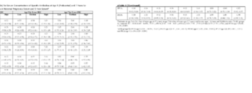
1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
1	1		1016	2	神経		Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: A multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort	2019	Lenters, V.; Iszatt, N.; Forns, J.; Čechová, E.; Kočan, A.; Legler, J.; Leonards, P.; Stigum, H.; Eggesbø, M.	Environ Int. 2019 Apr;125:33-42. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.020. Epub 2019 Jan 28.	EPA PFOS	PFOS PFOA	前向き出生コホート研究	HUMIS (the Norwegian Human Milk Study, 2002–2009)	ノルウェー	HUMIS出生コホートからの出生児	解析対象：母子1,199ペア ADHD症例：55人（男子44人、女子11人） 対照群：1,144人（男子611人、女子533人）	2002-2009年	母乳中濃度	母乳中濃度: 産後33日目（中央値）	母乳濃度（中央値)(25th-75thパーセンタイル)(ng/L) PFOA: 40.000 (26.809-61.256) PFOS: 117.732 (80.000-160.000)	-	注意欠陥多動性障害（ADHD）の罹患率	2016年まで（中央値13歳）	ADHD症例：病院や外来診療所での専門医による診断を網羅した全国規模のNorwegian Patient Registryと関連付けて特定	化学物質曝露とADHDの関連: 多重ロジスティック回帰モデル (共変量を調整後、選択サブセット): PFOS: OR = 1.77 (95%CI: 1.16, 2.72)(p=0.009)	-	-	PFOSの母乳濃度とADHDのオッズ比の増加との関連がみられた: ln変換濃度のIQR増加当たりのオッズ比 (OR) = 1.77、95% CI (1.16、2.72) 。PFOS については、男子よりも女子の方が強い関連性がみられた (p-相互作用= 0.025)。	妊娠年齢、妊娠中の喫煙、子供の性別、出生時体重	・PFOS、PFOAを含む27種の残留性有機汚染物質に対する複数汚染物質解析において、β-HCHとPFOSへの出生早期のばく露はADHDのリスク増加と関連し、PFOSでは性特異的な影響が示唆された。PFOAばく露はADHDと関連がみられなかった。 ・母乳のPFOS濃度（中央値: 117 ng/L母乳）とADHDとの間で、性別特異的（女子のみで統計的に有意かつ強力な）正の相関がみられた。	
2	2		D976	2	神経		Childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and neurodevelopment in the CHARGE case-control study	2022	Oh, Jiwon; Shin, Hyeong-Moo; Kannan, Kurunthachalam; Busgang, Stefanie A; Schmidt, Rebecca J; Schweitzer, Julie B; Hertz-Picciotto, Irva; Bennett, Deborah H	Environ Res. 2022 Dec;215(Pt 2):114322. doi: 10.1016/j.envres.2022.114322. Epub 2022 Sep 13.	-	PFOA PFOS PFHxS	症例対照研究	CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment (CHARGE) study	米国（カリフォルニア州）	小児（登録時の年齢が2〜5歳、カリフォルニア州で出生、英語またはスペイン語を話す少なくとも片方の実親と同居、 CHARGE studyの対象地域に居住）	551名（男性80%、女性20%） 内訳：自閉症スペクトラム障害 (ASD) 190名、発達遅延 (DD) 103名、発達におけるその他の早期懸念 (OEC) 78名、定型発達 (TD) 180名	2009-2017	血清中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	平均3.4歳（範囲2〜5歳）	全体/TD/ASD/DD/OEC、平均値 (95% CI)(μg/L) PFOA: 2.36 (0.93, 6.77)/2.58 (1.14, 6.50)/2.20 (0.91, 6.30)/2.22 (0.90, 9.45)/2.13 (0.90, 6.31) PFOS: 2.45 (0.93, 11.0)/2.58 (1.13, 10.7)/2.01 (0.81, 8.01)/2.62 (0.86, 11.0)/2.90 (0.99, 13.6) PFHxS: 0.64 (0.24, 3.41)/0.72 (0.28, 3.07)/0.59 (0.20, 3.05)/0.59 (0.23, 3.48)/0.71 (0.24, 4.24)		神経発達アウトカム: 自閉症スペクトラム障害 (ASD)、発達遅延 (DD)、発達におけるその他の早期懸念 (OEC)、定型発達 (TD)	2〜5歳（多くはばく露指標の測定前に診断を受けていた）	ASDスクリーニング：Social Communication Questionnaire (SCQ) を用いて実施、SCQのスコアが14以上の場合にASD診断を実施 ASD診断：親にはAutism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)、児童にはAutism Diagnostic Observation Schedules-Generic (ADOS-G)を用いて診断 DD診断：認知機能はMullen Scales of Early Learning (MSEL)、適応機能はVineland Adaptive Behavior Scales (VABS) で測定 OECの割り当て：過去にASDまたはDDの診断を受けたが本研究ではいずれの基準も満たさない場合	血清中PFAS濃度と神経発達アウトカムのOR (95%CI) PFOA: ASD vs. TD: 1.99 (1.20, 3.29)(p=0.007, FDR corrected p=0.022) DD vs. TD: 2.16 (1.21, 3.84)(p=0.009, FDR corrected p=0.083) OEC vs. TD: 1.15 (0.61, 2.18)(p=0.658, FDR corrected p=0.658) PFOS: ASD vs. TD: 0.89 (0.59, 1.35)(p=0.586, FDR corrected p=0.586) DD vs. TD: 1.37 (0.89, 2.12)(p=0.152, FDR corrected p=0.228) OEC vs. TD: 1.39 (0.87, 2.22)(p=0.165, FDR corrected p=0.371) PFHxS: ASD vs. TD: 1.22 (0.84, 1.78)(p=0.297, FDR corrected p=0.383) DD vs. TD: 1.52 (1.00, 2.32)(p=0.053, FDR corrected p=0.158) OEC vs. TD: 1.41 (0.92, 2.18)(p=0.115, FDR corrected p=0.345)	血清中PFAS濃度とMSELおよびVABSにおける各項目のスコアの回帰係数範囲（β/ln ng/mL） PFOA: MSELスコア: -6.82 - -4.91 VABSスコア: -4.51 - -2.45 (PFOS, PFHxSについては記載なし)			性別、サンプリング時の年齢、募集地域、サンプリング年、在胎週数、母親の要因（出生地、分娩数、母乳育児期間、人種/民族、住宅の所有（社会経済状態の指標として）	小児期の血清中PFOA濃度はASDおよびDDのオッズ上昇、認知能力および適応能力のスコア低下と関連あり。	
3	1		POD1	3	免疫		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	2020	Abraham K, Mielke H, Fromme H, Volkel W, Menzel J, Peiser M, Zepp F, Willich SN and Weikert C	Archives of Toxicology (2020) 94:2131–2147 https://doi.org/10.1007/s00204-020-02715-4	WHO 2022 EPA 2021 (PFOS, PFOA) EFSA 2020 FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS PFNA	横断研究		ドイツ	健常な1歳児 ・生後341－369日 ・ドイツ人の両親 ・正常な発育及び体重増加、早産児や低体重児でない、アトピー性湿疹を含む慢性疾患がない、ビタミンD及びフッ素以外の投薬無し、急性感染症への罹患無し ・ジフテリア及び破傷風の2回以上のワクチン接種を含め推奨される接種スケジュールに従っている	101名 ・日齢351日（週齢50.1, 48.7-52.7） ・男児51名、女児50名 ・母乳育児が2週間以下（調整乳群）21名、母乳育児が4か月以上のグループ（母乳群）80名	1997年6月-1999年5月	血漿中PFAS濃度	1997年6月-1999年5月	Table2 Mean ± SD (Range) ・調整乳群（μg/L血漿） PFOA 3.8 ± 1.1 (1.6-6.4) PFOS 6.8 ± 3.4 (2.8-19.3) PFHxS 1.7 ± 1.1 (<0.25-3.8) PFNA 6.8 ± 3.4 (<0.25-0.6) ・母乳群（μg/L血漿） PFOA 16.8 ± 6.6 (2.6-36.7) PFOS 15.2 ± 6.9 (1.9-34.8) PFHxS 2.1 ± 1.3 (0.3-7.1) PFNA 0.6 ± 0.2 (<0.25-1.4)		血漿中 Hib IgG抗体、破傷風IgG抗体及びIgG1抗体、ジフテリアIgG抗体			・調整後の抗体値とPFOA値の相関 Hib (IgG)（r = - 0.32, p = 0.001） 破傷風 (IgG1)（r = - 0.25, p = 0.01） ジフテリア (IgG)（r = - 0.23, p = 0.02 ） 有意な逆相関が認められた ・調整後の抗体値とPFOS値の相関 Hib (IgG)（r = - 0.05, p = 0.66） 破傷風 (IgG1)（r = - 0.07, p = 0.52 ） ジフテリア (IgG)（r = - 0.02, p = 0.84 ） 有意な相関は認められなかった ・PFHxS及びPFNAレベルとワクチン抗体レベルとの間に有意な相関は認められなかった ・effect size (means for PFOA quintiles Q1 vs. Q5) は、Hib (IgG) -86%、破傷風 (IgG1)-54%、ジフテリア (IgG) -53%	PFOA濃度依存的な抗体レベル低下の定量化(Fig. 3 a-c) 15μg/Lの濃度でほぼ「減少」しており、あるPFOA濃度以上で影響が生じるという解釈を支持するものである。 ・PFOAのNOAEC　μg/L Hib 12.2 破傷風 16.9 ジフテリア 16.2 ・PFOAレベルは、破傷風およ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産生と逆相関し、その効果量はそれぞれ-64および-59%（Q1 vs. Q5平均）であった。	母乳育児期間 血漿中PFOA濃度（平均±SD） 調整乳群21名　3.8±1.1μg/L 母乳群80名　16.8±6.6μg/L 血漿中PFOS濃度（平均±SD） 調整乳群21名　6.8±3.4μg/L 母乳群80名　15.2±6.9μg/L 血漿中PFHxS濃度（平均±SD） 調整乳群21名　1.7±1.1μg/L 母乳群80名　2.1±1.3μg/L 血漿中PFNA濃度（平均±SD） 調整乳群21名　0.2±0.1μg/L 母乳群80名　0.6±0.2μg/L	・1歳時に測定したPFOA/PFOSのレベル（出生後ばく露）と生後1年以内の感染症発症数との間に関連は認められなかった。PFASレベルが高くないためか、又はばく露レベルの高い幼児の母乳育児の期間が長いことによる保護的な影響かもしれない。 ・コレステロール値は本研究の幼児においてPFOA及びPFOSレベルと関連なし。 ・甲状腺パラメータに対するPFASの影響の可能性については、PFOSとTSHの間に弱い正の相関が観察された。	抗体価を最終ワクチン接種からの時間で調整 破傷風のみのケースではワクチン接種回数で調整 他の汚染物質は影響を与えず（HibのみI-Teq及びndl-PCBsで有意な相関）	PFOA（PFOSは含まず）とワクチン抗体の関連性について、他の疫学研究の結果同様、負の相関が確認された。3つのワクチン抗体すべてについて高い一貫性があり、導出されたNOAECsとeffect sizeも同等であった。	母乳育児期間とPFAS濃度との関連
4	2		POD2	3	免疫		Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity	2018	Budtz-Jorgensen E and Grandjean P.	PLoS ONE, 13, e0205388. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205388	WHO 2022 EPA 2021 (PFOS, PFOA) EFSA 2020	PFOA PFOS PFHxS PFNA PFDA	前向き出生コホート研究		フェロー諸島	PFASばく露が部分的にmarine foodsに由来するフェロー諸島の漁業コミュニティの出生コホート 年長コホート：1997-2000年にコホートに登録した単胎児656名 年少コホート：2007-2009年に生まれた490名 強み：集団の規模、均質性、高い参加率、職業ばく露や水質汚染がばく露プロファイルに影響を与えない	解析対象　853名（２つの前向き出生コホート　計1,146名より）	コホート1：1997-2000年にコホートに登録 コホート2：2007-2009年に出産	母親及び小児の血清中PFAS濃度	出生前（分娩直後の母親）及び5歳時	PFOS及びPFOAが最も高い濃度を示し、5種類のPFAS血清濃度すべては米国で報告されたレベルと同等	複合ばく露	血液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	5歳時 7歳時		BMD解析 ・SAS ver 9.4 ・抗体濃度を従属連続変数とし、PFAS濃度を潜在的交絡因子とともに独立変数とした回帰モデルに基づいて計算 ・BMR=0.5(ワクチン接種による抗体反応の低下は重要な副作用と考えられるため、BMRを低く設定することが適切) ・モデルは、Linear及び piecewise　linear	5歳時のばく露量と7歳時（年長コホートのみ、4回ワクチン接種後）の抗体価によるBMD結果（Table 1） ●破傷風 ①liniearモデル、②Piecewiseモデル、③Conservativeモデル PFOS ①BMD(PFAS調整なし）2.70、①BMDL(PFAS調整なし）1.31 ①BMD(他PFAS調整）18.99、①BMDL(他PFAS調整）2.03 ②BMD(PFAS調整なし）1.45、②BMDL(PFAS調整なし）0.56 ②BMD(他PFAS調整）3.57、②BMDL(他PFAS調整）0.72 ③BMD(PFAS調整なし）8.88、③BMDL(PFAS調整なし）7.49 ③BMD(他PFAS調整）25.17、③BMDL(他PFAS調整）8.21 PFOA ①BMD(PFAS調整なし）0.38、①BMDL(PFAS調整なし）0.25 ①BMD(他PFAS調整）0.40、①BMDL(他PFAS調整）0.25 ②BMD(PFAS調整なし）0.52、②BMDL(PFAS調整なし）0.16 ②BMD(他PFAS調整）0.67、②BMDL(他PFAS調整）0.17 ③BMD(PFAS調整なし）1.70、③BMDL(PFAS調整なし）1.57 ③BMD(他PFAS調整）1.73、③BMDL(他PFAS調整）1.57 ・PFOS and PFOA are mutually adjusted, all other PFASs are adjusted for both PFOS and PFOA ・linear曲線 は、PFOSとPFOAについて各約1ng/mLのBMDL値を示した。 ・piecewise linear曲線 は低ばく露で急峻であり、linear曲線 で得られた値の約半分のBMDL結果を示した。 ・PFASの相互調整により、BMD値が高くなった。	出生前のばく露量と5歳時(ブースター接種前）の抗体価によるBMD結果（Table 2） ●ジフテリア ①liniearモデル、②Piecewiseモデル、③Conservativeモデル PFOS ①BMD(PFAS調整なし）2.30、①BMDL(PFAS調整なし）1.25 ①BMD(他PFAS調整）3.58、①BMDL(他PFAS調整）1.45 ②BMD(PFAS調整なし）0.98、②BMDL(PFAS調整なし）0.49 ②BMD(他PFAS調整）1.21、②BMDL(他PFAS調整）0.54 ③BMD(PFAS調整なし）8.48、③BMDL(PFAS調整なし）7.43 ③BMD(他PFAS調整）9.76、③BMDL(他PFAS調整）7.63 PFOA ①BMD(PFAS調整なし）0.59、①BMDL(PFAS調整なし）0.33 ①BMD(他PFAS調整）0.85、①BMDL(他PFAS調整）0.38 ②BMD(PFAS調整なし）0.48、②BMDL(PFAS調整なし）0.17 ②BMD(他PFAS調整）1.06、②BMDL(他PFAS調整）0.20 ③BMD(PFAS調整なし）1.92、③BMDL(PFAS調整なし）1.66 ③BMD(他PFAS調整）2.18、③BMDL(他PFAS調整）1.71 ・PFOS and PFOA are mutually adjusted, all other PFASs are adjusted for both PFOS and PFOA	・母乳育児の期間はPFAS濃度と関連 ・出生前のばく露量と5歳時(ブースター接種前）の抗体価によるBMD結果（Table 2）から、2つのコホートに依存しているため、標準誤差は比例して小さくなり、その結果BMDLが高くなると予想される	子供の性別、年齢、（7歳時のデータに対して）5歳時にブースター接種したワクチンの種類 ・5種類のPFASについて個別に解析した後、他の関連するPFAS濃度を共変量として追加	・関連する免疫毒性物質への同時ばく露を調整するとBMD及びその標準誤差が増加したがBMDLへの影響はわずか。 ・相関する毒性物質が同じ影響を及ぼすと思われる場合、単独で影響を及ぼすことがa prioriに知られている物質が無い場合には、全ばく露がBMD計算にresponsibleと考えられる。調整前と後のBMDLは現行のばく露レベルを下回っており、追加情報で違うと示されるまでは、５種類のPFASすべてが規制上の注意を引くべき。 ・PFOSとPFOAの両方について、血清1 ng/mLのおおよそのBMDL（PFOSについてはやや高く、PFOAについては低い）が適切であると思われる。BMDLは調査対象集団内で感度が等しいと仮定しているため、現行のガイドライン[19, 20]では、脆弱性の高い被験者の存在を考慮し、BMDLを不確実性係数10で割ることが求められている。そして、血清ベースの目標値として、約0.1 ng/mLの基準濃度を使用することができる。 ・Conclusions Adjustment for co-exposure to a related immunotoxicant increased both the BMD values and their standard errors, though affected the BMDL values only to a negligible extent. Thus, when correlated toxicants appear to affect the same outcome and none of them is known a priori to be solely responsible, all exposures may be considered responsible in BMD calculations. Our BMDL results, both before and after adjustment are generally below current exposure levels and therefore suggest that all five perfluorinated substances should attract regulatory attention, at least until additional evidence shows otherwise. 結論 関連する免疫毒性物質への同時曝露を調整すると、BMD 値とその標準誤差が増加したが、BMDL 値への影響はごくわずかであった。このように、相関する毒性物質が同じ結果に影響を及ぼすと思われる場合、いずれの毒性物質も単独で責任を負うことが先験的に知られていない場合、BMDの計算ではすべての暴露が責任を負うと考えることができる。調整前および調整後のBMDL結果は、一般的に現在の暴露レベルを下回っているため、少なくとも追加的な証拠が示すまでは、5つのペルフルオロ物質すべてが規制上の注意を引くべきであることを示唆しています。	複合ばく露
5	3		POD3	3	免疫		Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years.	2017a	Grandjean, P; Heilmann, C; Weihe, P; Nielsen, F; Mogensen, UB; Timmermann, A; Budtz-Jørgensen, E.	Environ Health Perspect. 2015 Apr;123(4):367-73. doi: 10.1289/ehp.1408412. Epub 2014 Dec 19.	WHO 2022 EPA 2021 (PFOS, PFOA) EFSA 2018 EFSA 2020	PFOA PFOS PFHxS PFDA PFNA	出生コホート	The Faroese Cohort 5	フェロー諸島	2007－2009年にフェロー諸島Tórshavnにある国立病院で出生した小児490名 Cohort 3（1997-2000生まれ）のデータも使用	490名 18か月時 275名 5歳時 349名	2007-2009に登録 1997-2000に登録	血清PFAS濃度	母体：出産予定日の2週間後 小児：出生時、18か月、5歳	コホート5 Median (25; 75 percentile) ・18.5 (18.1; 18.9)か月の275例 PFOS (ng/ml) 7.1 (4.5; 10.0) PFOA (ng/ml) 2.8 (2.0; 4.5) PFHxS (ng/ml) 0.2 (0.1; 0.4) PFNA (ng/ml) 1.0 (0.6; 1.5) PFDA (ng/ml) 0.3 (0.2; 0.4) ・60.4 (59.9; 60.9)か月時の349例 PFOS (ng/ml) 4.7 (3.5; 6.3) PFOA (ng/ml) 2.2 (1.8; 2.8) PFHxS (ng/ml) 0.3 (0.2; 0.4) PFNA (ng/ml) 1.1 (0.8; 1.6) PFDA (ng/ml) 0.3 (0.2; 0.5)		破傷風ワクチンとジフテリアワクチンに対する血清中IgG抗体濃度	18か月、5歳	予防レベル0.1IU/mL	コホート5 Median (25; 75 percentile) ・18.5 (18.1; 18.9)か月時 Tetanus (IU/ml) 1.5 (0.5; 3.0) Diphteria (IU/ml) 1.6 (0.8; 3.2) ・60.4 (59.9; 60.9)か月時 Tetanus (IU/ml) 0.1 (0.1; 0.3) Diphteria (IU/ml) 0.1 (0.1; 0.3) 抗体濃度は18ヶ月齢から5歳時の検査（ブースター前）までの間に明らかな減少を示した（表1）。5歳時点では、152人（44%）がジフテリアの予防レベルを、126人（36%）が破傷風の予防レベルを下回っていた。	出生前ばく露(Table 2) 主要PFAS血清濃度が2倍になった場合の5歳時のブースター前の血清抗体濃度の変化［％（95%CI）p値]。 ・破傷風（コホート3+5） PFOS - 10.55 (-24.63; 6.16) p= 0.20 PFOA - 17.59 (-28.38; -5.17) p=0.007 PFHxS -8.24 (- 15.05; -0.89) p= 0.029 PFNA 3.36(- 11.02; 20.07) p= 0.67 PFDA -4.90 (- 17.14; 9.15) p= 0.47 ・ジフテリア（コホート3+5） PFOS -24.47 (-36.90; -9.60) p= 0.002 PFOA -17.82 (-29.11; -4.74) p=0.009 PFHxS -5.25 (-12.66; 2.79) p= 0.19 PFNA -7.38(-20.89; 8.43) p= 0.34 PFDA -14.86 (-26.33; -1.60) p=0.029 出生前ばく露については、PFOSとPFOAがともに抗体濃度と明確な逆相関を示した。 出生前ばく露は5年後の抗体濃度と逆相関を示し、ばく露量が2倍増えるごとに最大約20%減少したが、18カ月と5歳時の血清濃度との関連は弱かった。	18か月(Table 2) 主要PFAS血清濃度が2倍になった場合の5歳時のブースター前の血清抗体濃度の変化［％（95%CI）p値]。 ・破傷風（コホート3+5） PFOS -7.08 (-21.29; 9.70) p=0.39 PFOA -16.47 (-28.84; -1.96) p=0.028 PFHxS -2.65(-10.05; 5.36) p= 0.50 PFNA -9.04(- 22.43; 6.65) p= 0.24 PFDA -6.55 (-23.47; 14.09) p= 0.50 ・ジフテリア（コホート3+5） PFOS 15.07 (-2.49; 35.79) p=0.096 PFOA 5.44 (-10.28; 23.92) p=0.52 PFHxS 7.54 (-0.60; 16.35) p= 0.070 PFNA 19.18(1.72; 39.62) p= 0.030 PFDA 20.42 (-1.29; 46.90) p=0.067	5歳(Table 2) 主要PFAS血清濃度が2倍になった場合の5歳時のブースター前の血清抗体濃度の変化［％（95%CI）p値]。 ・破傷風（コホート3+5） PFOS - 10.52 (-24.00; 5.35) p= 0.18 PFOA -18.75(-31.79; -3.21) p= 0.020 PFHxS -5.74 (- 15.22; 4.81) p= 0.27 PFNA -8.28(- -19.06; 3.940) p= 0.18 PFDA -8.11 (-18.03; 3.01) p= 0.15 ・ジフテリア（コホート3+5） PFOS -1.34 (-17.05; 17.34) p= 0.88 PFOA 3.38 (- 14.16; 24.50) p= 0.73 PFHxS 4.77 (-6.40; 17.26) p= 0.42 PFNA -13.06 (-23.86; -0.72) p= 0.039 PFDA -12.71 (-22.66; -1.48) p=0.028	年齢、性別、 コホート3を含む統合データについて性別、年齢、PFAS濃度 母乳育児期間は、出生後PFAS濃度(PFHxS含む)と密接に関連 妊娠中の母体PCB濃度、発達期のPCBばく露、帝王切開は大きな影響を与えず	出生前ばく露と乳児期の推定血清濃度の両方が、5歳時点での2種類のトキソイドワクチンに対する抗体濃度と明確な逆相関を示したが、18カ月と5歳時点でのPFAS濃度との関連は弱かった。適応免疫系が乳児期に重要な成熟を遂げることを考えると、この結果は、発達期の適応免疫システム（developing adaptive immune system）が非常に脆弱であることを裏付けている。この脆弱性は、母乳育児によってPFASばく露が影響される生後6ヶ月の間に最大となる 乳幼児が非常に脆弱なサブ集団として特に保護を必要とする可能性	
6	4		POD4	3	免疫		Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds.	2017b	Grandjean, P; Heilmann, C; Weihe, P; Nielsen, F; Mogensen, UB; Budtz-Jørgensen, E.	Environ Health Perspect 125: 077018.	EPA 2021 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2020 Health Canada 2018 (PFOS, PFOA)	PFOA PFOS PFHxS PFDA PFNA	前向き出生コホート研究		フェロー諸島	1997年から2000年にかけてフェロー諸島のTorshavnにある国立病院において連続して出産した単胎児656名のうち13歳時の検査に参加した小児 13.2 (12.9-13.6)歳	516名 ワクチンのブースター接種を受けていた可能性が高い68名、7歳時よりも13歳時に高いワクチン抗体濃度を示した202名、この2つのサブグループを除外して別の解析を行った	1997年-2000年に登録	血清中PFAS濃度	13歳時 7歳時	median (四分位範囲) (ng/mL) PFOS at 13歳 6.7 (5.2; 8.5) PFOS at 7歳 15.3 (12.4; 19.0) PFOA at 13歳 2.0 (1.6; 2.5) PFOA at 7歳 4.4 (3.5; 5.7) PFHxS at 13歳 0.4 (0.3; 0.5) PFHxS at 7歳 0.5 (0.4; 0.7) PFNA at 13歳 0.7 (0.6; 0.9) PFNA at 7歳 1.1 (0.9; 1.5) PFDA at 13歳 0.3 (0.2; 0.4) PFDA at 7歳 0.4 (0.2; 0.6) PFOSの13歳時の血清中濃度は6.7ng/mLで、7歳時から56%減少		ジフテリアと破傷風に対する血清中IgG抗体の濃度	13歳時（7歳時のデータも使用）	ワクチン抗体濃度が臨床的に保護すべきレベル　0.1IU/mL以下 13歳の時点で抗体濃度が0.1IU=mL未満だったのはジフテリア207名（39.4%）、破傷風103名（19.6%）	(Table 2) (Table 2)Linear regression models PFAS血清濃度が2倍になった場合の13歳時のジフテリア抗体濃度の変化［％（95%CI）p値]。 ※救急受診のないグループ ・13歳時　505名 PFOS -10.5 (- 29.8, 14.3) p= 0.374 PFOA − 25.3(- 42.5, −3.0) p= 0.029 PFHxS -10.9 (− 27.7, 9.8) p= 0.279 PFNA -6.6 (- 26.7, 19.0) p= 0.579 PFDA -3.5 (− 22.5, 20.3) p=0.754 ・7歳時　427名 PFOS -25.6 (- 45.4, 1.4) p= 0.061 PFOA − 9.2(− 30.7, 18.8) p= 0.480 PFHxS -16.3 (−31.3, 2.0) p= 0.077 PFNA -13.6 (− 30.6, 7.5) p= 0.190 PFDA -24.2 (−37.5, −8.0) p=0.005 重回帰分析では、13年後の抗ジフテリア抗体濃度と7年後または13年後のPFAS濃度との間に一様に逆相関があることが示された（表2）。この傾向は、追加接種歴のある被験者を除外した後に最も強くなり、13歳時の血清PFOA濃度が2倍になるごとに約25%減少し、7歳時の血清PFDA濃度が2倍になるごとに24%減少し、いずれも統計的に有意であった。	(Table 3)Linear regression models PFAS血清濃度が2倍になった場合の13歳時の破傷風抗体濃度の変化［％（95%CI）p値]。 ※ブースター接種及び救急受診のないグループ ・13歳時　505名 PFOS 23.4 (− 7.0, 63.7) p= 0.144 PFOA − 5.6(− 30.5, 28.1) p= 0.710 PFHxS 19.3 (− 6.4, 52.1) p= 0.153 PFNA 5.1 (- 20.7, 39.3) p= 0.727 PFDA 6.9(−17.2, 38.0) p=0.607 ・7歳時　427名 PFOS 45.4 (1.2, 108.8) p= 0.043 PFOA 2.9(− 25.0, 41.1) p= 0.859 PFHxS 25.2 (− 0.6, 57.7) p= 0.057 PFNA 23.1 (− 4.6, 59.0) p= 0.110 PFDA 25.1 (0.4, 57.0) p=0.054 破傷風抗体濃度は、正の相関を示す傾向があり、そのうちの1つは統計的に有意であった（表3）	(Table 4) structural equation models 7歳時のPFAS血清濃度が2倍になった場合の13歳時のジフテリア抗体濃度の変化［％（95%CI）p値]。 ※救急受診のないグループ PFOS -31.1 (- 49.8, -5.4) p= 0.021 PFOA − 9.4(- 31.1, 19.2) p= 0.481 PFHxS -19.5 (−34.7, -0.7) p= 0.043 PFNA -17.4 (- 33.7, 2.8) p= 0.087 PFDA -25.1 (−37.3,10.4 p=0.002		年齢、性別、5歳時のブースター接種の種類 解析によっては出生前PCBばく露（PFAS曝露との相関は低かった）	現行のばく露レベルにおけるPFASの免疫毒性に関して先行研究と同様の結果が得られた。	Grandjean and Budtz-Jørgensen 2013 BMD解析
7	5		POD5	3	免疫		Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds.	2012	Grandjean, P; Andersen, EW; Budtz-Jørgensen, E; Nielsen, F; Mølbak, K; Weihe, P; Heilmann, C.	JAMA 307: 391-397.	WHO 2022 EPA 2016 (PFOS, PFOA) EPA 2021 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018 EFSA 2020 Health Canada 2018 (PFOS, PFOA) FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS PFNA PFDA	前向き出生コホート研究		フェロー諸島	1997年から2000年にかけてフェロー諸島のTorshavnにある国立病院において連続して出産した単胎児656名	単胎児 656人 フォローアップ 587人	1997年-2000年に登録 2008年までフォローアップ	血清中PFCs濃度	出生前：妊娠32週目に母体から採取 出生後：5歳（ブースター接種前）に採取	・母体（出生前）ng/mL PFOS 27.3 (23.2 to 33.1) PFOA 3.20 (2.56 to 4.01) PFHxS 4.41 (2.24 to 8.43) PFNA 0.60 (0.46 to 0.79) PFDA 0.28 (0.22 to 0.38) ・5歳時　ng/mL PFOS 16.7 (13.5 to 21.1) PFOA 4.06 (3.33 to 4.96) PFHxS 0.63 (0.45 to 0.88) PFNA 1.00 (0.76 to 1.24) PFDA 0.28 (0.21 to 0.38)		破傷風およびジフテリアのトキソイドに対する血清抗体濃度	ブースター接種前の5歳、ブースター接種の約4週間後、7歳		5歳（ブースター前）及び7歳の血清中の特異抗体濃度の幾何平均値（95%CI）（母体妊娠時及び5歳の血清中PFC濃度の三分位群別）（eTable1） 	5歳時の小児の血清中のPFCは、PFOSのばく露後の破傷風抗体濃度が統計的に有意でなかったことを除き、抗体濃度、特に7歳時の抗体濃度と一様に負の相関を示した。 5歳時の血清中のPFC濃度は、1種類を除き、ブースター前、ブースター後ともに、血清中の抗体濃度と負の相関を示した。7歳時の抗体濃度については、5歳時に測定されたすべてのPFCばく露が負の相関を示し、中でもPFOAとPFOSが最も強く相関していた。したがって、PFOAばく露量が2倍増加すると、その差は-36%（95%CI、-52%〜-14%）、PFOSばく露量が2倍増加すると、その差は-15%でした。 PFOSとPFOAの用量反応関係（図）から、PFCに関連した抗体濃度の差は単調であり、曲線形状はほぼ直線的であることがわかった。	妊娠中の母親の血清中PFCsのうち、PFOSは5歳時の抗体濃度と最も強い負の相関を示し、ばく露濃度が2倍になると、ブースター前のジフテリア抗体濃度の差は-39%（95%CI、-55%〜-17%）であった。 出生後の主要なPFCばく露量が2倍になると、7歳時の抗体濃度は約半分になり、その差の点推定値は-49.4%（95%CI、-66.7%〜-23.0%）であった（表4）。この非常に有意な差は、出生前のPFCばく露を調整した後でも残っていた。	5歳時のPFOS及びPFOA濃度が2倍になると、7歳時の破傷風抗体及びジフテリア抗体が臨床的保護レベル(0.1IU/mL)を下回るオッズ比は、 ・5歳時のPFOS濃度が2倍 破傷風：2.61 (95%CI, 0.77; 8.92) ジフテリア：2.38 (95%CI,0.89; 6.35) ・5歳時のPFOA濃度が2倍 破傷風：4.20 (95%CI,1.54; 11.44) ジフテリア：3.27 (95%CI,1.43; 7.51)	5歳ブースター接種前：性別、年齢 5歳ブースター接種後：性別、年齢、ワクチン接種後からの時間、ブースターの種類 7歳：性別、年齢、ブースターの種類 PCBばく露、出生時体重、妊娠中の喫煙、母乳育児期間についても可能性を検討	5歳及び7歳の小児における定期的な予防接種に対する液性免疫（humoral immunity）反応の低下は、PFASへの高濃度ばく露と関連していた。 血清PFAS濃度と抗体濃度の負の相関は、特に5歳時に測定されたばく露で顕著であった。妊娠中の母親の血清濃度で示される出生前のばく露レベルは抗体と明確な関連はなかった。	
8	6		881	3	免疫		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	2020	Ait Bamai, Y.; Goudarzi, H.; Araki, A.; Okada, E.; Kashino, I.; Miyashita, C.; Kishi, R.	Environ Int. 2020 Oct;143:105979. doi: 10.1016/j.envint.2020.105979. Epub 2020 Jul 24.	EPA PFOA, EPA PFOS, FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	a part of the Hokkaido study on environment and children's health (The Hokkaido Study)	日本、北海道	北海道コホートにおける小児アレルギー及び感染症発症例	最終解析対象：母子2,689ペア（母親の出生前PFAS測定と子供の7歳時アンケートを完了） 北海道研究コホート：妊娠中の母親（PFAS測定）：3,561人より選抜	2003年2月-2012年3月	母体血漿中濃度	妊娠期間中(28週~32週)	母親の血漿PFAS濃度 (ng/mL)（n= 2689）： LOD (ng/mL)、> LOD (%)、範囲、中央値 (25%, 75%) (ng/mL)： PFOA: 0.2、99.9、< LOD - 24.9、1.94 (1.30, 2.95) PFOS: 0.3、100.0、0.91 - 30.3、5.12 (3.75, 7.02) PFHxS：0.2、80.9、< LOD- 4.58、0.30 (0.22, 0.41)	-	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、RSV感染症	7歳児	喘鳴、鼻結膜炎、湿疹：International Study of Asthma and Allergies on Childhood (ISAAC) の問診表を使用して判定 感染症：医師による診断	参加者の特徴： 子供： 喘鳴 (7歳):　262人（11.9%） 鼻結膜炎 (7歳): 249人（11.3%） 湿疹 (7歳):　463人（21.0%） 水痘の病歴:　1,653人（61.5%） 中耳炎の病歴: 1,498人 (55.7%) 肺炎の病歴:　822人（30.6%） RSV感染の病歴: 453人（16.8%）	母体血漿PFASレベルと出生から7歳までのアレルギー発症の相関 [RR (95% CI), p-value]： 喘鳴： PFOA: RR (95% CI): 0.92 (0.84,1.01)、p= 0.089 PFOS: RR (95% CI): 0.93 (0.82,1.06)、p= 0.255 PFHxS: RR (95% CI): 0.94 (0.85,1.04)、p= 0.219 鼻結膜炎： PFOA: RR (95% CI): 0.95 (0.83,1.09)、p= 0.487 PFOS: RR (95% CI): 0.96 (0.79,1.15)、p= 0.626 PFHxS: RR (95% CI): 0.92 (0.80,1.06)、p= 0.236 湿疹： PFOA: RR (95% CI): 0.85 (0.77,0.94)、p= 0.001 PFOS: RR (95% CI): 0.86 (0.76,0.98)、p= 0.020 PFHxS: RR (95% CI): 0.95 (0.861.05)、p= 0.323	母体血漿PFASレベルと出生から7歳までの感染症発症との相関 [RR (95% CI), p-value]： 兄弟のいない子供： 水痘： PFOA: RR (95% CI): 0.81 (0.54,1.20)、p= 0.294 PFOS: RR (95% CI): 0.97 (0.58,1.62)、p= 0.910 PFHxS: RR (95% CI): 0.83 (0.56,1.23)、p= 0.353 中耳炎： PFOA: RR (95% CI): 0.98 (0.66,1.46)、p= 0.930 PFOS: RR (95% CI): 1.17 (0.71,1.94)、p= 0.534 PFHxS: RR (95% CI): 1.02 (0.69,1.51)、p= 0.916 肺炎： PFOA: RR (95% CI): 1.15 (0.76,1.75)、p= 0.519 PFOS: RR (95% CI): 1.49 (0.86,2.60)、p= 0.156 PFHxS: RR (95% CI): 1.04 (0.68,1.59)、p= 0.863 RSV感染症： PFOA: RR (95% CI): 1.58 (1.13,2.22)、p= 0.008 PFOS: RR (95% CI): 0.92 (0.63,1.35)、p= 0.683 PFHxS: RR (95% CI): 1.09 (0.82, 1.44)、p= 0.569	-	性別、出産経験、分娩時の年齢、妊娠中の母親の喫煙状況、妊娠前のBMI、妊娠中の年世帯収入	・各種アレルギー及び感染症の有病率は、喘息11.9%、鼻結膜炎11.3%、湿疹21.0%、水痘61.5%、中耳炎55.7%、肺炎30.6%RSV感染症16.8%であった。PFOA、パーフルオロデカン酸（PFDA）、パーフルオロウンデカン酸（PFUnDA）への出生前のばく露は鼻結膜炎と逆相関し、PFOA、PFOS、PFUnDA、パーフルオロドデカン酸（PFDoDA）、パーフルオロトリデカン酸は、湿疹との逆相関がみられた。感染症では、PFDAとPFDoDAは肺炎のリスク上昇とPFOAは兄弟姉妹のいない子供（一人っ子）でのRSV感染リスク上昇と関連していた。 ・この結果は、小児におけるアレルギー及び感染症に対するPFASの免疫抑制及び免疫調節作用に関する仮説を裏付けるものである。以前2歳と4歳の時に観察されたこれらの効果は7歳まで続いた。しかし、化学物質のばく露がヒトの免疫系に及ぼす影響をより適切に評価するためには、ISAAC質問票、医師によるアレルギー診断、及びより長い追跡調査とともに炎症バイオマーカーを評価する追加研究が必要である。	
9	7		891	3	免疫		Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children	2013	Dong, G. H.; Tung, K. Y.; Tsai, C. H.; Liu, M. M.; Wang, D.; Liu, W.; Jin, Y. H.; Hsieh, W. S.; Lee, Y. L.; Chen, P. C.	Environ Health Perspect. 2013 Apr;121(4):507-13. doi: 10.1289/ehp.1205351. Epub 2013 Jan 8.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOS, FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS	症例対照研究	Genetic and Biomarkers study for Childhood Asthma (GBCA)	台湾北部	喘息のある子供：２つの病院で喘息が診断された子供 対照群：同地区の公立学校7校の以前のコホート研究参加者	喘息のある子供： 231人 喘息のない子供： 225人	2011-2012年	子供の血清中濃度	-	喘息のある子供とない子供の血清PFAS濃度（ng/mL）： 喘息のない子供（n= 225） PFOS: Mean ± SD: 33.4 ± 26.4、中央値 (IQR): 28.9 (14.1, 43.0)、範囲: LOD-148.1、%≧ LOD: 97.3 PFOA: Mean ± SD: 1.0 ± 1.1、中央値 (IQR): 0.5 (0.4, 1.3)、範囲: LOQ-11.3、%≧ LOD: 95.1 PFHxS: Mean ± SD: 2.1 ± 2.2、中央値 (IQR): 1.3 (0.6, 2.8)、範囲: LOQ-11.8、%≧ LOD: 99.6 喘息のある子供（n= 231）： PFOS: Mean ± SD: 45.5 ± 37.3、中央値 (IQR): 33.9 (19.6, 61.1)、範囲: LOQ-149.6、%≧ LOD: 97.0 PFOA: Mean ± SD: 1.5 ± 1.3、中央値 (IQR): 1.2 (0.5, 2.2)、範囲: LOQ-9.0、%≧ LOD: 99.6 PFHxS: Mean ± SD: 3.9 ± 9.0、中央値 (IQR): 2.5 (1.3, 4.3)、範囲: LOQ-129.1、%≧ LOD: 98.3	-	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)）、喘息の重症度スコア、ACT（Asthma Control Test）スコア		-	喘息児は喘息のない子供と比較して、年齢が低く、ETSばく露（タバコの環境からのばく露）の報告が少ない傾向があった。さらに、喘息児はIgE、AEC、ECPの血漿中濃度中央値が有意に高かった。 喘息のない子供 (n= 225)： 年齢：13.6 ± 0.7 ETSばく露（受動喫煙）：なし: 93 (41.3)、かつてあり: 22 (9.8)、現在あり: 110 (48.9) IgE (IU/mL)：331.4 ± 486.6 AEC (×106/L)：152.3 ± 150.3 ECP (μg/L)：28.4 ± 41.1 喘息のある子供（n= 231） 年齢：12.9 ± 1.7;　p< 0.001 ETSばく露（受動喫煙）：なし: 138 (59.7)、かつてあり: 23 (10.0)、現在あり: 70 (30.3);　p< 0.001 IgE (IU/mL)：684.6 ± 679.2;　p< 0.001 AEC (×106/L)：395.0 ± 280.9;　p< 0.001 ECP (μg/L)：42.2 ± 57.8;　p= 0.004	PFAS濃度四分位と小児喘息との関連（n= 456）： PFOS： Quartile 1:　対照群: 67例、症例: 47例、調整OR (95% CI): 1.00 Quartile 2:　対照群: 54例、症例: 60例、調整OR (95% CI): 1.96 (1.11, 3.47) Quartile 3:　対照群: 64例、症例: 50例、調整OR (95% CI): 1.32 (0.75, 2.32) Quartile 4:　対照群: 40例、症例: 74例、調整OR (95% CI): 2.63 (1.48, 4.69) p= 0.003 PFOA： Quartile 1:　対照群: 71例、症例: 43例、調整OR (95% CI): 1.00 Quartile 2:　対照群: 64例、症例: 50例、調整OR (95% CI): 1.58 (0.89, 2.80) Quartile 3:　対照群: 53例、症例: 61例、調整OR (95% CI): 2.67 (1.49, 4.79) Quartile 4:　対照群: 37例、症例: 77例、調整OR (95% CI): 4.05 (2.21, 7.42) p= < 0.001 PFHxS Quartile 1:　対照群: 72例、症例: 42例、調整OR (95% CI): 1.00 Quartile 2:　対照群: 69例、症例: 45例、調整OR (95% CI): 1.54 (0.85, 2.77) Quartile 3:　対照群: 45例、症例: 69例、調整OR (95% CI): 2.94 (1.65, 5.25) Quartile 4:　対照群: 39例、症例: 75例、調整OR (95% CI): 3.83 (2.11, 6.93) p= < 0.001	喘息児と喘息のない子供における血清PFAS濃度による血清IgE、AEC及び血清ECPの推定平均値（95% CI）： 喘息のない子供（n= 225）： PFOS： Quartile 1: IgE (IU/mL): 286.3 (157.0, 415.6)、AEC (× 106/L): 138.9 (100.1, 177.8)、ECP (μg/L): 29.4 (18.5, 40.3) Quartile 2: IgE (IU/mL): 298.3 (164.6, 432.1)、AEC (× 106/L): 141.6 (102.2, 181.1)、ECP (μg/L): 24.2 (13.0, 35.4) Quartile 3: IgE (IU/mL): 403.5 (274.1, 532.9)、AEC (× 106/L): 167.8 (128.9, 206.6)、ECP (μg/L): 33.5 (22.5, 44.5) Quartile 4: IgE (IU/mL): 336.3 (208.3, 464.2)、AEC (× 106/L): 160.9 (122.2, 199.7)、ECP (μg/L): 26.6 (15.8, 37.4) p-trend： IgE (IU/mL): p= 0.404、AEC (× 106/L): 0.445、ECP (μg/L): 0.972 PFOA： Quartile 1: IgE (IU/mL): 223.1 (76.8, 369.5)、AEC (× 106/L): 118.5 (78.6, 158.5)、ECP (μg/L): 15.4 (3.2, 27.7) Quartile 2: IgE (IU/mL): 298.9 (170.9, 427.0)、AEC (× 106/L): 110.1 (71.3, 148.8)、ECP (μg/L): 28.3 (17.6, 39.0) Quartile 3: IgE (IU/mL): 406.2 (274.6, 537.9)、AEC (× 106/L): 198.3 (160.7, 235.9)、ECP (μg/L): 38.3 (27.3, 49.3) Quartile 4: IgE (IU/mL): 393.9 (258.0, 529.8)、AEC (× 106/L): 182.0 (139.3, 224.8)、ECP (μg/L): 31.2 (19.8, 42.6) p-trend： IgE (IU/mL): p= 0.123、AEC (× 106/L): 0.224、ECP (μg/L): 0.133 PFHxS： Quartile 1: IgE (IU/mL): 257.1 (125.3, 389.0)、AEC (× 106/L): 182.3 (141.9, 222.8)、ECP (μg/L): 24.7 (13.4, 36.1) Quartile 2: IgE (IU/mL): 390.6 (259.3, 521.9)、AEC (× 106/L): 119.3 (80.5, 158.1)、ECP (μg/L): 39.6 (28.7, 50.5) Quartile 3: IgE (IU/mL): 363.6 (233.5, 493.8)、AEC (× 106/L): 147.3 (108.1, 186.4)、ECP (μg/L): 25.4 (14.3, 36.5) Quartile 4: IgE (IU/mL): 316.0 (180.4, 451.7)、AEC (× 106/L): 159.0 (120.0, 198.0)、ECP (μg/L): 24.2 (13.2, 35.2) p-trend： IgE (IU/mL): p= 0.581、AEC (× 106/L): 0.321、ECP (μg/L): 0.537	喘息児 (n= 231) における血清PFASと喘息の重篤度スコア及びACT (Asthma Control Test)スコアの間の相関関係の推定平均スコア (95% CI) ： PFOS： Quartile 1: 喘息重篤度スコア: 3.33 (2.36, 4.31)、ACTスコア: 22.51 (21.71, 23.32) Quartile 2: 喘息重篤度スコア: 4.18 (3.19, 5.17)、ACTスコア: 22.72 (21.92, 23.52) Quartile 3: 喘息重篤度スコア: 4.49 (3.52, 5.45)、ACTスコア: 22.13 (21.30, 22.94) Quartile 4: 喘息重篤度スコア: 4.57 (3.61, 5.54)、ACTスコア: 22.21 (21.41, 23.02) p-trend：喘息重篤度スコア: p= 0.045、ACTスコア: p= 0.450 PFOA： Quartile 1: 喘息重篤度スコア: 3.63 (2.66, 4.60)、ACTスコア: 22.02 (21.22, 22.82) Quartile 2: 喘息重篤度スコア: 3.99 (3.02, 4.96)、ACTスコア: 22.14 (21.33, 22.96) Quartile 3: 喘息重篤度スコア: 4.39 (3.40, 5.38)、ACTスコア: 22.76 (21.96, 23.56) Quartile 4: 喘息重篤度スコア: 4.57 (3.59, 5.55)、ACTスコア: 22.65 (21.84, 23.45) p-trend：喘息重篤度スコア: p= 0.119、ACTスコア: p= 0.168 PFHxS： Quartile 1: 喘息重篤度スコア: 3.96 (2.99, 4.94)、ACTスコア: 21.97 (21.17, 22.78) Quartile 2: 喘息重篤度スコア: 4.17 (3.19, 5.14)、ACTスコア: 22.39 (21.59, 23.19) Quartile 3: 喘息重篤度スコア: 4.44 (3.46, 5.42)、ACTスコア: 22.48 (21.68, 23.29) Quartile 4: 喘息重篤度スコア: 4.01 (3.02, 5.00)、ACTスコア: 22.72 (21.91, 23.54) p-trend：喘息重篤度スコア: p= 0.722、ACTスコア: p= 0.251	年齢、性別、BMI、母親の教育レベル、受動喫煙ばく露レベル、調査月	・小児喘息の子供と喘息のない子供（対照群）を対象とした症例対照研究において、調査した子供の大部分（≧ 84.4%）に9種のPFASが検出され、うちPFOSが最高であった（血清濃度中央値：喘息児群 33.9 ng/mL vs　対照群 28.8 ng/mL）。PFASばく露レベル四分位の最低値群に対する最高値群の喘息の補正オッズ比の範囲はパーフルオロデカン酸（PFDoA）の1.81 (95% CI: 1.02, 3.23)からPFOAの4.05 (95% CI: 2.21, 7.42)までに及んだ。喘息患者群では、PFOS、PFOA及び他のPFASサブセットは血清IgE濃度、好酸球絶対数（AEC）、好酸球カチオン性タンパク（ECP）濃度及び喘息の重篤度スコアと正の相関がみられた。 ・喘息の子供において、血清PFAS濃度と喘息との間で正の相関、血清PFAS濃度とIgE、AEC及びECPレベル、及び喘息重篤度スコア（程度は弱い）との相関で正の相関がみられた。これらの所見から、PFASへのばく露は喘息のアウトカムだけでなく、喘息の重篤度にも関連する可能性が示唆された。いくつかのPFASsは米国及び欧州では段階的に禁止されているが、アジアやその他では依然製造されており、環境中ではPFASsへの類似の化合物の分解によるばく露も生じるおそれがある。	
