻状況、教育レベル、職業の種類、コホートに参加するためのバッチ、出産歴、閉経時の年齢、ホルモン補充療法の使用、および癌の家族歴について調整した。
^(a)ln変換した濃度の単位増加あたりの値

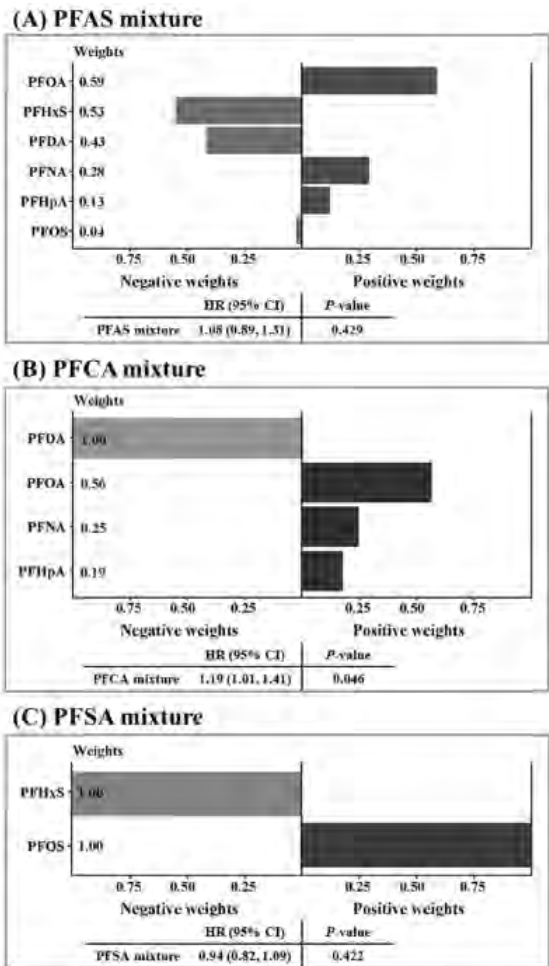


図 2. すべての研究参加者における乳がんの発生率に対する血漿 PFAS 濃度の混合影響（症例数 1,203 人）

年齢、BMI、喫煙、飲酒、婚姻状況、学歴、職業、入学年、閉経状態、出産数、乳房炎の既往歴、ホルモン補充療法の使用、癌の家族歴で調整した分位 g 計算アプローチ (Quantile g-computation approach)。各 PFAS の重みは、各 PFAS によって考慮される指向性影響の割合を表す。

結 果：

- (1) Barlow 重み付け Cox 回帰モデルにより、自然対数変換後の血漿 PFOA 及び PFHpA 濃度の 1 単位ごとの増加は、乳がんの発生リスクの 35% 及び 20% 上昇と関連した [ハザード比 (HR) = 1.35 (95% 信頼区間 (CI) : 1.03~1.78) 及び HR=1.20 (95% CI : 1.02~1.40)]。
- (2) 閉経後女性においても、自然対数変換後の血漿 PFOA 及び PFHpA 濃度の 1 単位ごとの増加は、乳がんの発症リスクと関連した [HR=1.34 (95% CI : 1.01~1.77) 及び HR=1.23 (95% CI : 1.02~1.48)]。
- (3) 分位 g 計算解析 (Quantile g-computation analysis) では、すべての自然対数変換後の PFCA (パーフルオロアルキルカルボン酸) 濃度が同時に四分位上昇するごとに、乳がんの罹患リスクが 19% 上昇することが観察され [HR=1.19 (95% CI : 1.01~1.41)]、PFOA がその正の影響の 56% を占めていた。

結 論：

- (1) PFOA、PFHpA、ΣPFCA は、乳がんの罹患リスク増加と正の関連を示し、分位 g 計算アプローチに基づけば、PFOA、PFNA 及び PFHpA は正の影響に寄与し、PFCA は乳がんリスク増加に

対して混合影響を有することが示唆された。

結 果：

(1)メタ解析の結果、下記 5 物質に関しては、乳がんと有意な関連はなかった。

PFOA [OR=1.07 (95% CI : 0.84~1.38)、I²=85.9%、p<0.001]

PFOS [OR=1.01 (95% CI : 0.95~1.08)、I²=65.7%、p<0.001]

PFNA [OR=0.89 (95% CI : 0.67~1.19)、I²=74.4%、p<0.001]

PFHxS [OR=0.90 (95% CI : 0.72~1.13)、I²=74.0%、p<0.001]

結 論：

(1)PFAS ばく露と乳がんの間に統計的に有意な関連性は観察されなかった。