10	8		902	3	免疫		PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances) and asthma in young children: NHANES 2013-2014	2020	Jackson-Browne, M. S.; Eliot, M.; Patti, M.; Spanier, A. J.; Braun, J. M.	Int J Hyg Environ Health. 2020 Aug;229:113565. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113565. Epub 2020 May 30.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	NHANES 2013-2014	米国、全国	小児（3〜11歳）の喘息症例	年齢：3〜11歳（2013-2014） 最終解析対象者：607人 うち、 喘息患者：93人（13%） 非喘息者：504人（87%）	2013-2014年	小児（3〜11歳）の血清PFAS濃度	2013-2014年	子供（3〜11歳）の血清PFAS濃度の幾何平均（GM）及び四分位範囲（IQR）： 喘息患者：n= 91 (13%)、非喘息者（n= 504 (87%)） PFOA：喘息: GM (IQR): 2.0 (1.4, 2.6)、非喘息: GM (IQR): 1.9 (1.4, 2.7) PFOS：喘息: GM (IQR): 4.0 (2.9, 5.6)、非喘息: GM (IQR): 3.7(2.5, 5.4) PFHxS：喘息: GM (IQR): 0.9 (0.6, 1.4)、非喘息: GM (IQR): 0.8 (0.5, 1.2)	-	小児喘息	3〜11歳	medical conditions data file (MCH-Q)	子供（n= 607）の血清PFASのln（自然対数） 変換値の１SD増加当たりの喘息の調整オッズ比： PFOA：調整オッズ比: 1.1 (0.9, 1.4)、他PFAS調整オッズ比: 0.9 (0.6, 1.4): 年齢（3−5歳）: 1.6 (1.0, 2.7)、年齢（6−11歳）：1.0 (0.7, 1.3)、p-年齢-PFAS相互作用: p= 0.47 PFOS：調整オッズ比: 1.2 (0.8, 1.7)、他PFAS調整オッズ比: 1.1 (0.6, 2.1): 年齢（3−5歳）: 1.7 (1.0, 3.0)、年齢（6−11歳）：1.1 (0.7, 1.6)、p-年齢-PFAS相互作用: p= 0.03 PFHxS： 調整オッズ比: 1.1 (0.9, 1.3)、他PFAS調整オッズ比: 1.0 (0.7, 1.4): 年齢（3−5歳）: 0.8 (0.5, 1.2)、年齢（6−11歳）：1.2 (0.9, 1.5)、p-年齢-PFAS相互作用: p= 0.9	-	-	-	年齢、性別、人種/民族、収入	・PFASと小児喘息の発生リスクについて、自然対数変換した血清PFAS濃度の標準偏差（SD）の増加あたりの喘息のオッズ比を推定した。PFOA（1.1; 95% CI: 0.8, 1.4）、PFOS（1.2; 95% CI: 0.8, 1.7）及びPFHxS（1.1; 95% CI: 0.9, 1.6）は、喘息のオッズ上昇と弱い関連性を示した。年齢によって、血清PFOS濃度（他の血清PFAS濃度ではなく）と喘息のオッズ比との関連が変化した（年齢×PFOS相互作用：p値=0.03）。 ・米国の子供では血清PFAS濃度と喘息の有病率の増加とに弱い相関のあるいくつかの証拠を見出した。	
11	9		D907	3	免疫		Exposure to perfluoroalkyl substances and allergic outcomes in children: A systematic review and meta-analysis	2020	Luo, Yuehua; Deji, Zhuoma; Huang, Zhenzhen	Environ Res. 2020 Dec;191:110145. doi: 10.1016/j.envres.2020.110145. Epub 2020 Aug 30.	-	PFOA PFOS PFHxS	システマティックレビュー、メタ解析	-	(解析対象の各研究について)日本、米国、ノルウェー、デンマーク、ウクライナ、スペイン、中国、台湾	(解析対象の各研究について) 0〜18歳の小児及びその母親	(解析対象の各研究について) 358名*-1877名 *本文中には456名との記載があるが、ここでは原著abstractを確認の上Table 1の記載に従った	(解析対象の各研究の発表年として) 2011-2019	小児または母親における血中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	(解析対象の各研究について) 1.5-19歳	-	-	小児期のアレルギー（喘息、喘鳴、湿疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎）	-	主に質問票と医師の診断	PFASばく露と小児喘息についての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI)(8つの研究、7050名) PFOA: 1.11 (0.86, 1.43)(I^2=73.1%, p=0.000)(N=8) 地域による層別解析; アジア: 2.47 (1.43, 4.25)(I2=65.9%, p=0.087)(N=2) 欧州: 0.92 (0.78, 1.07)(メタ回帰 (vsアジア): p=0.012)(I2=0.0%, p=0.465)(N=5) 米国: 1.11 (0.94, 1.31)(メタ回帰 (vsアジア): p=0.024)(N=1) PFOS: 1.11 (0.88, 1.40)(I^2=62.1%, p=0.010)(N=8) 地域による層別解析; アジア: 2.47 (1.43, 4.25)(I2=0.0%, p=0.519)(N=2) 欧州: 0.98 (0.78, 1.23)(I2=44.4%, p=0.126)(メタ回帰 (vsアジア): p=0.043)(N=5) 米国: 1.01 (0.80, 1.27)(メタ回帰 (vsアジア): p=0.065)(N=1) PFHxS: 1.02 (0.85, 1.24)(I^2=68.8%, p=0.002)(N=8) アジア: 3.66 (2.06, 6.49)(I2=0.0%, p=0.572) 欧州: 0.94 (0.84, 1.04)(I2=0.0%, p=0.931)(メタ回帰 (vsアジア): p=0.006)(N=5) 米国: 0.92 (0.74, 1.14)(メタ回帰 (vsアジア): p=0.007)(N=1)	PFASばく露とアトピー性皮膚炎についての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI)(4つの研究、2650名) PFOA: 1.39 (0.89, 2.18)(I^2=62.5%, p=0.048)(N=4) PFOS: 1.26 (1.01, 1.58)(I^2=0.0%, p=0.492)(N=4) PFHxS: 1.08 (0.92, 1.27)(I^2=0.0%, p=0.82)(N=3) メタ回帰解析の結果より、地域やばく露評価時間は異質性に影響する要因ではない可能性。 地域による層別解析では、PFOAばく露のみ統計的に有意な異質性がみられたが、感度分析で外れ値の研究1件を除外したところ、有意な相関はみられなかった。	PFASばく露とアレルギー性鼻炎についての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI)(4つの研究、3396名) PFOA: 1.33 (1.13, 1.56)(I^2=0.0%, p=0.979)(N=4) 地域による層別解析; アジア: 1.27 (0.63, 2.61)(N=1) 欧州: 1.29 (0.98, 1.69)(I2=0.0%, p=0.744)(N=2) 米国: 1.35 (1.10, 1.66)(N=1) PFOS: 1.07 (0.89, 1.29)(I^2=0.0%, p=0.714)(N=4) PFHxS: 0.95 (0.82, 1.11)(I^2=23.1%, p=0.273) メタ回帰分析の結果、PFASsばく露とアレルギー性鼻炎の相関については、地域やばく露評価時間による明らかな異質性なし。 PFOAばく露とアレルギー性鼻炎との間には、北米で実施された研究のみ有意な正の相関あり		-	・メタ解析の結果、PFOAばく露が小児期のアレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎のリスクと、PFOSばく露がアトピー性皮膚炎のリスクと統計的に有意な正の相関を示した ・PFOS、PFOA、PFHxSばく露と小児の喘息、湿疹、喘鳴には有意な相関は認められなかった ・PFASsばく露と小児喘息の相関については研究間で有意な異質性が検出され、これは地域差や研究デザインに起因する可能性が示された ・本研究は以下の点で限界がある①結論を導くには研究数が不十分②アウトカムの診断基準が自己申告③所見の一般化を制限するような異質性の可能性	評価対象：PubMed、Embase、Web of Scienceにおいて所定のキーワード検索で得られた2019年10月15日までに発表された雑誌論文（言語不問）及びこれらの参考文献から得られた関連文献についてスクリーニングを行い、最終的に得られたPFASと小児アレルギーに関する研究9件 (NOS) による評価結果: "medium quality" 2件、"high quality" 11件

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期
12	10		D911	3	免疫		Exposure to perfluoroalkyl substances and neonatal immunoglobulin profiles in the upstate KIDS study (2008-2010)	2022	Jones, Laura E; Ghassabian, Akhgar; Lawrence, David A; Sundaram, Rajeshwari; Yeung, Edwina; Kannan, Kurunthachalam; Bell, Erin M	Environ Pollut. 2022 Sep 1;308:119656. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119656. Epub 2022 Jul 1.	-	PFOA PFOS	前向き出生コホート研究	Upstate KIDS Study	米国（ニューヨーク市を除くニューヨーク州）	生殖補助医療（ART）またはIUIと定義される不妊治療によって妊娠した女性、または双子および多胎児を出産した女性から生まれた乳児	乳児: 6171名、うち解析対象3448名	2008-2010	全血中PFOA、PFOS濃度	出生後24～48時間から退院前
13	11		D926	3	免疫		Effects of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on vaccine antibodies: A systematic review and meta-analysis based on epidemiological studies	2022	Zhang, Xin; Xue, Liang; Deji, Zhuoma; Wang, Xin; Liu, Peng; Lu, Jing; Zhou, Ruke; Huang, Zhenzhen	Environ Pollut. 2022 Aug 1;306:119442. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119442. Epub 2022 May 11.	-	PFOA PFOS PFHxS	システマティックレビュー、メタ解析	-	(解析対象の各研究について）中国、ノルウェー、米国、ドイツ、ギニアビサウ	(解析対象の各研究について） 小児または母親	(解析対象の各研究について） 56-1831名	1997-2016	小児または母親における血中PFOA、PFOS、PFHxS濃度（解析対象の研究のうち、小児の血漿中濃度: 1件、妊婦の血漿中濃度: 1件、小児の血清中濃度: 7件）	-
14	12		644	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants	2012	Okada, Emiko; Sasaki, Seiko; Saijo, Yasuaki; Washino, Noriaki; Miyashita, Chihiro; Kobayashi, Sumitaka; Konishi, Kanae; Ito, Yoichi M; Ito, Rie; Nakata, Ayako; Iwasaki, Yusuke; Saito, Koichi; Nakazawa, Hiroyuki; Kishi, Reiko	Environ Res. 2012 Jan;112:118-25. doi: 10.1016/j.envres.2011.10.003. Epub 2011 Oct 24.	EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, Health Canada PFOS	PFOA PFOS	前向き出生コホート研究	-	日本、札幌市近郊	2002-2005年に募集した北海道コホート（妊婦1796人へ声かけし、うち514人が参加に同意）から出産18ヵ月後の追跡調査に協力した女性	最終解析対象者：343人	2002-2005年：コホートの確立、基本調査	母体血清PFOS及びPFOA濃度	妊娠三半期の第2期以降
15	13		889	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study	2018	Chen, Q.; Huang, R.; Hua, L.; Guo, Y.; Huang, L.; Zhao, Y.; Wang, X.; Zhang, J.	Environ Health. 2018 Jan 17;17(1):8. doi: 10.1186/s12940-018-0352-7.	EPA PFOA, EPA PFOS, FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS	出生コホートを用いた前向き研究	記載なし	中国、上海市	上海に２年以上居住する予定の単胎妊婦	PFAS測定ができ、2年間の追跡が可能であった子供：687人	2012-2015年	臍帯血血漿中濃度	分娩時
16	14		894	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4 years of age	2017	Goudarzi, H.; Miyashita, C.; Okada, E.; Kashino, I.; Chen, C. J.; Ito, S.; Araki, A.; Kobayashi, S.; Matsuura, H.; Kishi, R.	Environ Int. 2017 Jul;104:132-138. doi: 10.1016/j.envint.2017.01.024. Epub 2017 Apr 7.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, FSANZ_2021	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	Hokkaido Study on Environment and Children's Health	日本、北海道	北海道コホートにおける小児感染症例	最終解析対象：母子1,558ペア 小児感染症例：1,558人	2003年～	母体血漿中濃度	妊娠28-32週
17	15		900	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) during pregnancy and childhood allergy and asthma related outcomes and infections in the Norwegian Mother and Child (MoBa) cohort	2019	Impinen, A.; Longnecker, M. P.; Nygaard, U. C.; London, S. J.; Ferguson, K. K.; Haug, L. S.; Granum, B.	Environ Int. 2019 Mar;124:462-472. doi: 10.1016/j.envint.2018.12.041. Epub 2019 Jan 23.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS	出生コホートを用いた前向き研究	ノルウェーの母子コホート（MoBa）研究のサブコホート	ノルウェー	小児期のアレルギー、喘息、感染症の調査の参加者	妊娠アンケート、PFAS測定実施：1,943人 3年後の追跡調査質問票に回答：1,270人 7年後の追跡調査質問票に回答：972人	1999～2008年	母体血漿中濃度	妊娠中期（中央値18週）
18	16		901	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood	2018	Impinen, A.; Nygaard, U. C.; Lødrup Carlsen, K. C.; Mowinckel, P.; Carlsen, K. H.; Haug, L. S.; Granum, B.	Environ Res. 2018 Jan;160:518-523. doi: 10.1016/j.envres.2017.10.012. Epub 2017 Nov 6.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, FSANZ_2021	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	"Environment and Childhood Asthma" (ECA) Study in Oslo	ノルウェイ、オスロ市	ECA研究に参加した母親から1992-1993年に生まれた体重2000 g以上の健康な出生児	左記対象全数：3,754人 出生時肺機能検査実施：802人 2年後の追跡調査：？ 10年後の2回目の追跡調査：1,019人 臍帯血のPFAS測定実施例：641人 最終解析対象者：641人 10年後の追跡調査：	1992-1993年	臍帯血PFOA、PFOS、PFHxS	1992-1993年：分娩時臍帯血採取
19	17		906	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances, immune-related outcomes, and lung function in children from a Spanish birth cohort study	2019	Manzano-Salgado, C. B.; Granum, B.; Lopez-Espinosa, M. J.; Ballester, F.; Iñiguez, C.; Gascón, M.; Martinez, D.; Guxens, M.; Basterretxea, M.; Zabaleta, C.; Schettgen, T.; Sunyer, J.; Vrijheid, M.; Casas, M.	Int J Hyg Environ Health. 2019 Jul;222(6):945-954. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.06.005. Epub 2019 Jun 28.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	Spanish INMA (Environment and Childhood - INfancia y Medio Ambiente) birth cohort	スペイン、バレンシア (Valencia)、Sabadell、Gipuzkoaの3地域	INMAコホートからの母子ペアーより選抜	左欄より、 全体該当者：2,150ペアー 血漿サンプル採取と追跡可能であったペアー：母子1,243ペアー （除外例） ・共変量のデータ欠損：29ペアー 最終解析対象者：母子1,214ペアー	2003-2008年：コホートの確立及び基礎調査、母親の採血（2003-2008）-7年間追跡：	血漿PFOA、PFOS、PFHxS	第１妊娠三半期、12.3±5.6週（平均±SD）
20	18		920	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Prenatal perfluorooctanoic acid exposure is associated with early onset atopic dermatitis in 5-year-old children	2019	Wen, H. J.; Wang, S. L.; Chuang, Y. C.; Chen, P. C.; Guo, Y. L.	Chemosphere. 2019 Sep;231:25-31. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.100. Epub 2019 May 16.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS	前向き出生コホート研究	-	台湾、全土	2001－2005年に台湾の8つの産科病院で生まれた母子ペアーの出生コホート	左欄より、 少なくとも1回追跡調査を受けた母子：1,264ペアー （除外例） ・臍帯血が母親の血液で汚染された可能性、多胎など：106ペアー ・2歳まで追跡できなかった：264ペアー ・PFAS測定のためのサンプル量不足：32ペアー 最終解析対象者：863ペアー	2001-2005年：コホートの確立及び基礎調査、母子調査	臍帯血血清中PFOA、PFOS	第３妊娠三半期
21	19		940	3	免疫	母体ばく露（免疫）	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.	2021	Dalsager, L.; Christensen, N.; Halekoh, U.; Timmermann, C. A. G.; Nielsen, F.; Kyhl, H. B.; Husby, S.; Grandjean, P.; Jensen, T. K.; Andersen, H. R.	Environ Int. 2021 Apr;149:106395. doi: 10.1016/j.envint.2021.106395. Epub 2021 Jan 25.	FSANZ 2021	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	記載なし	デンマーク、オーデンセ（Odense）	Odense Child Cohort（OCC）	最終解析対象：母子1,503ペア OCC登録コホート：女性2,874人 うち、血液サンプル提供：1,699人 （脱落例） 流産：58人、転居：30人、多胎：27人、コホートからの脱退：79人、重篤な疾患：2人	コホート募集期間:2010-2012年	母体血漿中濃度	妊娠第1三半期
22	**20**		1498	3	免疫	母体ばく露（免疫）	Cord blood gene expression supports that prenatal exposure to perfluoroalkyl substances causes depressed immune functionality in early childhood	2016	Pennings, Jeroen L A; Jennen, Danyel G J; Nygaard, Unni C; Namork, Ellen; Haug, Line S; van Loveren, Henk; Granum, Berit	J Immunotoxicol. 2016;13(2):173-80. doi: 10.3109/1547691X.2015.1029147. Epub 2015 Mar 27.	EFSA	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	Norwegian BraMat cohort	ノルウェー	記載なし	記載なし	記載なし	母体血清中濃度（出生前曝露の指標）、子供の血清中濃度	出産後３日まで
23	1	1	POD6	4	生殖・発生	母体ばく露（体格）	Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight.	2020	Wikström S, Lin PI, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG.	Pediatr Res. 2020 May;87(6):1093-1099. doi: 10.1038/s41390-019-0720-1. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31835271; PMCID: PMC7196936.		PFOS PFOA PFHxS PFNA PFDA PFUnDA PFHpA PFDoDA	妊婦縦断コホート研究（?）	Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child, Asthma and Allergy (SELMA) study	スウェーデン	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	妊婦2355人	、2007年9月から2010年3月までの約2.5年間	母体血清中のPFAS濃度	妊娠3～27週目の妊婦（中央値：妊娠10週目）

通しNo.	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準
12	中央値 (IQR)(ng/mL) PFOA: 2.075 (1.565) PFOS: 2.69 (1.61)		Igアイソタイプの血中濃度	出生後24～48時間から退院前（血中PFOA、PFOS濃度の測定時）	-
13	解析対象の各研究で報告された中央値の範囲 (ng/mL) PFOA: 0.68～4.4 PFOS: 0.77～20.8 PFHxS: 0.10～2.47	-	6種のワクチン（破傷風、ジフテリア、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、インフルエンザ） の血中抗体濃度	-	-
14	母体血清中PFOS及びPFOA濃度（n= 343）並びに臍帯血清中IgE濃度（n= 231） 不検出数（%）、平均値、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値、幾何平均値 PFOS (ng/mL)： 0(0)、5.6、1.3、3.4、5.2、7.2、16.2、5.0 PFOA (ng/mL)： 22(6.4)、1.4、ND、0.8、1.3、1.7、5.3、1.2 臍帯血IgE (IU/mL)：39(16.9)、0.62、ND、0.08、0.21、0.58、10.9、0.22	—	臍帯血IgEレベル、生後18ヵ月後のアレルギー（食物アレルギー、湿疹）、感染症（喘鳴、中耳炎）	生後18ヵ月以内	生後18ヵ月後に母親によるアンケート記入
15	小児アトピー性皮膚炎（AD）の状況による臍帯血血漿中PFASs濃度（ng/mL）： PFOS：非AD (n= 514): 2.46 (1.80–3.17)、AD (n= 173): 2.54 (1.83–3.37)、p= 0.29 PFOA：非AD (n= 514): 6.76 (4.84–9.29)、AD (n= 173): 7.17 (5.22–10.19)、p= 0.04 PFHxS：非AD (n= 514): 0.16 (0.13–0.20)、AD (n= 173): 0.16 (0.14–0.21)、p= 0.16	-	アトピー性皮膚炎（AD）	出生6、12、24カ月後	International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)による問診表、 皮膚科医による問診表と写真による診断
16	母親の血漿PFAS濃度 (ng/mL)（n= 1558）： LOQ (ng/mL)、> LOQ (%)、範囲（最小 - 最大）、平均：25、50、75パセンタイル値 (ng/mL)： PFOA: 0.2、99.94、< 0.2 - 24.88、2.713: 1.30、1.94 、2.95 PFOS: 0.3、100.0、1.003 - 30.283、5.456: 3.667、4.925、6.654 PFHxS：0.2、82.61、< 0.2- 3.386、0.322: 0.221、0.296、0.395	-	子供の感染症（中耳炎、肺炎、RSV感染症、水痘）の罹患率	生後4年間フォローアップ	医師による診断結果：母親への質問票による回答
17	母親の血漿PFAS濃度 (ng/mL)（n= 1943）： N (> LOQ)、% (> LOQ)、パーセンタイル値（1%, 5%, 20%, 50%, 75%, 95%, 99%） PFOS：1943、100、（4.21、7.60、9.92、12.87、16.63、20.99、33.04） PFOA：1943、100、（0.79、1.41、1.86、2.54、3.30、4.19、6.29） PFHxS：1936、100、（0.17、0.35、0.47、0.65、0.91、1.33、3.95）	-	子供のアレルギー性症状、感染症	0.5、1.5、3、7歳	医師による診断結果：母親への質問票による回答
18	–	臍帯血血清PFAS濃度 (ng/mL)： 平均、SD、最小値、Quartile 1、中央値、Quartile 3、最大値 PFOS: 5.6、2.3、0.5、4.0、5.2、6.6、21、 PFOA: 1.8、0.9、0.1、1.2、1.6、2.1、11、 PFHxS: 0.3、0.3、<0.05、0.2、0.2、0.3、4.7、	出生時の肺機能、閉塞性気道疾患、喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎等	出生時、2歳及び10歳到達時	出生時肺機能：病院での肺機能検査 2歳到達時：アレルギー性疾患、呼吸器疾患について親へのヒアリング、皮膚プリックテスト（SPT） 10歳到達時：親へのヒアリング、SPT、アレルギー感作性に関する血液検査、肺活量検査、医師による診断
19	血漿中PFAS濃度（平均±SD、n= 1,243）(ng/mL)： PFOA： 2.67±1.68 PFOS： 6.41±2.95 PFHxS：0.67±0.95	–	免疫、呼吸器アウトカム： 気管支/細気管支炎、肺炎、下気道感染症、肺機能（肺活量）	生後1.5、4及び7年後	1.5、4及び7歳時：下気道感染症（LRTIs）の有無を確認（母親へのヒアリング） 1.5、4歳時：湿疹の確認（母親へのヒアリング） 4、7歳時：喘息、喘鳴の確認（母親へのヒアリング）、肺活量等肺機能検査の実施
20	–	臍帯血中PFOA及びPFOS濃度 (ng/mL)（n= 863）： PFAS、 幾何平均 (95%CI)、平均値 (SD)、中央値、25th、75th %tile、検出率 (%) PFOA: 0.68 (0.63-0.73)、1.22 (1.38)、0.65、0.23、1.96、50.75 PFOS: 2.50 (2.28-2.74)、4.27 (5.58)、3.49、2.18、5.05、89.57	アトピー性皮膚炎（AD）	生後3、6、12、18、24、60ヵ月	母親へのヒアリング（生後3～60ヵ月）、アレルギーに関しては、International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)による質問票
21	母親（n= 1,503）のPFAS濃度 (ng/mL)、中央値 (95パーセンタイル値)、最小 - 最大 PFOS：7.52 (15.08)、0.49-27.5 PFOA：1.68 (4.01)、0.27-12.5 PFHxS：0.36 (0.81)、0.02-7.3	2015年８月まで	小児感染症：上気道感染症（URTI）、下気道感染症（LRTI）、消化管感染症（GI）など	出生（2010年6月1日-2013年10月14日 ～2015年8月まで	ICD-10 code
22	記載なし	臍帯血マイクロアレイデータを解析	感冒および風疹抗体価	感冒のエピソード: 3歳まで 風疹抗体価: 3歳	感冒: アンケート調査 風疹抗体価:
23	幾何平均（95% CI） [単位はng/mL] PFOS; 5.35(5.21-5.50) PFOA; 1.60(1.56-1.65) PFHxS; 1.31(1.28-1.35) PFNA; 0.54(0.53-0.56) PFDA; 0.26(0.26-0.27) PFUnDA; 0.21(0.21-0.22) PFHpA; 0.018(0.017-0.019) PFDoDA; 0.027(0.026-0.027)		出生体重（BW）、妊娠年齢に対する出生体重（BW）、在胎不当過小児（SGA）		

通しNo.	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係
12	血中PFAS濃度（対数）と血中Ig濃度のANOVAによる比較 各Igアイソタイプの平均血中濃度（血中PFAS対数濃度が中央値以上の群vs中央値以下の群）(ng/mL) PFOA: IgG2: 10.296 vs 10.095 (p<0.00001) IgE: 1.337 vs 1.409 (p<0.00001) IgM: 6.939 vs 6.871 (p<0.00001) IgA: 3.262 vs 3.187 (p=0.002) IgG1: 11.112 vs 11.096 (p=0.191) IgG4: 7.889 vs 7.856 (p=0.439) IgG3: 8.907 vs 8.914 (p=0.817) PFOS: IgE: 1.3537 vs 1.3886 (p=0.0067) IgG2: 10.2662 vs 10.1847 (p=0.0118) IgG4: 7.9335 vs 7.8579 (p=0.0496) IgA: 3.2478 vs 3.2294 (p=0.4338) IgG1: 11.1165 vs 11.1226 (p=0.6313) IgG3: 8.9347 vs 8.9292 (p=0.7756) IgM: 6.9092 vs 6.9078 (p=0.9236)	血中PFAS濃度（対数）と血中Ig濃度の混合効果回帰モデルにおけるばく露反応係数 (SE) PFOA: IgE: -0.117 (0.027)(95%CI: -0.065, -0.17)(p=0.000) IgG2: 0.222 (0.059)(95%CI: 0.15,0.27)(p=0.000) IgM: 0.106 (0.032)(95%CI: 0.08,0.14)(p=0.001) IgA: 0.145 (0.032)(95%CI: 0.07,0.13)(p=0.004) IgG1: 0.037 (0.025)(p=0.250) IgG3: 0.018 (0.034)(p=0.605) IgG4: 0.009 (0.076)(p=0.910) PFOS: IgA: 0.075 (0.030)(p=0.014) IgG2: 0.109 (0.056)(p=0.053) IgE: -0.040 (0.025)(p=0.110) IgM: 0.036 (0.030)(p=0.260) IgG1: -0.020 (0.023)(p=0.386) IgG4: 0.042 (0.057)(p=0.465) IgG3: 0.015 (0.031)(p=0.634)	PFOA/PFOS/PFAS混合物のばく露による4分位増加あたりのOR（混合物ばく露の95%CI) IgA: 1.153/1.037/1.195 (1.04,1.36)(p=0.012) IgG2: 1.096/1.021/1.119 (1.0,1.24)(p=0.038) IgM: 1.127/0.975/1.099 (1.0,1.22)(p=0.062) IgE: 0.895/1.029/0.92 (0.83,1.01)(p=0.084) IgG4: 0.997/1.075/1.071 (0.975,1.16)(p=0.13) IgG1:1.091/0.964/1.052 (0.955,1.125)(p=0.237) IgG3: 0.965/1.051/1.014 (0.92,1.08)(p=0.73)	
13	PFHxSとワクチン抗体のメタアナリシス結果 ・血中PFHxS濃度と小児の破傷風抗体濃度の効果推定値 (95%CI): -9.37 (-18.64, -0.10)(Cochran's Q=10.33, p=0.035) ・血中PFHxS濃度とジフテリア抗体濃度の効果推定値 (95%CI): -3.81 (-13.71, 6.10)(Cochran's Q=11.82, p=0.019)	PFOAとワクチン抗体のメタアナリシス結果 ・血中PFOA濃度と小児の破傷風抗体濃度の効果推定値 (95%CI): -20.11 (-29.45, -10.77)(Cochran's Q=5.26, p=0.262) ・血中PFOA濃度とジフテリア抗体濃度の効果推定値 (95%CI): -9.24 (-23.25, 4.76)(Cochran's Q=10.22, p=0.037)	PFOSとワクチン抗体のメタアナリシス結果 ・血中PFOS濃度と破傷風抗体濃度の効果推定値 (95%CI): -10.04 (-19.12, -0.96)(Cochran's Q=3.07, p=0.546) ・血中PFOS濃度とジフテリア抗体濃度の効果推定値 (95%CI): -13.60 (-31.43, 4.22)(Cochran's Q=16.11, p=0.003)	-
14	母体PFOSまたはPFOAレベルと臍帯血IgEレベルとの相関：補正後の三次元多項回帰： 男子乳児（n= 103）： 推定値、95%CI PFOS： log10 PFOS（線形回帰）☒ -0.047 (-1.051, 0.957) log10 PFOS（二次元回帰） 0.911(-1.101, 2.922) log10 PFOS（三次元回帰）☒ -0.101 (-6.625, 6.422) PFOA： log10 PFOA（線形回帰）☒ -0.315 (-1.114, 0.485) log10 PFOA（二次元回帰） 0.227 (-1.584, 2.037) log10 PFOA（三次元回帰） 1.277 (-2.191, 4.744) 女子乳児（n= 128）： 推定値、95%CI PFOS： log10 PFOS（線形回帰）☒ -0.342 (-1.230, 0.546) log10 PFOS（二次元回帰） ☒0.681 (-2.500, 1.137) log10 PFOS（三次元回帰） 1.464 (-5.354, 8.282) PFOA： log10 PFOA（線形回帰）☒ 0.766 (0.104,1.428) log10 PFOA（二次元回帰） -1.429 (-2.416, ☒0.422) log10 PFOA（三次元回帰） -3.078 (-5.431, ☒0.726)	母親の血清PFOSまたはPFOA濃度と生後18ヵ月以内の乳児のアレルギー及び感染症発症の補正オッズ比（95%CI）： PFOS： log10 PFOS： 全体（n= 343） 男児（n= 169） 女児（n= 174） 食物アレルギー: 3.72(0.81,17.10)、5.42(0.62,47.20)、2.75(0.31,24.80) 湿疹： 0.87(0.15,5.08)、0.62(0.06,6.67)、1.24(0.08,19.30) 喘鳴： 2.68(0.39,18.30)、12.98(0.80,212.00)、0.61(0.03,11.50) 中耳炎： 1.40(0.33,6.00)、1.38(0.18,10.60)、1.43(0.17,12.30) log10 PFOA 食物アレルギー: 1.67(0.52,5.37)、0.87(0.16,4.89)、2.37(0.50,17.10) 湿疹： 0.96(0.23,4.02)、1.12(0.15,8.42)、0.88(0.09,7.70) 喘鳴： 1.27(0.27,6.05)、2.72(0.25,29.90)、1.31(0.10,18.00) 中耳炎： 1.51(0.45,5.12)、1.92(0.35,10.40)、0.95(0.16,5.69)	—	・臍帯血IgE濃度は、女子乳児では母親のPFOA濃度が高いほど有意に低下した。しかし、18カ月齢児では母親のPFOS及びPFOA濃度と食物アレルギー、湿疹、喘鳴、中耳炎との間に有意な関連はみられなかった（交絡因子で調整）。 ・女児では母親のPFOA濃度が高いと臍帯血IgE濃度が有意に低下したが、母親のPFOS及びPFOA濃度と生後18カ月時点での乳児のアレルギー及び感染症との間には関連性が認められなかった。
15	・合計687名の小児が2年間の追跡調査を受け、PFASsの測定を行った。最初の24ヵ月間に173人（25.2%）の子供がアトピー性皮膚炎（AD）と診断された。	PFASsの臍帯血濃度と女児（n= 328）のアトピー性皮膚炎（AD）発症リスクとの相関： PFOS (ng/mL)： 連続（対数変換）： 328例、AD: 74例、調整OR[AOR] (95% CI)： 1.10 (0.64–1.87) Quartile 1 (< 4.94): 82例、AD: 13例、調整OR[AOR] (95% CI)： 1 Quartile 2 (4.94-7.00): 82例、AD: 14例、調整OR[AOR] (95% CI): 0.73 (0.33–1.61) Quartile 3 (7.00-9.42): 82例、AD: 20例、調整OR[AOR] (95% CI): 0.71 (0.32–1.60) Quartile 4 (≥ 9.42): 82例、AD: 27例、調整OR[AOR] (95% CI): 1.08 (0.50–2.35) p (傾向)= 0.74 PFOA (ng/mL)： 連続（対数変換）： 328例、AD: 74例、調整OR[AOR] (95% CI): 2.07 (1.13–3.80) Quartile 1 (< 4.94): 82例、AD: 13例、調整OR[AOR] (95% CI): 1 Quartile 2 (4.94-7.00): 82例、AD: 14例、調整OR[AOR] (95% CI): 1.23 (0.52–2.93) Quartile 3 (7.00-9.42): 82例、AD: 20例、調整OR[AOR] (95% CI): 1.81 (0.79–4.14) Quartile 4 (≥ 9.42): 82例、AD: 27例、調整OR[AOR] (95% CI): 2.52 (1.12–5.68) p (傾向)= 0.01 PFHxS (ng/mL)： 連続（対数変換）： 328例、AD: 74例、調整OR[AOR] (95% CI): 1.43 (0.64–3.15) Quartile 1 (< 4.94): 82例、AD: 14例、調整OR[AOR] (95% CI)： 1 Quartile 2 (4.94-7.00): 82例、AD: 16例、調整OR[AOR] (95% CI):1.43 (0.62–3.30) Quartile 3 (7.00-9.42): 82例、AD: 18例、調整OR[AOR] (95% CI): 1.29 (0.55–2.99) Quartile 4 (≥ 9.42): 82例、AD: 26例、調整OR[AOR] (95% CI): 2.30 (1.03–5.15) p (傾向)= 0.06	-	-
16	母親の血中PFAS濃度四分位と感染症（全体）リスクとの補正オッズ比（aOR）： PFOS： Quartile 1: 251例、男女計: aOR (95% CL): 1.00、男児: aOR (95% CL): 1.00、女児: aOR (95% CL): 1.00 Quartile 2: 276例、男女計: aOR (95% CL): 1.44 (1.06, 1.96)、男児: aOR (95% CL): 1.45 (0.954, 2.22)、女児: aOR (95% CL): 1.42 (0.916, 2.23) Quartile 3: 264例、男女計: aOR (95% CL): 1.28 (0.949, 1.73)、男児: aOR (95% CL): 1.25 (0.825, 1.91)、女児: aOR (95% CL): 1.32 (0.855, 2.06) Quartile 4: 284例、男女計: aOR (95% CL): 1.61 (1.18, 2.21)、男児: aOR (95% CL): 1.59 (1.03, 2.46)、女児: aOR (95% CL): 1.71 (1.08, 2.72) p (傾向)：男女計: p= 0.008、男児: p= 0.071、女児: p= 0.036 p (性別の相互作用)：p= 0.561	母親の血中PFAS濃度四分位と感染症（全体: n= 1558）リスクとの補正オッズ比（aOR）： PFHxS： Quartile 1: 267例、男女計: aOR (95% CL): 1.00、男児: aOR (95% CL): 1.00、女児: aOR (95% CL): 1.00 Quartile 2: 267例、男女計: aOR (95% CL): 1.03 (0.764, 1.41)、男児: aOR (95% CL): 0.780 (0.508, 1.19)、女児: aOR (95% CL): 1.46 (0.938, 2.29) Quartile 3: 280例、男女計: aOR (95% CL): 1.23 (0.905, 1.69)、男児: aOR (95% CL): 0.947 (0.614, 1.45)、女児: aOR (95% CL): 1.81 (1.14, 2.88) Quartile 4: 261例、男女計: aOR (95% CL): 0.957 (0.703, 1.30)、男児: aOR (95% CL):0.708 (0.461, 1.08)、女児: aOR (95% CL): 1.55 (0.976, 2.45) p (傾向)：男女計: p= 0.928、男児: p= 0.223、女児: p= 0.045 p (性別の相互作用)：p= 0.134	-	子供（全体: n= 1,558、男児: n=793、女児: n= 765）の感染症の罹患率： ・中耳炎： 総数: 649人（41.66%）、男児: 340人（42.88%）、女児: 309人（40.39%）、p（x2検定）= 0.320 ・肺炎： 総数: 287人（18.42%）、男児: 151人（19.04%）、女児: 136人（17.78%）、p（x2検定）= 0.520 ・RSV感染： 総数: 197人（12.64%）、男児: 92人（11.6%）、女児: 105人（13.73%）、p（x2検定）= 0.207 ・水痘： 総数: 589人（37.8%）、男児: 284人（35.81%）、女児: 305人（39.87%）、p（x2検定）= 0.099 ・感染症全体：総数: 1046人（67.1%）、男児: 522人（65.82%）、女児: 524人（68.49%）、p（x2検定）= 0.261
17	-	-	-	・PFUnDAと湿疹の間の逆相関と、喘鳴と喘息に対する関連性の傾向がみられた以外に、妊娠中の母親のPFASレベルは喘息またはアレルギー関連のアウトカムとは殆ど関連性がみられなかった。 ・PFOS、PFOA、PFHxSでは、これらのアウトカムについて明らかな関連性はみられない。例えば、PFOS及びPFOAと3歳までの風邪との間に有意な関連（p< 0.001）がみられたが、RRは1に近く (0.95-0.96)、生物学的関連性は明らかではない。 ・女児においてPFUnDAと湿疹の間に逆相関が認められた以外は、出生前のPFASばく露とアレルギー関連アウトカムとの関連を支持する結果はほとんど得られなかった。また、PFUnDAは喘息と逆相関する傾向があり、免疫抑制作用が示唆された。さらに、気管支炎・肺炎、咽頭感染症などの気道感染症や下痢/胃腸炎に対しても、PFASの免疫抑制作用が示唆された。しかし、出生前のPFASばく露は、気管支炎/肺炎、喉の感染症、下痢/胃腸炎などの気道感染症に逆相関していた。 ・感染症については、女児に多く見られ、PFASの影響に男女差があることが明らかになった。また、湿疹についても同様に性別による影響がみられた。これらのことから、性別で層別した統計分析を行うことが重要であることが示唆され、本研究の規模は多くの先行研究と比較して強みの一つであると言える。
18	PFAS濃度（log 変換値）とアレルギー性疾患の調整ロジスティック回帰モデルによるオッズ比と95% CI： log 2 PFOS、 log 2 PFOA、 log 2 PFHxS、 アウトカム、 OR、 95% CI、 p、 OR、 95% CI、 p、 OR、 95% CI、 p、 アトピー性皮膚炎（2歳まで）：1.15、0.88, 1.52、0.310、1.18、0.94, 1.50、0.159、1.06、0.89, 1.26、0.518、 アトピー性皮膚炎（10歳まで）：0.68、0.38, 1.20、0.181、0.99、0.59, 1.67、0.971、1.00、0.67, 1.49、0.995 調査時の鼻炎（10歳）： 1.00、0.72, 1.40、0.983、1.30、0.97, 1.74、0.083、0.94、0.75, 1.17、0.569 過去の鼻炎（10歳まで）： 1.05、0.74, 1.48、0.775、1.29、0.95, 1.74、0.098、0.95、0.76, 1.19、0.663 鼻結膜炎(10歳まで)： 1.02、0.72, 1.45、0.905、1.32、0.97, 1.79、0.079、0.92、0.73, 1.15、0.455 調査時の喘息（10歳）： 1.14、0.84, 1.54、0.392、1.06、0.82, 1.37、0.649、0.99、0.82, 1.21、0.940 喘息（10歳まで）： 1.32、0.89, 1.97、0.167、1.10、0.78, 1.54、0.589、0.94、0.72, 1.21、0.618 出生時の肺機能低下: 0.86、0.43, 1.72、0.680、1.08、0.56, 2.07、0.819、1.09、0.66, 1.80、0.746 閉塞性呼吸器疾患(OSS) OSS 1–5 vs OSS 0: 1.71、1.16, 2.53、0.007、1.43、1.03, 1.98、0.033、1.05、0.82, 1.34、0.725 OSS 6–12 vs OSS 0: 1.15、0.71, 1.84、0.576、1.25、0.83, 1.89、0.276、1.06、0.78, 1.43、0.709	PFAS濃度（Log 2変換値）と感染症関連エンドポイントとの調整ポアソン回帰推定値と95%CI： アウトカム、 ばく露、 β、 95% CI、 p、 Bonferroni correction 0－2歳の感冒のエピソード数： log2PFOS: -0.03、-0.08, 0.01、0.173、1.000 log2PFOA: -0.04、-0.08, 0.01、0.089、0.797 log2PFOSA: -0.01、-0.04, 0.02、0.477、1.000 log2PFHxS: -0.01、-0.04, 0.02、0.530、1.000 log2PFNA: 0.00、-0.03, 0.03、0.983、1.000 log2PFUnDA: 0.11、0.08, 0.14、<0.0001、<0.0001 0－10歳までの下気道感染症エピソード数： log2PFOS、0.50、0.42, 0.57、<0.0001、<0.001 log2PFOA、0.28、0.22, 0.35、<0.0001、<0.001 log2PFOSA、0.10、0.06, 0.14、<0.0001、<0.001 log2PFHxS、0.04、-0.01, 0.09、0.119、0.953 log2PFNA、0.09、0.03, 0.14、0.001、0.013 log2PFUnDA、0.18、0.13, 0.23、<0.0001、<0.001	–	気道感染症の報告数は、PFASの臍帯血濃度と有意に関連していた。すなわち、2歳までの感冒はPFUnDA [β= 0.11（0.08-0.14）]と、0歳から10歳までの下気道感染症（LRTI）はPFOS [β= 0.50（0.42-0.57）]、PFOA[β= 0.28（0.22-0.35）]、PFOSA [β= 0.10（0.06-0.14）]、PFNA [β= 0.09 (0.03-0.14)] とPFUnDA [β= 0.18 (0.13-0.23)] の臍帯血中濃度との関連がみられた。出生時の肺機能低下、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎（AD）、アレルギー性感作性は、いずれのPFASとも有意な関連を示さなかった。 ・PFASsへの出生前ばく露は、10歳までのアトピーや肺の症状とは関連がなかったが、いくつかのPFASsは、生後10年間の呼吸器感染症件数の増加と関連があり、PFASsの免疫抑制効果が示唆された。
19	母親のPFAS濃度 (log 2 変換) と1.5歳から7歳の免疫及び呼吸器アウトカムとのGEEモデルによる調整後関連： 相対リスク (95% CI)： アウトカム： PFHxS、 PFOS、 PFOA、 PFNA 下気道感染症: 1.07 (0.96, 1.18)、 0.96 (0.85, 1.09)、 0.96 (0.85, 1.08)、 0.95 (0.85, 1.05) 喘鳴: 0.99 (0.89, 1.10)、 0.90 (0.78, 1.03)、 0.94 (0.83, 1.06)、 0.90 (0.81, 1.01) 喘息: 0.96 (0.74, 1.24)、 0.83 (0.59, 1.17)、 0.83 (0.61, 1.14)、 0.74 (0.57, 0.96)* 湿疹: 0.95 (0.86, 1.05)、 0.86 (0.75, 0.98)*、0.96 (0.85, 1.08)、0.95 (0.85, 1.06)	母親のPFAS濃度 (log 2 変換) と子供の肺機能のz-スコアの線形回帰モデル（調整後）： 追跡時の年齢、 n、 β (95% CI): PFHxS、 PFOS、 PFOA、 PFNA、 FVC（努力排泄量）： 4歳： 503、 -0.04 (-0.17, 0.09)、 -0.08 (-0.25, 0.09)、 -0.17 (-0.34, -0.01)、 0.04 (-0.12, 0.20) 7歳： 992、 -0.03 (-0.10, 0.05)、 -0.04 (-0.13, 0.06)、 -0.05 (-0.14, 0.04)、 -0.02 (-0.10, 0.07) FEV1（1秒量）： 4歳： 503、 -0.04 (-0.17, 0.09)、 -0.05 (-0.21, 0.12)、 -0.13 (-0.29, 0.03)、 0.05 (-0.10, 0.21) 7歳： 992、 -0.04 (-0.11, 0.04)、 -0.02 (-0.12, 0.07)、 -0.01 (-0.10, 0.08)、 -0.01 (-0.09, 0.07)	–	・母体血清から最も多く検出されたPFASはPFOSとPFOAであった（平均濃度：6.41及び2.67 ng/mL）。PFOS濃度が2倍になるごとに小児期の湿疹の相対リスクは0.86（95 CI%：0.75, 0.98）であった。本調査の対象物質以外では、PFNA濃度が2倍になるごとに小児期の喘息の相対リスクは0.74（95 CI%：0.57, 0.96）であった。PFOSとPFNA濃度の増加と免疫・呼吸器疾患リスクの低下との関連が示唆された。 ・PFOA濃度の上昇は、4歳時の努力肺活量及び1秒量のzスコアの低下［β（95 CI%）：それぞれ-0.17（-0.34、-0.01）、-0.13（-0.29、0.03）］と関連がみられたが、7歳時には関連はみられなかった。
20	PFOA及びPFOSばく露による小児のアトピー性皮膚炎（AD）の推定ハザード比及び95% CI（Cox比例ハザード回帰モデル）： PFASs、 n=863、 HR (95% CI)、 調整HR (95% CI)、 PFOA: < 1.96、 644、 Reference、 Reference、 ≧1.96、 219、 1.88 (1.10-3.12)*、 1.89 (1.10-3.16)*、 PFOS: < 5.05、 640、 Reference、 Reference、 ≧5.05、 223、 1.49 (0.87-2.50)、 1.43 (0.82-2.43)	–	–	出産時、PFOA群の上位4分の1（75位）以上の子どもで有意差が認められた（ハザード比：1.89、95%CI：1.10-3.16）。
21	感染症のため入院した子供の人数、100人-年当たりの入院比率 感染症全体：子供の入院: 394人（26.2%）、入院総数: 654人（100%）、100人-年当たりの入院率（95%CI）:12.14 (11.24; 13.11) 上気道感染症：子供の入院: 148人（9.8%）、入院総数: 170人（26.0%）、100人-年当たりの入院率（95%CI）:3.16 (2.72; 3.67) 下気道感染症：子供の入院: 114人（7.6%）、入院総数: 154人（23.5%）、100人-年当たりの入院率（95%CI）:2.86 (2.44; 3.35) 消化管感染症：子供の入院: 35人（2.3%）、入院総数: 40人（6.1%）、100人-年当たりの入院率（95%CI）: 0.74 (0.54; 1.01) その他：子供の入院: 199人（13.2%）、入院総数: 290人（44.3%）、100人-年当たりの入院率（95%CI）: 5.38 (4.80; 6.04)	母親のPFAS濃度と感染症による入院率の関連に対するハザード比（HRs）及び95%信頼区間（95% CI）： １、全ての感染症 (n= 1472、入院イベント数= 633) PFOS：調整HR (95% CI): 1.23 (1.05, 1.44)、PFASと子供の性別との相互作用: p= 0.067 PFOA：調整HR (95% CI): 1.13 (0.97, 1.29)、PFASと子供の性別との相互作用: p= 0.882 PFHxS：調整HR (95% CI): 1.02(0.90, 1.16)、PFASと子供の性別との相互作用: p= 0.214 ２、上気道の感染症 (n= 1472、入院イベント数= 177) PFOS：調整HR (95% CI): 1.25 (0.97, 1.61) PFOA：調整HR (95% CI): 1.18 (0.93, 1.50) PFHxS：調整HR (95% CI): 1.01 (0.83, 1.21)	母親のPFAS濃度と感染症による入院率の関連に対するハザード比（HRs）及び95%信頼区間（95% CI）：（続き） ３、下気道感染症 (n= 1472、入院イベント数= 151) PFOS：調整HR (95% CI): 1.54 (1.11, 2.15) PFOA：調整HR (95% CI): 1.27 (1.01, 1.59) PFHxS：調整HR (95% CI): 1.01 (0.78, 1.32) ４、消化器感染症 (n= 1472、入院イベント数= 40) PFOS：調整HR (95% CI): 0.77 (0.46, 1.29) PFOA：調整HR (95% CI): 0.55 (0.32, 0.95) PFHxS：調整HR (95% CI): 0.85 (0.50, 1.43)	・子供の追跡期間の中央値は3.6年(合計観察時間：5,376年)で、その間に394人の子供 (26%)が感染症と診断されたために少なくとも１回入院した。このうち、238人の子供が 1回だけ入院し、99人が2回、57人が3回以上(最大7回)入院し、合計654回の入院に相当した。全ての感染症の発生率は、100人年当たり12.14 (95% CI: 11.24, 13.11) であった。上気道感染症の診断が最も多く(入院全体の26%)、下気道感染症 (23.5%)と消化器感染症 (6.1%) が続いた。 ・合計1,503組の母子ペアーを対象として調査した結果、子供の26%が感染症で少なくとも1回は入院していた。母親のPFOS濃度の2倍と感染症による入院リスクの増加と関連していた (ハザードリスク(HR): 1.23 (95% CI: 1.05, 1.44))。子供の性別とPFOS (p= 0.07) 及びPFDA (p= 0.06) ばく露の間において、逆方向ではあるが相互作用の傾向がみられた。さらに、PFOA及びPFOSが2倍になると下気道感染症（LRTI）のリスクがそれぞれ27% (HR: 1.27 (1.01, 1.59)) 及び54% (HR: 1.54 (1.11, 2.15)) 増加した。上気道感染症（URTI ）及びその他の感染症のグループでも同様の傾向がみられた。一方、消化器感染症（GI）ではHRが一貫して1未満（PFOS、PFOA及びPFHxSでHR (95% CI)は各々0.77 (0.46, 1.29)、0.55 (0.32, 0.95)及び0.85 (0.50, 1.43)）で、逆方向の関連性がみられた。 ・PFOSばく露と感染症の全体的なリスクの間で、またPFOS及びPFOAへのばく露と下気道感染症のリスクの間で関連性のあることが見いだされた。これらの結果は、母親のPFOS及びPFOA濃度と子供が熱をだす日数の間で正の相関があり、それにより比較的低ばく露の集団でもPFOSとPFOAばく露が軽度、重度の両方の小児感染症の発症率に影響を及ぼす可能性が示唆されたOCCコホートによる以前の調査結果と一致している。
22	PFAS及び感冒に関連する遺伝子（相関係数） ＊p＜0.05 Gene symbol Gene ID PFOS PFOA PFHxS Cold ADAMTS20 80070 0.28* 0.04 0.25* ☒ 0.26* AGR2 10551 0.16 0.20 0.25* 0.25* ANKRD40 91369 ☒ -0.06 ☒0.26* ☒0.24* ☒-0.25* CETN2 1069 0.29* 0.25* 0.35* 0.27* CXorf23 256643 ☒0.19 ☒0.24* -0.29* ☒ -0.31* CYTL1 54360 0.08 0.31* 0.30* 0.28* EGFEM1P 93556 0.21 0.24* 0.36* 0.28* EPHB4 2050 ☒ -0.26* -0.20 -0.26* 0.23* FAT1 2195 0.28* 0.27* 0.04 0.24* GPX8 493869 ☒ -0.40* -0.23 ☒ -0.26* ☒ -0.23* HEPACAM2 253012 0.26* 0.25* 0.18 0.30* LOC100129361 100129361 0.38* 0.29* 0.22 0.26* MAGEA8 4107 0.26* 0.28* 0.25* 0.25* MCF2L2 23101 0.27* 0.24 0.11 0.32* PCDHA11 56138 0.25* 0.10 0.29* 0.25* PPARD 5467 ☒ -0.05 -0.19 ☒ -0.26* ☒ -0.23* PRB2 653247 0.24 0.36* 0.24* ☒0.31* RADIL 55698 0.09 0.23 0.35* 0.30* RGS11 8786 0.03 0.25* 0.16 0.29* SCN1A 6323 0.24* 0.26* 0.30* 0.23* SGPL1 8879 ☒ -0.26* ☒0.09 ☒-0.29* ☒-0.28* SHC4 399694 0.20 0.28* 0.13 0.26* STX18 53407 0.24* 0.24* 0.17 0.24* SUSD4 55061 ☒ -0.28* ☒0.25* ☒0.23 0.23* VSTM2B 342865 0.26* 0.32* 0.17 0.25* WISP1 8840 0.22 0.16 0.24* 0.26* ZNF615 284370 ☒ -0.29* ☒0.15 ☒-0.30* ☒0.34*	PFAS及び風疹抗体価に関連する遺伝子（相関係数） ＊p＜0.05 Gene symbol Gene ID PFOS PFOA PFHxS 風疹抗体価 AADACL2 344752 0.37* 0.38* 0.47* 0.32* ADORA2A 135 -0.24* ☒0.26* ☒0.08 0.25* ASF1A 25842 0.24* 0.26* 0.05 ☒0.28* CDC42BPB 9578 0.02 0.23 0.24* -0.25* CLUH 23277 ☒ -0.27* ☒0.24 ☒-0.24* -0.31* CYTL1 54360 0.08 0.31* 0.30* -0.29* DVL1 1855 ☒ -0.41* ☒0.30* ☒0.26* ☒0.26* EMR4P 326342 0.17 0.26* 0.26* -0.26* GPR83 10888 0.21 0.29* 0.28* -0.26* HOXD8 3234 0.30* 0.15 0.25* -0.26* IGSF11 152404 0.33* 0.47* 0.11 -0.31* IL27 246778 ☒ -0.34* ☒0.33* ☒0.12 ☒ -0.25* INTS7 25896 ☒ -0.35* ☒0.13 ☒ -0.30* -0.28* LOC100131138 100131138 ☒0.28* ☒0.25* ☒-0.20 -0.27* LOC100131298 100131298 0.3* 0.28* 0.00 -0.25* LOC100505711 100505711 0.32* 0.25* 0.05 0.25* NUFIP1 26747 -0.19 ☒-0.24* ☒-0.38* ☒0.37* ODF2 4957 -0.26* ☒0.19 ☒ -0.36* ☒0.30* PRSS36 146547 ☒ -0.28* ☒0.28* ☒-0.09 ☒-0.28* RAB3IP 117177 0.27* 0.29* 0.15 -0.29* SCARB1 949 -0.07 ☒ -0.27* ☒-0.25* 0.28* SUPT16H 11198 ☒ -0.38* ☒0.32* ☒-0.34* ☒0.30* SYTL2 54843 ☒ -0.28* ☒0.07 ☒ -0.35* ☒0.27* TRDN 10345 0.18 0.28* 0.21 -0.29* TRIM42 287015 0.05 0.27* 0.37* ☒0.26* ZKSCAN5 23660 ☒ -0.25* -0.18 ☒ -0.19 ☒0.25*	-	-
23	BW（出生体重）中央値（四分位範囲（IQR））：女児：3565（3210～3905）g、男児：3670（3316～4060）g（男女差p＜0.001） BW-SDS（出産年齢に対するBW）：女児：-0.048（-0.686～0.642）SDS、男児：-0.171（-0.793～0.657）SDS）（p=0.12）。	すべてのモデルで喫煙ばく露は96-102gの低体重と関連。 PFOSばく露モデル；-96（95%CI：-162；-30）g PFOAばく露モデル；-94（95%CI：-160；-27）g		

通しNo.	交絡因子	結果・結論	備考
12	乳児の性別、母親の年齢および人種、パリティ、妊娠前のBMIおよび不妊治療	新生児の臍帯血中PFASと免疫グロブリンの単一曝露物質モデルにおいて、PFOA濃度の上昇はIgA、IgM、IgG2の血中濃度上昇及び、IgEの血中濃度低下に相関した。PFOSとPFOAの混合効果回帰モデルでは、PFASが四分位増加する毎にIG2とIgAの中央値を超えるオッズ比が有意に増加した。これは単一曝露モデルと方向が一致した。	
13	-	・PFOA、PFOS、PFHxSばく露と小児の破傷風抗体価との間に負の相関があることがある程度確認された。 ・特定の種類のPFASがワクチン接種の効果を低下させる原因となっている可能性が示唆された。 ・麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、インフルエンザの各ワクチンとPFASとの関連は、利用可能な研究が非常に少ないため、依然として不明。	評価対象：Web of Science、PubMed、Scopusにおいて所定のキーワード検索で得られたデータベース開設～2022年2月1日に英語で発表された雑誌論文及びこれらの参考文献から得られた関連文献についてスクリーニングを行い、最終的に得られたPFASとワクチン抗体に関する論文9報 GRADE評価結果: ・エビデンスの質…「PFOAと破傷風」「PFOAとジフテリア」「PFOSと破傷風」「PFOSとジフテリア」（いずれも"Moderate"）を除き、"low"または"very low" ・懸念される最も重要な限界…研究数が不十分であり、関連性の方向性が異なることから"inconsistency"および "imprecision" ・エビデンスのinitiative quality assessment…レビューに収載された多くの観察研究で"low"。"Moderate"と評価された４件の結果は、PFASばく露がワクチン抗体価のリスクを減少させる可能性を示した。
14	母親の年齢、母親のアレルギー履歴、家から高速道路までの距離、乳児の性別、出産経験、出産季節、採血時期 18ヵ月齢児の影響：上記＋母親の教育レベル、妊娠前BMI、母乳哺育期間、受動喫煙、保育施設参加	臍帯血IgE濃度は、女子乳児では母親のPFOA濃度が高いほど有意に低下した。しかし、18カ月齢児では母親のPFOS及びPFOA濃度と食物アレルギー、湿疹、喘鳴、中耳炎との間に有意な関連はみられなかった。	次世代影響、免疫系、アレルギー、感染症
15	乳児の性別、分娩数、出生時体重、出産時の妊娠期間、分娩様式、母親の妊娠前のBMI、母親の年齢、母親の教育、母親の民族性、父親の年齢、父親の教育、父親のアレルギー疾患歴、妊娠中の父親の喫煙、家族収入及び最初の6カ月間の授乳	・合計687名の小児が2年間の追跡調査を受け、PFASsの測定を行った。最初の24ヵ月間に173人（25.2%）の子供がアトピー性皮膚炎（AD）と診断された。 ・女児では、PFOAの対数変換単位の増加は潜在的な交絡因子で調整後のADリスクの2.1倍の増加（AOR 2.07, 95% CI 1.13-3.80）と関連していた。 ペルフルオロノナン酸（PFNA）のリスクは2.22（1.07-4.58）であった。PFOAの最低四分位置値と比較して最高四分位値では、ADとの有意な関連性（2.52、1.12-5.68）がみられた。ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）の最高四分位では、AOR（95%CI）が2.30（1.03-5.15）で、ADとの関連がみられた。一方、男児では有意な相関はみられなかった。 ・PFOA及びPFHxSへの出生前ばく露は、生後24カ月までの女児において小児ADと正の相関があった。PFOS及び男児では小児ADとの関連はみられなかった。	
16	母親の年齢、兄姉の数、母親の妊娠中の喫煙、母親の教育、乳児の性別、母乳育児期間、感度分析：デイケアへの出席、4歳児における環境タバコ煙（ETS）ばく露	・中耳炎、肺炎、呼吸器多核体ウイルス（RSV）感染、水痘などの一般的な感染症の医師による診断は、母親から報告された質問票から抽出された。4歳までに感染症を発症した子供の数は中耳炎649人（41.4%）、肺炎287人 (18.4%)、RSV感染197人(12.6%)、水痘589 人(37.8%)で合計1046人 (67.1%) の子供が総感染症として定義された病気の少なくとも1つに罹患していた。 ・適切な交絡因子で調整後の最高四分位のPFOSレベルは、全ての子供における感染症全体のオッズ比 (OR) の増加と関連がみられた (Q4 vs Q1 OR: 1.61[95% CI: 1.18, 2.21、p-傾向= 0.008)。また、PFHxSは女児のみで感染症全体のリスクが高値と関連していた（第4四半期 vs第1四半期 OR: 1.55 [95% CI: 0.976、2.45]、p-傾向= 0.045)。 ・感染症と他のPFASsとの間に関連性はみられなかった。本研究結果から、PFOS及びPFHxSへ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示唆された。したがって、PFASsへの出生前ばく露は子孫の免疫系に免疫毒性を及ぼすおそれがある。	
17	母親の年齢、母親のBMI、母親の教育レベル、出産回数、喫煙	・PFUnDAと湿疹の間の逆相関と、喘鳴と喘息に対する関連性の傾向が女児においてみられた以外に、妊娠中の母親のPFASレベルは喘息またはアレルギー関連のアウトカムとは殆ど関連性がみられなかった。 ・PFOS、PFOA、PFHxSでは、これらのアウトカムについて明らかな関連性はみられない。例えば、PFOS及びPFOAと3歳までの風邪との間に有意な関連（p< 0.001）がみられたが、RRは1に近く（0.95-0.96)、生物学的関連性は明らかではない。 ・感染症については、女児に多くみられ、PFASの影響に男女差があることが明らかになった。また、気管支炎・肺炎、咽頭感染症などの気道感染症や下痢/胃腸炎に対して、PFASの免疫抑制作用が示唆された。しかし、出生前のPFASばく露は、気管支炎/肺炎、喉の感染症、下痢/胃腸炎などの気道感染症に逆相関していた。	
18	性別	・ノルウェイの前向き出生コホート調査において、PFAS臍帯血中PFAS濃度と出生児の2歳及び10歳までの喘息や他のアレルギー性疾患、呼吸器感染症との関連が検討された。気道感染症の報告数は、PFASsの臍帯血血清中濃度と有意に関連していた。0歳から10歳までの下気道感染症（LRTI）のエピソード数と臍帯血中のPFOS [β= 0.50（0.42-0.57）]、PFOA[β= 0.28（0.22-0.35）]濃度との間で有意な関連が認められた。 ・調査対象3物質以外では、2歳までの感冒とPFUnDA [β= 0.11（0.08-0.14）]、10歳までのLRTIとPFOSA [β= 0.10（0.06-0.14）]、PFNA [β= 0.09 (0.03-0.14)] 及びPFUnDA [β= 0.18 (0.13-0.23)] の臍帯血中濃度との関連がみられた。 ・出生時の肺機能低下、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎（AD）、アレルギー性感作性は、いずれのPFASとも有意な関連を示さなかった。 ・PFASsへの出生前ばく露は、10歳までのアトピーや肺の症状とは関連がみられなかったが、いくつかのPFASsが生後10年間の呼吸器感染症件数の増加と関連があり、PFASsの免疫抑制効果が示唆された。	次世代影響 感染症、アレルギー、免疫系
19	母親の出産時年齢、出産回数、母乳哺育の経験、妊娠前BMI、居住地域、出生国	・母体血清から最も多く検出されたPFASはPFOSとPFOAであった（平均濃度：6.41及び2.67 ng/mL）。PFOS濃度が2倍になるごとに小児期の湿疹の相対リスクは0.86（95 CI%：0.75, 0.98）であった。本調査の対象物質以外では、PFNA濃度が2倍になるごとに小児期の喘息の相対リスクは0.74（95 CI%：0.57, 0.96）であった。 ・PFOA濃度の上昇は、4歳時の努力肺活量及び1秒量のzスコアの低下［β（95 CI%）：それぞれ-0.17（-0.34、-0.01）、-0.13（-0.29、0.03）］と関連がみられたが、7歳時には関連はみられなかった。 ・この縦断的研究では、異なるPFASが発達中の免疫呼吸系に異なる影響を与える可能性が示唆された。PFOS及びPFNAへの出生前ばく露は、呼吸器系と免疫系のアウトカム、特に喘息と湿疹のリスク低減と関連しているかもしれないが、PFOAへのばく露は幼児の肺機能低下と関連する可能性がある。これらの影響がミックスした結果は、より高年齢での追跡調査で再現される必要がある。	次世代影響 呼吸器、免疫系
20	性別、父親の教育レベル、父親のアトピー、母乳哺育、出産時の母親の年齢	Coxモデルでは、性別、世帯収入、親のアトピー、母乳哺育、及び母親の出産時年齢で調整後に、PFOAばく露はADの早期発症と正の相関を示した。出生前PFOAの高ばく露群（上位4分の1：75パーセンタイル以上）有意差が認められた（ハザード比：1.89、95%CI：1.10-3.16）。 ・本結果から出生前のPFOAばく露量が多い子供は早期にADを発症するリスクが高いことが示唆された。幼少期のPFASばく露を最小限に抑えることがAD発症を抑制するのに役立つ可能性がある。	次世代影響、アトピー性皮膚炎、免疫系
21	母親の年齢、出産経験、母親の教育レベル、子供の性別、年齢	・子供の追跡期間の中央値は3.6年(合計観察時間：5,376年)で、その間に394人の子供 (26%)が感染症と診断されたために少なくとも１回入院した。このうち、238人の子供が 1回だけ入院し、99人が2回、57人が3回以上(最大7回)入院し、合計654回の入院に相当した。全ての感染症の発生率は、100人年当たり12.14 (95% CI: 11.24, 13.11) であった。上気道感染症の診断が最も多く(入院全体の26%)、下気道感染症 (23.5%)と消化器感染症 (6.1%) が続いた。 ・合計1,503組の母子ペアーを対象として調査した結果、子供の26%が感染症で少なくとも1回は入院していた。母親のPFOS濃度の2倍と感染症による入院リスクの増加と関連していた (ハザードリスク(HR): 1.23 (95% CI: 1.05, 1.44))。子供の性別とPFOS (p= 0.07) 及びPFDA (p= 0.06) ばく露の間において、逆方向ではあるが相互作用の傾向がみられた。さらに、PFOA及びPFOSが2倍になると下気道感染症（LRTI）のリスクがそれぞれ27% (HR: 1.27 (1.01, 1.59)) 及び54% (HR: 1.54 (1.11, 2.15)) 増加した。上気道感染症（URTI ）及びその他の感染症のグループでも同様の傾向がみられた。一方、消化器感染症（GI）ではHRが一貫して1未満（PFOS、PFOA及びPFHxSでHR (95% CI)は各々0.77 (0.46, 1.29)、0.55 (0.32, 0.95)及び0.85 (0.50, 1.43)）で、逆方向の関連性がみられた。 ・PFOSばく露と感染症の全体的なリスクの間で、またPFOS及びPFOAへのばく露と下気道感染症のリスクの間で関連性のあることが見いだされた。これらの結果は、母親のPFOS及びPFOA濃度と子供が熱をだす日数の間で正の相関があり、それにより比較的低ばく露の集団でもPFOSとPFOAばく露が軽度、重度の両方の小児感染症の発症率に影響を及ぼす可能性が示唆されたOCCコホートによる以前の調査結果と一致している。	
22	記載なし（Granum et al., 2013に記載）	・新生児臍帯血のトランスクリプトミクスプロファイルと、母親のPFAS曝露、3歳時の抗風疹抗体レベル、3歳までの感冒エピソードの数との関連を調査した。 ・解析の結果、52のPFAS曝露関連遺伝子のトキシコゲノミクスプロファイルが同定され、それらは風疹抗体価や感冒エピソードと関連する遺伝子と共通であり、免疫調節遺伝子（CYTL1、IL27）、他の免疫関連遺伝子（EMR4P、SHC4、ADORA2Aなど）が含まれた。 ・PPARDをPFASトキシコゲノミクスマーカーとして同定した。	
23	子供の性別・GA（超音波検査評価による日数）、母親の体重（kg）、年齢（年）、出産経歴（Iパラ、IIパラ、IIIパラ＋）、コチニンばく露（lnコチニン）、教育レベル（大卒以下）、血清採取の妊娠週、妊娠中の家族の魚摂取	・出生前のPFOS、PFOA、PFNA、PFDAばく露量が増加すると、46-68gの範囲でのBW（出生体重）の減少または0.10-0.15SDSと関連があった。PFOS、PFOA、PFDAの出生前ばく露量が上位4分の1の子供は、出生前ばく露量が下位4分の1の子供よりも69-90g軽かった。 ・出生前のPFAS（PFOS、PFOA、PFNA、PFDA）ばく露は、SGA（在胎不当過小児）で生まれることとも意に関連した。 ・喫煙ばく露は、96～102gの低い体重と関連した。 ・出生前のPFAS（PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA）ばく露とBW（出生体重）との関連は、女児のみ有意であった。 ・出生前のPFASばく露とBW（出生体重）との関連は見られなかった。 ・PFASレベルの増加は、低いBW（出生体重）と低いBW-SDS（GAに対する低いBW（出生体重））の両方と関連していた。	本研究の目的は、PFASsへの第1期のばく露と出生体重（BW）との関連を評価し、関連性が女児と男児で異なるかどうかを検討することである。

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
24	2	2	585	4	生殖・発生	母体ばく露（体格）	Cumulative exposure to environmental pollutants during early pregnancy and reduced fetal growth: the Project Viva cohort	2018	Rokoff, L. B.; Rifas-Shiman, S. L.; Coull, B. A.; Cardenas, A.; Calafat, A. M.; Ye, X.; Gryparis, A.; Schwartz, J.; Sagiv, S. K.; Gold, D. R.; Oken, E.; Fleisch, A. F.	Environ Health. 2018 Feb 20;17(1):19. doi: 10.1186/s12940-018-0363-4.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFHxS	出生コホート研究	Project VIVA	米国、マサチューセッツ州ボストン近郊地区	Project VIVAコホートからの除外例基準： 多胎妊娠、英語で質問に答えられない、募集時の妊娠週数が22週以上、出産前にその地域から移動する予定者等 一次コホート：2.128人	最終解析対象者：妊婦1,597人 年齢（SD）：31.8（5.2）歳、教育：大卒が65%、出産経験：49%が初産、人種：白人が69%、喫煙：出産前喫煙者13% 一次コホートからの離脱者：531人（血液サンプルの提出に応じなかったか、PFAS測定ができなかった母親: 481人、出生前の喫煙状況に関する情報がない: 21人、住居のブラックカーボン濃度推定に関する情報がない: 37人、他2人）	1999-2002年	母体血漿中濃度	妊娠第1三半期	血漿中PFOS濃度 平均値 (SD): 29.1 (16.5)(mg/mL)	-	出生時体重（BW/GA: Birth weight for gestational age)	出生時	-	共変量補正モデルによる喫煙、BC、PFOSとBW/GAとの相関性解析： 単独汚染ばく露モデル：BW/GA zスコアの変動（95% CI） 出生前喫煙: -0.09 (-0.24, 0.05) 第1三半期のBCばく露（per IQR): -0.08 (-0.15, -0.01) 出生前血漿PFOS濃度 (per IQR): -0.03 (-0.07, 0.02) 複数汚染ばく露モデル： 主効果（相加モデル）: BW/GA zスコアの変動（95% CI）： 喫煙: -0.09 (-0.23, 0.06) BC: -0.08 (-0.15, - 0.01) PFOS: -0.03 (-0.08, 0.02) 主効果+喫煙＊BC： 喫煙＊BCの相互作用: β（95% CI）= -0.06 (-0.24, 0.13) Likelihood ratio test (LRT) χ2 p値= 0.53 喫煙: 0.04 (-0.39, 0.47) BC: -0.07 (-0.15, 0.00) PFOS: -0.03 (-0.08, 0.02) 主効果+喫煙＊PFOS： 喫煙＊PFOSの相互作用: β（95% CI）= 0.09 (-0.06, 0.24) LRT χ2 p値= 0.24 喫煙: -0.25 (-0.57, 0.06) BC: -0.08 (-0.15, -0.01) PFOS: -0.04 (-0.09, 0.01) 主効果+BC＊PFOS： BC＊PFOSの相互作用: β（95% CI）= 0.05 (-0.00, 0.11) LRT χ2 p値= 0.07 喫煙: -0.08 (-0.22, 0.06) BC: -0.18 (-0.31, -0.05) PFOS: -0.14 (-0.27, -0.01)	-			母親の年齢、人種/民族、教育、妊娠前BMI、出産回数	・複数の汚染源ばく露によるベストフィットモデルでは、PFOSばく露がより高い母親の乳児でBW/GA z-scoreが低かった［- 0.03（-0.07, 0.02） per IQR］。ばく露間の相互作用は認められなかった。 ・母親の喫煙、BC、PFOSへの出生前の同時暴露は、相加的に胎児の成長低下と関連しているが、非調査対象のPFNA（パーフルオロノナノエート）では喫煙とBCの胎児成長低下との関連性を減弱させる可能性が示唆された。健康上のアウトカムに関して複数のばく露間の相互作用を調べることは重要であり、その影響は必ずしも相加的でない可能性がある。	環境汚染物質への出生前の暴露（複合暴露）（妊娠初期のタバコの煙、交通公害、PFASへの曝露）と出生時体重/妊娠年齢 (BW/GA)の間の相互作用を調べた
25	3	3	597	4	生殖・発生	母体ばく露（体格）	Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and infant growth and adiposity: The healthy start study	2019	Starling, A. P.; Adgate, J. L.; Hamman, R. F.; Kechris, K.; Calafat, A. M.; Dabelea, D.	Environ Int. 2019 Oct;131:104983. doi: 10.1016/j.envint.2019.104983. Epub 2019 Jul 5.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFHxS 分枝鎖PFOA (Sb-PFOA) 直鎖PFOA (n-PFOA) 直鎖PFOS (n-PFOS) 分枝鎖PFOS (perfluoromethylheptane sulfonate isomers (Sm-PFOS)) 分枝鎖PFOS (perfluorodimethylhexane sulfonate isomers (Sm2-PFOS))	前向き出生コホート研究	Healthy Start Study (2009-2014)	米国、コロラド州、オーロラ市	Healthy Start Studyの登録者：1,410名 PFAS血中濃度測定者：652名	最終解析対象：母子415ペア PFAS測定妊婦625名からの離脱：母子210ペア 生後5ヵ月後の体組成検査の受診者：母子433ペア 生後⑤ヵ月間の授乳状況の情報がないための除外：母子18ペア	2009-2014年	母体血清中濃度	妊娠中期～後期（妊娠20～34週、中央値27週）	母体血清中PFAS濃度：中央値 (5, 25, 75, 95パーセンタイル値)(ng/mL) PFOA (直鎖、分枝鎖の合計): 1.0 (0.3, 0.7, 1.6, 2.7) PFOS (直鎖、分枝鎖の合計): 2.2 (0.6, 1.4, 3.4, 6.3) PFHxS：0.7 (0.3, 0.5, 1.2, 2.5)	-	乳児の体長、体重、脂肪率	平均5.1カ月齢（範囲 2.8～9.4カ月齢）	-	1、母体血清PFAS濃度と生後5ヵ月の乳児の体脂肪との関連性：補正値を用いたモデル解析のZスコアの変化（95% CI） PFOA： 男女計 (n= 415): 0.76 (-0.03, 1.55)、男児 (n= 213): 1.53 (0.35, 2.71)、女児 (n= 202): 0.27 (-0.85, 1.40) PFOS： 男女計 (n= 415): -0.13 (-0.83, 0.57)、男児 (n= 213): 0.73 (-0.36, 1.81)、女児 (n= 202): -0.91 (-1.84, 0.02) PFHxS：男女計 (n= 415): 0.01 (-0.67, 0.68)、男児 (n= 213): 0.54 (-0.51, 1.58)、女児 (n= 202): -0.42 (-1.31, 0.47)	2、母親のPFAS濃度の三分位と男女体脂肪率との関連： PFOA濃度三分位の最高位の母親では最下位の母親よりも2.8% (95% CI: 0.8, 4.8%) 以上の体脂肪率の男児を産んだ（Supplemental Table S3)。女児では、統計的に有意差はないが母親のPFOSと低脂肪率と関連がみられた。PFOS濃度三分位の最高位の母親の女児では最下位の女児より体脂肪率は2.1%（95% CI: -3.8%, -0.3%）低かった。 Women in the highest vs lowest tertile of PFOA had male infants with 2.8% greater adiposity (95% CI 0.8, 4.8%). In female infants, maternal PFOS was associated with lower adiposity, although not statistically significant. Female infants of women in the highest tertile vs lowest tertile of PFOS had adiposity that was 2.1% lower (95% CI −3.8, −0.3%).	3、母体血清PFAS濃度と生後5ヵ月の乳児の年齢に対する体重（WAZ）との関連性：補正値を用いたモデル解析のZスコアの変化（95% CI） PFOS： 男女計 (n= 415): -0.10 (-0.23, 0.02)、男児 (n= 213): 0.07 (-0.13, 0.27)、女児 (n= 202): -0.26 (-0.43, -0.10) PFHxS：男女計 (n= 415): -0.04 (-0.16, 0.09)、男児 (n= 213): 0.08 (－0.11, 0.27)、女児 (n= 202): -0.17 (-0.33, -0.01) 4、母体血清PFAS濃度と生後5ヵ月の乳児の体長に対する体重（WLZ）との関連性：補正値を用いたモデル解析のZスコアの変化（95% CI） ・母親PFAS濃度と5歳の男児、女児の体長に対する体重の相関モデルでは、いずれPFASでもWLZスコアの有意な変化は見られなかった（Table 5）。 ・母親の血中PFHxS及びMeFOSSA濃度と幼児期初期におけるWLZの急速成長の高いオッズ比には関連がみられた。	-	母親の年齢、人種/民族、妊娠前のBMI、妊娠歴、妊娠中の喫煙の有無、教育	・母親のPFAS濃度と乳児の体重及び脂肪率の関連は子供の性別によって異なった。男児では母親のPFOAは脂肪率と正の相関があった。 ・母親のPFOS及びPFHxSは、女児のみにおいて年齢に対する体重のZスコア（WAZ）の低下と関連していた（-0.26 SD per ln-ng/mL PFOS (95%CI: -0.43, -0.10)、-0.17 SD per ln-ng/mL PFHxS (95% CI: -0.33, -0.01)）。 ・母親の妊娠中PFAS濃度と乳児の体重及び脂肪率との間に性別特異的、化学物質特異的な関連性がみられた。複数汚染物質モデルでは、逆作用を持つ関連性のあるPFASによる交絡を受けることが示唆された。	
26	4	4	598	4	生殖・発生	母体ばく露（体格）	Perfluoroalkyl substances during pregnancy and offspring weight and adiposity at birth: Examining mediation by maternal fasting glucose in the healthy start study	2017	Starling, A. P.; Adgate, J. L.; Hamman, R. F.; Kechris, K.; Calafat, A. M.; Ye, X.; Dabelea, D.	Environ Health Perspect. 2017 Jun 26;125(6):067016. doi: 10.1289/EHP641.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFHxS n-PFOA 分枝鎖PFOA (Sb-PFOA) n-PFOS 分枝鎖PFOS (perfluoromethylheptane sulfonate isomers(Sm-PFOS)) 分枝鎖PFOS (sumofperfluorodimethylhexane sulfonate isomers(Sm2-PFOS))	前向き出生コホート研究	Healthy Start Study (2009-2014)	米国、コロラド州、オーロラ市	Healthy Start Studyの登録者：1,410名 PFAS血中濃度測定者：633名	最終解析対象： ・出生時体重またはグルコースを用いた解析：628人 ・脂質を従属変数とした解析：604人 オリジナルコホートからのPFAS血中濃度測定者：633名 離脱例数： ・グルコース測定値の欠損による除外例：5人 ・体組成解析を生後3日以内に実施されなかった除外例：24人	2009-2014年	母体血清中濃度	妊娠20-34週（中央値27週）	母体血清中PFAS濃度 幾何平均 (95% CI)(ng/mL) PFOA (直鎖、分枝鎖の合計): 1.04 (0.99, 1.10) PFOS (直鎖、分枝鎖の合計): 2.30 (2.17, 2.43) PFHxS：0.75 (0.70, 0.80)	-	出生時の体重、脂肪率	体重: 出生時 脂肪率: 生後３日内	-	1、母親の血清PFAS濃度と出生児の出生時体重（n= 628）との相関 PFOA (ng/mL)： 補正前の出生時体重変化(g) (95% CI)、補正後の出生時体重変化(g) (95% CI) -9.9 (-59.7, 39.8)、-51.4 (- 97.2, -5.7) Tertile 1 (0.1-0.8): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (0.9-1.4): 18.7 (-61.2, 98.7) 、-15.9 (-84.9, 53.2) Tertile 3 (1.4-17.0): -29.5 (-109.9, 50.9)、 -92.4 (-166.2, -18.5) PFOS (ng/mL)： 補正前の出生時体重変化(g) (95% CI)、補正後の出生時体重変化(g) (95% CI) 1.7 (-43.2, 46.7)、 -13.8 (-53.8, 26.3) Tertile 1 (< LOQ-1.8): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (1.8-3.2): -2.5 (-83.8, 78.9)、 -33.8 (-102.8, 35.2) Tertile 3 (3.2-15.6): -2.5 **(- 83.8, 78.9)、-33.8 (-102.8, 35.2)** **PFHxS (ng/mL)： 補正前の出生時体重変化(g) (95% CI)、補正後の出生時体重変化(g) (95% CI)** **8.3 (-32.5, 49.1)、-13.5 (-50.7, 23.7)** Tertile 1 (<LOQ-0.5): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (0.6-1.0): 78.0 (-1.7, 157.7)、32.9 (-36.3, 102.0) Tertile 3 (1.1-10.9): 6.5 (-74.5, 87.6)、-31.8 (-105.8, 42.2)	2、母親の血清PFAS濃度と体脂肪率（n= 604）との相関 PFOA (ng/mL)： 補正前の体脂肪率変化(%脂肪量) (95% CI)、補正後の体脂肪率変化(%脂肪量) (95% CI) -0.26 (-0.72, 0.19)、-0.43 (-0.91, 0.04) Tertile 1 (0.1-0.8): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (0.9-1.4): -0.20 (-0.94, 0.54)、 -0.34 (-1.06, 0.38) Tertile 3 (1.4-17.0): -0.56 (-1.30, 0.18)、-0.97 (-1.74, -0.20) PFOS (ng/mL)： 補正前の体脂肪率変化(%脂肪量) (95% CI)、補正後の体脂肪率変化(%脂肪量) (95% CI) 0.07 (-0.34, 0.48)、 0.08 (-0.33, 0.49) Tertile 1 (< LOQ-1.8): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (1.8-3.2): 0.30 (-0.46, 1.05)、 0.26 (-0.46, 0.98) Tertile 3 (3.2-15.6): -0.28 (-1.01, 0.46)、-0.41 (-1.15, 0.33) PFHxS (ng/mL)： 補正前の体脂肪率変化(%脂肪量) (95% CI)、補正後の体脂肪率変化(%脂肪量) (95% CI) -0.26 (-0.64, 0.11)、-0.32 (-0.70, 0.07) Tertile 1 (<LOQ-0.5): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (0.6-1.0): 0.35 (-0.38, 1.08)、 0.12 (-0.59, 0.83) Tertile 3 (1.1-10.9): -0.87 (-1.61, -0.12)、-0.99 (-1.75, -0.23)	3、母親の血清PFAS濃度と絶食時グルコース（n= 628）との相関 PFOA (ng/mL)： 補正前のln-グルコースの変化 (95% CI)、補正後のln-グルコースの変化 (95% CI) -0.021 (-0.033, -0.008) 、-0.018 (-0.031, -0.005) Tertile 1 (0.1-0.8): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (0.9-1.4): -0.012 (-0.032, 0.008)、-0.014 (-0.034, 0.006) Tertile 3 (1.4-17.0): -0.029 (-0.049, -0.009)、-0.025 (-0.046, -0.004) PFOS (ng/mL)： 補正前のln-グルコースの変化 (95% CI)、補正後のln-グルコースの変化 (95% CI) -0.017 (-0.028, -0.006)、-0.009 (-0.020, 0.003) Tertile 1 (< LOQ-1.8): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (1.8-3.2): 0.005 (-0.015, 0.025)、 0.011 (-0.009, 0.030) Tertile 3 (3.2-15.6): -0.021 (-0.041, -0.001)、-0.009 (-0.029, 0.011) PFHxS (ng/mL)： 補正前のln-グルコースの変化 (95% CI)、補正後のln-グルコースの変化 (95% CI) -0.016 (-0.026, -0.006)、-0.011 (-0.021, 0.000) Tertile 1 (<LOQ-0.5): (Ref.)、(Ref.) Tertile 2 (0.6-1.0): -0.011 (-0.031, 0.009)、-0.009 (-0.029, 0.010) Tertile 3 (1.1-10.9): -0.034 (-0.055, -0.014)、-0.023 (-0.044, -0.002)	-	母親の年齢、人種/民族、教育、妊娠前のBMI、妊娠歴、妊娠中の喫煙の有無、採血時の妊娠週、乳児の性別、誕生時の妊娠週	・母親のPFOA濃度は、出生時体重と逆相関を示した。出生時の脂肪率は、PFOA、ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）の濃度が最高3分位群で最低分位群に比べて約10%低かった。PFOA、およびPFHxSは、母親のグルコースと逆相関を示した。 ・新生児の脂肪率に対するPFASの影響のうち、最大11.6%が母親のグルコース濃度を介したものであった。PFOSは調査したいずれのアウトカムとも有意な関連はみられなかった。	
27	5	5	649	4	生殖・発生	母体ばく露（体格）	Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with lower birth weight: an evaluation of potential confounding by glomerular filtration rate using a physiologically based pharmacokinetic model (PBPK)	2015	Verner, Marc-André; Loccisano, Anne E; Morken, Nils-Halvdan; Yoon, Miyoung; Wu, Huali; McDougall, Robin; Maisonet, Mildred; Marcus, Michele; Kishi, Reiko; Miyashita, Chihiro; Chen, Mei-Huei; Hsieh, Wu-Shiun; Andersen, Melvin E; Clewell, Harvey J 3rd; Longnecker, Matthew P	Environ Health Perspect. 2015 Dec;123(12):1317-24. doi: 10.1289/ehp.1408837. Epub 2015 May 22.	EFSA, ATSDR, FSANZ 2017	PFOA PFOS	PBPKモデルの検証のための疫学研究	記載なし	-	-	-	-	メタ解析による検証：母親の出産時血液及び臍帯血中の血漿中濃度	-	報告値の平均: PFOS: 13.02 ng/mL PFOA: 2.53 ng/mL	出生前PFAS血中濃度と出生時体重に関する修正PBPK（生理学的薬物動態）モデルの開発と検証結果	出生時体重	-	-	・妊娠中PFOA及びPFOS濃度の公表PBPKモデル（Loccisano et al.）が糸球体ろ過量（GFR）と出生時体重との関連性を反映するように修正を行い、その修正モデルを用いて、疫学研究で観察されたPFASと出生時体重の関連性が、どの程度GFRに起因している可能性があるかが検証された。 ・修正PBPKモデルを用いて母体血及び臍帯血の血漿PFAS濃度をシミュレートした。このモデルをパラメータを変化させ25万回実行し、集団のシミュレーションを行った。シミュレートしたデータはPFASレベルとGFRによる出生時体重との関連性を評価するのに用いた。シミュレートした推定値を疫学データのメタ解析による結果と比較した。	PBPKモデルを用いたシミュレーションではPFOSの臍帯血漿中濃度が1ng/mL増加するごとに出生時体重の減少は2.72 g（95% CI：-3.40, -2.04）、同様にPFOAの減少は7.13 g（95% CI：-8.46, -5.80）であった。母親の出産時の血漿中PFAS濃度に基づく結果も同様であった、結果は、PFASレベル分布のばらつきとGFRと出生時体重の関連の強さに敏感であった。	疫学研究のメタ解析： 疫学研究のメタ分析では、出生前のPFOS及びPFOAレベルが1 ng/mL増加するごとに、出生体重がそれぞれ5.00 g（95% CI: -21.66, -7.78）及び14.72 g（95% CI: -8.92, -1.09）低下することが示唆された。 修正PBPKモデルによるシミュレーション結果と比較すると、出生前PFAS（PFOA、PFOS）と出生時体重の疫学研究は関連性の強さを過剰推定している可能性が示唆された。	-	-	・妊娠中PFOA及びPFOS濃度に関する公表PBPK（生理学的薬物動態）モデル（Loccisano et al.）が糸球体ろ過量（GFR）と出生時体重との関連性を反映するようにモデルの修正を行い、その修正PBPKモデルを用いて、疫学研究で観察されたPFASと出生時体重の関連性がどの程度GFRに起因している可能性があるかが検証された。 ・シミュレーショ結果から、出生前PFAS（PFOA及びPFAS）と出生時体重との関連性がGFRによる交絡に起因する可能性があること、並びにGFRによる交絡が妊娠後期のサンプル採取を用いた疫学研究の場合には、より重要となり得ることが示唆された。	
28	6	6	D637	4	生殖・発生	母体ばく露（体格）	Gestational perfluoroalkyl substance exposure and body mass index trajectories over the first 12 years of life	2021	Braun, Joseph M; Eliot, Melissa; Papandonatos, George D; Buckley, Jessie P; Cecil, Kim M; Kalkwarf, Heidi J; Chen, Aimin; Eaton, Charles B; Kelsey, Karl; Lanphear, Bruce P; Yolton, Kimberly	Int J Obes (Lond). 2021 Jan;45(1):25-35. doi: 10.1038/s41366-020-00717-x. Epub 2020 Nov 18.	-	PFOA PFOS PFHxS	妊娠及び出産コホート研究	the Health Outcomes and Measures of the Environment Study (The HOME Study)	米国オハイオ州シンシナティ地域	オハイオ州シンシナティ地域に居住する、3つの病院と提携する9つの出生前診療の2つに参加している妊婦（適格基準：妊娠16±3週間、18歳以上、1978年以前に建てられた住居に居住、移動式/トレーラーハウスに居住していない、HIV陰性、発作がなく、甲状腺疾患の薬を服用していない、出生前ケアを継続し、コホートに協力する診療所や病院で分娩予定、来年シンシナティ地域に住む予定である、英語が流暢、糖尿病・双極性障害及び統合失調症の診断や放射線治療や化学療法を受けるがんの診断を受けていない）	解析対象：345名（後に単胎の子供を出産し、1人以上の子供（生後4週～12歳）が測定値を受けており、妊娠時に血清中PFASを測定し共変性データを有する母親）（出産時の平均年齢：29.9歳）	2003年3月-2006年1月：コホート形成	母体血清中濃度	妊娠約16週、妊娠26週、分娩後24時間以内	※Supplemental Table 2より引用 母体PFAS濃度 中央値 (25th, 75th)(ng/mL) PFOA: 5.5 (3.8, 7.7) PFOS: 13.8 (9.6, 18.1) PFHxS: 1.5 (0.9, 2.3)	-	子供のBMI	生後4週間から12歳まで（4週齢、1, 2, 3, 4, 5, 8, 12歳時）	-	母体PFAS濃度と小児BMI天井値の大きさ・年齢との関連性： Tercile (範囲, ng/mL) 平均BMI (kg/m2) BMI Difference (95% CI) 平均年齢 (年) 年齢の差 (95% CI) PFOA T1 (0.5–4.2) 17.2 Ref 1.25 Ref T2 (4.3–6.5) 17.3 0.05 (－0.31, 0.40) 1.27 0.02 (－0.10, 0.07) T3 (6.7–26) 16.7 －0.50 (－0.87, －0.15) 1.23 －0.02 (－0.11, 0.06) PFOS T1 (0.4–10) 17.3 Ref 1.25 Ref T2 (11–16) 17.0 －0.24 (－0.60, 0.10) 1.25 －0.02 (－0.06, 0.12) T3 (16–57) 16.9 －0.40 (－0.76, －0.06) 1.25 －0.02 (－0.10, 0.06) PFHxS T1 (0.1–1.0) 17.2 Ref 1.27 Ref T2 (1.1–2.0) 17.2 0.06 (－0.29, 0.43) 1.28 －0.01 (－0.07, 0.10) T3 (2.1–33) 16.7 － 0.42 (－0.80, －0.06) 1.22 －0.05 (－0.14, 0.03)	母体PFAS濃度と小児BMI最下値の大きさ・年齢との関連性： Tercile (範囲, ng/mL) 平均BMI (kg/m2) BMI Difference (95% CI) 平均年齢 (年) 年齢の差 (95% CI) PFOA T1 (0.5–4.2) 16.1 Ref 4.65 Ref T2 (4.3–6.5) 16.2 0.11 (－0.40, 0.61) 4.33 -0.32 (－0.96, 0.27) T3 (6.7–26) 15.6 －0.52 (－1.04, 0.00) 4.36 -0.02 (－0.94, 0.32) PFOS T1 (0.4–10) 16.3 Ref 4.13 Ref T2 (11–16) 15.9 －0.43 (－0.92, 0.07) 4.71 0.58 (0.00, 1.20) T3 (16–57) 15.6 －0.67 (－1.02, －0.19) 4.51 0.38 (－0.17, 0.95) PFHxS T1 (0.1–1.0) 16.2 Ref 4.35 Ref T2 (1.1–2.0) 16.0 -0.12 (－0.64, 0.40) 4.72 0.37 (－0.28, 1.02) T3 (2.1–33) 15.6 － 0.60 (－1.09, －0.09) 4.31 -0.04 (－0.59, 0.51)	母体PFAS濃度と8-12歳のBMI変化率との関連性： Tercile (範囲, ng/mL) 平均BMI率 (kg/m2/y) 平均BMI率の差 (95% CI) PFOA T1 (0.5–4.2) 0.65 Ref T2 (4.3–6.5) 0.90 0.35 (0.11, 0.39) T3 (6.7–26) 0.74 0.09 (－0.05, 0.24) PFOS T1 (0.4–10) 0.79 Ref T2 (11–16) 0.82 0.03 (－0.12, 0.17) T3 (16–57) 0.70 －0.09 (－0.24, 0.04) PFHxS T1 (0.1–1.0) 0.79 Ref T2 (1.1–2.0) 0.73 －0.06 (－0.20, 0.09) T3 (2.1–33) 0.78 －0.01 (－0.15, 0.13)	母体PFAS濃度と4週齢-12歳の平均BMI及びBMI変化との関連性： 年齢 (年) Tercile PFOA (95%CI) PFOS (95%CI) PFHxS (95%CI) 0.07 T1 15.0 (14.8, 15.3) 14.9 (14.6, 15.2) 14.9 (14.7, 15.2) 0.07 T2-T1 －0.30 (－0.66, 0.08) －0.01 (－0.39, 0.38) －0.19 (－0.57, 0.18) 0.07 T3-T1 －0.58 (－0.95, －0.19) －0.47 (－0.85, －0.08) －0.37 (－0.77, 0.02) 1 T1 17.1 (16.9, 17.4) 17.2 (16.9, 17.4) 17.1 (16.8, 17.3) 1 T2-T1 0.03 (－0.34, 0.38) －0.23 (－0.59, 0.12) －0.05 (－0.30, 0.41) 1 T3-T1 －0.50 (－0.85, －0.14) －0.40 (－0.76, －0.04) －0.40 (－0.77, 0.04) 2 T1 16.9 (16.6, 17.1) 16.9 (16.7, 17.2) 16.8 (16.6, 17.1) 2 T2-T1 0.05 (－0.30, 0.38) －0.24 (－0.58, 0.10) 0.05 (－0.29, 0.40) 2 T3-T1 －0.55 (－0.89, －0.20) －0.46 (－0.80, －0.13) －0.51 (－0.86, －0.16) 3 T1 16.4 (16.1, 16.7) 16.5 (16.2, 16.7) 16.4 (16.1, 16.7) 3 T2-T1 0.04 (－0.35, 0.42) －0.28 (－0.67, 0.11) －0.01 (－0.40, 0.40) 3 T3-T1 －0.57 (－0.98, －0.18) －0.55 (－0.93, －0.17) －0.58 (－0.98, －0.18) 4 T1 16.1 (15.8, 16.5) 16.3 (16.0, 16.6) 16.2 (15.8, 16.5) 4 T2-T1 0.07 (－0.39, 0.53) －0.37 (－0.84, 0.09) －0.08 (－0.54, 0.40) 4 T3-T1 －0.55 (－1.03,-0.07) －0.64 (－1.10, －0.19) －0.60 (－1.07, －0.12) 5 T1 16.1 (15.7, 16.5) 16.4 (16.0, 16.8) 16.2 (15.8, 16.6) 5 T2-T1 0.15 (－0.40, 0.69) －0.51 (－1.05, 0.03) －0.16 (－0.70, 0.40) 5 T3-T1 －0.48 (－1.05, 0.07) －0.73 (－1.27 －0.20) －0.58 (－1.14, －0.03) 8 T1 17.0 (16.4, 17.6) 17.8 (17.2, 18.4) 17.4 (16.8, 18.0) 8 T2-T1 0.57 (－0.27, 1.43) －0.94 (－1.80, －0.09) －0.41 (－1.26, 0.46) 8 T3-T1 －0.16 (－1.03, 0.70) －1.02 (－1.87, －0.17) －0.45 (－1.32, 0.43) 12 T1 19.6 (18.7, 20.5) 21.0 (20.1, 21.9) 20.6 (19.7, 21.5) 12 T2-T1 1.57 (0.34, 2.83) －0.83 (－2.11, 0.41) －0.65 (－1.90, 0.65) 12 T3-T1 0.23 (－1.06, 1.53) －1.41 (－2.65, －0.14) －0.50 (－1.78, 0.76)	母親の人種、年齢、BMI、出産歴、世帯年収、妊娠中のタバコの煙への曝露、子供の性別	結果: ・子供のBMIトラジェクトリはPFOA濃度により変動した。血中PFOA濃度が高い妊婦から生まれた子供は、乳児期及び幼児期のBMIが低く、BMIの最下点が早期であり、小児期中期及び思春期にBMI増加が加速し、12歳時点でのBMIが高かった。 ・妊娠中の血中PFOS及びPFHxS濃度と子供のBMIトラジェクトリとの間に関連はみられなかったが、幼児期、小児期、思春期を通してBMIの低値と関連し、12歳児のPFOSの第1三分位値と比較して第2三分位（β:-0.83; 95%CI:-2.11, 0.51 kg/m2)、第3三分位（β:-1.41; 95%CI:-2.65, -0.14 kg/m2) でBMIが低かった。 結論: ・妊娠中のPFOA曝露が成人の肥満及び心血管代謝疾患に関連するBMIトラジェクトリと関連する可能性を示唆している。 ・妊娠中のPFOS及びPFHxS 曝露は、12歳でのBMI の低下と関連していた。	
29	7	1	558	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: A nested case-control study in the Danish National Birth Cohort	2015	Liew, Z.; Ritz, B.; von Ehrenstein, O. S.; Bech, B. H.; Nohr, E. A.; Fei, C.; Bossi, R.; Henriksen, T. B.; Bonefeld-Jørgensen, E. C.; Olsen, J.	Environ Health Perspect. 2015 Apr;123(4):367-73. doi: 10.1289/ehp.1408412. Epub 2014 Dec 19.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	コホート内症例対照研究	Danish National Birth Cohort (DNBC) 1996–2002 に基づく調査	デンマーク（全国）	DNBC（デンマーク誕生児コホート）に参加するADHD、小児自閉症と診断された児の中から、ADHD（注意欠陥多動症）患者220名および小児自閉症患者220名を無作為抽出~~選抜~~	最終解析対象者： ADHD：220名（男子179名、女子41名） 小児自閉症：220名（男子187名、女子33名） 対照群：550名（男子440名、女子110名）	1996-2002年	母体血漿中濃度	妊娠第1または第2三半期	群別母体血清中PFAS濃度中央値（25パーセンタイル, 75パーセンタイル)(ng/mL) PFOA： 対照群: 4.00 (3.01, 5.42)、ADHD: 4.06 (3.08, 5.50)、自閉症: 3.88 (3.08, 5.28) PFOS： 対照群: 27.40 (20.40, 35.60)、ADHD: 26.80 (19.20, 35.00)、自閉症: 25.40 (18.73, 32.40) PFHxS：対照群: 0.92 (0.68, 1.23)、ADHD: 0.84 (0.61, 1.15)、自閉症: 0.92 (0.70, 1.17)	-	ADHD及び小児自閉症の発症リスク	平均10.7年の追跡期間中	ICD-10 codes F90.0 for ADHD and F84.0 for childhood autism	1、母体血中PFAS濃度とADHD発症例の補正RR (95%CI) PFOA: 0.98 (0.82, 1.16)、1.21 (0.84, 1.74)* PFOS: 0.87 (0.74, 1.02)、1.04 (0.70, 1.56)* PFHxS: 0.97 (0.88, 1.08)、1.05 (0.91, 1.20)* 交絡因子での補正値、*: 測定した全てのPFASを含めたモデルでさらに補正値 2、母体血中PFAS濃度と小児自閉症例の補正RR (95%CI) PFOA: 0.98 (0.73, 1.31)、1.15 (0.68, 1.93)* PFOS: 0.92 (0.69, 1.22)、1.21 (0.69, 2.13)* PFHxS: 1.10 (0.92, 1.33)、1.26 (1.00, 1.58)*	3、母体血中PFAS四分位濃度とADHD発症例の補正RR (95%CI) PFOA： Quartile 1 (0.57–3.01 ng/mL) : 1.00 (reference)、1.00 (reference)* Quartile 2 (3.02–4.00 ng/mL) : 1.02 (0.84, 1.23)、1.24 (0.99, 1.55)* Quartile 3 (4.01–5.42 ng/mL) : 1.09 (0.90, 1.33)、1.46 (1.14, 1.88)* Quartile 4 (≥ 5.43 ng/mL) : 1.14 (0.92, 1.40)、2.02 (1.49, 2.75) * ※：前値: 交絡因子補正値、高値: さらに測定した全てのPFAS値を含むモデルでの補正値 PFOS： Quartile 1 (3.85–20.40 ng/mL) : 1.00 (reference)、1.00 (reference)* Quartile 2 (20.41–27.40 ng/mL) : 0.95 (0.79, 1.15)、0.93 (0.75, 1.15)* Quartile 3 (27.41–35.60 ng/mL) : 0.93 (0.76, 1.13)、0.86 (0.65, 1.12)* Quartile 4 (≥ 35.61 ng/mL) : 0.79 (0.64, 0.98)、0.65 (0.47, 0.91) * ※：前値: 交絡因子補正値、高値: さらに測定した全てのPFAS値を含むモデルでの補正値 PFHxS： Quartile 1 (<LOQ–0.68 ng/mL) : 1.00 (reference)、1.00 (reference)* Quartile 2 (0.69–0.92 ng/mL) : 1.05 (0.88, 1.26)、0.94 (0.76, 1.15)* Quartile 3 (0.93–1.23 ng/mL) : 0.94 (0.78, 1.14)、0.82 (0.65, 1.02)* Quartile 4 (≥ 1.24 ng/mL) : 0.67 (0.54, 0.83)、0.56 (0.43, 0.73)*	4、母体血中PFAS四分位濃度と小児自閉症例の補正RR (95%CI) PFOA： Quartile 1 (0.57–3.01 ng/mL) : 1.00 (reference)、1.00 (reference)* Quartile 2 (3.02–4.00 ng/mL) : 1.13 (0.82, 1.56)、1.11 (0.76, 1.60)* Quartile 3 (4.01–5.42 ng/mL) : 1.05 (0.74, 1.47)、0.97 (0.63, 1.48)* Quartile 4 (≥ 5.43 ng/mL) : 0.95 (0.65, 1.38)、0.93 (0.54, 1.59) * ※：前値: 交絡因子補正値、高値: さらに測定した全てのPFAS値を含むモデルでの補正値 PFOS： Quartile 1 (3.85–20.40 ng/mL) : 1.00 (reference)、1.00 (reference)* Quartile 2 (20.41–27.40 ng/mL) : 0.91 (0.66, 1.25)、1.05 (0.73, 1.50)* Quartile 3 (27.41–35.60 ng/mL) : 1.01 (0.73, 1.40)、1.20 (0.77, 1.89)* Quartile 4 (≥ 35.61 ng/mL) : 0.86 (0.59, 1.25)、1.16 (0.65, 2.09)* ※：前値: 交絡因子補正値、高値: さらに測定した全てのPFAS値を含むモデルでの補正値 PFHxS： Quartile 1 (<LOQ–0.68 ng/mL) : 1.00 (reference)、1.00 (reference)* Quartile 2 (0.69–0.92 ng/mL) : 1.33 (0.95, 1.87)、1.55 (1.06, 2.28)* Quartile 3 (0.93–1.23 ng/mL) : 1.50 (1.08, 2.10)、1.86 (1.25, 2.76)* Quartile 4 (≥ 1.24 ng/mL) : 1.07 (0.73, 1.56)、1.33 (0.84, 2.11)*	-	母親の出産時年齢、社会経済状況、出産経験、妊娠中の喫煙・飲酒状況、精神病の有無、採血時の妊娠週、子供の性と誕生年	・ADHD症例220名（男子179名、女子41名）、小児自閉症220名（男子187名、女子33名）および対照群の550名（男子440名、女子110名）の全例の母親の妊娠中の血液サンプルのうち、PFOA及びPFASは100%、他の4つのPFASは90%以上（PFHxSでは98%）のサンプルで検出された。 ・母親の血漿中PFASレベルと子供のADHDまたは自閉症との相関性の一貫した証拠は得られなかった。測定した全てのPFASで同時に補正するモデルではPFAS四分位の高レベルとADHDの間に正の相関と負の相関がみられたが、これらの推定は不正確であった。 ・出生前のPFASばく露が子供にADHDや小児自閉症のリスクを増加することを示唆する一貫性のある証拠は得られなかった。	
30	8	2	607	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven	2020	Tanner, E. M.; Hallerbäck, M. U.; Wikström, S.; Lindh, C.; Kiviranta, H.; Gennings, C.; Bornehag, C. G.	Environ Int. 2020 Jan;134:105185. doi: 10.1016/j.envint.2019.105185. Epub 2019 Oct 24.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	Population-based cohort study	Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child, Asthma and Allergy (SELMA) study	スウェーデン	SELMAに参加した母親2300名から生まれた子供で7歳まで追跡が可能であった母子718ペア	最終解析対象：すべての曝露、アウトカム、調整因子のデータが揃う718組の母子ペア－	2007-2010年	母体血清中濃度	妊娠第1三半期	血清中幾何平均濃度（幾何標準偏差）(ng/mL) PFOA: 1.55 (1.8) PFOS: 5.32 (1.7) PFHxS: 1.31 (1.8)	-	子供の認知機能：WISC-Ⅳフルスケールの IQ	7歳齢	Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition (WISC-IV)	-	-	-	母親の妊娠第1三半期における尿（BPA等のフェノール類、可塑剤成分等）または血液（PFAS等）で測定した26種類の内分泌かく乱化学物質（EDC）と7歳時のWechsler Intelligence Scale for Children（IV）の知能指数（IQ）スコアとの関連をWeighted Quantile Sum（WQS）を用いて評価した。一般化可能性を評価するため、機械学習の手法であるホールドアウト検証を繰り返した。 ホールドアウトを繰り返した検証では、WQS指数の四分位範囲（IQR）の変化に対して、IQスコアは男子で1.9ポイント（CI = -3.6, -0.2）低くなった。BPF（BPAの代替品アナログ）は14%の重みで指数に最も大きく寄与していた。その他の化学物質の関与としては、PBA（9%）、TCP（9%）、MEP（6%）、MBzP（4%）、PFOA（6%）、PFOS（5%）、PFHxS（4%）、Triclosan（5%）およびBPA（4%）などが挙げられた。	子供の性別、母親の出産経験、年齢、体重、教育レベル、IQ（RAVEN）、喫煙状況（喫煙者ではコチニンレベル）	・母親が妊娠中にばく露された可能性がある内分泌かく乱作用（EDC）が疑われる26物質について、生まれた子供（7歳児）の認知機能に及ぼす寄与を調査した結果、男児ではEDC混合物による知能の低下が示唆された。 ・男児の知能への影響に関与する個別物質では、BPF（BPA代替品アナログ）の寄与度（14%）が最も大きかった。PFASではPFOA（6%）、PFOS（5%）、PFHxS（4%）と寄与は小さいがBPA（4%）と同程度であった。	
31	9	3	1014	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	Concentrations of perfluoroalkyl substances and bisphenol A in newborn dried blood spots and the association with child behavior	2018	Ghassabian, A.; Bell, E. M.; Ma, W. L.; Sundaram, R.; Kannan, K.; Buck Louis, G. M.; Yeung, E.	Environ Pollut. 2018 Dec;243(Pt B):1629-1636. doi: 10.1016/j.envpol.2018.09.107. Epub 2018 Sep 27.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA	前向き出生コホート研究	Upstate KIDS Study	米国、ニューヨーク州	Upstate KIDS Studyで生まれた新生児の追跡調査	新生児：891人	2008-2010年	新生児血中濃度	生後1－2日	新生児（生後1－2日）の血中PFOS濃度四分位： Quartile 1: < 1.41 ng/mL Quartile 2: 1.41 - 1.74 ng/mL Quartile 3: 1.75 - 2.47ng/mL Quartile 4: > 2.47 ng/mL 新生児血中PFOA濃度： 記載なし	-	子供（7歳児）の行動	7歳	Strengths and Difficulties Questionnaire（SDQ）を用いて母親が評価。 SDQ：情動症状（5項目）、行動問題（5項目）、多動・不注意（5項目）、仲間関係の問題（5項目）、向社会的行動（5項目）の5領域で子どもの行動を定量的に測定。	新生児のPFAS濃度と7歳児の行動障害： 行動障害全体： PFOS： Per log SD: n= 111/891、補正OR (95% CI): 1.30 (1.03, 1.65) Quartile 1: n= 17/213、ref. Quartile 2: n= 28/231、補正OR (95% CI): 1.67 (0.84, 3.34) Quartile 3: n= 28/230、補正OR (95% CI): 1.73 (0.87, 3.43) Quartile 4: n= 35/217、補正OR (95% CI): 2.47 (1.29, 4.72) PFOA： Per log SD: n= 111/918、補正OR (95% CI): 1.13 (0.91, 1.40) Quartile 1: n= 30/227、ref. Quartile 2: n= 25/223、補正OR (95% CI): 1.07 (0.56, 2.03) Quartile 3: n= 33/230、補正OR (95% CI): 1.37 (0.74, 2.53) Quartile 4: n= 28/217、補正OR (95% CI): 1.30 (0.63, 2.40)	新生児のPFAS濃度と向社会的困難： PFOA： Per log SD: n= 50/891、補正OR (95% CI): 1.35 (1.03, 1.75) Quartile 1: n= 7/211、ref. Quartile 2: n= 15/223、補正OR (95% CI): 2.63 (0.97, 7.14) Quartile 3: n= 16/230、補正OR (95% CI): 2.93 (1.03, 8.28) Quartile 4: n= 12/217、補正OR (95% CI): 3.23 (1.04, 10.07)	新生児のPFAS濃度と7歳児の行動障害： PFOS： Per log SD: 行動の問題: 補正OR (95% CI): 1.22 (0.97, 1.52)、情動的な症状: 補正OR (95% CI): 1.31 (1.04, 1.63) Quartile 1: 行動の問題: 補正OR (95% CI): Ref.、情動的な症状: 補正OR (95% CI): Ref. Quartile 2: 行動の問題: 補正OR (95% CI): 1.78 (0.97, 3.27)、情動的な症状: 補正OR (95% CI): 2.08 (1.13, 3.80) Quartile 3: 行動の問題: 補正OR (95% CI): 0.86 (0.43, 1.74)、情動的な症状: 補正OR (95% CI): 0.89 (0.47, 1.68) Quartile 4: 行動の問題: 補正OR (95% CI): 2.22 (1.18, 4.15)、情動的な症状: 補正OR (95% CI): 2.28 (1.24, 4.18)	新生児の血中PFOS及びPFOA濃度とその子の7歳時の行動障害に関連がみられたことから、PFOS及びPFOAの出生前ばく露の増加が子供の行動障害の危険をもたらす可能性が示唆された。新生児のDBS（dried blood spot：乾燥血液スポット）は新生児の早期ばく露の測定に使用できる十分で広く利用が可能な資源である。	子供の年齢、性別、母親の年齢、妊娠前のBMI、人種/民族、教育レベル、結婚、妊娠中の喫煙、保険の所有、出産数、不妊治療	・合計111人の子供 (12.1%) が全体的な行動上の問題を抱えており、60人(6.5%) が向社会的行動に問題があった。 PFOS、PFOA、及びBPAの中央値 (四分位範囲) は、それぞれ1.74 ng/ml (1.33)、1.12 ng/ml (0.96)、及び7.93 ng/ml (10.79) であった。より高いPFOSレベルでは、行動障害を持つオッズ比の増加と関連していた (対数PFOSのSD 当たりのOR= 1.30、95%CI: 1.03-1.65)。四分位数の最下位群（PFOS (<1.41)のOR＝1）と比較してPFOSの最高位群では行動障害との関連がみられた (PFOS (1.14-1.74)のOR=1.67 (95%CI: 0.84-3.34)、PFOS (1.75-2.47) のOR=1.73 (95%CI: 0.87-3.43)、PFOS (>2.47)のOR=2.47 (95%CI: 1.29-4.72)。PFOSの高濃度群と7歳時の行動障害との関連は、行動の問題と情動的な症状としてみられた。PFOAの高レベルでは向社会的行動の困難との関連がみられた (OR=1.35 (95%CI: 1.03-1.75))。PFOS及びPFOAへの出生前ばく露の増加は、新生児濃度に反映されるように、子供の行動障害の危険をもたらす可能性がある。	
32	10	4	1015	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition	2018	Harris, M. H.; Oken, E.; Rifas-Shiman, S. L.; Calafat, A. M.; Ye, X.; Bellinger, D. C.; Webster, T. F.; White, R. F.; Sagiv, S. K.	Environ Int. 2018 Jun;115:358-369. doi: 10.1016/j.envint.2018.03.025. Epub 2018 Apr 26.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA PFHxS	前向き出生コホート研究	Project Viva	米国、マサチューセッツ州ボストン近郊地区	Project Viva出生コホートからの出生児	Project Viva出生コホートからの出生児： 幼少期の認知能評価（出生前曝露）：986人 少年期中期の認知能評価（出生前曝露）：865人 少年期中期の認知能評価（幼少期曝露）：642人	1999-2002年	母体血漿濃度、子供の血漿中濃度	母親: 妊娠9.7週（中央値）(1999-2002年) 子: 7.7歳（中央値）(2007-2010年)	母体血漿中PFAS濃度 中央値 (25-75パーセンタイル値)、最小-最大 (n= 1,095; ng/mL)： PFOA：%検出率 (> LOQ): 100、5.6 (4.1–7.7)、0.8 - 49.3 PFOS：%検出率 (> LOQ): 99.9、24.9 (18.4–34.4)、<LOQ - 185.0 PFHxS：%検出率 (> LOQ): 99.3、2.4 (1.6–3.7)、<LOQ - 46.4 子供の血漿中PFAS濃度 中央値 (25-75パーセンタイル値)、最小-最大 (n= 642; ng/mL)： PFOA：%検出率 (> LOQ): 99.5、4.4 (3.1–6.0)、<LOQ - 14.3 PFOS：%検出率 (> LOQ): 99.5、6.2 (4.2–9.7)、<LOQ - 51.4 PFHxS：%検出率 (> LOQ): 99.5、1.9 (1.2–3.4)、LOQ - 56.8	-	子供の認知能力	幼少期（中央値3.2歳） 中期少年期（中央値7.7歳）	母親がHome Observation for Measurement of the Environment - Short Form（HOME-SF）に記入 ・幼少期：Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III): 言葉の知識、Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRAVMA): 視覚運動能、微細運動、視覚-空間認知能力 ・少年中期：WRAVMA: 視覚運動能、Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT-2): 言語IQ、非言語IQ、Visual Memory Index of the Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML2): デザイン記憶、画像記憶	-	-	-	・出生前のPFASばく露濃度は、子供の認知能力の向上と低下の両方に関連がみられた。一部のPFASの出生前濃度が四分位の最高群の子供は、幼少期の視覚運動能力が高く、非言語的IQと視覚記憶が小児期中期に優れていたが、出生前PFOA及びPFOS の四分位の最高群の子供は、小児期中期の視覚運動スコアの低下がみられた。小児期中期の PFAS濃度と認知評価の横断的分析では、視覚運動能力の広範囲評価 (WRAVMA) の視覚運動スコア (標準化平均= 100、標準偏差= 15) は、PFHxSが高い子供の間で低かった (第4四分位数 (Q4) vs Q1: -5.0、95%CI: -9.1、-0.8)。小児期のPFOA及びPFOSの上位四分位数は、若干低い小児期のWRAVMAスコアと関連がみられたが、小児期のPFAS濃度と言語的または非言語的IQまたは視覚記憶とに関連は示されなかった。	全モデル：血液採取時の年齢、母親の人種/民族、年齢、教育レベル、IQ、父親の教育レベル、世帯収入、家庭環境、評価時の子供の性別、年齢、出生前PFASモデル：（追加）採血時の妊娠年齢、推定糸球体ろ過量、妊娠前の母親のBMI、妊娠中の喫煙状況、前児の母乳哺育、子供のPFASモデル：（追加）母乳哺育期間、出産回数	・本研究は妊娠中及び小児期のPFAS (PFOA、PFOS、及びPFHxSを含む) へのばく露が小児期の視覚運動能力の低下と関連している可能性があることを示唆する。他の結果には一貫性がないが、出生前のPFASが高いほど認知能力の成績が良好な場合もあった。 ・これらの所見は、PFASが子供の認知発達に影響を与える可能性があることを示唆するが、影響の大きさと方向は、PFAS、用量、認知エンドポイント、及びばく露の時期 (出生前または出生後) によって異なる場合がある。 PFASへのばく露は妊婦や子供の間で遍在しているため、認知発達に対するPFASの僅かな有害影響でさえ、集団レベルで相当な神経発達障害を引き起こす可能性がある。これらの所見はPFASが発達中の脳に作用する可能性がある機構に関して更なる研究が必要であることが協調される。	
33	11	5	1027	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	The association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and childhood neurodevelopment	2020	Spratlen, M. J.; Perera, F. P.; Lederman, S. A.; Rauh, V. A.; Robinson, M.; Kannan, K.; Trasande, L.; Herbstman, J.	Environ Pollut. 2020 Aug;263(Pt B):114444. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114444. Epub 2020 Mar 26.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA PFHxS	出生コホート研究	コロンビア大学WTC（世界貿易センタービル）出生コホート	米国、ニューヨーク州	WBC出生コホートからの出生児	最終解析対象者：302人 ・WTCコホートからの母子ペアのうち、 ・出産時の母親の血液と臍帯血の両方が採取しされた人302人	2001年12月13日～2002年6月26日	母体血中濃度、臍帯血中濃度	分娩時	臍帯血及び母親の血漿PFAS濃度 (ng/mL): 幾何平均（範囲） PFOS： 臍帯血 (n= 247): LOQ: 0.20、% >LOQ: 100%、GM (range): 6.27 (1.05, 33.7) 母親の血漿（n= 55): LOQ: 0.20、% >LOQ: 100%、GM (range): 11.9 (2.90, 30.9) 臍帯血 + 変換臍帯血 (n= 302)、LOQ: 0.20、% >LOQ: 100%、GM (range): 6.03 (1.05, 33.7) PFOA： 臍帯血 (n= 247): LOQ: 0.08、% >LOQ: 100%、GM (range): 2.37 (0.18, 8.14) 母親の血漿（n= 55): LOQ: 0.08、% >LOQ:100%、GM (range): 2.42 (0.88, 5.06) 臍帯血 + 変換臍帯血 (n= 302)、LOQ: 0.08、% >LOQ: 100%、GM (range): 2.31 (0.18, 8.14) PFHxS： 臍帯血 (n= 247): LOQ: 0.08、% >LOQ: 99%、GM (range): 0.69 (<LOQ, 15.8) 母親の血漿（n= 55): LOQ: 0.08、% >LOQ:100%、GM (range): 0.94 (0.35, 3.20) 臍帯血 + 変換臍帯血 (n= 302)、LOQ: 0.08、% >LOQ: 99%、GM (range): 0.67 (<LOQ, 15.8)	-	子供の神経発達検査	1、2、3歳	Bayley Scales of Infant Development (BSID-II)：1、2、3歳時、Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)：約4、6歳時	PFASのLog単位での増加当たりのBayley Scales of Infant Development (BSID-II)により評価した認知機能指標の差異の平均 (95% CI)： ・PFAS濃度とMDI（精神発達指標）、PDI（精神運動指標）との関連は１歳児ではみられなかった。 ・2歳時（n= 302）： PFOS：MDI: 全体: 2.36 (-1.23, 5.94)、女児: 5.52 (0.64, 10.4)、男児: -1.35 (-7.09, 4.39)、p-相互作用= 0.04 PDI: 全体: -1.34 (-4.26, 1.57)、女児: -0.04 (-4.12, 4.04)、男児: -2.88 (-10.4, 4.67)、p-相互作用= 0.33 PFOA：MDI: 全体: 1.26 (-2.64, 5.16)、女児: 3.00 (-1.96, 7.96)、男児: -0.57 (-6.04, 4.90)、p-相互作用= 0.29 PDI: 全体: 0.23 (-3.27, 3.74)、女児: 0.47 (-4.18, 5.12)、男児: -0.02 (-4.79, 4.75)、p-相互作用= 0.88 PFHxS：MDI: 全体: 1.71(-1.13, 4.54)、女児: 2.46 (-0.93, 5.85)、男児:0.62 (-3.82, 5.06)、p-相互作用= 0.49 PDI: 全体: 0.41 (-2.38, 3.21)、女児: 0.58 (-2.75, 3.91)、男児:0.17 (-3.92, 4.26)、p-相互作用= 0.87	PFASのLog単位での増加当たりのBayley Scales of Infant Development (BSID-II)により評価した認知機能指標の差異の平均 (95% CI)：（続き） ・３歳時（n= 302）： PFOS：MDI: 全体: 1.96 (-1.24, 5.16)、女児: 4.15 (-0.2, 8.5)、男児:-0.63 (-5.41, 4.15)、p-相互作用= 0.12 PDI: 全体: -0.55 (-5.34, 4.23)、女児: -1.44 (-7.5, 4.62)、男児: 0.49 (-5.29, 6.27)、p-相互作用= 0.59 PFOA：MDI: 全体: 3.93 (0.08, 7.77)、女児: 4.09 (-0.97, 9.15)、男児:3.76 (-4.94, 12.46)、p-相互作用= 0.97 PDI: 全体: 2.35 (-2.84, 7.54)、女児: 4.03 (-2.87, 10.9)、男児: 0.58 (-5.78, 6.94)、p-相互作用= 0.41 PFHxS：MDI: 全体: 3.30 (0.70, 5.90)、女児:2.39 (-1, 5.78)、男児: 4.62 (-5.08, 14.3)、p-相互作用= 0.41 PDI: 全体: 2.62 (-1.270, 6.50)、女児: 2.19 (-2.28, 6.66)、男児: 3.23 (-5.13, 11.6)、p-相互作用= 0.76	PFASのLog単位での増加当たりのWechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)により評価した認知機能指標の差異の平均 (95% CI)： ・４歳時（n= 302）： PFOS：言語IQ: 全体: -0.19 (-4.5, 4.12)、女児: 2.60 (-3.18, 8.38)、男児: -3.44 (-12.7, 5.82)、p-相互作用= 0.10 PFOA：言語IQ: 全体: 3.99 (-0.34, 8.32)、女児: 5.97 (0.34, 11.6)、男児: 1.92 (-4.76, 8.60)、p-相互作用= 0.29 PFHxS：言語IQ: 全体: 2.35 (-0.98, 5.68)、女児: 2.90 (-1.24, 7.04)、男児: 1.56 (-3.90, 7.02)、p-相互作用= 0.66 6歳時（n= 302）： PFOS：言語IQ: 全体: 2.67 (-2.56, 7.9)、女児: 4.15 (-2.08, 10.38)、男児: 0.90 (-5.83, 7.63)、p-相互作用= 0.39 PFOA：言語IQ: 全体: 3.02 (-2.49, 8.53)、女児: 4.03 (-2.93, 10.99)、男児: 1.95 (-5.49, 9.39)、p-相互作用= 0.61 PFHxS：言語IQ: 全体 :0.24 (-3.48, 3.96)、女児: 0.88 (-3.49, 5.25)、男児: -0.7 (-6.46, 5.06)、p-相互作用= 0.62	PFASの幾何平均（範囲）濃度は、PFOS、PFOA、PFNA、及びPFHxSについて、6.03 (1.05、33.7)、2.31 (0.18、8.14)、0.43 (<LOQ、10.3)、及び 0.67 (<LOQ、15.8) ng/mL であった。いくつかのPFASは、女子及び全体（男性と女性の組合せ）の認知アウトカムの増加と関連していた。PFOSとBSID-IIにより測定された精神発達指数との関連は子供の性別で異なり、女子では正の関連、男子では負の関連がみられた。主成分分析により、PFNAとBSID-IIにより測定された精神運動発達指数及びWPPSIを使用して測定された言語IQとの間に負の関係がみられた。本研究結果は、出生前のPFASばく露と小児期の神経発達との間の性及び化合物に特異的な関係が示唆される。	母親の年齢、妊娠中の物質的困窮、妊娠前BMI、母親のIQ、人種、教育レベル、家庭内タバコばく露、結婚、出産経験、出生時の妊娠齢、検査時の子供の正確な年齢、子供の性別、母乳哺育歴	本研究の結果から、出生前のPFASばく露と小児期の神経発達との間に性差のあることが示唆され、女児では一定の正の相関がみられたが、男児ではみられなかった。さらに、3歳時の精神運動ベースのスケールと4歳時の言語スコアを用いた主成分分析では、PFOAとPFHxSには正の相関がみられたが、PFNAには負の相関がみられ、PFAS化合物間で神経毒性所見が異なるという知見が得られた。	
34	12	6	1031	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	Prenatal and childhood exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children at age 8 years	2019	Vuong, A. M.; Yolton, K.; Xie, C.; Dietrich, K. N.; Braun, J. M.; Webster, G. M.; Calafat, A. M.; Lanphear, B. P.; Chen, A.	Environ Res. 2019 May;172:242-248. doi: 10.1016/j.envres.2019.02.025. Epub 2019 Feb 16.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA PFHxS	出生コホート研究	Home Study（シンシナティー地区の環境汚染物質の前向き妊娠・出生コホート）	米国、オハイオ州、シンシナティー地区	HOME studyの出生コホートからの出生児	HOMEstudyの出生コホートの母子221ペア： Home Study 2003-2006登録：女性468人 除外例： ・出産前に離脱：66人 ・多胎（双子）出産：9人 ・死産：3人 残りの390人から選抜された母子221ペア	2003-2006年	母体血清中濃度、子供の血清中濃度	母体: 妊娠16±3週 子: 3～8歳	出生前及び８歳時の血清PFOAの幾何平均濃度 (ng/mL)： 出生前（母親）： PFOA: 5.2 PFOS: 12.4 PFHxS: 1.4 ８歳時： PFOA: 2.4 PFOS: 3.9 PFHxS: 1.4	-	子供の認知能力	8歳	フルスケールIQ（FSIQ）：Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV)	血清PFAS濃度の ln 変換値と8歳児のWISC-IV検査値との関連： FSIQ [β (95% CI)]、言語理解 [β (95% CI)]、知覚的推論 [β (95% CI)]、作業記憶 [β (95% CI)]、処理速度 [β (95% CI)] ln PFOA： 出生前: 3.3 (-0.4, 6.9)、2.3 (-1.1, 5.6)、0.7 (-3.2, 4.6)、4.1 (0.3, 8.0)、3.3 (-0.8, 7.5) ３歳時: 2.4 (-1.5, 6.4)、1.0 (-2.9, 4.8)、1.2 (-3.0, 5.4)、2.9 (-1.0, 6.7)、1.7 (-2.6, 6.0) ８歳時: 2.3 (-3.3, 7.9)、-1.8 (-6.9, 3.2)、2.3 (-3.7, 8.2)、4.3 (-0.7, 9.3)、2.8 (-3.0, 8.5) in PFOS： 出生前: 2.2 (-0.9, 5.2)、1.4 (-1.7, 4.5)、1.4 (-1.8, 4.7)、2.6 (-0.8, 5.9)、1.3 (-2.0, 4.7) ３歳時: 0.8 (-2.4, 4.0)、0.1 (-3.3, 3.5)、1.0 (-2.6, 4.5)、-0.1 (-3.4, 3.2)、1.6 (-1.9, 5.1) ８歳時: 1.6 (-2.7, 5.8)、-1.7 (-5.2, 1.8)、2.8 (-2.1, 7.7)、2.9 (-0.8, 6.5)、3.7 (-1.2, 8.5) ln PFHxS： 出生前: 0.5 (-1.8, 2.9)、0.5 (-1.9, 2.8)、0.8 (-1.7, 3.3)、1.1 (-1.8, 4.0)、-0.6 (-3.3, 2.2) ３歳時: -0.4 (-2.5, 1.6)、-1.0 (-3.0, 1.0)、-0.6 (-2.9, 1.6)、0.5 (-1.8, 2.7)、-0.2 (-3.0, 2.6) ８歳時: 0.1 (-2.5, 2.7)、－2.0 (-4.4, 0.4)、0.5 (-2.4, 3.4)、1.5 (-1.3, 4.3)、1.7 (-1.1, 4.5)	血清PFAS濃度の ln 変換値と8歳児のWISC-IV検査値との関連（全てのPFASで調整後）： FSIQ [β (95% CI)]、言語理解 [β (95% CI)]、知覚的推論 [β (95% CI)]、作業記憶 [β (95% CI)]、処理速度 [β (95% CI)] ln PFOA： 出生前: 2.8 (-1.9, 7.4)、2.1 (-2.6, 6.8)、-0.4 (-5.4, 4.6)、3.1 (-1.8, 7.9)、3.9 (-1.3, 9.1) ３歳時: 1.9 (-2.9, 6.7)、1.0 (-3.8, 5.7)、-0.6 (-5.8, 4.7)、4.8 (-0.4, 10.0)、0.1 (-5.6, 5.9) ８歳時: 0.9 (-5.1, 6.8)、-2.6 (-9.1, 3.9)、-0.4 (-6.7, 5.9)、2.8 (-3.3, 9.0)、0.3 (-6.2, 6.8) ln PFOS： 出生前: 0.2 (-4.1, 4.4)、0.04 (-4.7, 4.7)、1.5 (-3.3, 6.3)、-1.2 (-6.1, 3.6)、-1.2 (-6.6, 4.3) ３歳時: -0.1 (-5.4, 5.1)、0.7 (-5.1, 6.5)、1.5 (-4.0, 7.1)、-4.1 (-9.6, 1.4)、2.6 (-3.9, 9.0) ８歳時: 1.0 (-4.4, 6.4)、-0.4 (-5.8, 5.0)、3.2 (-3.0, 9.5)、0.4 (-5.1, 5.9)、4.0 (-3.2, 11.2) PHFxS： 出生前: -0.8 (-3.7, 2.2)、-0.3 (-3.4, 2.7)、0.5 (-2.8, 3.8)、-0.3 (-3.6, 3.1)、-2.1 (-5.9, 1.6) ３歳時: -0.9 (-4.0, 2.1)、-1.6 (-4.6, 1.4)、-1.4 (-4.5, 1.8)、1.2 (-1.8, 4.2)、-1.4 (-5.5, 2.6) ８歳時: -0.8 (-3.9, 2.3)、-1.8 (-4.9, 1.3)、-1.0 (-4.3, 2.3)、0.5 (-2.9, 4.0)、0.2 (-3.5, 3.8)	-	私たちの研究は、子供の知的能力と小児PFASばく露の出生前と小児期の反復ばく露評価の両方の関連性を調べる最初の研究である。 HOME研究では、PFASと子供の認知機能との間の有害な関連性を支持する一貫した証拠は得られなかった。出生前のPFOAとPFNAの増加、及び3歳でのPFNAとの認知能力の改善を示すいくつかの関連性を見出したが、これらの関連性には一貫性がなく、潜在的な偶然の所見の可能性や残りの交絡因子を否定するのに十分ではない。さらに、正の関連性の大部分はすべてのPFAS化合物で相互に調整後には統計的な有意差が消失した。潜在的なPFASの発生神経毒性は、疫学的研究からの不一致の結果と米国の飲料水供給における広範なPFAS汚染の最近の発見を考慮して、さらなる調査が必要である。将来の大規模研究では、出生前と出生後の両方のばく露を調べ、潜在的な影響測定修飾子として性別を評価することが奨励される。	母親の年齢、人種/民族、妊娠中麻薬使用、妊娠中抑うつ薬使用、妊娠中ビタミン使用、結婚、妊娠中の血中鉛レベル、血清PCB合計、血清コチニンレベル、1歳時のHOMEスコア、子供の性別、母乳哺育	出生前のPFOAとPFNAが増加すると、ワーキングメモリが増加した。 出生前及び小児期のPFAS（PFOS、PFOA、PFHxS）ばく露と8歳時の認知機能との間に有害な関連は認められなかった。	
35	13	7	1032	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	The association between prenatal endocrine-disrupting chemical exposure and altered resting-state brain fMRI in teenagers	2020	Weng, J.; Hong, C.; Tasi, J.; Shen, C. Y.; Su, P.; Wang, S.	Brain Struct Funct. 2020 Jun;225(5):1669-1684. doi: 10.1007/s00429-020-02089-4. Epub 2020 May 25.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS	前向き出生コホート研究	-	台湾、中部、middle of Taiwan	2000-2001年：母親の参加募集（出生コホート） 2015年：産まれた子供（10代：13～16歳）の脳機能検査（休息時MRI：rs-fMRI）	左欄より、最終解析対象者：母子59ペアー	2000-2001年：母親の採血（血清PFAS濃度測定） 2015年：子供の脳機能解析	血清PFOA、PFOS	母親の採血（2000-2001年）：第３妊娠三半期	血清PFAS濃度 (ng/mL)： n、平均、SD PFOA: 47、2.93、4.31 PFOS: 47、14.85、10.66	–	子供の脳の画像診断	2015年	安静時機能的磁気共鳴画像（rs-fMRI）データ：低周波ゆらぎの分数振幅（fALFF）及び領域均質性（ReHo）	出生前PFASばく露と脳領域活性との有意な相関： PFOS： 方法、左脳/右脳、領域、MNI 座標系、男子/女子/男女、±、補正 p値 x、y、z、 mfALFF、右脳、島、41、-3、1、男女、－、0.015 被殻、27、-2、-5、 淡蒼球、27、-11、-3、男子、－、0.01 被殻、27、1、-3	出生前PFASばく露と脳領域活性との異なる共変量を用いた結果： PFOS： 方法、左脳/右脳、領域、MNI 座標系、男子/女子/男女、共変量、補正 p値 x、y、z、 mfALFF、右脳、島、41、-3、1、男女、性別＋世帯収入、0.015 被殻、27、1、-5、 島、46、-6、-1、男女、性別＋世帯収入＋フタレート、0.0125 被殻、28、1、-1、 被殻、28、-1、-5、男女、性別＋世帯収入＋重金属、0.015 淡蒼球、27、-11、-3、男子、世帯収入、0.01 被殻、27、-2、-5、 被殻、27、3、3、男子、世帯収入＋フタレート、0.0125 被殻、27、2、-3、男子、世帯収入＋重金属、0.015	–	・第３妊娠三半期の母子59ペアーを募集し、母親の血清中PFAS、フタル酸エステル、重金属などのEDC濃度を測定した。子供（10代）を対象に安静時機能的磁気共鳴画像（rs-fMRI）データを収集し、低周波ゆらぎの分数振幅（fALFF）及び領域均質性（ReHo）の検討を行い、母親のEDC濃度と10代の脳機能発達との関連を調査した。 ・その結果、PFOSでは、男子、女子、男女組合わせた各群において、フタル酸や重金属を共変量として適用後に、子供の右被蓋の活動量と母親のPFOSばく露とに負の関係がみられた。 ・著者らは本結果には避けられない制限と欠点があることを認めている。著者らの結果は、妊娠中のEDC濃度とその子孫の脳領域の機能変化との相関を示したに過ぎない。この結果とEDCによる障害のメカニズムとの関連を説明することはできない。第二に、性別や世帯収入などいくつかの共変数はコントロールされたが、胎児や小児期のEDCばく露や母親の妊娠第一期及び第二期のばく露など、他の潜在的な交絡因子も結果に影響を及ぼす可能性がある。fMRIの結果が妊娠期間と相関しているかどうかは検証されていない。	世帯収入、性別、他のEDCs	・第３妊娠三半期の母子59ペアーを募集し、母親の血清中PFAS、フタル酸エステル、重金属などのEDC濃度を測定した。子供（10代）を対象に安静時機能的磁気共鳴画像（rs-fMRI）データを収集し、低周波ゆらぎの分数振幅（fALFF）及び領域均質性（ReHo）の検討を行い、母親のEDC濃度と10代の脳機能発達との関連を調査した。 ・その結果、PFOSでは、男子、女子、男女組合わせた各群において、フタル酸や重金属を共変量として適用後に、子供の右被蓋の活動量と母親のPFOSばく露とに負の関係がみられた。 ・調査対象3物質以外では、PFNAについて、フタル酸エステル、重金属、PFOSを共変量に適用した場合、男子、女子、男女組合わせた各群における左右の被殻及び左尾状核の活動量と母親のPFNAとに負の相関が見いだされた。	次世代影響、脳機能影響
36	14	8	D654	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	The association between maternal perfluoroalkyl substances exposure and early attention deficit hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis	2021	Qu, Aibin; Cao, Tengrui; Li, Zixuan; Wang, Wenjuan; Liu, Ran; Wang, Xue; Nie, Yaxiong; Sun, Suju; Liu, Xuehui; Zhang, Xiaolin	Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Dec;28(47):67066-67081. doi: 10.1007/s11356-021-15136-2. Epub 2021 Jul 9.	-	PFOA PFOS PFHxS	システマティックレビュー、メタ解析	-	(解析対象の各研究について) デンマーク、グリーンランド、ウクライナ、ポーランド、米国、スウェーデン、ノルウェー	(解析対象の各研究について) 小児または母親	(解析対象の各研究について) 206-10546名	(解析対象の各研究の発表年として) 2008-2019	小児または母親における血中または母乳中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	-	-	-	小児におけるADHD	-	-	PFOAばく露と小児ADHD有病率についての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI) 全体: 1.00 (0.75, 1.25)(I²=76.6%, p=0.000) ばく露タイプによる層別解析結果: 母体血液: 0.88 (0.53, 1.24)(I²=79.9%, p=0.002) 小児血液: 1.09 (0.87, 1.30)(I²=15.6%, p=0.276) 地域による層別解析結果: 欧州: 0.97 (0.66, 1.28)(I²=75.7%, p=0.001) 米国: 1.09 (0.87, 1.30)(I²=15.6%, p=0.276)	PFOSばく露と小児ADHD有病率についての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI) 全体: 1.01 (0.88, 1.14)(I²=54.7%, p=0.031) ばく露タイプによる層別解析結果: 母体血液: 0.89 (0.73, 1.04)(I²=42.3%, p=0.158) 小児血液: 1.05 (1.02, 1.08)(I²=48.7%, p=0.163) 地域による層別解析結果: 欧州: 0.90 (0.76, 1.05)(I²=47.4%, p=0.091) 米国: 1.05 (1.02, 1.08)(I²=48.7%, p=0.163)	PFHxSばく露と小児ADHD有病率についての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI) 全体: 1.08 (0.80, 1.36)(I²=87.2%, p=0.000) 地域による層別解析結果: 欧州: 0.83 (0.49, 1.18)(I²=57.2%, p=0.126) 米国: 1.28 (0.84, 1.72)(I²=92.1%, p=0.000)		-	・母親のPFASばく露と幼児期ADHDの有病率との間に相関は認められなかった。 ・PFASsの種類やばく露地域の違いにより、子どものADHDの有病率に異なる影響が生じる可能性が示唆された。 ・層別解析の結果、子供の血中PFOS濃度とADHD有病率には正の相関があった。また、アメリカにおいてPFOSレベルと子供のADHD有病率の間に正の相関があった。 ・本研究は以下の点で限界がある。①解析対象が少数の研究であったこと。②ほとんどの研究が欧州やアメリカ大陸で行われたものあり、アジアやアフリカのデータがないため、結果は普遍的でない可能性がある。③いくつかの研究は、母親のPFASsばく露がADHDと関連していると報告しているが、報告されたデータは不完全であり、結果の乖離につながる可能性がある。④交絡因子の影響を軽減するために調整されたモデルからデータを抽出したが、これにより過剰調整が生じた可能性がある。	・評価対象: PubMed、Science Direct、Scopus、Google Scholar、Web of Science、Embaseにおいて所定のキーワードで得られた2020年10月以前に発表された文献及びこれらの参考文献から得られた関連文献についてスクリーニングを行い、最終的に得られた研究9件 ・Newcastle-Ottawa Scale (NOS) による評価結果: いずれの研究も"high quality" ・出版バイアスの評価: Begg検定のp値はいずれの研究も0.05より大きく、出版バイアスは見られなかった ・感度分析結果: 各研究を順番に除外しても、結果は大きく変わらなかった。感度も低く、比較的安定した結果が得られた。

1、疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
37	15	9	D729	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	Early life multiple exposures and child cognitive function: A multi-centric birth cohort study in six European countries	2021	Julvez, Jordi; López-Vicente, Mónica; Warembourg, Charline; Maitre, Lea; Philippat, Claire; Gützkow, Kristine B; Guxens, Monica; Evandt, Jorunn; Andrusaityte, Sandra; Burgaleta, Miguel; Casas, Maribel; Chatzi, Leda; de Castro, Montserrat; Donaire-González, David; Gražulevičienė, Regina; Hernandez-Ferrer, Carles; Heude, Barbara; Mceachan, Rosie; Mon-Williams, Mark; Nieuwenhuijsen, Mark; Robinson, Oliver; Sakhi, Amrit K; Sebastian-Galles, Nuria; Slama, Remy; Sunyer, Jordi; Tamayo-Uria, Ibon; Thomsen, Cathrine; Urquiza, Jose; Vafeiadi, Marina; Wright, John; Basagaña, Xavier; Vrijheid, Martine	Environ Pollut. 2021 Sep 1;284:117404. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117404. Epub 2021 May 24.	-	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	Human Early-Life Exposome (HELIX) projectに含まれる6つの出生コホート: BiB (Born in Bradford; イギリス)、EDEN (Étude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant; フランス)、INMA (INfancia y Medio Ambiente; Spain)、KANC (Kaunus Cohort; リトアニア)、MoBa (Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study; ノルウェー)、Rhea (ギリシャ)	イギリス、フランス、スペイン、リトアニア、ノルウェー、ギリシャ	母子（子供は6～11歳、保存された妊娠血液および尿サンプルが利用可能、完全な住所履歴がある、臨床研究または子供の安全に影響する可能性がある重度の子供の健康問題なし）	母子1298組（BiB: 204組 [6.6歳]、EDEN: 198組 [10.8歳]、INMA: 221組 [8.8歳]、KANC: 204組 [6.5歳]、MoBa: 272組 [8.5歳]、Rhea: 199組 [6.5歳]）([ ]内は子供の平均年齢) うち解析対象：母親87名、子供122名（男児54.7%	-	血中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	母親：妊娠期 子供：小児期	平均値 (95% CI)(μg/L) 母親： PFOA: 2.6 (0.6;5.3) PFOS: 0.8 (0.1;2.0) PFHxS: 7.9 (1.6;20) 子供： PFOA: 1.7 (0.8;2.8) PFOS: 0.5 (0.1;1.1) PFHxS: 2.6 (0.6;6.0)	-	流動性知能、注意機能、作業記憶	記載なし	流動性知能: Raven Coloured Progressive Matrices Test（CPM）、注意機能: Attention Network Test（ANT）、作業記憶: N-Back task	PFOS濃度とCPM（流動性知能）の線形回帰モデルの係数 (95%CI) PFOA：0.454 (0.099, 0.808)(p=0.012)				コホート、母親の教育、母親の年齢、子供の年齢、性別、妊娠の段階	複数の曝露要因を投入した線型回帰モデルで、子どもの血中PFOS濃度の高値は流動性知能（CPM）の向上と関連あり。 血中PFOA、PFHxS濃度はいずれの指標とも関連なし。	
38	16	10	D745	4	生殖・発生	母体ばく露（神経）	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	2022	Itoh, Sachiko; Yamazaki, Keiko; Suyama, Satoshi; Ikeda-Araki, Atsuko; Miyashita, Chihiro; Ait Bamai, Yu; Kobayashi, Sumitaka; Masuda, Hideyuki; Yamaguchi, Takeshi; Goudarzi, Houman; Okada, Emiko; Kashino, Ikuko; Saito, Takuya; Kishi, Reiko	Environ Int. 2022 Jan 15;159:107026. doi: 10.1016/j.envint.2021.107026. Epub 2021 Dec 7.	-	PFOS PFOA PFHxS	前向き出生コホート研究（Hokkaido Study）	Hokkaido Study on Environment and Children's Health	日本（北海道）	前向き出生コホート（北海道研究）に2002 年から 2005 年の間に募集された母子ペア	左欄のうち、妊娠中の血中PFAS濃度と甲状腺ホルモンのデータが揃う母子ペア770組	2002-2005年	母体血清中濃度	妊娠 28～32 週	母体血清中PFAS濃度（中央値 (IQR)）(ng/mL): All children (n=772) First-born children (n=344) Second or later-born children (n=428) p-value PFHxS: 0.31 (IQR: 0.22-0.42) 0.34 (IQR: 0.25-0.45) 0.28 (IQR: 0.21-0.38) <0.001 PFOS: 6.22 (IQR: 4.68-8.23) 6.91 (IQR: 5.16-8.71) 5.80 (IQR: 4.40-7.58) <0.001 PFOA: 1.98 (IQR: 1.38-2.84) 2.38 (IQR: 1.80-3.31) 1.63 (IQR: 1.16-2.40) <0.001	-	注意欠陥多動性障害 (ADHD)	8歳	ADHD 評価尺度 (ADHD-RS)	対照群とADHD群の母体血清PFASレベルの比較結果: (両群で有意な差はみられず) All children (n = 772) Control (n = 607) Suspected ADHD (n = 165) p-valuea Mean Median Range (25th-75th) Mean Median Range (25th-75th) Mean Median Range (25th-75th) p-value PFHxS 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 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 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	母体PFASレベルの増加とADHD症候群発症の調整後OR: All children 男児 女児 OR (95% CI) OR (95% CI) OR (95% CI) Total scores PFHxS 0.68 (0.47, 0.98)* 0.75 (0.45, 1.27) 0.61 (0.35, 1.05) PFOS 0.82 (0.48, 1.41) 0.91 (0.42, 1.97) 0.75 (0.35, 1.61) PFOA 0.99 (0.67, 1.48) 1.35 (0.76, 2.40) 0.73 (0.40, 1.32) Inattention PFHxS 0.73 (0.50, 1.06) 1.07 (0.62, 1.84) 0.47 (0.27, 0.83)* PFOS 0.95 (0.55, 1.65) 1.76 (0.80, 3.88) 0.49 (0.22, 1.10) PFOA 0.95 (0.63, 1.43) 1.39 (0.78, 2.50) 0.62 (0.34, 1.14) Hyperactivity-impulsivity PFHxS 0.75 (0.53, 1.06) 0.59 (0.36, 0.97)* 1.00 (0.61, 1.64) PFOS 0.70 (0.42, 1.15) 0.67 (0.33, 1.37) 0.76 (0.37, 1.54) PFOA 1.00 (0.69, 1.44) 0.96 (0.57, 1.63) 1.09 (0.65, 1.82)	[illegible]	[illegible]	母体要因（出産時年齢、出産回数、教育レベル、妊娠前BMI、妊娠中のアルコール摂取量、妊娠中の喫煙習慣）、子供の性別	母体血清中のPFHxSレベルの増加は初産児のADHD 症状リスクの低下と関連していた。 PFASへの母親の曝露と8歳でのADHDリスクの低下との関連において、妊娠中のTH の媒介的役割はほとんどなかった。	母体の PFAS 曝露が子供の ADHD 症状に及ぼす影響を、TH の媒介効果とともに調査 妊娠初期（中央値: 妊娠11週）に採血した母体血液サンプル及び出産時の臍帯血中のTH および甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (FT3)、遊離チロキシン (FT4)、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb)、サイログロブリン抗体 (TgAb) を測定
39	17	1	571	4	生殖・発生	母体ばく露（心疾患）	Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk in children from the Spanish INMA birth cohort study	2017	Manzano-Salgado, C. B.; Casas, M.; Lopez-Espinosa, M. J.; Ballester, F.; Iñiguez, C.; Martinez, D.; Romaguera, D.; Fernández-Barrés, S.; Santa-Marina, L.; Basterretxea, M.; Schettgen, T.; Valvi, D.; Vioque, J.; Sunyer, J.; Vrijheid, M.	Environ Health Perspect. 2017 Sep 20;125(9):097018. doi: 10.1289/EHP1330.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	Infancia y Medio Ambiente (INMA) birth cohort study	スペインの3地域：Gipuzkoa、Sabadell、Valencia	INMA出生コホートの中で第1三半期にリクルートされた妊婦2,150人のうち、 血液サンプルまたはPFAS測定値がない907人を除外し、1,243人の母親とその児が対象	最終解析対象者： 母親と4歳児：1,230人 6ヵ月乳児：1,154人 7歳児：1,086人	2003-2008年	母体血漿中濃度	妊娠第1三半期（中央値：12.71週）	母体血清中PFAS濃度の幾何平均値 (5, 25, 75, 95パーセンタイル値) (ng/mL) PFOA：2.32 (0.97, 1.63, 3.31, 5.24) PFOS：5.80 (2.54, 4.52, 7.84, 11.40) PFHxS：0.61 (0.28, 0.43, 0.84, 1.39)	-	出生児の誕生後6ヵ月齢までの体重増加量、4歳及び7歳児のBMI、腰周囲径（WC）、血圧、4歳児の総コレステロール（TC）、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、CM（心代謝系）-リスク	生後6ヵ月、4歳、7歳	-	母親のPFAS濃度（log2変換値）と心代謝成分との補正相関、β（95% CI）[p値、性の相互作用] 1、生後6ヵ月までの体重増加量のZスコア PFOA：全体: 0.04 (-0.04, 0.12)、女児: -0.03 (-0.14, 0.08)、男児: 0.13(0.01,0.26) [p= 0.28] PFOS：全体: -0,02 (-0.11, 0.07)、女児: -0.09 (-0.21, 0.04)、男児: 0.05(-0.08, 0.19) [p= 0.54] PFHxS：全体: -0.06 (-0.15, 0.02)、女児: -0.09 (-0.20, 0.02)、男児: -0.03 (-0.15, 0.10) [p= 0.93] 2、4歳時：BMIのZスコア PFOA: 男女全体: 0.04 (-0.04, 0.13) [p= 0.31] PFOS: 男女全体: 0.04 (-0.05, 0.13) [p= 0.99] PFHxS: 男女全体: -0.02 (-0.10, 0.07) [p= 0.70] 3、4歳時：WCのZスコア PFOA: 男女全体: 0.00(-0.09, 0.10) [p= 0.78] PFOS: 男女全体: -0.03 (-0.13, 0.07) [p= 0.73] PFHxS: 男女全体: -0.04 (-0.14, 0.05)、女児: 0.03(-0.10, 0.16)、男児: -0.11 (-0.25, 0.03) [p= 0.12]	4、4歳時の血圧のZスコア： PFOA: 男女全体: -0.06 (-0.16, 0.04) [p= 0.99] PFOS: 男女全体: -0.05 (-0.15, 0.06) [p= 0.74] PFHxS: 男女全体: -0.01 (-0.10, 0.09) [p= 0.60] 全般的に出生前のPFASばく露は個別のアウトカムとも組合せの心代謝系（CM）リスクとも相関を示さなかった。例外として出生前PFHxSばく露とTGのZスコア（β= 0.11; 95% CI: 0.01, 0.21）に正の相関がみられた。	[illegible]		母親の生誕国、居住地域、出産回数、年齢、妊娠前3か月間の魚介類の週当たりの摂取量	・全般的に出生前のPFASばく露は個別のアウトカムとも組合せの心代謝系（CM）リスクとも相関を示さなかった。例外として出生前PFHxSばく露とTGのZスコア（β= 0.11; 95% CI: 0.01, 0.21）に正の相関がみられた。性による差異の明らかな、又は一貫した証拠はみられなかった。 ・出生前のPFASばく露と心代謝系リスクに関連したアウトカムとの相関の証拠は本調査では7歳齢までないか、わずかに過ぎなかった。	
40	18	2	690	4	生殖・発生	母体ばく露（心疾患）	Gestational exposure to perfluoroalkyl substances and congenital heart defects: A nested case-control pilot study	2021	Ou, Yanqiu; Zeng, Xiaowen; Lin, Shao; Bloom, Michael S; Han, Fengzhen; Xiao, Xiaohua; Wang, Hui; Matala, Rosemary; Li, Xiaohong; Qu, Yanji; Nie, Zhiqiang; Dong, Guanghui; Liu, Xiaoqing	Environ Int. 2021 Sep;154:106567. doi: 10.1016/j.envint.2021.106567. Epub 2021 Apr 23.	WHO	直鎖PFOS 分枝鎖PFOS (1m-PFOS, 6m-PFOS, 3+4+5m-PFOS, m2-PFOS) PFOA PFHxS	出生コホート内症例対照パイロット研究	出生後に先天性心疾患（CHD：主に心室/心房中隔欠損症、大動脈転位、ファロー四徴症、二重出口右室、冠動脈の欠損症、その他）と診断された出生児とその母親で構成される出生コホート	中国、広東省	前向き出生コホート調査の参加者	先天性心疾患症患者：158人 同一病院で生まれた年齢、性別等をマッチさせた対照群：158人 CHDサブグループ解析対象： 中核欠損症：69例 円錐動脈幹異常症：53例	2014-2018年	母体の末梢血（一部臍帯血）血漿中濃度	母体末梢血: 分娩前 臍帯血: 分娩	先天性心疾患症例及び対照群の母親の末梢血中PFAS濃度 (ng/mL)：中央値 (第1四分位、第3四分位) Total PFOS： 症例 (n= 158): 5.752(3.655, 8.683)*、対照群 (n= 158): 5.742(4.156, 6.850)* 直鎖PFOS： 症例 (n= 158): 4.127(2.727, 6.954)*、対照群 (n= 158): 3.945(2.983, 5.341)* 分岐鎖PFOS：症例 (n= 158): 1.296(0.877, 2.103)、対照群 (n= 158):1.280(0.943, 1.718) 6 m-PFOS： 症例 (n= 158): 0.413(0.235, 0.650)*、対照群 (n= 158): 0.381(0.317, 0.513)* PFOA： 症例 (n= 158): 1.524(1.275, 1.914)、対照群 (n= 158):1.491(1.178, 2.203) PFHxS： 症例 (n= 158): 0.153(0.118, 0.297)、対照群 (n= 158):0.176(0.106, 0.269)	-	出生児の先天性心疾患：（心室・心房）中隔欠損症、円錐動脈幹異常	出生前エコー診断（妊娠18-26週）、出生後	10 (ICD-10) Q20-Q28	1、母親の末梢血PFAS（75パーセンタイルの二値ばく露対照）とCHDサブグループの関連性の調整オッズ比（aOR）（95%CI）： 中核欠損症： Total PFOS：症例/対照: 28/25、aOR (95% CI): 2.37(1.04,5.43)* (*: p< 0.05) 直鎖PFOS： 症例/対照: 25/23、aOR (95% CI): 2.00(0.86,4.67)# (#: p< 0.10) 分岐鎖PFOS：症例/対照: 25/24、aOR (95% CI): 2.00(0.90,4.45)# 6 m-PFOS： 症例/対照: 31/28、aOR (95% CI): 3.00(1.35,6.68)* PFOA： 症例/対照: 8/16、aOR (95% CI): 0.42 (0.15, 1.18) PFHxS： 症例/対照: 17/18、aOR (95% CI): 1.07(0.52,2.22) 2、母親の末梢血PFAS（75パーセンタイルの二値ばく露対照）とCHDサブグループの関連性の調整オッズ比（aOR）（95%CI）： 円錐動脈幹異常症： Total PFOS：症例/対照: 12/26、aOR (95% CI): 1.11(0.45,2.73) 直鎖PFOS： 症例/対照: 14/26、aOR (95% CI): 1.71(0.67,4.35) 分岐鎖PFOS：症例/対照: 12/28、aOR (95% CI):1.00(0.42,2.40) 6 m-PFOS： 症例/対照: 9/31、aOR (95% CI): 0.73(0.29,1.81) PFOA： 症例/対照: 7/25、aOR (95% CI): 0.36(0.12,1.14) PFHxS： 症例/対照:10/27、aOR (95% CI):0.64(0.28,1.49) PFDoA： 症例/対照:25/31、aOR (95% CI):4.25(1.43,12.63)*	3、母親の末梢血PFAS（75パーセンタイルの二値ばく露対照）とCHDサブグループの関連性の調整オッズ比（aOR）（95%CI）[追加の交絡変数による調整]： Total PFOS：中核欠損症: 1.92(0.80,4.60)、円錐動脈幹異常:1.65(0.59,4.63)、総CHDs: 1.61(0.91,2.84)# (#: p< 0.10) 直鎖PFOS： 中核欠損症: 1.71(0.71,4.15)、円錐動脈幹異常: 3.65(1.09,12.16)*、総CHDs: 2.02(1.12,3.62) 分岐鎖PFOS: 中核欠損症: 1.62(0.70,3.77)、円錐動脈幹異常: 1.15(0.45,2.97)、総CHDs: 1.36(0.80,2.30) 6 m-PFOS： 中核欠損症: 2.47(1.05,5.83)*、円錐動脈幹異常: 0.97(0.35,2.66)、総CHDs: 1.50(0.88,2.55) PFOA： 中核欠損症: 0.54(0.18,1.62)、円錐動脈幹異常: 0.28(0.07,1.10)、総CHDs: 0.64(0.34,1.21) PFHxS： 中核欠損症: 1.18(0.55,2.55)、円錐動脈幹異常: 0.67(0.25,1.77)、総CHDs: 1.05(0.63,1.74) PFDoA： 中核欠損症: 1.32(0.57,3.05)、円錐動脈幹異常: 6.82(1.75,26.61)*、総CHDs: 1.62(0.91,2.89)#	-		母親の年齢、出産経験、乳児の年齢	・PFOSの高度分岐鎖異性体である 6-methyl-PFOS[カリウム塩]（6m-PFOS; 調整オッズ比 (aOR) (95% CI)= 2.47(1.05, 5.83)）及びパーフルオロデカン酸（PFDA）; aOR (95% CI)= 2.33(1.00, 5.45)）への母体の妊娠期ばく露と中核欠損（心奇形）のオッズ比に統計的に有意差のある関連がみられた。一方、直鎖のPFOS（aOR (95% CI) = 3.65(1.09, 12.16)）及びパーフルオロンドデカン酸（PFDoA, aOR (95% CI) = 6.82(1.75, 26.61)）では先天性円錐動脈幹異常との関連がみられた。影響推定値からは母体の 6 m-PFOS及びPFDAの高濃度ばく露と心室中隔欠損症との関連が示唆された。しかし、臍帯血ではこれらの影響はみられなかった。 ・これらの探索研究による所見からは、大部分のPFAS、特に直鎖のPFOS、6 m-PFOS、PFDA及びPFDoAへの妊娠期ばく露と中核欠損及び円錐動脈幹異常のリスク増加との関連が示唆された。しかし、この所見を確認し、最近導入された他のPFASの潜在的な催奇形影響について、また個別のCHD（先天性心疾患）のサブタイプの影響について、もっと包括的に研究するには、より大規模かつ十分な検出力のある研究が必要である。	
41	19	3	D707	4	生殖・発生	母体ばく露（心疾患）	Gestational exposure to perfluoroalkyl substances and congenital heart defects: A nested case-control pilot study	2021	Ou, Yanqiu; Zeng, Xiaowen; Lin, Shao; Bloom, Michael S; Han, Fengzhen; Xiao, Xiaohua; Wang, Hui; Matala, Rosemary; Li, Xiaohong; Qu, Yanji; Nie, Zhiqiang; Dong, Guanghui; Liu, Xiaoqing	Environ Int. 2021 Sep;154:106567. doi: 10.1016/j.envint.2021.106567. Epub 2021 Apr 23.	-	PFOA PFOS（分枝鎖PFOS、直鎖PFOS、 PFHxS	出生コホート研究	—	中国（広州）	新生児（2014年8月から2018年12月に中国・広州の病院が募集した出生コホートの登録者）	1万1,578 人 ・先天性心疾患の症例群158人、対照群158人（中国・広州の同じ病院で出生、母親の年齢±5歳と産児数でマッチ） ・各群のうち51人について臍帯血のPFAS濃度を測定	コホート募集時期：2014年8月から2018年12月	母体血漿中、臍帯血血漿中濃度	妊娠中、出産直後	母体血漿中のPFAS濃度中央値 (ng/mL) 症例群 対照群 Total PFOS 5.752(3.655, 8.683) 5.742(4.156, 6.850) 直鎖 PFOS 4.127(2.727, 6.954) 3.945(2.983, 5.341) 分岐鎖 PFOS 1.296(0.877, 2.103) 1.280(0.943, 1.718) 1 m-PFOS 0.138(0.093, 0.237) 0.151(0.099, 0.208) 6 m-PFOS 0.413(0.235, 0.650) 0.381(0.317, 0.513) 3 + 4 + 5 m-PFOS 0.676(0.459, 1.115) 0.667(0.521, 0.975) m2-PFOS 0.012(0.006, 0.022) 0.011(0.005, 0.017) PFOA 1.524(1.275, 1.914) 1.491(1.178, 2.203) PFHxS 0.153(0.118, 0.297) 0.176(0.106, 0.269) 臍帯血血漿中のPFAS濃度中央値 (ng/mL) 症例群 対照群 Total PFOS 1.928(0.823, 3.295) 2.237(1.505, 3.072) Linear PFOS 1.330(0.566, 2.238) 1.328(0.940, 2.116) Branched PFOS 0.497(0.302, 1.006) 0.685(0.428, 0.933) 1 m-PFOS 0.095(0.051, 0.135) 0.109(0.072, 0.179) 6 m-PFOS 0.135(0.072, 0.215) 0.139(0.101, 0.225) 3 + 4 + 5 m-PFOS 0.295(0.190, 0.558) 0.363(0.238, 0.590) m2-PFOS 0.005(0.003, 0.008) 0.006(0.004, 0.008) PFOS 1.928(0.823, 3.295) 2.237(1.505, 3.072) PFOA 1.083(0.778, 1.379) 1.169(0.895, 1.397) PFHxS 0.064(0.029, 0.128) 0.094(0.038, 0.147) 1m-PFOS, potassium 1-trifluoromethylperfluoroheptanesulfonate; 6m-PFOS, potassium 6-trifluoromethylperfluoroheptanesulfonate; 3+4+5m-PFOS, sum of all 3m-PFOS, 4m-PFOS and 5m-PFOS; m2-PFOS, sum of all dimethyl isomers PFOS	—	先天性心疾患 （i）心室中隔欠損症および心房中隔欠損症を含む中隔欠損症、（ii）大動脈縮裂、ファロー四徴症、右心室二出、動脈洞、B型またはC型の大動脈弓中断症を含む冠動脈の欠損症、（iii）左心室流出路閉塞：大動脈縮窄症、大動脈弁狭窄症、左心低形成症候群等、（iiii）右心室流出路閉塞、低形成右心症候群、三尖弁閉鎖症、エプスタイン異常、肺閉鎖症または肺動脈弁閉鎖症、および中隔欠損を伴うまたは伴わない肺弁狭窄など、（v）「他の」欠損、異所性、肺静脈還流、他の複合心欠損（e.g. 単心室）、および他の特定の心臓欠陥	妊娠18 - 26週から産後1年間まで	妊娠18 - 26週における三次元心エコー、出産後のBモード心エコー、コンピュータ断層撮影、心臓カテーテル検査	母親の末梢血中PFAS（75%tileで二値化した曝露対照）とCHDサブグループとの関連性のOR（95%C） 中隔欠損症 (n = 69) 円錐角膜欠損 (n = 53) 先天性心疾患Total(n = 158) Exp case/control aOR(95%CI) Exp case/control aOR(95%CI) Exp case/control aOR(95%CI) Total PFOS 28/25 2.37(1.04,5.43)* 12/26 1.11(0.45,2.73) 54/39 1.68(0.99,2.85) # 直鎖 PFOS 25/23 2.00(0.86,4.67)# 14/26 1.71(0.67,4.35) 56/39 1.81(1.06,3.08)* 分岐鎖 PFOS 5/24 2.00(0.90,4.45)# 12/28 1.00(0.42,2.40) 51/39 1.46(0.89,2.41)# 1 m-PFOS 18/20 1.36(0.63,2.97) 8/30 0.55(0.20,1.47) 36/39 0.90(0.54,1.51) 6 m-PFOS 31/28 3.00(1.35,6.68)* 9/31 0.73(0.29,1.81) 55/39 1.64(1.00,2.70)* 3+4+5 m-PFOS 23/20 2.00(0.90,4.45)# 9/29 0.50(0.19,1.33) 44/39 1.19(0.71,1.98) m2-PFOS 26/26 1.50(0.76,2.95) 17/26 1.37(0.55,3.42) 57/39 1.72(1.05,2.82)* PFOA 8/16 0.42(0.15,1.18) 7/25 0.36(0.12,1.14) 25/39 0.55(0.30,1.0) PFHxS 17/18 1.07(0.52,2.22) 10/27 0.64(0.28,1.49) 42/41 1.03(0.65,1.64) Bold typeface with * indicates P < 0.05, # indicates P < 0.10 条件付きロジスティック回帰を使用して、母体の年齢（±5 歳）と出産歴を調整 Exp case/control, number of cases / controls exposed to high level PFAS	母親の末梢血PFAS（75%tileの二値曝露対照）と先天性心疾患サブグループの関連性のOR（95%CI） 中隔欠損症 (n = 69) 円錐角膜欠損 (n = 53) 先天性心疾患Total(n = 158) Total PFOS 1.92(0.80,4.60) 1.65(0.59,4.63) 1.61(0.91,2.84)# 直鎖 PFOS 1.71(0.71,4.15) 3.65(1.09,12.16)* 2.02(1.12,3.62) * 分岐鎖 PFOS 1.62(0.70,3.77) 1.15(0.45,2.97) 1.36(0.80,2.30) 1 m-PFOS 1.24(0.55,2.78) 0.74(0.25,2.23) 0.95(0.54,1.65) 6 m-PFOS 2.47(1.05,5.83)* 0.97(0.35,2.66) 1.50(0.88,2.55) 3 + 4 + 5 m-PFOS 1.69(0.73,3.90) 0.58(0.20,1.69) 1.14(0.66,1.97) m2-PFOS 1.36(0.67,2.75) 1.62(0.56,4.66) 1.63(0.96,2.75)# PFOA 0.54(0.18,1.62) 0.28(0.07,1.10) 0.64(0.34,1.21) PFHxS 1.18(0.55,2.55) 0.67(0.25,1.77) 1.05(0.63,1.74) Bold typeface with * indicates P < 0.05, # indicates P < 0.10. 条件付きロジスティック回帰を使用して、母親の年齢、および乳児の性別を調整	—		母親の年齢、出産歴、子どもの性別	高度分岐PFOSの6 m-PFOSは、中隔欠損と有意な関連がみられた（OR= 2.47, 95% CI:1.05,5.83)。 直鎖PFOSは、円錐欠損との関連がみられた（OR= 3.65, 95% CI:1.09,12.16)。妊娠中のPFAS曝露は胎児の先天性心疾患リスクを増加させる可能性を示した。	
42	20	1	D742	4	生殖・発生	母体ばく露（代謝）	Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and childhood adiposity at 7 years of age	2022	Zhang, Shanyu; Lei, Xiaoning; Zhang, Yan; Shi, Rong; Zhang, Qianlong; Gao, Yu; Yuan, Tao; Li, Jiong; Tian, Ying	Chemosphere. 2022 Nov;307(Pt 4):136077. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.136077. Epub 2022 Aug 21.	-	PFOS PFOA PFHxS	出生コホート研究	Laizhou Wan (Bay) Birth Cohort	中国（山東省莱州湾）(PFAS汚染地域)	Laizhou Wan (Bay) Birth Cohort参加者でエリアに3年以上居住する18歳以上の単胎母子ペア	母子ペア206組	2010年9月-2013年12月	母体血清中濃度	出産前3日以内	母体血清中濃度（中央値（範囲））(ng/mL) PFOA: All: 45.15 (3.50–602.79) 男児: 48.61 (3.84–602.79) 女児: 40.11 (3.50–172.74) PFOS: All: 4.79 (0.55–29.85) 男児: 5.01 (0.55–29.85) 女児: 4.55 (1.67–15.38) PFHxS: All: 0.33 (0.15–1.68) 男児: 0.34 (0.15–1.68) 女児: 0.33 (0.16–1.13)	-	肥満	7歳までフォローアップ	BMIに基づき中国の学童期の子供および青年の基準に従い判断 7 歳の男の子で BMI >17.0 kg/m2、女の子で BMI >16.8 kg/m	出生前のPFAS曝露と幼児期の肥満の関係（PFAS濃度10倍増加に対する変化 (95%CI)） PFHxS: 脂肪量: All 1.99 (-2.18, 6.16); 男児 0.59 (-1.31, 2.49); 女児 2.08 (-2.78, 6.93) BMI: All 0.71 (-2.25, 3.67); 男児 0.07 (-1.20, 1.34); 女児 1.23 (-2.59, 5.05) 体脂肪率: All 2.91 (-5.22, 11.05); 男児 1.13 (-2.40, 4.67); 女児 2.67 (-8.39, 13.73) 胴囲: All 3.42 (-4.48, 11.31); 男児 0.90 (-2.53, 4.32); 女児 2.66 (-7.51, 12.82) 胴囲と身長の比率: All 0.011 (-0.042, 0.063); 男児 0.005 (-0.068, 0.078); 女児 0.008 (-0.066, 0.081) PFOS: 脂肪量: All 1.92 (-0.91, 4.76); 男児 0.69 (-0.56, 1.94); 女児 0.16 (-3.36, 3.68) BMI: All 0.96 (-1.05, 2.98); 男児 0.30 (-0.53, 1.14); 女児 0.08 (-2.85, 2.69) 体脂肪率: All 3.94 (-1.59, 9.46); 男児 1.59 (-0.72, 3.91); 女児 -0.19 (-8.19, 7.81) 胴囲: All 1.72 (-3.65, 7.10); 男児 0.71 (-1.56, 2.98); 女児 -1.85 (-9.20, 5.49) 胴囲と身長の比率: All 0.000 (-0.036, 0.035); 男児 0.006 (-0.042, 0.055); 女児 -0.028 (-0.081, 0.024) PFOA: 脂肪量: All 0.51 (-2.41, 1.39); 男児 0.35 (-1.23, 0.54); 女児 0.45 (-1.71, 2.62) BMI: All -0.23 (-1.58, 1.11); 男児 -0.29 (-0.88, 0.30); 女児 0.68 (-1.02, 2.38) 体脂肪率: All -0.43 (-4.13, 3.27); 男児 -0.13 (-1.78, 1.52); 女児 0.41 (-4.51, 5.34) 胴囲: All 1.65 (-5.24, 1.95); 男児 -1.12 (-2.72, 0.48); 女児 0.80 (-3.72, 5.33) 胴囲と身長の比率: All 0.009 (-0.033, 0.015); 男児 -0.024 (-0.058, 0.010); 女児 0.006 (-0.026, 0.039)	出生前PFAS混合物曝露と幼児期の肥満の関係（PFAS濃度四分位範囲増加に対する変化 (95%CI)） 脂肪量 BMI 体脂肪率 胴囲 胴囲と身長の比率 All: Positive 0.84 (-0.21, 1.88) 0.62 (-0.17, 1.41) 1.23 (-0.66, 3.12) 2.19 (-0.02, 4.41) 0.010 (-0.005, 0.026) Negative -1.14 (-2.27, -0.02)* -0.51 (-1.34, 0.32) -2.32 (-4.51, -0.14)* -2.07 (-4.17, 0.04) -0.007 (-0.022, 0.007) 男児: Positive 1.04 (-0.38, 2.46) 0.67 (-0.26, 1.60) 1.84 (-0.78, 4.46) 1.78 (-1.05, 4.61) 0.006 (-0.013, 0.026) Negative -2.42 (-4.14, -0.70)** -1.69 (-2.84, -0.55)** -4.06 (-7.49, -0.63)* -4.48 (-7.27, -1.69)** -0.024 (-0.043, -0.004)* 女児: Positive 1.72 (0.34, 3.09)* 1.77 (0.73, 2.80)** 2.30 (-0.91, 5.50) 4.28 (1.65, 6.91)** 0.029 (0.009, 0.049)** Negative -0.18 (-1.31, 0.96) -0.13 (-0.85, 0.60) -0.78 (-3.30, 1.75) -0.66 (-2.92, 1.61) -0.008 (-0.022, 0.006)	-		母親の妊娠前の BMI、母親の年齢、母親の教育レベル、出産時の妊娠週数、毎月の家族収入、妊娠中の喫煙状況、乳児の性別	PFAS 混合物の各四分位数の増加は、脂肪量の1.14 kgの減少 (95% CI: -2.27, -0.02) および体脂肪の 2.32% の減少 (95% CI: -4.51, -0.14) と関連していた。 さらに、顕著な性差が見られた。PFAS混合物は、男児の5つの肥満測定値と負の関連があったが、女児の体脂肪率を除くすべての脂肪測定と正の関連があった。	出生前の個々の PFAS への暴露と、それらの混合物と 7 歳の小児期の肥満との関連を調査
43	21	2	D744	4	生殖・発生	母体ばく露（代謝）	Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances Associated With Increased Susceptibility to Liver Injury in Children	2020	Stratakis, Nikos; V Conti, David; Jin, Ran; Margetaki, Katerina; Valvi, Damaskini; Siskos, Alexandros P; Maitre, Léa; Garcia, Erika; Varo, Nerea; Zhao, Yinqi; Roumeliotaki, Theano; Vafeiadi, Marina; Urquiza, Jose; Fernández-Barrés, Silvia; Heude, Barbara; Basagana, Xavier; Casas, Maribel; Fossati, Serena; Gražulevičienė, Regina; Andrušaitytė, Sandra; Uppal, Karan; McEachan, Rosemary R C; Papadopoulou, Eleni; Robinson, Oliver; Haug, Line Småstuen; Wright, John; Vos, Miriam B; Keun, Hector C; Vrijheid, Martine; Berhane, Kiros T; McConnell, Rob; Chatzi, Lida	Hepatology. 2020 Nov;72(5):1758-1770. doi: 10.1002/hep.31483. Epub 2020 Oct 19.	-	PFOA PFOS PFHxS	縦断出生コホート研究	Human Early-Life Exposome project (HELIX) project	ヨーロッパ6か国（フランス、ギリシャ、リトアニア、ノルウェー、スペイン、英国）	HELIXを構成する6コホート※の参加者 ※英国のBiB (Born in Bradford) study、フランスのEDEN (Étude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant) study、スペインのINMA (INfancia y Medio Ambiente) cohort、リトアニアのKANC (Kaunas cohort)、ノルウェーのMoBa (Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study) 及びRHEA Mother Child Cohort study	解析対象: 母子ペア1,105組（子供の年齢の中央値: 8.2歳、IQR範囲: 6.6-9.1）	2014-2015年	母体血漿中濃度	妊娠中期（平均妊娠期間 [SD]: INMA 13.7 [2.0] 週、MoBa 18.7 [0.9] 週、RHEA 14.1 [3.7] 週、BiB 26.6 [1.4] 週、EDEN 26.1 [1.2] 週、KANC 39.4 [1.3] 週）	中央値 (25, 75パーセンタイル)(ng/mL) PFOA: 2.38 (1.45, 3.45) PFOS: 6.74 (4.43, 10.35) PFHxS: 0.59 (0.34, 0.93)、	-	子供の血清中肝障害バイオマーカー ・肝酵素(ALT, ASTGGT)濃度 ・メタボローム（アミノ酸、生体アミン、アシルカルニチン、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、ヘキソース）濃度	2014-2015年のフォローアップ期間中	肝酵素が90パーセンタイル値を超える場合、肝障害リスクと判断	母体中PFAS濃度と子供の肝障害リスク ・妊娠中のPFAS曝露濃度が高いほど子供の肝障害リスクが高かった(Fig.1)。 ・5つの各PFAS濃度を同パーセンタイル値 (0.3~0.75の範囲で0.05%の増分) で固定し、25%パーセンタイル値と比較したときのリスク推定変化ORについては、PFOAが混合効果に大きく寄与しており、混合応答関数における事後包含確率PIPsは0.77であった (Fig. 1A)（参考: PFOSのPIPS 0.64、PFHxSのPIPS 0.72)。出生前に高濃度のPFAS (75パーセンタイル) に曝露された子供は、低濃度 (25パーセンタイル) の子供と比較して、肝障害リスクが2倍高かった (OR=2.0、95%CI: 1.53, 2.61)。 ・3つの肝酵素 (ALT, AST, GGT) について解析した結果、妊娠中のPFAS濃度と子供の肝酵素濃度の間に正の相関がみられた (Fig.1B-D)。5つの各PFAS濃度を同パーセンタイル値 (0.3~0.75の範囲で0.05%の増分) で固定し、25%パーセンタイル値と比較したときの肝酵素の影響推定値βを算出したところ、混合応答関数におけるPFOA、PFOS、PFHxSのPIPsは以下の通りであった 。 【ALT】PFOA: 1.00、PFOS: 1.00、PFHxS: 0.77 【AST】PFOA: 1.00、PFOS: 0.06、PFHxS: 0.77 【GGT】PFOA: 0.42、PFOS: 0.22、PFHxS: 0.75	母体中PFAS濃度と子供のメタボロームとの関連 ・肝障害リスクが高い子供のネットワークには、PFASに関連する66の代謝産物が含まれ (Fig.2A)、低リスクのネットワークには34の代謝産物が含まれていた (Fig.2B)。 ・PFOA、PFOS濃度とグリセロリン脂質3種類及びスフィンゴ脂質1種類の間に正の相関がみられた (Fig.2C)。 ・PFHxS濃度とグリセロリン脂質5種類の間に正の相関が、PFHxS濃度とグリセロリン脂質8種類、生体アミン1種類及びスフィンゴ脂質1種類の間に負の相関がみられた (Fig.2C)。	[illegible]		コホート、母親の年齢と教育レベル、妊娠前BMI、子供の民族性と年齢及び性別	結果: ・妊娠中のPFAS曝露が高いほど、子供の肝酵素濃度が高かった。 ・子供の血清メタボロミクス測定では、妊娠中のPFAS曝露に関連してアミノ酸及びグリセロリン脂質の代謝の摂動がみられた。 ・妊娠中PFAS濃度が高く、血清中の分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）、芳香族アミノ酸（トリプトファン、フェニルアラニン）及びグリセロリン脂質（ホスファチジルコリン [PC] aa C36:1 、 Lyso-PC a C18:1) 値が高い子供は肝障害リスクが高かった (OR = 1.56 (95%CI: 1.21, 1.92))。 結論: PFAS への発達期の曝露は、小児の肝障害の一因となる可能性がある。	PFAS への出生前曝露が、小児の肝障害の血清バイオマーカーおよび血清メタボロームの変化とどのように関連するかを評価
44	22	3	D768	4	生殖・発生	母体ばく露（代謝）	Association of Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals With Liver Injury in Children	2022	Midya, Vishal; Colicino, Elena; Conti, David V; Berhane, Kiros; Garcia, Erika; Stratakis, Nikos; Andrusaityte, Sandra; Basagaña, Xavier; Casas, Maribel; Fossati, Serena; Gražulevičienė, Regina; Haug, Line Småstuen; Heude, Barbara; Maitre, Léa; McEachan, Rosemary; Papadopoulou, Eleni; Roumeliotaki, Theano; Philippat, Claire; Thomsen, Cathrine; Urquiza, Jose; Vafeiadi, Marina; Varo, Nerea; Vos, Miriam B; Wright, John; McConnell, Rob; Vrijheid, Martine; Chatzi, Lida; Valvi, Damaskini	JAMA Netw Open. 2022 Jul 1;5(7):e2220176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20176.	-	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	Human Early-Life Exposome project (HELIX) project	ヨーロッパ6か国（フランス、ギリシャ、リトアニア、ノルウェー、スペイン、英国）	HELIXを構成する6コホート※の参加者 ※英国ブラッドフォードのBiB (Born in Bradford cohort)、フランスのEDEN (Étude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l' Enfant cohort)、スペインのINMA (INfancia y Medio Ambiente cohort)、リトアニアのKANC (Kaunas cohort)、ノルウェーのMoBa (Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study) 及びノルウェークレタ島のRHEA (RHEA Mother Child Cohort)	解析対象: 母子ペア1,108組（母親の出産時平均年齢 (SD): 31.0(4.7)歳、影響評価時の子供の平均年齢 (SD): 8.2(1.6)歳、女児510名 (46.0%)、男児598名 (54.0%))	2003年4月1日～2016年2月26日	母体血中濃度	妊娠中	出生前血中度（log2変換値）平均値（標準誤差）(IU/L) (Suppl. eTable 4より引用) PFOA: 1.89 (0.02) PFOS: 3.49 (0.02) PFHxS: -0.11 (0.02)	-	子供の血清中肝障害バイオマーカー（ALT、AST、GGT）及び肝細胞アポトーシスのバイオマーカー（サイトケラチン 18 (CK-18)）の濃度	6-11歳の間	肝酵素が90パーセンタイル値（ALT: 22.7 IU/L, AST: 41.4 IU/L, GGT: 17 IU/L）を超える場合、肝障害リスクと判断	ベイジアン加重分位和（BWQS）モデルによる肝障害リスクおよび CK-18への曝露混合群の推定事後重み (95%CI) 肝障害リスク: PFHxS : 0.05 (0.00, 0.15) PFOA: 0.42 (0.13, 0.71) PFOS: 0.05 (0.00, 0.16) CK-18: PFHxS : 0.21 (0.01, 0.61) PFOA: 0.22 (0.01, 0.61) PFOS: 0.18 (0.01, 0.55)	-	-		サブコホート、母親の年齢、妊娠前のBMI、母親の教育レベル、出産歴、子供の年齢と性別	結果: ・母体血中PFAS濃度のIQR増加は子供の肝障害との関連していた。PFASの中でもPFOAは特に子供の肝障害リスク増加に対して高い寄与率を示した。 結論: 出生前のPFASへの曝露により肝障害及びCK-18レベル上昇のリスクが高くなり、小児の非アルコール性脂肪肝疾患の潜在的な危険因子を構成することが一貫した証拠によって示唆された。	EDC 混合物（有機塩素系農薬3種、PCB 5 種、PBDE 2 種、フェノール3種、パラベン4種、フタル酸10種、有機リン系農薬4種、ペルフルオロアルキル物質5種、および金属9種）への出生前曝露と小児期の肝障害リスクおよび肝細胞アポトーシスとの関連を調査
45	23	4	640	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study	2012	Halldorsson, Thorhallur I; Rytter, Dorte; Haug, Line Småstuen; Bech, Bodil Hammer; Danielsen, Inge; Becher, Georg; Henriksen, Tine Brink; Olsen, Sjurdur F	Environ Health Perspect. 2012 May;120(5):668-73. doi: 10.1289/ehp.1104034. Epub 2012 Feb 3.	EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, Health Canada PFOS, FSANZ 2017	PFOA PFOS	出生コホート研究	記載なし	デンマーク（オーフス: Aarhus）	1988-1989に募集した妊婦のコホートの20年後の母子ペア	オリジナルコホート（1988-1989年に参加した単胎妊娠した女性965人とその子供915人）： 2008-2009年の追跡研究に参加表明の子供：692人 出生時体格検査のデータ欠落による除外：4人 母親の血液サンプルがないことによる除外：23人 最終解析対象：母子665ペア うち、423人が臨床検査に参加、242人はウェブベースの質問回答のみ	1988-1989年（コホート募集） 2008-2009年（追跡調査）	母体血清中濃度	妊娠30週	母体血清PFOA濃度 中央値 (IQR)(ng/mL) PFOA: 3.7 (2.0) PFOS（直鎖と分枝鎖の合計): 21.5 (9.1)	記載なし	20歳の男女（母親の子供）の体格指標：BMIと腹囲 同臨床検査値：血漿インスリン、アディポネクチン、レプチン	2008-2009年	過体重、肥満の基準： ・BMI≧ 25 kg/m2 ・腹囲：> 102 cm（男性）、> 88 cm（女性）	1988-1989のコホートの2008-2009追跡調査における20歳男女子孫の特性（男性320人、女性345人） 身体特徴：[mean ± SD または n (%)] 腹囲(cm)：男性: 84.3±9.3、女性: 79.9±9.4 BMI(kg/m2)： 男性: 22.8±2.9、女性: 22.2±3.3 腹囲腰周囲長（> 基準値）：男性: 11 (3.5)、女性: 56 (16.2) 過体重又は肥満（≧ 25 kg/m2）：男性: 60 (18.9)、女性: 61 (17.7) 男女別出生時の臨床検査値（男性170人、女性252人）：[中央値 (IQR)] インスリン(mmol/L)：男性: 37 (22)、女性: 42 (23) レプチン (ng/L)：男性: 2.2 (3.1)、女性: 13.5 (12.6) アディポネクチン（μg/L）：男性: 6.8 (3.7)、女性: 9.4 (4.5) レプチン/アディポネクチン：男性: 0.3 (0.6)、女性: 1.5 (1.5)	1、胎児期PFOAばく露と20歳男女のBMI、腹囲との関連性 PFOA四分位 [中央値（範囲）] 女性（娘）（n= 345） Quartile 1 [2.3 (0.1-2.8)]: 補正後⊿BMI: Referent、補正後⊿腰周囲長: Referent Quartile 2 [3.2 (2.8-3.7)]: 補正後⊿BMI: 0.4 (−0.6, 1.3)、補正後⊿腰周囲長: 1.4 (−1.4, 4.2) Quartile 3 [4.2 (3.7-4.8)]: 補正後⊿BMI: 0.9 (−0.1, 1.9)、補正後⊿腰周囲長: 1.2 (−1.7, 4.0) Quartile 4 [5.8 (4.8-19.8)]: 補正後⊿BMI: 1.6 (0.6, 2.6)、補正後⊿腰周囲長: 4.3 (1.4, 7.3) 傾向に対する p値： 補正後⊿BMI: 0.001、補正後⊿腰周囲長: 0.006 男性（息子）（n= 320）： Quartile 1 [2.4 (1.2–2.8)]: 補正後⊿BMI: Referent、補正後⊿腰周囲長: Referent Quartile 2 [3.3 (2.8–3.7)]: 補正後⊿BMI: 0.6 (−0.3, 1.5)、補正後⊿腰周囲長: 1.3 (−1.5, 4.1) Quartile 3 [4.2 (3.7–4.8)]: 補正後⊿BMI: 0.2 (−0.7, 1.1)、補正後⊿腰周囲長: 1.0 (−1.9, 3.8) Quartile 4 [5.8 (4.8-19.8)]: 補正後⊿BMI: 0.6 (−0.3, 1.5)、補正後⊿腰周囲長:1.3 (−1.6, 4.1) 傾向に対する p値： 補正後⊿BMI: 0.30、補正後⊿腰周囲長: 0.48	[illegible]	[illegible]	母親の年齢、教育レベル、妊娠前のBMI、妊娠中の喫煙、出産歴、子供の出生時体重、追跡時の子供の年齢	・母親の交絡因子で補正後のPFOAの胎児期（子宮内）ばく露レベルは、子供が20歳になった時に女性（娘）の体格指標と正の相関を示したが、男性の子供（息子）の体格指標とは相関を示さなかった。 ・母親のPFOA濃度四分位の最高値と最低値ランク（中央値: 5.8 vs 2.3 ng/mL）と女性（娘）の間の体格指標を比較した補正後相対リスクは、過体重または肥満(BMI ≥ 25 kg/m2)に対しては3.1 [95% CI: 1.4, 6.9]、腰周囲長が > 88 cmに対しては3.0 (95% CI: 1.3, 6.8)であった。これはBMI及び腰周囲長平均値のそれぞれ 1.6 kg/m2 (95% CI: 0.6, 2.6) 及び 4.3 cm (95% CI: 1.4, 7.3)の推定増加に相当した。 ・母親のPFOA濃度は女性（娘）の血清インスリン及びレプチン濃度とは正の相関が、アディポネクチンレベルとは逆相関がみられた。点推定では観察数が少なく正確性は低いが、男性に対しても同様の相関がみられた。 ・発生期におけるPFOAへの低レベルばく露は20歳の女性（娘）に肥満影響をもたらすことを示唆する結果が得られ、これは動物試験結果と一致していた。	
46	24	1	963	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and pubertal development in boys and girls from the danish national birth cohort	2019	Ernst, A.; Brix, N.; Lauridsen, L. L. B.; Olsen, J.; Parner, E. T.; Liew, Z.; Olsen, L. H.; Ramlau-Hansen, C. H.	Environ Health Perspect. 2019 Jan;127(1):17004. doi: 10.1289/EHP3567.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA	PFOA PFOS PFHxS	出生コホートを用いた横断的研究	Danish National Birth Cohort (DNBC)	デンマーク、全国	DNBCからの出生児による思春期コホート参加者（56,641人）	左欄より、 ・血液サンプル提供者：22,439 人 最終解析対象者： ・サンプル１（PFOA、PFOSのみ測定） ：722人 ・サンプル２（調査対象3物質含め6物質測定）：445人	2007-2017年	血漿PFOA、PFAS、PFHxS	第1妊娠三半期（中央値: 妊娠9週、四分位範囲: 妊娠 8 -11週）	2回の調査に参加した子供（男女別）の母親の第1妊娠三半期のPFAS濃度： サンプル1（n= 722）： 中央値 (10 - 90%tile) (ng/mL)： 男性（n= 356）、女性（n= 366） PFOA：5.1(2.8–8.3)、 4.8(2.7–8.2) PFOS：31.9(19.2–51.2)、32.3(19.3–50.8) PFHxS: 測定されず、 測定されず、 サンプル２（n= 445）： 中央値 (10 - 90%tile) (ng/mL)： 男性（n= 235）、女性（n= 210） PFOA：4.3(2.2–6.7)、 4.1(2.3–6.4) PFOS：27.2(16.7–45.2)、27.9(16.5–42.2) PFHxS: 1.1(0.6–1.7)、 1.0(0.6–1.6)、	–	思春期の二次性徴指標	アンケート開始：11.5歳から年2回 終了：Tannerスケールが5（満点）に達するか、18歳になるかのいずれか早い方	Tanner 判定スケール（1-5段階）：体重、身長、陰毛の生え具合、生殖器又は乳房の成長度を自己評価（年2回）	母親の血漿PFAS濃度と子供の思春期指標達成時の推定平均年齢差との関連： 複合思春期指標 男子、 女子 PFASの種類とばく露三分位： 年齢差（ヵ月、95 % CI）、年齢差（ヵ月、95 % CI） PFOA (n=565男子/555女子)： 中濃度群: 0.71(-1.88, 3.29)、 -0.64 (-3.43, 2.16) 高濃度群: -0.08 (-2.56, 2.40)、 -0.39 (-3.25, 2.47) PFOS (n=565男子/555女子)： 中濃度群: -1.67 (-4.09, 0.75)、 -3.73 (-6.59, -0.87) 高濃度群: -1.10 (-3.60, 1.40)、 -0.17 (-2.83, 2.49) PFHxS (n= 227男子/206女子)： 中濃度群: 0.17(-5.48, 5.82)、 -0.21 (-6.84, 6.41) 高濃度群: -6.89 (-12.57, -1.20)、 -2.22 (-8.37, 3.93) PFHpS (n= 227男子/206女子)： 中濃度群: -1.20 (-6.76, 4.36)、 -4.92 (-11.68, 1.85) 高濃度群: -4.48 (-9.88, 0.93)、 -0.37 (-6.62, 5.87) PFNA (n=227男子/206女子)： 中濃度群: 4.45(-1.30, 10.21)、 -4.74 (-10.45, 0.96) 高濃度群: 1.63(-3.82, 7.08)、 -5.06 (-10.61, 0.48) PFDA (n=227男子/206女子)： 中濃度群: 4.59(-0.93, 10.11)、 -3.60 (-9.03, 1.83) 高濃度群: -2.83 (-8.43, 2.77)、 0.02 (-6.64, 6.68)	–	–	[illegible]	親の社会的地位、母親の初潮時年齢、母親の出産時年齢、出産回数、妊娠前BMI、第1妊娠三半期の喫煙	・全体として、PFOS及びPFHxSへの出生前ばく露は、思春期マーカー発現の平均年齢の低下と関連があった。特に、男子ではPFHxSばく露の最高三分位濃度群で最大の低下[-6.89ヵ月, 95% CI:-12.57, -1.20]がみられた。女子ではPFOSばく露との非単調な関連が認められ、複合思春期指標の平均年齢差は三分位の中濃度群で最大であった[-3.73ヵ月, 95% CI:-6.59, -0.87]。PFOAばく露は子供の思春期発達指標に影響を及ぼさなかった。 ・３物質以外では、パーフルオロヘプタンスルホン酸（PFHpS）、パーフルオロノナン酸（PFNA）、パーフルオロデカン酸（PDFA）（女子）及びPFHpS（男子）の出生前ばく露と思春期マーカー発現年齢の低下、PFDAとPFNAへのばく露と男子の思春期開始平均年齢の上昇と関連していた。 ・本コホート研究は、思春期発達の変化と出生前のPFASsへのばく露との性差による関連を示唆している。これらの結果は新規の所見であり、その再現が必要である	次世代影響、二次性徴
47	25	2	996	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Cord blood per- and polyfluoroalkyl substances, placental steroidogenic enzyme, and cord blood reproductive hormone	2019	Yao, Q.; Shi, R.; Wang, C.; Han, W.; Gao, Y.; Zhang, Y.; Zhou, Y.; Ding, G.; Tian, Y.	Environ Int. 2019 Aug;129:573-582. doi: 10.1016/j.envint.2019.03.047. Epub 2019 Jun 4.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	Laizhou Wan出生コホート(LWBC)	中国（山東省渤海莱州湾の南海岸地域）	濱海病院で出産予定の年齢が18歳以上の単胎妊娠で過去3年連続でこの地域に居住している妊婦 （生殖補助医療、妊娠前または妊娠糖尿病、慢性または妊娠に伴う高血圧、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染または後天性免疫不全症候群（AIDS）、違法薬物の使用は除外）	351人	2010-2013年	臍帯血中濃度	2010年9月～2013年2月	臍帯血中PFAS濃度 中央値（範囲）(ng/mL) PFOS: 1.39 (0.12-5.89) PFOA: 34.67 (1.52-291.60) PFHxS: 0.31 (0.11-1.06)	-	生殖ホルモン（エストラジオール (E2) 及びテストステロン (T) レベル）、ステロイド生成酵素（P450-family19-subfamily A-polypeptide 1 (P450arom or CYP19A1)、ヒト3βヒドロキシステロイド脱水素酵素1型 (3β-HSD1)、ヒト17βヒドロキシステロイド脱水素酵素1型 (17β-HSD1)）	出産直後	-	臍帯血中PFAS（対数変換）と臍帯血中生殖ホルモンレベルの関連性（β（95%CI）） logE2 (n=351)（All, Male, Female）、logT (n=349)（All, Male, Female）、log(T/E2) (n=349)（All, Male, Female） 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) 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)	臍帯血中PFAS（対数変換）と胎盤ステロイド産生酵素レベル (n = 125)（β（95%CI）） logP450arom (n=125)（All, Male, Female）、log3β-HSD1 (n=123)（All, Male, Female）、log17β-HSD1 (n=116) 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) 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)			母親の年齢、妊娠前のBMI、出産回数、出産方法、妊娠中の受動喫煙、妊娠期間、世帯収入	・臍帯血PFASの胎児生殖ホルモンへの影響とその機序について、ステロイド生成酵素との関連で検討した。 ・PFOS、PFHxSとエストラジオール (E2) 及びテストステロン (T) レベル、PFOSとT/E2比に有意な正の相関がみられた。 ・PFHxS はP450aromレベルの高値、3β-HSD1及び17β-HSD1レベルの増加と関連していた。 ・性別の解析では、これらの関連性が男性よりも女性でより顕著であった。	臍帯血PFASの胎児生殖ホルモンへの影響とその機序について、ステロイド生成酵素との関連で検討
48	26	5	1001	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Early life exposures to perfluoroalkyl substances in relation to adipokine hormone levels at birth and during childhood	2019	Shelly, Colleen; Grandjean, Philippe; Oulhote, Youssef; Plomgaard, Peter; Frikke-Schmidt, Ruth; Nielsen, Flemming; Zmirou-Navier, Denis; Weihe, Pal; Valvi, Damaskini	J Clin Endocrinol Metab. 2019 Nov 1;104(11):5338-5348. doi: 10.1210/jc.2019-00385.	EFSA	PFOS PFOA PFHxS	出生コホートによる縦断的研究	記載なし	デンマーク自治領、フェロー諸島	フェロー出生コホートの母子656組	最終解析対象：母子80組	1997-2000年	子供の血清中PFOS、PFOA及びPFHxS濃度	妊娠34週	実測値はShelly C, et al., 2019b (36)にデータあり ・母親と子供の血清中濃度：PFOSが最高、PFDAが最低。研究期間中、PFOSとPFHxSの濃度は減少する傾向にあったが、他のPFASsについては明確な時間的変化はみられなかった。	臍帯血の血清中PFOS、PFOA及びPFHxS濃度	臍帯血及び子供（5、7、13歳時）の血清中レプチン、アディポネクチン及びレジスチン濃度	5、7、13歳時	-	Shelly C, et al., 2019b (36)にデータあり ・母親と子供の血清中濃度：PFOSが最高、PFDAが最低。研究期間中、PFOSとPFHxSの濃度は減少する傾向にあったが、他のPFASsについては明確な時間的変化はみられなかった。 ・年齢間のPFAS濃度（log2 -変換値）の相関（Pearson r）の範囲： PFOS: [0.13, 0.80]、PFOA： [0.13, 0.44]、PFHxS： [20.11, 0.87]、PFDA： [0.21, 0.52]、[PFNA： [0.21, 0.47] 年齢内PFAS相関の範囲： 母体血清：[0.08、0.80]、5歳血清：[0.22、0.78]、7歳血清：[0.16、0.65]、13歳血清：[0.33、0.85]	・すべてのアディポカイン濃度は、臍帯血の方が子供血清の後年検査値より高かった［図1；数値データは（36）に示す］。 ・小児期（5歳から13歳）：血清レプチン濃度は有意に上昇。血清アディポネクチン濃度はわずかに低下。血清レジスチン濃度は平均では変化せず。 ・レプチンについては、性差による有意な差が認められ、すべての年齢で女性の方が男性よりも高濃度であった（図1）(36)。 ・レジスチンについても臍帯血では同様（中央値：女児34.6 ng/mL vs 男児27.1 ng/mL）であったが、5歳以降の年齢では性による明確な性差は認められず。	[illegible]	[illegible]	子供の性別、出産時の母親の年齢、妊娠前のBMI、妊娠年齢、妊娠糖尿病、妊娠期体重増加量、出生時の子供の体格指標、母親の出産経験、母親の教育レベル、母乳哺育状況、母親の魚摂取量	・PFASとアディポカインホルモンとの間には、特定の年齢と性別に特有の逆相関の傾向が認められた。母子5年血清PFAS濃度ではすべてのアディポカインに有意な関連が認められたが、7–13歳で測定したPFASの関連はほとんどなかった。レプチン及びアディポネクチンとの逆相関は主に女児にみられ、一方、レジスチン濃度との逆相関は主に男児にみられた。 ・有意な相関を示す推定値（P値 ,0.05）は、血清PFAS濃度が2倍増加するごとに、レプチンで38～89%、アディポネクチンで16～70%、レジスチンで33～62%のホルモンレベルの平均減少（範囲）を示唆するものであった。 ・本パイロット研究の結果は、主要なPFASsへのばく露と幼少期のアディポカインホルモンレベルとの間に全体的に逆相関のパターンがあることを示唆するものであった。関連性は、出生前及び幼児期におけるPFASばく露の方が、それ以降の年齢におけるばく露よりも大きく、さらに性差がみられた。サンプル数が少ないので結果は慎重に解釈されるべきであるが、本研究結果はアディポカインホルモンの制御異常がPFASの健康被害に対する潜在的なメカニズム経路であることを支持し、今後の調査において、感受性ウィンドウと男女差の影響を考慮する必要性を強調するものであった。	・PFASとアディポカインホルモンとの間には、特定の年齢と性別に特有の逆相関の傾向が認められた。母子5年血清PFAS濃度ではすべてのアディポカインに有意な関連が認められたが、7–13歳で測定したPFASの関連はほとんどなかった。レプチン及びアディポネクチンとの逆相関は主に女児にみられ、一方、レジスチン濃度との逆相関は主に男児にみられた。 ・有意な相関を示す推定値（P値 ,0.05）は、血清PFAS濃度が2倍増加するごとに、レプチンで38～89%、アディポネクチンで16～70%、レジスチンで33～62%のホルモンレベルの平均減少（範囲）を示唆するものであった。

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）
49	27	6	D662	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Associations of perfluoroalkyl substances with adipocytokines in umbilical cord serum: A mixtures approach	2022	Ding, Jiayun; Dai, Yiming; Zhang, Jiming; Wang, Zheng; Zhang, Lei; Xu, Sinan; Tan, Ruonan; Guo, Jianqiu; Qi, Xiaojuan; Chang, Xiuli; Wu, Chunhua; Zhou, Zhijun	Environ Res. 2022 Oct 27;216(Pt 3):114654. doi: 10.1016/j.envres.2022.114654. Online ahead of print.	-	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート	Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS)	中国
50	28	7	D678	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Exposure to Perflouroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review	2020	Boesen, Sophie A H; Long, Manhai; Wielsøe, Maria; Mustieles, Vicente; Fernandez, Mariana F; Bonefeld-Jørgensen, Eva C	Environ Health. 2020 Oct 13;19(1):107. doi: 10.1186/s12940-020-00647-1.	-	PFOA PFOS PFHxS	レビュー	-	-
51	29	1	D696	4	生殖・発生	母体ばく露（その他）	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	2022	Nishimura, Yoko; Moriya, Kimihiko; Kobayashi, Sumitaka; Ikeda-Araki, Atsuko; Sata, Fumihiro; Mitsui, Takahiko; Itoh, Sachiko; Miyashita, Chihiro; Cho, Kazutoshi; Kon, Masafumi; Nakamura, Michiko; Kitta, Takeya; Murai, Sachiyo; Kishi, Reiko; Shinohara, Nobuo	Reprod Toxicol. 2022 Apr;109:10-18. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.02.002. Epub 2022 Feb 22.	-	PFOS PFOA PFHxS	前向き出生コホート研究（Hokkaido Study）	Hokkaido Study on Environment and Children's Health	日本（北海道）
52	30	2	D713	4	生殖・発生	母体ばく露（その他）	Associations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their mixture with oxidative stress biomarkers during pregnancy	2022	Taibl, Kaitlin R; Schantz, Susan; Aung, Max T; Padula, Amy; Geiger, Sarah; Smith, Sabrina; Park, June-Soo; Milne, Ginger L; Robinson, Joshua F; Woodruff, Tracey J; Morello-Frosch, Rachel; Eick, Stephanie M	Environ Int. 2022 Nov;169:107541. doi: 10.1016/j.envint.2022.107541. Epub 2022 Sep 27.	-	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	Illinois Kids Development Study (IKIDS) 及びChemicals In Our Bodies（CIOB）	米国（IKIDS: イリノイ州シャンペーン、CIOB: カリフォルニア州サンフランシスコ）
53	31	3	D754	4	生殖・発生	母体ばく露（内分泌）	Prenatal exposure to mixtures of persistent endocrine disrupting chemicals and early menarche in a population-based cohort of British girls	2021	Marks, Kristin J; Howards, Penelope P; Smarr, Melissa M; Flanders, W Dana; Northstone, Kate; Daniel, Johnni H; Calafat, Antonia M; Sjödin, Andreas; Marcus, Michele; Hartman, Terryl J	Environ Pollut. 2021 May 1;276:116705. doi: 10.1016/j.envpol.2021.116705. Epub 2021 Feb 9.	-	PFOA PFOS PFHxS	コホート内症例対照研究	Avon Longitudinal Study of Parents and Children（ALSPAC）イギリスの前向き出生コホート	イギリス（旧エイボン郡）
54	32		486	4	生殖・発生		Endocrine disruptors and neonatal anthropometry, NICHD Fetal Growth Studies - Singletons	2018	Buck Louis, G. M.; Zhai, S.; Smarr, M. M.; Grewal, J.; Zhang, C.; Grantz, K. L.; Hinkle, S. N.; Sundaram, R.; Lee, S.; Honda, M.; Oh, J.; Kannan, K.	Environ Int. 2018 Oct;119:515-526. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.024. Epub 2018 Jul 26.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	NICHD Fetal Growth Studies	米国（全米12医療施設）
55	33		510	4	生殖・発生		Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) and Association between the Placental Transfer Efficiencies and Dissociation Constant of Serum Proteins-PFAS Complexes	2019	Gao, K.,e; Zhuang, T.; Liu, X.; Fu, J.; Zhang, J.; Fu, J.,ie; Wang, L.; Zhang, A.; Liang, Y.; Song, M.; Jiang, G.	Environ Sci Technol. 2019 Jun 4;53(11):6529-6538. doi: 10.1021/acs.est.9b00715. Epub 2019 May 23.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	-	中国、北京市
56	34		987	4	生殖・発生		Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in arctic and European populations	2012	Toft, G; Jönsson, BAG; Lindh, CH; Giwercman, A; Spano, M; Heederik, D; Lenters, V; Vermeulen, R; Rylander, L; Pedersen, HS; Ludwicki, JK; Zviezdai, V; Bonde, JP.	Hum Reprod 27: 2532-2540.	EPA PFOS, EPA PFOA, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, Health Canada PFOS, WHO	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	European study on fertilityの一部、INUENDO（グリーンランド、ポーランド、ウクライナの出生）コホート	グリーンランド、ポーランド、ウクライナ
57	35		997	4	生殖・発生		Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with premature ovarian insufficiency in Chinese women	2018	Zhang, S.; Tan, R.; Pan, R.; Xiong, J.; Tian, Y.; Wu, J.; Chen, L.	J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2543-2551. doi: 10.1210/jc.2017-02783.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA	PFOA PFOS PFHxS	症例対照研究	-	中国、南京市
58	36		D645	4	生殖・発生		The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis	2022	Wang, Wei; Hong, Xiang; Zhao, Fanqi; Wu, Jingying; Wang, Bei	Environ Res. 2022 Nov 2;216(Pt 3):114718. doi: 10.1016/j.envres.2022.114718. Online ahead of print.	-	PFOA PFOS PFHxS	システマティックレビュー／メタアナリシス	The Danish National Birth Cohort、Biopersistent organochlorines in diet and human fertility、The Aarhus Birth Cohort、 The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals、 The Norwegian Mother and Child Cohort、The Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment Study	デンマーク(4件,)、ノルウェー(2件）、グリーンランド(1件)、ポーランド(1件)、ウクライナ(1件)、カナダ(1件)、アメリカ(2件)、中国(2件)
59	37		D650	4	生殖・発生		Global Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Associated Burden of Low Birthweight	2022	Fan, Xiarui; Tang, Song; Wang, Ying; Fan, Wenhong; Ben, Yujie; Naidu, Ravi; Dong, Zhaomin	Environ Sci Technol. 2022 Apr 5;56(7):4282-4294. doi: 10.1021/acs.est.1c08669. Epub 2022 Mar 16.	-	PFOA PFOS PFHxS	メタアナリシス	—	世界68ヶ国
60	38		D689	4	生殖・発生		Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis	2021	Gao, Xuping; Ni, Wanze; Zhu, Sui; Wu, Yanxin; Cui, Yunfeng; Ma, Junrong; Liu, Yanhua; Qiao, Jinlong; Ye, Yanbin; Yang, Pan; Liu, Chaoqun; Zeng, Fangfang	Environ Res. 2021 Oct;201:111632. doi: 10.1016/j.envres.2021.111632. Epub 2021 Jul 6.	-	PFOA PFOS PFHxS	システマティックレビュー／メタアナリシス	—	ブラジル(1)、カナダ(3)、中国(7)、デンマーク(5)、ノルウェー(3)、スペイン(2)、スウェーデン(4)、アメリカ(5)

通しNo.	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準
49	Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS) 参加の母子ペア	1111 組の母子ペア	2009-2010年	臍帯血清中濃度	2009-2010年	-	臍帯血清中濃度 (中央値 (範囲)) (μg/L) PFHxS: 0.08 (<LOQ-1.01) PFOA: 3.76 (<LOQ-64.15) PFOS: 1.94(0.44-19.47)	臍帯血清中のアディポサイトカイン濃度	2009-2010年	-
50	2020年1月21日までのPubMed検索で得られた妊婦および/または乳児の PFAAs 濃度と甲状腺ホルモン (TH) に関する15の研究（サンプルサイズ>100のもの） Kato Japan 2016 (2002-2005) Preson UA 2018 (1999-2002) Inoue Denmark 209 (1996-2002) Wang Norway 2013 (2003-2004) Webster Canada 2014 (2007-2008) Berg Norway 2015 (2007-2009) Wang Taiwan 2014 (2000-2001) Reardon Canada 2019 (2009-2012) Yang China 2016 (2013) Xiao Faroe Island 2019 (1994-1995) Dufour Belgium 2018 (2013-2016) Shah-Kulkarni Korea 2016 (2006-2010) De Cock Netherland 2014 (2011-2013) Tsai Taiwan 2017 (2004-2005) Aimuzi China 2019 2019 (2012-2013)	-	-	血中中濃度	母親: 第1～第3妊娠三半期 (1試験で産後5日まで) 乳児: 臍帯血	母体血中濃度 (10研究の中央値の範囲) (ng/mL) PFOS: 0.66～5.11 PFOA: 1.2～5.6 PFHxS: 0.44～1.11	臍帯血中濃度 (6研究の中央値の範囲) (ng/mL) PFOS: 4.4～29.5 PFOA: 0.68～7.57 PFHxS: 0.16～0.38	甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離および総チロキシン (FT4 および TT4)、遊離および総トリヨードチロニン (FT3 および TT3)、T3RU (遊離トリヨードチロニン樹脂取り込み)、および FT4 指数 (FT4I) レベル	母親: 第1～第3妊娠三半期 乳児: 臍帯血または生後7日まで	-
51	前向き出生コホート研究（北海道研究）の完全なデータを持つ参加者（n = 1024）	n = 1024	2003年5月～2006年11月に出生した子供を対象に7歳で検査	妊娠第三期の母体血漿中濃度	妊娠25-41週	PFOS: 6.06 ng/mL PFOA: 1.98 ng/mL PFHxS: 0.31 ng/mL	-	2D:4D	7歳	-
52	妊婦 (IKIDS: 妊娠 15 週未満、年齢 18 ～ 40 歳、多胎妊娠でない、母国語が英語、低リスク妊娠、別の子供の研究に登録されていない、イリノイ州シャンペーンから車で30 分以内に居住、CIOB: 妊娠中期、 18 歳以上、英語またはスペイン語を話す、多胎妊娠でない)	解析対象: 428名 (IKIDS: 225名、CIOB: 203名) (平均年齢 (SD): 32 (4.9) 歳)	2014-2019年	血清中濃度	第2、第3妊娠三半期 (中央値: 妊娠18週)	幾何平均値 (幾何SD) (ng/mL) PFOA: 0.75 (2.14) PFOS: 2.03 (2.47) PFHxS: 0.44 (2.87)	-	酸化ストレスバイオマーカー (8-イソプロスタン プロスタグランジン-F2α (8-iso-PGF2α)、プロスタグランジン-F2α (PGF2α)、2,3 ジノール-8-イソ-PGF2α (2,3-dinor-8-iso-PGF2α)及び2,3-ジノール-5,6-ジヒドロ-8 イソ-PGF2α (2,3-dinor-5,6-dihydro-8-iso-PGF2α)) の尿中濃度	妊娠中2回 (1回目の中央値: 18週、2回目の中央値: 26週)	-
53	ALSPACに登録した母親が出産した単胎の女児 ・8歳、9歳、10歳、11歳、または13歳の時点で少なくとも2回（5回のうち）思春期判定アンケートに回答した女児を解析対象とした	14,062人	1991 - 2008年 コホート募集時期：1991-1992年 出産予定日：1991年4月1日から1992年12月31日 成長に関するアンケート：1999-2008年	母体血清中	妊娠15週（中央値）四分位範囲：10e28	母体血清中のPFAS濃度 (ng/mL) （娘の初経年齢別、N = 448 母娘ペア） 初潮 <11.5歳 / 初潮 >11.5 歳 Q1 Median Q3 % <LOD Q1 Median Q3 % <LOD PFOA 2.9 3.85 5.0 0.0% 2.7 3.6 4.7 0.0% PFOS 15.4 19.5 24.8 0.0 14.6 20.0 24.9 0.0% PFHxS 1.3 1.7 2.2 0.0% 1.2 1.6 2.2 0.4%	—	早期初潮	初潮時（8歳、9歳、10歳、11歳、13歳の時点で調査）	早期初潮の基準：11.5歳 8歳、9歳、10歳、11歳、13歳の時点で実施したアンケート調査の結果を使用
54	年齢：18～40歳、非肥満例（妊娠前BMI：19.9～29.0）、健康なライフスタイル（飲酒・喫煙をしない）、正常な生殖歴（以下の異常な妊娠・出産歴がない：胎児死亡・新生児死亡、早産・低体重児、先天性奇形児、巨視症）、既往症歴なし（喘息、自己免疫疾患、がん、糖尿病、高血圧、精神疾患など）、健康な妊娠歴（妊娠中に以下を生じず：妊娠糖尿病、重度の子癇前症・子癇症、溶血性貧血、肝酵素上昇、低血小板数症（HELLP症候群））、人種（非ヒスパニック白人、非ヒスパニック黒人、ヒスパニック、アジア太平洋諸島系）	・解析対象：単胎妊婦2106名（オリジナルコホートの92%：非ヒスパニック白人564名、非ヒスパニック黒人549名、ヒスパニック590名、アジア太平洋諸島系403名） ・オリジナルコホート：妊婦2334名 ・離脱例：登録後の妊娠喪失20名、プロトコールを完了できず妊娠結果の不明な175名、その他	2009-2013年	母体血漿中濃度	研究登録時	コホート全体 (n= 2106)の血中濃度中央値 (IQR) (ng/mL)[p値] PFOA: 1.985 (1.297, 3.001) [p< 0.001] PFOS: 5.133 (3.39, 7.981) [p< 0.001] PFHxS: 0.707 (0.444, 1.229) [p< 0.001] 非ヒスパニック白人集団 (n= 564)の血中濃度中央値 (IQR) (ng/mL)[p値] PFOA: 2.883 (1.961, 4.285) [p< 0.001] PFOS: 6.856 (4.633, 10.119) [p< 0.001] PFHxS: 1.153 (0.742, 1.833) [p< 0.001] 非ヒスパニック黒人集団 (n= 549) の中央値 (IQR) (ng/mL)[p値] PFOA: 1.699 (1.076, 2.519) [p< 0.001] PFOS: 5.435 (3.57, 8.33) [p< 0.001] PFHxS: 0.738 (0.443, 1.26) [p< 0.001] ヒスパニック集団 (n= 590) の血中濃度中央値 (IQR) (ng/mL)[p値] PFOA: 1.709 (1.152, 2.517) [p< 0.001] PFOS: 3.61 (2.475, 5.086) [p< 0.001] PFHxS: 0.512 (0.34, 0.801) [p< 0.001] アジア太平洋諸島系 (n= 403) の血中濃度中央値 (IQR) (ng/mL)[p値] PFOA: 1.92 (1.386, 2.696) [p< 0.001] PFOS: 5.689 (3.696, 8.476) [p< 0.001] PFHxS: 0.593 (0.418, 0.905) [p< 0.001]	-	新生児の体重、体長、上腕長、大腿上肢長、頭囲、臍周囲長	平均月齢1.7±3日まで	National Health and Nutrition Examination Study, 2007-2008
55	正常な分娩の妊婦	母体血及び臍帯血サンプルの組合せ：132人分 3つのPFAS測定人数：母体血：120～132人）、臍帯血：95～132人	2015-2016年：コホートの確立、アンケート調査	母体血および臍帯血の血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度	母親：出産の1日か2日前 臍帯血：分娩直後	母体血及び臍帯血の血清中PFAS濃度（中央値） PFOS：4.07、1.80 PFOA：2.21、1.88 PFHxS：0.24、0.11	（削除）臍帯血の血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度	出生時体重、出生時体長、胎盤移行率とPFASのC数との関連性	分娩直後	身体測定
56	INUENDO（グリーンランド、ポーランド、ウクライナの出生）コホートに含まれる妊婦のパートナー男性	左欄より、 最終解析対象者：588人	?-2011年	血清PFOA、PFOS、PFHxS濃度	?-2011年	血清PFAS濃度: 中央値 (第1三分位, 第２三分位) (ng/mL)： PFOS： 18.4 (11.9, 27.3)、 PFOA： 3.8 (2.5, 4.7)、 PFHxS： 1.1 (0.7, 1.5)、	–	精液の質：精子数、精液量、運動精子比率、正常精子比率	?-2011年	WHOの基本的精子分析マニュアルに従う
57	European Society of Human Reproduction and Embryologyのガイドラインの基準を満たす原発性卵巣機能不全（POI）患者	左欄の条件を満たす：120人	2013-2016年	血漿PFOA、PFAS、PFHxS	2013-2016年	POI患者と対照群被験者との血漿PFAS濃度 POI (n = 120)、 対照群 (n = 120) 25%、 50%、 75%、 25%、 50%、 75%、 P Value PFOA： 7.60、 11.10、 14.45、 6.27、 8.35、 11.31、 0.000 PFOS： 5.50、 8.18、 13.51、 4.24、 6.02、 9.11、 0.000 PFHxS: 0.29、 0.38、 0.67、 0.22、 0.29、 0.37、 0.001	–	原発性卵巣機能不全（POI）	2013-2016年	POI：European Society of Human Reproduction and Embryologyのガイドラインに準じた（4週間以上空けた検査で2回以上 FSH >25 IU/L、乏月経/無月経が4ヵ月以上継続） ・血中ホルモン測定：血清FSH、LH、E2、プロラクチン（PRL）、テストステロン、甲状腺関連（FT3、FT4、TSH、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）、サイログロブリン抗体(TGAb)） ・卵巣の胞状卵胞数（AFC）
58	女性（PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embaseにより検索して得られた文献449件から、基準を満たす13件(2009 - 2019年）の文献を解析対象とした） Fei et al., 2009 (Denmark)、Vestergaard et al., 2012 (Denmark)、Whitworth et al., 2012 (Norway)、Jørgensen et al., 2014 (Greenland, Poland and Ukraine)、Bach et al., 2015a (Denmark)、Bach et al., 2015b (Denmark)、Velez et al., 2015 (Canada)、Whitworth et al., 2016 (Norway)、Crawford et al., 2017 (USA）、Lum et al., 2017 (USA）、Wang et al., 2017 (China）、Bach et al., 2018 (Denmark）、Wang et al., 2019 (China)	研究13件の評価対象は、99人－1743人	2022年3月まで	母体の血中濃度（血清、血漿、全血液）	コホート登録時、妊娠中（文献により異なる）	—	—	女性の生殖能力（受精率、不妊）	—	不妊：妊娠までの期間 time-to-pregnancy (TTP)＞6 - 13ヶ月（文献により異なる）
59	①PFOA、PFOS、PFHxSの曝露評価：一般集団（汚染地域の居住者、職業労働者、子供、および乳児は除外） ②低体重出生の評価：妊婦（妊娠第1期の終わりまで）	PFOA、PFOS、PFHxS曝露の解析対象：査読文献2,325件から取得した3,266件の血液バイオモニタリングデータ（147件は母乳のデータを血中濃度に変換して使用）	2000-2019年	血清中濃度（血漿、全血、および母乳で測定された濃度は、調整係数を用いて血清中の濃度に標準化）	—	一般集団の平均血清濃度 (ng/mL) PFOA: 1.6 (SD: 1.5) PFOS: 6.3 (SD: 8.3) PFHxS: 1.8 (SD:2.1)	—	低出生体重	出産直後	—
60	妊婦（PubMed、EMBASE、Web of Scienceにより検索して得られた文献2,849件から、基準を満たす29件の文献を解析対象とした） Souza et al., 2020 (Brazil) Borghese et al., 2020; Hamm et al., 2010; Shapiro et al., 2016a (Canada) Huo et al. 2020a, 2020b; Liu et al. 2019a, 2020a; Wang et al. 2018a, 2018b; Xu et al., 2020 (China) Fei et al., 2007; Jensen et al., 2015a; Liew et al., 2020; Meng et al., 2018b; Valvi et al., 2017 (Denmark) Lauritzen et al., 2017; Starling et al., 2014a; Whitworth et al.,2012a (Norway) Manzano-Salgado et al., 2017; Matilla-Santander et al., 2017b (Spain) Lauritzen et al., 2017; Liu et al., 2020a; Wikstrom et al. 2019, 2020 (Sweden) Eick et al., 2020; Gardener et al., 2020; Preston et al., 2020; Rahman et al., 2019; Sagiv et al., 2018 (USA)	32,905人 ・コホート研究19件（症例2,689人、登録28,639人） ・症例対照研究10件（症例1,220、対照3,046人）	開始時から2021年2月まで	母体の血液中（血清、血漿、全血）濃度	妊娠第1三半期、第2三半期	母体血中濃度 (中央値の範囲) (ng/mL) PFOA: 0.76～11.85 PFOS: 1.79～33.4 PFHxS: 0.29～4.54	—	妊娠・出産の有害影響（妊娠性高血圧、妊娠性糖尿病、子癇前症、早産、流産、低出生体重）	妊娠中、出産時	早産：妊娠37週以下の出産、妊娠性高血圧：空腹時血糖値5.1ng/ml以上、経口ブドウ糖負荷試験1時間後の血糖値10.0 ng/ml以上または2時間後の血糖値8.5ng/ml以上、子癇前症：縮期血圧140mmHg以上および/または拡張期血圧90mmHg以上＋蛋白尿、流産：妊娠週数22週以下での流産妊娠性高血圧：妊娠20週以降における高血圧

通しNo.	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係
49	臍帯血清中レベルの2倍増加あたりのレプチンの変化% (95%CI), p-value, Pint 全体: PFHxS⊠4.58 (-23.54, -4.56)⊠005 ⊠326 PFOA⊠50 (-0.48, 20.49)⊠063 ⊠371 PFOS⊠65 (-9.32, 13.94)⊠779 ⊠254 男児: PFHxS⊠4.51 (-24.03, -3.79)⊠009 ⊠ PFOA⊠0.55 (-0.21, 22.47)⊠055 ⊠ PFOS⊠14 (-9.56, 15.35)⊠733 - 女児: PFHxS -6.62 (-16.80, 4.81)⊠245 PFOA -6.62 (-16.80, 4.81)⊠245 PFOS 12.94 (0.40, 27.04)⊠043	臍帯血清中レベルの2倍増加あたりのアディポネクチンの変化% (95%CI), p-value, Pint 全体: PFHxS⊠2.28 (6.66, 18.20)⊠0.001⊠090 PFOA⊠66 (2.00, 11.53)⊠005 ⊠086 PFOS⊠59 (2.97, 14.51)⊠002 0.225 男児: PFHxS⊠2.14 (6.45, 18.14)⊠0.001⊠ PFOA⊠6.41 (1.68, 11.36)⊠008 ⊠ PFOS⊠49 (2.81, 14.48)⊠003 ⊠ 女児: PFHxS 5.12 (-0.72, 11.30)⊠087 ⊠ PFOA -0.01 (-4.78, 5.00)⊠997 ⊠ PFOS 3.51 (-2.38, 9.74)⊠248 ⊠	-	-
50	母体PFAS濃度とTSH: (Table 7で有意 (P < 0.05) な関連がみられたものを入力) PFHxS: ↑: 0.105 (0.002, 0.207)(Wang Taiwan 2014)(3rd Trimester) ↑: 0.144 (0.008)(Reardon Canada 2019)(all timepoints) PFOS: ↓: -0.214 (<0.001) (Kato Japan 2016)(1st Trimester) ↑: 0.008 (0.001, 0.016) (Wang Norway 2013)(2nd Trimester) ↓: -0.261 (Yang China 2016)(3rd Trimester) ↑: Q3: 0.26 (0.13, 0.40)(Berg Norway 2015)(multiple timepoints) ↑: Q4: 0.35 (0.21, 0.50)(Berg Norway 2015)(multiple timepoints) PFOA: 有意差のある関連性なし	母体PFAS濃度とT4, T3: (Table 8で有意 (P < 0.05) な関連がみられたものを入力) PFHxS: FT4Ic ↓ Q4: −4.19 (−7.43, −0.85)(Preston USA 2018)(1st Trimester) FT4 ↓:-0.006 (0.034)(Reardon Canada 2019)(all timepoints) PFOS: 有意差のある関連性なし PFOA: FT4Ic ↓ Q2:−4.68 (−7.93, −1.32) FT4Ic ↓ Q4: −6.52 (−9.86, −3.06)	乳児TSH: (Table 9で有意 (P < 0.05) な関連がみられたものを入力) PFHxS: 有意差のある関連性なし PFOS: ↑: 0.177 (0.001)(Kato Japan 2016)(母親の第3妊娠三半期の血中濃度との関連性) ↑: 39.7 (7.9, 80.9)(Xiao Faroe Island 2019)(母親の第3妊娠三半期の血中濃度との関連性) ↑: 0.346 (0.101, 0.591)(Tsai Taiwan 2017)(臍帯血中濃度との関連性) ↓: − 0.012 (−0.019,-0.005)(Aimuzi China 2019)(臍帯血中濃度との関連性) PFOA: ↑: 23.1 (1.9, 48.6)(Xiao Faroe Island 2019)(母親の第3妊娠三半期の血中濃度との関連性)	乳児T4, T3: (Table 10で有意 (P < 0.05) な関連がみられたものを入力) PFHxS: TT4 ↓ Q4: −1.06 (−2.06, −0.06)(Preston USA 2018)(母親の第1妊娠三半期の血中濃度との関連性) PFOS: TT4 ↓ Q4: −1.10 (−2.13, −0.07)(Preston USA 2018)(母親の第1妊娠三半期の血中濃度との関連性) FT4 ↑: 0.191 (Yang China 2016) (母親の第3妊娠三半期の血中濃度との関連性) TT3 ↑: 0.170 (Yang China 2016) (母親の第3妊娠三半期の血中濃度との関連性) TT4 ↑: 0.172 (Yang China 2016) (母親の第3妊娠三半期の血中濃度との関連性) TT4 ↓: −0.458 (−0.916,−0.001)(Tsai Taiwan 2017) (臍帯血中濃度との関連性) PFOA: TT4: ↓ Q4: −1.13 (−2.21, −0.06)(Preston USA 2018)(母親の第1妊娠三半期の血中濃度との関連性) TT4 ↑: Q4: 38.6 (13.34, 63.83)(De Cock Netherland 2014)(臍帯血中濃度との関連性)
51	PFASレベルと2D:4D: PFAS濃度10倍増加あたりの2D:4D比の増加% (95%CI) 全体: PFHxS: 0.40 (-0.34, 1.15) PFOS: 0.78 (-0.42, 1.97) PFOA: 0.88 (- 0.02, 1.78) 男児: PFHxS: 0.57 (-0.47, 1.62) PFOS: 0.46 (-1.17, 2.09) PFOA: 1.54 (0.33, 2.76)* 女児: PFHxS: 0.16 (-0.94, 1.26) PFOS: 1.04 (-0.72, 2.79) PFOA: 0.20 (-1.15, 1.54)	PFOA濃度と2D:4D (ESR1遺伝子多型で層別化) PFOA濃度10倍増加あたりの2D:4D比の増加% (95%CI) rs2234693 (TT): All: 1.26 (-0.43, 2.95)、male: 2.02 (-0.39, 4.42)、female: 0.64 (-1.76, 3.03) rs2234693 (TC/CC): All: 0.67 (-0.41, 1.75)、male: 1.27 (-0.18, 2.71)、female: -0.05 (-1.70, 1.61) rs9340799 (AA): All: 1.54 (0.40, 2.68)*、male: 2.17 (0.66, 3.68)*、female: 0.88 (-0.87, 2.63) rs9340799 (AG/GG): All: -0.35 (-1.82, 1.12)、male: 0.39 (-1.72, 2.50)、female: -1.01 (-3.14, 1.13) rs2077647 (AA): All: 2.24 (0.57, 3.92)*、male: 3.53 (1.15, 5.91)*、female: 1.36 (-1.02, 3.74) rs2077647 (AG/GG): All: 0.24 (-0.84, 1.32)、male: 0.73 (-0.71, 2.16)、female: -0.38 (-2.03, 1.27)	-	-
52	<Table S4: 線形混合効果モデル (調整後) による各PFAS濃度と酸化ストレスバイオマーカーの関連に関する推定値β (95%CI)> 8-iso-PGF2α 2,3-dinor-5,6-dihydro-8-iso-PGF2α% 2,3-dinor-8-iso- PGF2α PGF2α Chemical fraction Enzymatic fraction PFOA: 0.05 (-0.09, 0.19) 0.56 (-0.34, 1.46) -0.04 (-0.77, 0.69) -0.01 (-0.52, 0.50) 0.04 (-0.06, 0.14) -0.02 (-0.08, 0.04) PFOS: 0.10 (0, 0.20) 0.37 (-0.32, 1.06) -0.21 (-0.76, 0.34) 0.12 (-0.27, 0.51) 0.07 (-0.01, 0.15) 0.02 (-0.02, 0.06) PFHxS: 0.04 (-0.08, 0.16) 0.32 (-0.44, 1.08) 0.03 (-0.60, 0.66) 0.04 (-0.39, 0.47) 0.02 (-0.06, 0.10) 0.01 (-0.05, 0.07)	PFAS濃度と酸化ストレスバイオマーカーの関連 (g-computation及びベイズカーネルマシン回帰 (BKMR)) ・gcomputationを用いて推定された個々の酸化ストレスバイオマーカーに対するPFASの部分的な効果を解析した結果、PFOSは一貫して最大の正の重みを持つと特定された。PFOAはPGF2αと酵素画分で、PFHxSは2,3-dinor-5,6-dihydro-8-iso-PGF2α以外で負の重みを有していた (Fig 1B)。 ・BKMRを用いて推定された個々のPFASに起因する酸化ストレスバイオマーカーの変化を解析した結果、PFAS濃度と各酸化ストレスバイオマーカーに正の相関がみられた (Fig 2)。	-	-
53	母体血清中のPFAS濃度 と初潮の早期年齢との関連 Mixture OR (95% CI) Average Weight Mixture OR (95% CI) PIP Single-chemical OR (95% CI) Multi-chemical OR (95% CI) WQS回帰 ベイズ線形回帰 PFAS(n = 331) 1.09 (0.98, 1.21) 1.03 (0.93, 1.13) PFOA 0.19 0.48 1.02 (0.96, 1.09) 1.04 (0.95, 1.13) PFOS 0.07 0.44 1.01 (0.94, 1.07) 0.93 (0.82, 1.04) PFHxS 0.13 0.52 1.01 (0.97,1.05) 1.02 (0.98, 1.07) Mixture OR: 加重分位数 (WQS) 指数の1単位高い（化学物質濃度の1十分位の増加を表す）早期初経のオッズ比 Single-chemical OR: 単一化学物質のロジスティック回帰モデルを実施。 濃度が10%高い場合の変化を示す Multi-chemical OR: Multi-chemical ロジスティック回帰モデルにより、PFAS内の各化学物質と早期初潮との関連を評価。物質を調整した）。オッズ比は濃度が10%高い場合の変化を示す	—	—	—
54	母体血漿中PFAS濃度と新生児の体重との偏回帰係数β値（95% CI）[統計解析結果] PFOA： 全体: -5.90 (-28.75,16.94) [有意差なし、NS] 白人: -8.91 (-45.14, 27.31) [NS] 黒人: -28.30 (-76.22, 19.52) [NS] ヒスパニック: 11.43 (-34.99, 57.85) [NS] アジア: 2.21 (-48.10, 52.52) [NS] PFOS：コホート全体、各亜集団ともNS（表中記載なし） PFHxS：コホート全体、各亜集団ともNS（表中記載なし）	母体血漿中PFAS濃度と新生児の体長との偏回帰係数β値（95% CI）[統計解析結果] PFOA： 全体: -0.23 (-0.35, -0.10) [FDR補正後, p< 0.05] 白人: -0.05 (-0.25, 0.15) [NS] 黒人: -0.47 (-0.73, -0.21) [FDR補正後, p< 0.01] ヒスパニック: -0.20 (-0.45, 0.06) [NS] アジア: -0.20 (-0.47, 0.08) [NS] PFOS：コホート全体、各亜集団ともNS（表中記載なし） PFHxS：コホート全体、各亜集団ともNS（表中記載なし）	母体血漿中PFAS濃度と新生児の頭囲との偏回帰係数β値（95% CI）[統計解析結果] PFOA： 全体: -0.04 (-0.12, 0.03) [NS] 白人: -0.05 (-0.17, 0.07) [NS] 黒人: -0.14 (-0.29, 0.02) [NS] ヒスパニック: 0.03 (-0.12, 0.18) [NS] アジア: -0.01 (-0.18, 0.15) [NS] PFOS：コホート全体、各亜集団ともNS (表中記載なし) PFHxS：コホート全体、各亜集団ともNS (表中記載なし)	母体血漿中PFAS濃度と新生児の臍周囲長との偏回帰係数β値（95% CI）[統計解析結果] PFOA： 全体: -0.06 (-0.19, 0.07) [NS] 白人: 0.15 (-0.05, 0.35) [NS] 黒人: -0.26 (-0.52, 0.01) [NS] ヒスパニック: -0.19 (-0.45, 0.06) [NS] アジア: 0.07 (-0.21, 0.35) [NS] PFOS： 全体: 0.04 (-0.09, 0.16) [NS] 白人: 0.17 (-0.07, 0.41) [NS] 黒人: -0.26 (-0.49, -0.03) [p < 0.05] ヒスパニック: -0.17 (-0.45, 0.11) [NS] アジア: 0.40 (0.16, 0.45) [FDR補正後、p< 0.05] PFHxS： 全体: -0.26 (-0.40, -0.13) [FDR補正後、p< 0.01] 白人: 0.08 (-0.12, 0.27) [NS] 黒人: -0.34 (-0.56, -0.12) [p < 0.01] ヒスパニック: -0.36 (-0.64, -0.08) [p< 0.05] アジア: -0.43 (-0.76, -0.1) [p< 0.05]
55	・母体血及び臍帯血の血清PFOS及びPFOA濃度と出生時体重とは相関なし。この関連については矛盾する報告があり、本研究では相関なしとする以前の報告と一致。 ・臍帯血の血清中PFHxS濃度（n= 95）と妊娠週数との間に関連（最小ばく露濃度群に対する最高ばく露濃度群において：推定0.47週の減少、95% CI: -0.92, -0.02)	胎児移行率（PTE）：PFOA: 83.2%、PFOS: 44%、PFHxS: 73%：C4-C7のPFCAs及びC13 PFCA（カルボン酸）はすべて PTE> 100%、フッ素鎖長数が同じ場合、PFCAの方がPFSA（スルホン酸）よりも効率的に胎児に移行する。 ・短鎖PFAAs（パーフルオロアルキル酸）の胎盤移行率（PTE）はアルキル鎖長C4～C13では完全なU字型の曲線を示す傾向が得られた（C8のPFOAは低いが最小ではない）。 ・母親の体重とPFOSの胎児移行率の間には正の相関がみられた。	-	・in vitro実験結果から、PFASのヒト経胎盤移行にはヒト血清タンパクとPFAS複合体とのKd（平衡解離定数）が極めて重要な役割を果たすことが示唆された。
56	グリーンランド、ポーランド、ウクライナの男性における血清PFAS濃度中央値と三分位境界： グリーンランド (n= 196)、 ポーランド (n= 189)、 ウクライナ (n= 203)、 全体 (n= 588)、 PFAS 中央値、33%tile、66%tile、中央値、33%tile、66%tile、中央値、33%tile、66%tile、中央値、33%tile、66%tile、 PFOS (ng/ml): 44.7、 38.8、 56.1、 18.5、 15.4、 21.2、 7.6、 6.0、 8.5、 18.4、 11.9、 27.3、 PFOA(ng/ml): 4.5、 4.2、 5.2、 4.8、 4.2、 5.6、 1.3、 1.0、 1.6、 3.8、 2.5、 4.7、 PFHxS(ng/ml): 2.2、 1.9、 2.7、 1.2、 1.0、 1.3、 0.3、 0.3、 0.4、 1.1、 0.7、 1.5、	PFOSばく露三分位濃度と精液の質との関連： 第1三分位との調整差異（95% CI）、傾向検定 第2三分位、 第３分位、 p-調整、 精子濃度（10^6/ml）： グリーンランド: 0 (-29; 29)、 12 (-18; 42)、 0.14 ポーランド: 53 (12; 93)*、 25 (-14; 64)、 0.41 ウクライナ: 9 (-20; 38)、 -15 (-44; 15)、 0.40 全体組合せ： 14 (-15; 43)、 22 (-21; 64)、 0.51 精子総数（×10^6）： グリーンランド: -5 (-40; 31)、 4 (-33; 41)、 0.76 ポーランド: 57 (11; 103)*、 33 (211; 77)、 0.26 ウクライナ: 14 (-21; 51)、 -5 (-41; 30)、 0.77 全体組合せ： 23 (-11; 57)、 18 (-32; 67)、 0.67	PFOAばく露三分位濃度と精液の質との関連： 第1三分位との調整差異（95% CI）、傾向検定 第2三分位、 第３分位、 p-調整、 運動精子比率（%）： グリーンランド: 10 (-8; 29) 、 36 (6; 45)*、 0.01 ポーランド: 7 (-9; 23)、 14 (23; 30)、 0.32、 ウクライナ: -6 (-25; 12)、 10 (-10; 29)、 0.06 全体組合せ： 3 (-15; 21)、 19 (1; 39)*、 0.01 PFHxSばく露三分位濃度と精液の質との関連： 第1三分位との調整差異（95% CI）、傾向検定 第2三分位、 第３分位、 p-調整、 正常精子細胞比率（%）： -27 (-58; 3)、 -35 (-70; 21)*、 0.20	・本研究で得られた最も確かな知見は、PFOSばく露と精子形態異常との間の負の相関であり、おそらく内分泌活性または精子の膜機能の障害による精液の質へのPFOSの有害影響を示唆するものであった。ただし、この相関とPFOAと精液運動性の正の相関（国の間で一貫性はみられなかった）は、複数の統計的検定が行われたことによる偶然の結果である可能性を排除できない。 ・形態学的に正常な細胞の比率が、PFOSばく露の第３三分位群では、第１三分位群と比較して35%低かった（95%CI：4 - 66%）。同様の減少は、PFHxSレベルの増加との関連でもみられた。PFOAばく露の三分位の最高濃度群では、第１三分位群と比べて運動性精子の割合が19%高かった（95%CI：1 - 39%）。 ・PFHxSでは、ばく露レベルのクラス別または連続ばく露に基づく解析でも、精子濃度、容積、総数、運動精子率に関連はみられなかったが、第1三分位と比較して最高三分位では正常精子の割合が35%（95%CI：1；70%）低かった。
57	POI患者と対照群被験者における性ホルモン及び甲状腺ホルモン濃度とAFC（平均値±SE）： POI (n= 120)、Control (n= 120)、 P Value、 正常範囲 FSH, IU/L: 71.65 ± 2.99、 6.18 ± 0.11、 0.000、 3.85–8.78 LH, IU/L: 31.77 ± 1.57、 5.83 ± 0.13、 0.000、 2.12–10.89 E2, pmol/L: 55.28 ± 3.66、 211.87 ± 5.83、 0.000、 99.1–447.7 PRL, mIU/L: 295.50 ± 11.90、 263.88 ± 9.83、 0.041、 70.8–566.4 T, nmol/L: 1.05 ± 0.05、 1.17 ± 0.11、 0.079、 0.35–2.60 FT3, pmol/L: 3.66 ± 0.12、 4.26 ± 0.07、 0.000、 3.10–6.80 FT4, pmol/L: 14.87 ± 0.25、 16.01 ± 0.19、 0.000、 12.00–22.00 TSH, mIU/L: 3.56 ± 0.14、 2.40 ± 0.08、 0.000、 0.27–4.20 TGAb positive, n (%): 9 (7.5)、 11 (9.2)、 0.640、 < 40 IU/mL TPOAb positive, n (%): 10 (8.3)、 13 (10.8)、 0.511、 < 35 IU/mL AFC (胞状卵胞数): 2.53 ± 0.21、 16.44 ± 0.28、 0.000、 < 5–7	PFAS濃度とPOI（n= 240）のオッズ比： PFAS、三分位 (ng/mL)、POI, n (%)、対照群, n (%)、調整前OR (95% CI)、調整後 OR (95% CI)、 PFOA： T1 (1.65–7.56): 30 (25.0)、 50 (41.7)、 1.00 (reference)、 1.00 (reference) T2 (7.56–11.7): 36 (30.0)、 44 (36.7)、 1.36 (0.73–2.56)、 1.34 (0.70–2.58) T3 (11.7–116.7): 54 (45.0)、 26 (21.6)、 3.46 (1.81–6.64)、 3.80 (1.92–7.49) p-傾向: < 0.01 < 0.01 PFOS： T1 (1.03–5.46): 30 (25.0)、 50 (41.7)、 1.00 (reference)、 1.00 (reference) T2 (5.46–9.10): 40 (33.3)、 39 (32.5)、 1.71 (0.91–3.22)、 1.75 (0.91–3.38) T3 (9.10–47.8): 50 (41.7)、 31 (25.8)、 2.69 (1.42–5.08)、 2.81 (1.46–5.41) p-傾向 < 0.01 < 0.01 PFHxS： T1 (0.09–0.27)、 25 (20.8)、 53 (44.2)、 1.00 (reference)、 1.00 (reference) T2 (0.27–0.39)、 37 (30.8)、 43 (35.8)、 1.82 (0.96–3.49)、 2.04 (1.03–4.04) T3 (0.39–8.46)、 58 (48.4)、 24 (20.0)、 5.12 (2.62–10.04)、 6.63 (3.22–13.65) p-傾向 < 0.01 < 0.01	POI患者（n= 120）におけるPFASと性ホルモンとの関連： 性ホルモン： PFOA[log変換値]、 PFOS[log変換値]、 PFHxS[log変換値]、 調整後β (95% CI)、 調整後β (95% CI)、 調整後β (95% CI)、 FSH： log PFASと性ホルモン連続変数: 0.09 (-0.07 to 0.25)、 0.26 (0.15 to 0.38)*、 0.16 (0.04 to 0.28)* LH： 連続変数: -0.20 (-0.42 to 0.02)、-0.13 (-0.31 to 0.04)、-0.07 (-0.24 to 0.10) E2： 連続: -0.08 (-0.31 to 0.16)、-0.30 (-0.47 to 20.12)*、-0.19 (-0.37 to -0.02)* PRL 連続: 0.16 (0.01 to 0.30)*、 0.17 (0.06 to 0.29)*、 0.11 (-0.01 to 0.22) テストステロン： 連続: -0.11 (-0.29 to 0.06)、-0.02 (-0.16 to 0.12)、 -0.03 (-0.16 to 0.11)	POI患者（n= 120）におけるPFASと甲状腺ホルモンとの関連： 甲状腺ホルモン： PFOA[log変換値]、 PFOS[log変換値]、 PFHxS[log変換値]、 調整後β (95% CI)、 調整後β (95% CI) 調整後β (95% CI)、 FT3： log PFASと甲状腺H連続変数: -0.90 (-1.88 to 0.09)、-0.88 (-1.64 to -0.09)*、-0.05 (-0.82 to 0.73) FT4： 連続変数: -3.42 (-5.39 to -1.46)*、-2.99 (-4.52 to -1.46)*、-0.55 (-2.15 to 1.04) TSH： 連続変数: 1.39 (0.18 to 2.59)*、 1.57 (0.65 to 2.50)*、 0.88 (20.06, 1.82)
58	PFAS濃度と妊娠、不妊との関連（FOR/OR:受精率のオッズ比/不妊のオッズ比(95%CI)） Outcome parity 文献数 人数 FOR/OR(95%CI) 異質性I² p-Value PFOA 受精率 Merge 10 9418 0.88[0.78;0.98] 63.00% <0.01 未経産婦 7 6462 0.98 [0.90; 1.06] 13.00% 0.33 経産婦 3 3454 0.70[0.59;0.82] 0.00% 0.51 不妊 Merge 9 8728 1.33[1.03;1.73] 63.00% <0.01 未経産婦 8 6985 0.99 [0.80; 1.22] 25.00% 0.22 経産婦 3 751 2.29[1.50;3.49] 0.00% 0.78 PFOS 受精率 Merge 10 9418 0.94[0.90;0.98] 39.00% 0.0 未経産婦 7 6462 0.94 [0.87; 1.01] 40.00% 0.10 経産婦 3 3454 0.79 [0.61; 1.02] 62.00% 0.07 不妊 Merge 9 8728 1.18 [0.94; 1.50] 55.00% 0.01 未経産婦 8 6985 1.09 [0.79; 1.49] 54.00% 0.02 経産婦 3 3751 1.70[1.17;2.47] 0.00% 0.61 PFHxS 受精率 Merge 7 6076 0.96 [0.86; 1.08] 57.00% 0.01 不妊 Merge 6 4977 0.91 [0.66; 1.24] 67.00% <0.01 FOR/OR(95%CI): 受精率のオッズ比/不妊のオッズ比(95%CI)	—	—	—
59	母親の血清中PFAS濃度の増加 (ng/mL)による出生時体重の減少の推定値(g)： PFOA: -11.66 (95% CI: -20.35～ -2.96) PFOS: -2.84 (95% CI: -4.21～ -1.46) 妊娠初期における母親の血清中PFAS濃度の増加 (ng/mL)による出生時体重の減少の推定値(g)： PFOA: -6.19 (95% CI: -11.61～ -0.76) PFOS: -1.27 (95% CI: -3～ -0.46)	PFOA 曝露に起因する出生時体重の減少（妊娠第1期の終わりまでの母親の血清中PFOA濃度と、出生時体重の関連づけのプールされた結果から推定）： 平均出生時体重減少：9.73 g (SD: 8.6 g) 総出生時体重減少： 13.10 g PFOA曝露による絶対人口加重 LBW 負荷（2000年～2019年）：0.38% (95% CI: 0.048、0.71%)	PFOA曝露に起因する人口加重低体重出生の年間症例数（2000年－2019年）： 世界全体：461,635件 (95% CI: 57,418 ～ 854,645件) 南アジア：253,089件 東アジア：57,867件 アフリカ：44,841 件 東南アジア：38,275 件 南アジア：25,3089件 その他アジア：24,282件 北米：16,666件 西ヨーロッパ：13,964件 ラテンアメリカ・カリブ諸国：8,925件 東ヨーロッパ：1,864件 オセアニア：1,864件	
60	妊娠中血中PFAS濃度の 1 ng/mL あたりの増加に関連する妊娠・出産の有害事象のプールされたオッズ比 Outcomes PFAS 研究数 人数 OR (95% CIs) P for Z test 異質性I² 異質性P 早産 PFOA 8 10,597 0.98 (0.96, 1.00) 0.109 7.20% 0.374 PFOS 8 10,597 1.00 (0.98, 1.03) 0.770 53.70% 0.035 PFHxS 6 6364 0.98 (0.90, 1.08) 0.743 7.20% 0.371 妊娠糖尿病 PFOA 7 7702 1.03 (0.99, 1.07) 0.225 0.00% 0.795 PFOS 7 7702 1.00 (0.99, 1.01) 0.632 10.0% 0.353 PFHxS 7 7514 1.00 (0.96, 1.04) 0.912 0.00% 0.993 直鎖PFOA 2 441 1.10 (0.96, 1.25) 0.159 29.2% 0.235 直鎖PFOS 2 441 1.06 (0.85, 1.32) 0.625 68.5% 0.075 流産 PFOA 2 830 1.04 (0.92, 1.18) 0.514 65.30% 0.089 PFOS 2 830 1.01 (1.00, 1.02) 0.218 0.00% 0.795 PFHxS 2 830 1.03 (0.92, 1.16) 0.579 0.00% 0.858 子癇前症 PFOA 3 3416 1.02 (0.95, 1.09) 0.622 0.00% 0.731 PFOS 3 3416 1.00 (0.99, 1.02) 0.663 0.00% 0.606 PFHxS 3 3416 1.31 (0.88, 1.96) 0.187 66.10% 0.052 在胎不当過小 PFOA 4 4073 1.01 (0.96, 1.07) 0.651 0.0% 0.584 PFOS 4 4073 1.00 (0.97, 1.04) 0.874 80.1% 0.002 PFHxS 2 1785 1.01 (0.85, 1.19) 0.917 4 3.60% 0.183	PFAS 濃度に関連する有害な妊娠・出産の有害事象のプールされたオッズ比（comparing highest category with the lowest category) Outcomes PFAS 研究数 人数 OR (95% CIs) P for Z test 異質性I2 異質性P 早産 PFOA 8 10,597 1.09 (0.70, 1.68) 0.701 59.5% 0.016 PFOS 8 10,597 1.25 (0.81, 1.92) 0.322 63.5% 0.008 PFHxS 6 6364 1.07 (0.81, 1.42) 0.619 17.8% 0.298 妊娠性糖尿病 PFOA 6 5410 1.15 (0.80, 1.65) 0.449 0.0% 0.583 PFOS 6 5410 1.01 (0.75, 1.35) 0.960 31.4% 0.200 PFHxS 5 5025 1.28 (0.91, 1.78) 0.153 0.0% 0.419 流産 PFOA 2 830 1.43 (0.87, 2.35) 0.158 47.4% 0.168 PFOS 2 830 1.31 (0.83, 2.08) 0.250 0.0% 0.962 PFHxS 2 830 1.09 (0.67, 1.75) 0.731 0.0% 0.332 子癇前症 PFOA 5 8409 1.10 (0.86, 1.41) 0.451 0.0% 0.492 PFOS 5 8409 1.11 (0.87, 1.41) 0.398 42.7% 0.137 PFHxS 4 6636 1.28 (0.85, 1.91) 0.238 53.8% 0.090 妊娠性高血圧 PFOA 2 4959 1.13 (0.77, 1.65) 0.546 0.0% 0.982 PFOS 2 4959 1.15 (0.78, 1.70) 0.480 32.5% 0.223 PFHxS 2 4959 1.30 (0.25, 6.73) 0.756 87.8% 0.004 在胎不当過小 PFOA 4 4073 1.17 (0.82, 1.65) 0.382 0.0% 0.756 PFOS 4 4073 0.93 (0.49, 1.76) 0.820 75.4% 0.007 PFHxS 2 1785 1.15 (0.72, 1.83) 0.553 22.8% 0.255	—	—

通しNo.	交絡因子	結果・結論	備考
49	母親の要因 (年齢、職業、教育水準、家族の年収、妊娠前のBMI、妊娠中の体重増加、週ごとの身体活動、妊娠中の喫煙、出産歴)、乳児の要因 (性別と妊娠期間)、およびPFASと性別の相互作用項	PFHxS濃度の2倍増加あたり、レプチンは減少した (P < 0.05) PFAS はアディポネクチンと正の関連があり、PFAS が 2 倍になると、アディポネクチンは PFHxS で 12.28% 増加した (P < 0.05) PFOAおよび PFHxS とアディポネクチンとの関連、PFOS, PFOAおよび PFHxS とレプチンについて性差がみられた BKMRモデルでは、PFAS混合物とレプチンおよびアディポネクチンとの有意な関連がみられ、PFOSが重要な寄与因子として特定された PFAS レベルは臍帯血清中のアディポカインと有意に関連しており、その関連性は性差がある可能性がある。	一般化線形モデル (GLM) を用いて単一PFASとアディポカインの関連性、ベイジアン カーネル マシン回帰 (BKMR) モデルを用いて混合 PFAS 曝露とアディポカインとの関連性をそれぞれ推定
50	-	母体のTSHとPFAA濃度: 有意な関連性を示し、ほとんどは正の関係だった。 母体のT4、T3とPFAA濃度: 9件中5件の研究でTH (TT3、TT4、FT3、FT4、および FT4I) レベルとの間に逆相関がみられた。 乳児TSHとPFAA濃度: 8件中 4件の研究で有意な影響があり、このうち3件で正の影響を受けた。 乳児T4、T3とPFAA濃度: 9件中7件の研究で有意な関連性がみられたが、明確な方向性はみられなかった。 結論: 母体の PFAAs 濃度とTSH レベルとの間の主に正の関係、および T4 および/または T3 レベルとの逆相関が示唆された。幼児の TH と PFAAs 濃度との関連性に一貫性はなかった。	妊娠中の女性および/または乳児の PFAAs 濃度と甲状腺ホルモン (TH) に関する 15文献のレビュー
51	性別、出生時体重、母体年齢、出産、アルコール消費、妊娠初期の喫煙	母体のPFOA濃度の10倍の増加は、rs9340799 (AA遺伝子型)を有する子供の2D:4Dの平均1.54% (95%CI: 0.40, 2.68)、rs2077647 (AA遺伝子型) を有する子供の平均2.24% (95% CI: 0.57, 3.92) の増加に関連し、これらの関連は男児で顕著であった。 PFOAとESR1 多型の間の重要な遺伝子環境相互作用が検出された。 ESR1多型が性分化に対する PFASへの出生前曝露の影響を修飾する。	ESR1多型が第2指と第4指の比 (2D:4D)(胎児期アンドロゲン曝露指標) に対する出生前のPFAS 暴露の影響を修飾するかどうかを調査
52	母親の年齢、教育、出産歴、妊娠前のBMI、サンプル収集時の妊娠週数、コホート	結果: ・PFOS濃度の四分位範囲の増加は、8-iso PGF2α上昇と関連していた (β =0.10, 95%CI: 0, 0.20)。 ・g computationとベイズカーネルマシン回帰 (BKMR) のいずれの解析でも、全ての酸化ストレスバイオマーカーについて、PFOS は全体的な混合効果に最も寄与していると推定された。 ・残りの 6 つの PFASは、酸化ストレス バイオマーカーの変化との関連はみられなかった。 結論: ・妊娠中のPFOS曝露は酸化ストレスバイオマーカーの上昇と関連していた。	妊婦の出生前 PFAS 曝露と酸化ストレスバイオマーカーとの関連を調査
53	母親の採血時の妊娠期間、母親の初潮年齢、出産時の年齢、妊娠前のBMI、母親の人種・民族（白人・非白人）、教育レベル、妊娠中の喫煙、妊娠中の週当たりの身体活動時間	調整後の単一化学物質のロジスティックス回帰モデルでは、PFOA、PFOS、PFHxSのいずれも早期初潮と関連がみられなかった。 加重分位和回帰モデルによる評価の結果、PFAS混合物は、早期初潮と弱い関連性がみられた（OR：1.09、95%CI：0.98、1.21）。	
54	母親の年齢、妊娠前のBMI、人種、教育レベル、出産児の性別、血清コチニン濃度	・コホート全体で母体の血中PFOA濃度と新生児の体長および大腿肢長との間に負の相関がみられた。 ・コホート全体で母体の血中PFHxS濃度と新生児の臍周囲長とに負の相関がみられた。 ・低リスクの妊婦プロファイルを有し、内分泌かく乱化学物質（EDC）濃度が比較的低い健康な妊婦において、出生児の臍周囲長と大腿骨長の減少は特にPFAS化合物に対する子宮内EDCばく露の感度の高いマーカーとなる可能性がある。	
55	母親の年齢、体重、身長、出生前BMI、子供の性別、分娩回数、妊娠週数	・短鎖PFAAs（パーフルオロアルキル酸）の胎盤移行率（PTE）はアルキル鎖長C4～C13では完全なU字型の曲線を示す傾向が得られた（C8のPFOAは低いが最小ではない）。 ・母親の体重とPFOSのPTEには正の相関、母親のPFBA（perfluorobutanoic acid）と出生時体長に負の相関がみられた。	胎盤移行率の構造活性相関
56	年齢、禁欲期間、漏れ、喫煙、非尿生殖器感染、BMI、国の違い（組合せ解析）	・グリーンランド、ポーランド、ウクライナの３つの国でPFASばく露が精液の質に及ぼす影響が調査された。 ・国を超えて、精子濃度、総精子数、精液量とPFOS、PFOA、PFHxS、PFNAレベルと一貫した関連はなかった。形態学的に正常な細胞の割合は、PFOSばく露の第３三分位群では、第１三分位群と比較して35%低かった（95%CI：4 - 66%）。同様の減少は、PFHxSレベルの増加との関連でもみられた。PFOAばく露の三分位の最高濃度群では、第１三分位群と比べて運動性精子の割合が19%高かった（95%CI：1 - 39%）。 ・本研究で得られた最も確かな知見は、PFOSばく露と精子形態異常との間の負の相関であり、おそらく内分泌活性または精子の膜機能の障害による精液の質へのPFOSの有害影響を示唆するものであった。ただし、この相関とPFOAと精液運動性の正の相関（国の間で一貫性はみられなかった）は、複数の統計的検定が行われたことによる偶然の結果である可能性を排除できない。	精液の質への影響
57	年齢、BMI、教育、収入、睡眠、出産経験	・PFOA、PFOS、PFHxSの血清レベルは、原発性卵巣機能不全（POI）のリスクと正の相関がみられた（PFOA: OR= 3.80, 95% CI:1.92-7.49; PFOS: OR= 2.81,95% CI:1.46-5.41; PFHxS: OR= 6.63, 95% CI:3.22-13.65)。 ・POI患者では、PFOS及びPFHxSへのばく露レベルはFSHとは正の相関（PFOS：調整後β = 0.26；95%CI: 0.15-0.38；PFHxS：調整後β = 0.16；95%CI: 0.04-0.28）、エストラジオール(E2)とは負の相関（PFOS：調整後β = -0.30；95%CI: -0.47 to -0.12; PFHxS：調整後β = -0.19；95%CI:-0.37to -0.02）を示した。 ・PFOS及びPFOAへのばく露は、プロラクチンの上昇（PFOS：調整後β = 0.17；95%CI、0.06-0.29；PFOA：調整後β =0.16：95%CI、0.17-0.29）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）の低下 (PFOS：調整後β = -0.88; 95% CI: -1.64 to -0.09; PFOA：調整後β = -0.90; 95% CI: -1.88 to 0.09)、及び遊離チロキシン（FT4）の低下(PFOS：調整後β = -2.99; 95% CI: -4.5 to -1.46; PFOA：調整後β = -3.42; 95% CI:-5.39 to -1.46) との関連がみられた。 ・結論として、PFOA、PFOS、PFHxSへの高レベルのばく露はヒトにおける原発性卵巣機能不全（POI）のリスク上昇と関連することが示された。	卵巣機能不全症
58	—	メタアナリシスの結果、PFOA への曝露は、女性の受精率と負の相関があり (受精率オッズ比(FOR) = 0.88、95%CI: 0.78 - 0.98) 、不妊と正の相関がみられた (OR = 1.33、95%CI: 1.03 - 1.73)。 (PFOSは、受精率オッズ比と負の相関がみられた (OR = 0.94、95% CI: 0.90 - 0.98)。 PFHxSは受精率、不妊の両者とも相関がみられなかった。	
59	喫煙、アルコール、在胎週数、母体年齢その他	文献2325件によるデータセットから、世界的にPFOSへの曝露が最も高く、続いてPFHxS、PFOAであることが確認された。 PFOA への曝露は、2000年～2019年でアジア地域を主として、年間の低体重出生461,635 件 (95% 信頼区間: 57,418 ～ 854,645 件) に寄与したと推定された。	①バイオモニタリングデータからPFOA、PFOS、PFHxS濃度を推定し、次に②PFOAによる低体重出生への影響を調べた
60	—	妊娠中のPFOS曝露は早産リスク上昇と関連がみられ（pooled OR per 1 ng/ml increase: 1.01, 95% CIs: 1.00–1.02, P = 0.009）、PFOA曝露には早産リスクとの逆U字型の関連がみられた。 PFOSと子癇前症との間に正の相関が見られた(pooled OR per 1 log increase: 1.27, 95% CIs:1.06–1.51)。 その他の有害事象（妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、低出生体重、在胎不当過大・過小）に関しては、妊娠中のPFAS曝露との間に有意な関連はみられなかった。	

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
61	39		D690	4	生殖・発生		Association between per- and polyfluoroalkyl substances and semen quality	2022	Wang, Huanqiang; Wei, Kai; Wu, Zhixin; Liu, Fucun; Wang, Danhua; Peng, Xianzheng; Liu, Yongyou; Xu, Jida; Jiang, A'pei; Zhang, Yan	Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Nov 17. doi: 10.1007/s11356-022-24182-3. Online ahead of print.	-	PFOA PFOS PFHxS	メタアナリシス	—	デンマーク(2)、アメリカ(1)、グリーンランド・ポーランド・ウクライナ(1)、フェロー諸島(1)、中国(2)	男性（PubMed、Ovid、Cochrane Library、Embase、Web of Scienceにより検索して得られた文献449件から、基準を満たす7件の文献を解析対象とした） Ulla Nordström Joensen et al., 2009 (Denmark) James H. Raymer et al., 2012 (USA) G. Toft et al., 2012 (Greenland, Poland, Ukraine) Ulla Nordstro ̈ m Joensen et al., 2013 (Denmark) Maria Skaalum Petersen et al., 2018 (Faroese) Qingyu Huang et al., 2019 (China) Yitao Pan et al., 2019 (China)	2,190人	2022年3月1日まで	血清中濃度	—	—	—	精子数、精子濃度、精子の前進運動性、精子の総運動量、精液量、精子の形態	—	—	PFAS濃度と精子特性との関連 PFOA（解析対象研究の件数、推定β値、研究間の異質性I^2） ・精子濃度(7件): β value=0.06; 95% CI: 0.00, 0.11; I2=30.2%, P=0.167 ・精子の前進運動性(3件): β value= -1.38; 95% CI: -2.44, -0.32; I2=2.6%, P=0.38 ・精子の総運動量(5件): β value=0.13; 95% CI: -0.41, 0.66; I2=65.0%, P=0.006 （異質性が高いためランダム効果モデル使用） ・精液量(7件): β value=0.00; 95% CI: -0.02, 0.02; I2=0.00%, P=0.595 ・精子数(6件): β value=0.06; 95% CI: -0.02, 0.13; I2=42.7%, P=0.083 （異質性が高いため固定効果モデル使用） ・精子の形態(6件): β value= -0.00; 95% CI: − 0.01, 0.01; I2=9.9%, P=0.353 PFHxS（解析対象研究の件数、推定β値、 研究間の異質性I2） ・精子濃度(3件): β value=−7.23; 95% CI: -11.94, 26.40; I2=74.2%, P=0.021 （異質性が高いためランダム効果モデル使用） ・精液量(3件): β value=0.04; 95% CI: -0.02, 0.11; I2=0.0%, P=0.503 ・精子数(3件): β value= β value=0.21; 95% CI: − 0.03, 0.45; I2=43.9%, P=0.168 ・精子の形態(3件): β value=0.05; 95% CI: − 0.11, 0.21; I2=68.2%, P=0.043 （異質性が高いためランダム効果モデル使用） PFOS：精子濃度について7件、精子前進運動性は3件、精子総運動性は5件、精液量は7件、精子数および精子形態は6件の研究を対象に解析した結果、すべての特性はPFOS濃度との関連がみられなかった（詳細な数値は補足図に記載されており不明）	PFAS濃度と精子特性との関連（地域による層別解析） PFOA（推定β値、 研究間の異質性I2） ・精子濃度 アジア諸国：β value= 0.15; 95% CI: 0.06, 0.25; I^2 = 0.0% 西洋諸国：β value= 0.00; 95%CI: - 0.06, 0.07; I^2 = 0.0%, P = 0.492 ・精子数 アジア諸国：β value= 0.23; 95% CI: 0.08, 0.38; I^2=0.0%, P=0.966 西洋諸国：β value= -0.01; 95%CI: - −0.10, 0.08; I^2=22.0%, P=0.268	PFAS濃度と精子特性との関連（サンプルサイズによる層別解析） PFOA ・精子濃度 サンプルサイズ200以上：β value =0.08; 95% CI: 0.02, 0.14; I^2=34.1%, P=0.194 サンプルサイズ200未満：β value= -0.08; 95% CI:-0.23, 0.07; I^2=0.0%, P=0.535 精子数、精液量、精子形態、精子総運動量とPFOA濃度との間に有意な相関はなかった。 PFOS ・精子数 サンプルサイズ200以上：β value=0.06; 95% CI: 0.01, 0.11; I^2=0.0%, P=0.584 サンプルサイズ200未満：β value= -0.02 95% CI: -0.05, 0.01; I^2 = 0.0%, P = 0.681 精液量、精子濃度、精子形態、精子総運動量とPFOS濃度との間に有意な相関はなかった。	—	—	メタアナリシスの結果、PFOA濃度は、精子の前進運動性との間に負の相関がみられたが、そのほかの精子特性との相関はみられなかった。 PFOS濃度およびPFHxS濃度は、精子特性との間に有意な相関がみられなかった。	
62	**40**		D699	4	生殖・発生		Associations between exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: A meta-analysis	2022	Yang, Ze; Liu, Huan-Yu; Yang, Qiao-Yun; Chen, Xi; Li, Weiqin; Leng, Junhong; Tang, Nai-Jun	Chemosphere. 2022 Mar;291(Pt 2):132909. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132909. Epub 2021 Nov 13.	-	PFOA PFOS PFHxS	メタアナリシス	—	中国(6)、デンマーク(5)、米国(5)、カナダ(1)、スペイン(1)、ノルウェー(3)、スウェーデン(3)、ベルギー(1)、スロバキア(1)、オランダ(1)	妊婦（Embase、 PubMed、 Web of Scienceによる検索で得られた文献450件から、基準を満たす23件の文献を解析対象とした） Fei et al. (2007) Denmark、Stein et al. (2009) USA 、Hamm et al. (2010) Canada、Chen et al. (2012) China 、Whitworth et al. (2012) Norway、Darrow et al. (2013) USA 、Jensen et al. (2015) Denmark 、Bach et al. (2016) Denmark 、Louis et al. (2016) USA 、Wang et al. (2016) China、Lauritzen et al. (2017) Norway, Sweden、Manzano-Salgado et al. (2017) Spain 、Govarts et al. (2018) Belgium, Norway, The Netherlands and Slovakia 、Meng et al. (2018) Denmark 、Sagiv et al. (2018) USA 、Xu et al. (2019) China 、Chu et al. (2020) China 、Huo et al. (2020) China 、Liew et al. (2020) Denmark 、Liu et al. (2020) China 、Wikstrom et al.(2020) Sweden、Gardener et al. (2021) USA 、Wikstrom et al. (2021) Sweden	27,607人	2021 年３月21日まで	母体の血清、血漿、臍帯血中のPFAS濃度（文献により異なる）	妊娠前、妊娠第1期、妊娠第2期、妊娠第3期、出産時（文献により異なる）	—	—	早産、低出生体重、在胎不当過小、流産	出産、流産時	—	PFAS濃度と早産の pooled ORおよび研究間の異質性I^2 PFOS: pooled OR =1.54; 95% CI: 1.20, 1.98; I^2=63.4% PFOA: pooled OR =1.22; 95% CI = 0.95, 1.57; I^2=58.8% PFHxS: pooled OR =1.22; 95% CI = 0.89, 1.69; I^2=55.9%	PFAS濃度と流産の pooled OR PFOS: pooled OR = 1.10; 95% CI = 0.93, 1.32; I2=0.0% PFOA: pooled OR =1.40; 95% CI = 1.15, 1.70; I2=0.0% PFHxS: pooled OR =1.05; 95% CI = 0.83, 1.33; I2=0.0%	PFAS濃度と低出産体重の pooled OR PFOS: pooled OR =1.52; 95% CI: 1.19, 1.94; I2=19.1% PFOA: pooled OR =1.02; 95% CI: 0.80, 1.29; I2=0.0% PFHxSの記載はなし	—	—	出生前のPFAS曝露に関するメタアナリシスの結果、早産とPFOS濃度との間に相関がみられた (pooled OR=1.54; 95% CI: 1.20, 1.98)。流産とPFOA濃度との間に相関がみられた (pooled OR=1.40; 95% CI: 1.15, 1.70)。 低出生体重とPFOS濃度との関連がみられた(pooled OR=1.52; 95% CI: 1.19, 1.94) 。	
63	1		482	5	心血管		Association of perfluoroalkyl substances with gestational hypertension and preeclampsia in the MIREC study	2020	Borghese, M. M.; Walker, M.; Helewa, M. E.; Fraser, W. D.; Arbuckle, T. E.	Environ Int. 2020 Aug;141:105789. doi: 10.1016/j.envint.2020.105789. Epub 2020 May 11.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	MIREC (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals) study	カナダ（全土）	妊婦（重篤な疾患がある者、18歳未満、妊娠14週を超える者、英語またはフランス語でコミュニケーションできない者、離脱例、流産または死産経験者、慢性高血圧、多胎妊娠は除外）	最終解析対象：妊婦1739名 (平均年齢 (SD): 32.1 (5.1) 歳) 全体数（リクルート数2001名から離脱例（18名*）、流産または死産経験のための除外（74名*）を除く）：1909名 PFASの種類が不明なための除外：39名* 血圧のデータが不明なための除外：32名* 慢性高血圧のため除外：57名* 多胎妊娠：42名* *：重複例数不明	2008-2011年	母体血漿中濃度	妊娠第1三半期	血中濃度幾何平均値 (95% CI)(μg/L) PFOA: 1.65 (1.61, 1.70) PFOS: 4.56 (4.44, 4.69) PFHxS: 1.02 (0.98, 1.06) 3物質血中濃度間の相関係数 PFOA vs PFOS: r= 0.56 (p＜0.0001) PFOA vs PFHxS: r= 0.49 (p＜0.0001) PFOS vs PFHxS: r= 0.54 (p＜0.0001)	-	妊娠高血圧症候群または子癇前症の発症	妊娠6-13週、13-21週、32-34週	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canadaのガイドラインを用いて診断	PFAS濃度と妊娠高血圧症候群のOR (95%CI) [p値] PFOA： log2変換値: 1.06 (0.84, 1.35) [p=0.61] T1: 1.00 (Reference) T2: 0.89 (0.55, 1.43) [p=0.63] T3: 1.13 (0.68, 1.86) [p=0.64] PFOS： log2変換値: 1.15 (0.91, 1.45) [p=0.24] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.43 (0.90, 2.29) [p=0.13] T3: 1.38 (0.84, 2.23) [p=0.19] PFHxS： log2変換値: 1.15 (0.98, 1.35) [p=0.09] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.03 (0.64, 1.67) [p=0.01] T3: 1.39 (0.87, 2.20) [p=0.17] ※: T1 to T3: Tertile 1 to Tertile 3	PFAS濃度と妊娠高血圧症候群のOR (95%CI) [p値]（胎児の性別による層別解析） 男児： PFOA： log2変換値: 1.26 (0.90, 1.75) [p=0.18]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.12 (0.58, 2.16) [p=0.74]、T3: 1.55 (0.78, 3.00) [p=0.21] PFOS： log2変換値: 1.46 (1.05, 2.01) [p=0.02]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.43 (0.75, 2.77) [p=0.27]、T3: 1.80 (0.94, 3.46) [p=0.07] PFHxS： log2変換値: 1.31 (1.05, 1.63) [p=0.02]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.21 (0.62, 2.34) [p=0.58]、T3: 1.72 (0.92, 3.19) [p=0.09] 女児： PFOA： log2変換値: 0.87 (0.61, 1.23) [p=0.43]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 0.68 (0.33, 1.40) [p=0.29]、T3: 0.76 (0.36, 1.63) [p=0.48] PFOS： log2変換値: 0.86 (0.61, 1.21) [p=0.37]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.39 (0.71, 2.75) [p=0.33]、T3: 0.94 (0.45, 1.97) [p=0.88] PFHxS： log2変換値: 0.98 (0.76, 1.26) [p=0.86]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 0.85 (0.42, 1.70) [p=0.65]、T3: 1.03 (0.51, 2.10) [p=0.93]	PFAS濃度と子癇前症のOR (95%CI) [p値] PFOA： log2変換値: 1.36 (0.90, 2.08) [p=0.15] T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.62 (0.69, 3.74)[p=0.27]、T3: 1.23 (0.50, 3.00)[p=0.65] PFOS： log2変換値: 1.25 (0.84, 1.82)[p=0.28] T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.72 (0.77, 3.82)[p=0.19]、T3: 1.55 (0.68, 3.49)[p=0.29] PFHxS： log2変換値: 1.32 (1.03, 1.70)[p=0.03] T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.40 (0.54, 3.63)[p=0.48]、T3: 3.06 (1.27, 7.39)[p=0.01]	PFAS濃度と子癇前症のOR (95%CI)[p値] (胎児の性別による層別解析) 男児： PFOA： log2変換値: 1.23 (0.70, 2.16)[p=0.46]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 0.86 (0.28, 2.66)[p=0.80]、T3: 1.00 (0.32, 3.10)[p=0.99] PFOS： log2変換値: 1.19 (0.72, 1.97)[p=0.50]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 0.90 (0.31, 2.59)[p=0.84]、T3: 1.08 (0.38, 3.10)[p=0.88] PFHxS： log2変換値: 1.32 (0.92, 1.88)[p=0.12]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 1.15 (0.34, 3.94)[p=0.83]、T3: 2.41 (0.81, 7.17)[p=0.12] 女児： PFOA： log2変換値: 1.54 (0.81, 2.94)[p=0.19]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 3.63 (0.91, 14.4)[p=0.07]、T3: 1.77 (0.38, 8.17)[p=0.46] PFOS： log2変換値: 1.31 (0.70, 2.46)[p=0.39]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 3.74 (0.97, 14.3)[p=0.06]、T3: 2.61 (0.66, 10.5)[p=0.17] PFHxS： log2変換値:1.35 (0.93, 1.95)[p=0.11]、 T1: 1.00 (Reference)、T2: 2.16 (0.42, 11.0)[p=0.35]、T3: 4.90 (1.02, 22.3)[p=0.04]	母親の年齢、出産経験、教育レベル、喫煙の有無、妊娠前のBMI	・PFOAの高値は全サンプルで解析した場合も胎児の性別で分けて解析した場合も、妊娠高血圧症、子癇前症の発症との関連性なし。 ・PFOSの高値は全サンプルで解析した場合にはいずれのアウトカムに対しても関連はなかった。一方、胎児の性別で分けて解析した場合には、男児を受胎出産した母親でPFOS濃度の倍増と妊娠高血圧症の発症オッズ比の高値とに関連性がみられた。しかし、子癇前症では血漿PFOS濃度との関連性は示されず。 ・PFHxSの高値は妊娠高血圧と関連性はなかったが、PFHxSの高値と子癇前症の発症には関連がみられた。この影響は男児よりも女児を受胎出産した母親でより強くみられた。	
64	2		860	5	心血管		Serum polyfluoroalkyl chemicals are associated with risk of cardiovascular diseases in national US population	2018	Huang, M.; Jiao, J.; Zhuang, P.; Chen, X.; Wang, J.; Zhang, Y.	Environ Int. 2018 Oct;119:37-46. doi: 10.1016/j.envint.2018.05.051. Epub 2018 Jun 19.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANESの1999-2014の全体コホートのうち、20歳以上：38,382人	左欄より、 最終解析対象者：10,859人 （除外例） ・PFAS測定値が欠損：10,912人 ・心血管疾患の医学的検査が不十分：53人	1999-2014年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	1999-2014年	PFCs 、 >LOD (%)、 対象者全体 中央値 (IQR)、 5th–95th %tile Total PFCs: –、 20.61 (12.11–33.63)、 5.05–65.00、 PFOS: 100、 12.40 (6.40–22.60)、 2.20–47.10 、 PFOA: 99.78、 3.17 (1.97–4.90)、 0.80–8.70、 PFHxS: 98.73、 1.60 (0.90–2.80)、 0.30–6.60、	—	5つの心血管疾患（CVD）：うっ血性心不全、冠動脈心疾患、狭心症、心臓発作、脳卒中	1999-2014年	心血管疾患：質問票への自己申告	PFCsとCVD全体の有病率との相関に対する調製オッズ比： 症例、 N、 基本モデル、 コアモデル、 aOR (95% CI)、p-傾向、 aOR (95% CI)、p-傾向 総PFCs： 0.0448、 0.0166、 Q1: 192、2716、 1.00、 1.00、 Q2: 278、2713、 1.21 (0.90–1.64)、 1.23 (0.91–1.66)、 Q3: 330、2715、 1.38 (1.06–1.79)、 1.47 (1.14–1.89)、 Q4: 392、2715、 1.36 (1.01–1.83)、 1.45 (1.06–1.98)、 PFOS： 0.1410、 0.0681、 Q1: 196、2728、 1.00、 1.00、 Q2: 264、2710、 0.99 (0.75–1.31)、 1.04 (0.78–1.40)、 Q3: 336、2717、 1.29 (1.02–1.63)、 1.36 (1.07–1.74)、 Q4: 396、2704、 1.15 (0.87–1.53)、 1.25 (0.92–1.69)、 PFOA： 0.1111、 0.0926、 Q1: 247、2738、 1.00、 1.00、 Q2: 276、2687、 1.05 (0.80–1.38)、 1.04 (0.79–1.38)、 Q3: 321、2698、 1.22 (0.90–1.66)、 1.24 (0.92–1.67)、 Q4: 348、2736、 1.23 (0.92–1.64)、 1.25 (0.91–1.70)、 PFHxS： 0.7483、 0.7031、 Q1: 237、2849、 1.00、 1.00、 Q2: 297、2708、 1.03 (0.75–1.43)、 1.05 (0.76–1.44)、 Q3: 320、2546、 0.98 (0.72–1.32)、 0.99 (0.74–1.34)、 Q4: 338、2758、 0.97 (0.69–1.36)、 0.96 (0.68–1.37)、	PFCsと５つの個別のCVD有病率との相関に対する調製オッズ比： うっ血性心不全、 冠動脈心疾患、 狭心症、 心臓発作、 脳卒中、 aOR (95% CI)、p-傾向、aOR (95% CI)、p-傾向、aOR (95% CI)、p-傾向、aOR (95% CI)、p-傾向、aOR (95% CI)、p-傾向 総PFCs： 0.5376、 0.0623、 0.2170、 0.0636、 0.2001、 Q2: 1.05 (0.67–1.64)、 1.28 (0.82–2.02)、 1.00 (0.57–1.75)、 1.55 (0.98–2.45)、 1.36 (0.94–1.97)、 Q3: 1.22 (0.75–1.98)、 1.71 (1.07–2.73)、 1.33 (0.72–2.46)、 1.98 (1.24–3.18)、 1.26 (0.84–1.88)、 Q4: 1.12 (0.68–1.84)、 1.58 (0.98–2.53)、 1.36 (0.74–2.50)、 1.72 (1.05–2.83)、 1.37 (0.95–1.98)、 PFOS： 0.9462、 0.0910、 0.4211、 0.1026、 0.3084、 Q2: 1.06 (0.69–1.65)、 1.12 (0.68–1.84)、 0.90 (0.49–1.68)、 1.30 (0.90–1.87)、 1.16 (0.78–1.73)、 Q3: 1.16 (0.70–1.93)、 1.55 (0.94–2.56)、 1.28 (0.70–2.34)、 1.56 (1.01–2.43)、 1.14 (0.77–1.67)、 Q4: 1.00 (0.62–1.62)、 1.44 (0.88–2.37)、 1.15 (0.61–2.15)、 1.53 (0.96–2.45)、 1.24 (0.85–1.81)、 PFOA： 0.6701、 0.0971、 0.3908、 0.2310、 0.0446、 Q2: 0.76 (0.47–1.22)、 1.18 (0.79–1.77)、 0.77 (0.44–1.34)、 1.57 (1.06–2.34)、 1.01 (0.70–1.44)、 Q3: 0.78 (0.47–1.29)、 1.36 (0.87–2.13)、 0.97 (0.56–1.67)、 1.62 (1.04–2.53)、 1.42 (0.94–2.13)、 Q4: 0.88 (0.58–1.35)、 1.40 (0.93–2.11)、 1.14 (0.65–2.00)、 1.47 (0.91–2.37)、 1.37 (0.92–2.05)、 PFHxS： 0.0689、 0.9643、 0.4700、 0.6362、 0.5893、 Q2: 1.09 (0.69–1.73)、 0.95 (0.63–1.43)、 0.93 (0.53–1.64)、 1.10 (0.72–1.69)、 1.02 (0.68–1.51)、 Q3: 0.78 (0.47–1.30)、 0.93 (0.62–1.40)、 0.77 (0.46–1.27)、 1.03 (0.72–1.49)、 0.79 (0.50–1.24)、 Q4: 0.70 (0.43–1.15)、 0.98 (0.63–1.53)、 0.85 (0.49–1.46)、 1.13 (0.77–1.68)、 0.94 (0.61–1.44)、	3物質以外のPFCsとして、PFUA、MPAH、EPAH、PFDO、PFSA、PFBSは個々に、CVDと正の相関が認められた。さらに、MPAHとPFDOの血清レベルはうっ血性心不全と正の相関があり、PFNA、PFDEおよびPFUAは冠動脈性心疾患と正の相関があり、PFUAおよびPFDOは狭心症と正の相関があり、PFNAは心臓発作と正の相関があった。	米国NHANES 1999-2014年の参加者10,859名を対象とした横断研究において、ロジスティック回帰モデルを用いて、血清PFCとうっ血性心不全、冠動脈心疾患、狭心症、心臓発作、脳卒中などの自己申告による5つの心血管疾患（CVD）アウトカムとの関連性が推定された。線形回帰分析を用いて、PFASと血清トリグリセリドや総コレステロールなどの従来のCVDリスクファクター8項目との関連が推定された。 多変量調整モデルでは、総PFCs（パーフルオロ化学物質12種合計）は喫煙状況、糖尿病、高血圧、血清コレステロール値などの従来のCVD危険因子とは独立して、総CVDと正の相関を示した [p（傾向）= 0.0166]。総PFCs値の四分位基準値と比較して、四分位区分の増加に伴い、CVD全体に対する多変量調整オッズ比は1.23 [95% CI: 0.91-1.66]、1.47 [95% CI: 1.14-1.89]、1.45[95% CI：1.06-1.98]と増加した。	基本モデル：年齢、性別、人種/民族、家計収入貧困度、教育レベル、身体活動、アルコール摂取、喫煙状況 コアモデル：基本モデル＋BMI、糖尿病、高血圧、家族のCVD履歴、総エネルギー摂取量、血清コチニンレベルのlog-変換値、血清総コレステロールレベルのlog-変換値	・多変量調整モデルでは、総PFCs（パーフルオロ化学物質12種合計）は喫煙状況、糖尿病、高血圧、血清コレステロール値などの従来のCVD危険因子とは独立して、総CVDと正の相関を示した [p（傾向）= 0.0166]。総PFCs値の四分位基準値と比較して、四分位区分の増加に伴い、CVD全体に対する多変量調整オッズ比は1.23 [95% CI: 0.91-1.66]、1.47 [95% CI: 1.14-1.89]、1.45[95%CI：1.06-1.98]と増加した。 ・調査対象とした３つのPFASの中では、PFOSのみが総CVD有病率と正の相関を示した。 ・調査対象とした３つのPFASのいずれも５つの心血管疾患有病率と関連は認められなかった。 ・調査対象外のPFCsの中には関連がみられた物質もあった。MPAHとPFDOの血清レベルはうっ血性心不全と正の相関、PFNA、PFDE及びPFUAは冠動脈性心疾患と正の相関、PFUA及びPFDOは狭心症と正の相関、PFNAは心臓発作と正の相関がそれぞれみられた。	心血管系疾患リスク
65	3		862	5	心血管		Association between perfluoroalkyl acids and the prevalence of hypertension among US adults	2020	Liao, S.; Yao, W.; Cheang, I.; Tang, X.; Yin, T.; Lu, X.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Li, X.	Ecotoxicol Environ Saf. 2020 Jun 15;196:110589. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110589. Epub 2020 Apr 8.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANESの2003-2012の全体コホートのうち、全サンプル：50,912人	左欄より、 最終解析対象者：6,967人 （除外例） ・PFAS測定値が欠損：40,461人 ・3回の血圧測定値がない例：1,354人 ・20歳未満：1,960人 ・妊娠中：170人 ・	2003-2012年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2003-2012年	血清PFAS濃度 (ng/mL、中央値 [四分位範囲]) 全体 (n= 6967)、正常血圧者 (n= 4424)、高血圧者 (n= 2543) PFOA: 3.33 [2.13, 5.10]、 3.20 [2.05, 4.80]、 3.60 [2.31, 5.40] PFOS: 12.8 [7.2, 22.0]、 11.5 [6.4, 19.6] 、 15.5 [8.9, 25.9] PFHxS: 1.67 [0.90, 2.86]、 1.50 [0.84, 2.70]、 1.89 [1.10, 3.10] sas	—	高血圧症、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）	2003-2012年	高血圧症：平均SBP≧ 140 mmHg、平均DBP≧ 90 mmHg、または高血圧症治療薬処方の自己申告	PFAS濃度 (ng/mL) と高血圧の多変量調整相関： Model 1、 Model 2、 Model 3 OR (95% CI)、p-傾向、 OR (95% CI)、p-傾向、 OR (95% CI)、p-傾向 PFOA: 0.003、 < 0.001、 < 0.001、 Q1: ≤2.5、 1.00(Ref.)、 1.00(Ref.)、 1.00(Ref.) Q2: > 2.5 - ≤4.4: 0.98 (0.85, 1.13)、 1.04 (0.90, 1.21)、 1.03 (0.89, 1.20) Q3: > 4.4: 1.22 (1.06, 1.41)**、 1.35 (1.16, 1.58)***、 1.32 (1.13, 1.54)** PFOS: 0.024、 0.077、 0.228、 Q1: ≤8.9: 1.00(Ref.)、 1.00(Ref.)、 1.00(Ref.)、 Q2: > 8.9 - ≤18.1: 1.13 (0.97, 1.30)、 1.17 (1.01, 1.37)、 1.16 (0.99, 1.35)、 Q3: > 18.1: 1.20 (1.04, 1.39)*、 1.18 (1.01, 1.39)*、 1.14 (0.97, 1.34)、 PFHS: 0.554、 0.091、 0.151、 Q1: ≤1.17: 1.00(Ref.)、 1.00(Ref.)、 1.00(Ref.)、 Q2: > 1.17 - ≤2.31: 1.07 (0.92, 1.23)、 1.18 (1.01, 1.37)、 1.17 (1.00, 1.36)、 Q3: > 2.31: 1.06 (0.91, 1.23)、 1.18 (1.01, 1.38)、 1.16 (0.99, 1.36)、	Log [PFAS] (ng/mL) と高血圧オッズ比の曲線のp (非線形度)値： Log 10 [PFOA] vs OR高血圧: p (非線形)= 0.002 Log 10 [PFOS] vs OR高血圧: p (非線形)= 0.782 Log 10 [PFHxS] vs OR高血圧: p (非線形)= 0.713 Log 10 [PFNA] vs OR高血圧: p (非線形)= 0.001 piecewise 二値化ロジスティック回帰を用いたPFOA及びPFNAの高血圧に対する閾値効果解析： 変曲点、 グループ、高血圧の OR (95% CI)、p (log likelihood比検定)： PFOA： 1.80 ng/ml、 ≤1.80、 0.56 (0.32, 0.99)*、 0.001 > 1.80、 1.85 (1.34, 2.54)***、 PFNA： 0.53 ng/ml、≤0.53、 0.40 (0.18, 0.85)*、 < 0.001 > 0.53、 1.64 (1.25, 2.14)***、	PFAS濃度と血圧との多変量調整相関： Model 1、 Model 2、 Model 3 収縮期血圧（SBP）： PFOA: 1.91 (0.51,3.31)***、2.49 (1.10, 3.90)***、 1.83 (0.40, 3.25)* PFOS: 2.17 (1.03, 3.32)***、1.94 (0.80, 3.09)*、 1.35 (0.18, 2.53)* PFHxS: 1.23 (0.20, 2.26)*、 1.55 (0.53, 2.57)**、 1.16 (0.13, 2.19)* PFNA: > 1.72 ng/ml: 4.80 (-0.50, 10.10)、 4.62 (-0.56, 9.80)、 4.45 (-0.31, 9.21) PFNA≤1.72 ng/ml] -1.16 (-3.19, 0.86)、 -1.56 (-3.56, 0.43)、 -2.32 (-4.35, -0.29)* 拡張期血圧（DBP）： PFOA: 1.04 (－0.05, 2.13)、 1.07 (-0.02, 2.17)、 -0.34 (-1.43, 7.55) PFOS > 8.20 ng/ml: 2.59 (0.88, 4.30)**、 2.52 (0.80, 4.24)、 1.23 (-0.42, 2.88) PFOS≤8.20 ng/ml: -1.80 (-3.98, 0.38)、 -1.40 (-3.54, 0.75)、 -2.62 (-4.73, -0.51)* PFHxS: 0.15 (-0.65, 0.95)、 0.23 (-0.57, 1.03)、 -0.71 (-1.50, 0.08) PFNA > 1.02 ng/ml: 1.55 (-0.77, 3.88)、 1.62 (-0.68, 3.92)、 1.35 (-0.85, 3.55) PFNA ≤1.02 ng/ml: -1.74 (-3.96, 0.49)、 -1.89 (-4.09, 0.32)、 -3.11 (-5.29, -0.93)**	・NHANESのデータを用いて、血中PFAS濃度と高血圧有病率との関連が検討された。多変量調整後、PFAS三分位濃度の最低群と比較した最高濃度群の高血圧有病率のオッズ比（95%CI）は、PFOA、PFOS及びPFHxSで各々1.32 (1.13, 1.54)、1.14 (0.97, 1.34)及び 1.16 (0.99, 1.36)であった。 ・PFOA（とパーフルオロノナン酸（PFNA））は、高血圧有病率とJ字型の濃度反応関係を示した。さらに、閾値効果分析により、PFOAの変曲点は1.80 ng/mLであることが示された。PFOAが10倍増加するごとに、変曲点の左側では高血圧のオッズが44% (= 1-0.56) 減少[OR= 0.56、95%CI (0.32, 0.99)] し、変曲点の右側では85%増加 [OR= 1.85, 95%CI (1.34, 2.54)）することが示された。 ・（また、閾値効果分析により、PFNAの変曲点は0.53ng/mlであることが示された。PFNAが10倍変化するごとに、変曲点の左側では高血圧のオッズが60%減少[OR= 0.40, 95%CI (0.18, 0.85)]し、変曲点の右側では85%増加[OR=1.64, 95%CI (1.25, 2.14)]することが示された）これらのNHANESの横断的な研究データから、パーフルオロアルキル酸と高血圧のJ字型の関連が示された。	Model 1: 年齢、性別、Model 2: 年齢、性別、教育レベル、人種、糖尿病、少なくとも年12回以上のアルコール摂取、調査時の喫煙状況、BMI、腹囲、Model 3：年齢、性別、教育レベル、人種、糖尿病、少なくとも年12回以上のアルコール摂取、調査時の喫煙状況、BMI、腹囲、ヘモグロビン、総コレステロール、推定糸球体ろ過量(eGFR)、食事からのナトリウム・カリウム・カルシウム摂取量	・NHANESのデータを用いて、血中PFAS濃度と高血圧有病率との関連が検討された。多変量調整後、PFAS三分位濃度の最低群と比較した最高濃度群の高血圧有病率のオッズ比（95%CI）は、PFOA、PFOS及びPFHxSで各々1.32 (1.13, 1.54)、1.14 (0.97, 1.34)及び 1.16 (0.99, 1.36)であった。 ・PFOA（とパーフルオロノナン酸（PFNA））は、高血圧有病率とJ字型の濃度反応関係を示した。さらに、閾値効果分析により、PFOAの変曲点は1.80 ng/mLであることが示された。PFOAが10倍増加するごとに、変曲点の左側では高血圧のオッズが44% (= 1-0.56) 減少[OR= 0.56、95%CI (0.32, 0.99)] し、変曲点の右側では85%増加 [OR= 1.85, 95%CI (1.34, 2.54)）することが示された。 ・PFNAでもPFOAと同様の濃度反応関係が示された。これらのNHANESの横断的な研究データから、パーフルオロアルキル酸と高血圧のJ字型の関連が示された。	高血圧
66	**4**		873	5	心血管		Perfluorooctanoic acid and cardiovascular disease in US adults	2012	Shankar, Anoop; Xiao, Jie; Ducatman, Alan	Arch Intern Med. 2012 Oct 8;172(18):1397-403. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3393.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA	PFOA	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES 1999-2000、及び2003-2004の参加者データをマージ	左欄より、 40歳以上：1,327人 （除外例） ・共変量データの欠損例：111人 最終解析対象者：1,216人	1999-2004年	血清PFOA	1999-2000 & 2003-2004年	血清PFOAレベル、四分位 Q1、 Q2、 Q3、 Q4 リスク対象人数： 303、 301、 300、 312、 年齢、平均（SE）歳： 57.2 (0.8)、56.1 (1.1)、57.0 (0.6)、53.9 (0.5)、 女性（%）： 52.8、 55.2、 48.6、 49.0、 PFOA（女性, ng/mL）：＜2.9、 2.9 - 3.9、 4.0 - 5.6、 ＞5.6 PFOA（男性, ng/mL）：＜3.0、 3.0 - 4.3、 4.4 - 6.1、 ＞6.1	—	足関節上腕血圧比（ABI）、末梢動脈疾患（PAD）	1999-2000 & 2003-2004年	ABI：上腕の収縮期血圧の平均値に対する足首の収縮期血圧の平均値の比率として算出。ABI≧1.5の参加者は重度の動脈硬化の可能性があり、全ての解析から除外（n=4）。 PAD：ABIを用いる定義。ABI＜0.9をPADと定義（現行ガイドライン、NHANESを用いた各国報告書と合致）。	血清PFOAレベルとCVDまたはPADの有病者との相関： 多変量調整後オッズ比 (95% CI)、 PFOA四分位、 N（体重不明）、 CVDあり、 PADあり、 CVDまたはPADあり、 Q1: 303、 1 [Reference]、 1 [Reference]、 1 [Reference] Q2: 301、 1.58 (0.80-3.12)、0.75 (0.37-1.52)、1.41 (0.81-2.45) Q3: 300、 1.77 (1.04-3.02)、1.18 (0.47-2.96)、1.72 (1.13-2.64) Q4: 312、 2.01 (1.12-3.60)、1.78 (1.03-3.08)、2.28 (1.40-3.71) p (傾向): 0.01、 0.04、 ☒.001、	–	–	・血清PFOA濃度の上昇は、年齢、性別、人種／民族、喫煙の有無、肥満度、糖尿病、高血圧、血清コレステロール値などの交絡因子とは無関係に、CVD（心血管疾患）及びPAD（末梢動脈疾患）と正の相関があることが明らかになった。PFOA濃度の第1四分位値（基準）と比較して、第4四分位値の被験者における多変量オッズ比は、CVDで2.01[95%CI: 1.12-3.60; p (trend)= 0.01]、PADで1.78 [95% CI: 1.03-3.08; p (trend)= 0.04] であった。PFOAへのばく露は従来の心血管危険因子とは無関係に、CVD及びPADと関連することが示された。 ・米国人口の代表的な横断的サンプルにおいて、高いPFOA濃度は、自己申告のCVD及び客観的に測定されたPADと正の相関があることが明らかになった。しかし、我々の知見は、残留交絡や逆因果の可能性があるため、慎重に解釈されるべきである。我々の知見を確認または否定するためには、今後の前向きな研究が必要である。	年齢、性別、人種/民族、教育レベル、喫煙状況、アルコール摂取、BMI、高血圧症、糖尿病、血清総コレステロールレベル	・血清PFOA濃度の上昇は、年齢、性別、人種／民族、喫煙の有無、肥満度、糖尿病、高血圧、血清コレステロール値などの交絡因子とは無関係に、CVD（心血管疾患）及びPAD（末梢動脈疾患）と正の相関があることが明らかになった。PFOA濃度の第1四分位値（基準）と比較して、第4四分位値の被験者における多変量オッズ比は、CVDで2.01[95%CI: 1.12-3.60; p (trend)= 0.01]、PADで1.78 [95% CI: 1.03-3.08; p (trend)= 0.04] であった。 ・PFOAへのばく露は従来の心血管危険因子とは無関係に、CVD及びPADと関連することが示された。	心血管系
67	1	1	POD7	7	代謝	コレステロール	Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population	2013	Eriksen, Kirsten T; Raaschou-Nielsen, Ole; McLaughlin, Joseph K; Lipworth, Loren; Tjønneland, Anne; Overvad, Kim; Sørensen, Mette	PLoS One. 2013;8(2):e56969. doi: 10.1371/journal.pone.0056969. Epub 2013 Feb 18.	EPA 2016 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018	PFOA PFOS	横断的研究	Danish Diet, Cancer and Health (DCH) cohort	デンマーク、コペンハーゲン市近郊	DCHコホートより、血漿PFOA及びPFOS濃度測定者：1,240人を選抜。 うち、いずれかの部位のがん有病者、コレステロール低下薬の服用者等を除外。	オリジナルコホート：全体：57,053人（50－65歳、がんを保有せず）、男性：27,178人、女性：29,875人 最終解析対象：全体：753人、男性：663人、女性：90人	1993-1997年：コホートの確立、基本調査	血漿PFOA、PFOS濃度	2009年前報（Eriksen et al., 2009）に記載	血漿PFOA濃度：平均 7.1 ng/mL 血漿PFOS濃度：平均36.1 ng/mL	—	血清総コレステロール	登録時：1993-1997年	臨床生化学検査	血漿PFOAの四分位範囲当たりの総コレステロールレベル（mg/L）の差分 性別で調整 性別、教育、年齢、ライフスタイルで調整 N 影響 (95%CI) p p(影響修飾) Effect (95%CI) p p (影響修飾) 全集団： 753 4.1 (0.8;7.4) 0.01 4.4 (1.1;7.8) 0.01 性別： p(性別)=0.04 p(性別)=0.04 女性: 90 15.5 (4.0;27.2) 15.8 (4.2;27.4) 男性: 663 3.1 (-0.3;6.5) 3.4 (0.1;6.9) 糖尿病： p(糖尿病)=0.57 p(糖尿病)=0.52 あり: 22 12.0 (-15.5;39.5) 13.4(-14.1;40.8) なし: 729 4.0 (0.6;7.3) 4.3 (0.9;7.7)	血漿PFOSの四分位範囲当たりの総コレステロールレベル（mg/L）の差分 性別で調整 性別、教育、年齢、ライフスタイルで調整 N 影響 (95%CI) p p(影響修飾) Effect (95%CI) p p (影響修飾) 全集団： 753 3.7 (0.1;7.3) 0.04 4.6 (0.8;8.5) 0.02 性別： p(性別)=0.17 p(性別)=0.17 女性: 90 11.7 (-0.2;23.6) 12.5 (0.5;24.5) 男性: 663 2.9 (-0.9;6.7) 3.7 (-0.3;7.8) 糖尿病： p(糖尿病)=0.04 p(糖尿病)=0.03 あり: 22 29.2 (4.0;54.4) 32.0 (6.8;57.2) なし: 729 3.0 (-0.7;6.7) 4.0 (0.2;7.9)	–	血漿中のPFOA及びPFOSの濃度と血清中の総コレステロールの濃度が測定された。血漿中のPFOA及びPFOS濃度と総コレステロール濃度との関連を一般化線形モデルによって解析した（未調整及び潜在的交絡因子で調整）。例えば、PFOA血漿レベルの四分位範囲あたり4.4 [95% CI = 1.1-7.8] 高い総コレステロール濃度（mg/dL）がみられるなど、PFOA及びPFOSと総コレステロールの間には統計的に有意な正の相関が認められた。性別及び糖尿病の有病率は、PFOA及びPFOSそれぞれと総コレステロールとの関連性を修飾する傾向がみられた。結論として、本研究では、デンマークの中年層における血漿中PFOA及びPFOS濃度と総コレステロールとの間に正の相関が示されたが、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。	性別、年齢、学校出席年数、BMI、喫煙状況、アルコール摂取量、卵摂取、動物脂肪摂取、身体活動	・血漿中のPFOA及びPFOSの濃度と血清中の総コレステロールの濃度が測定された。血漿中のPFOA及びPFOS濃度と総コレステロール濃度との関連を一般化線形モデルによって解析した（未調整及び潜在的交絡因子で調整）。例えば、PFOA血漿レベルの四分位範囲あたり4.4 [95% CI = 1.1-7.8] 高い総コレステロール濃度（mg/dL）がみられるなど、PFOA及びPFOSと総コレステロールの間には統計的に有意な正の相関が認められた。性別及び糖尿病の有病率は、PFOA及びPFOSそれぞれと総コレステロールとの関連性を修飾する傾向がみられた。 ・結論として、本研究ではデンマークの中年層における血漿中PFOA及びPFOS濃度と総コレステロールとの間に正の相関が示されたが、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。	脂質異常
68	2	2	POD8	7	代謝	コレステロール	Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals and Cholesterol, Body Weight, and Insulin Resistance in the General US Population	2010	Nelson, J. W.; Hatch, E. E.; Webster, T. F.	Environ Health Perspect. 2010 Feb;118(2):197-202. doi: 10.1289/ehp.0901165.	EPA 2016 (PFOS, PFOA) EPA 2021 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018 EFSA 2020 Health Canada 2018 (PFOS, PFOA)	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES (2003-2004)に登録された12～80歳の登録者のデータ	最終解析対象者：860人	2003-2004年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2003-2004年	血清PFAS濃度（μg/L）： 例数、 中央値、平均値±SD、 範囲 PFOA： 860、 3.9、 4.6 ± 3.0、 0.1–37.3 Quartile 1: 223、 2.1、 1.9 ± 0.6、 0.1–2.7 Quartile 2: 211、 3.4、 3.4 ± 0.4、 2.8–3.9 Quartile 3: 186、 4.6、 4.6 ± 0.4、 4.0–5.4 Quartile 4: 240、 6.9、 8.0 ± 3.3、 5.5–37.3 PFOS： 860、 21.0、 25.3 ± 20.6、1.4–392.0 Quartile 1: 193、 9.9、 9.6 ± 2.9、 1.4–13.6 Quartile 2: 198、 17.3、 17.0 ± 1.8、 13.8–19.7 Quartile 3: 211、 23.5、 23.6 ± 2.4、 19.8–28.1 Quartile 4: 258、 37.5、 44.8 ± 28.0、 28.2–392.0 PFHxS： 860、 1.8、 2.6 ± 2.7、 0.2–27.1 Quartile 1: 217、 0.8、 0.7 ± 0.3、 0.2–1.1 Quartile 2: 239、 1.5、 1.5 ± 0.2、 1.2–1.9 Quartile 3: 233、 2.4、 2.6 ± 0.5、 2.0–3.5 Quartile 4: 171、 5.3、 6.7 ± 3.7、 3.6–27.1	—	コレステロールアウトカム（総コレステロール（TC）、HDL-C、Non-HDL、LDL-C）、体格、インスリン抵抗性（HOMA-IR）	2003-2004年	– NHANESデータ	PFASの1単位濃度の増加あたりのコレステロール（mg/dL）の変化： TC coefficient (95% CI)、HDL coefficient (95% CI)、Non-HDL coefficient (95% CI)、LDL coefficient (95% CI) PFOS： 0.27 (0.05, 0.48)、 0.02 (-0.05, 0.09)、 0.25 (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) PFHxS：-0.93 (-1.80, -0.06)、 0.19 (-0.18, 0.55)、 -1.13 (-1.90, -0.35)、 -2.06 (-3.54, -0.58)	–	–	PFOSばく露量が最高四分位群の集団では、最小四分位群の集団と比べてTC値が13.4 mg/dL (95% CI:3.8,23.0) 高いことが示された。PFOA、及びPFHxSの効果推定値は、9.8（95%CI:-0.2,19.7）及び-7.0（95%CI: -13.2,-0.8）であった。同様のパターンが、ばく露を連続的にモデル化した場合にも認められた。体格やインスリン抵抗性との一貫した関連性を示す証拠はほとんど示されなかった。	年齢、性別、人種/民族、SES（社会経済状況）、飽和脂肪摂取量、運動、TVやコンピューターの利用時間、BMI、アルコール摂取、喫煙	・PFOS、PFOAの濃度と総コレステロール（TC）及び非HDL-Cの間に正の相関が認められた。PFHxSについては逆の相関が示された。 ・PFOSばく露量が最高四分位群の集団では、最小四分位群の集団と比べてTC値が13.4 mg/dL (95% CI:3.8,23.0) 高いことが示された。PFOA及びPFHxSの効果推定値は、9.8（95%CI:-0.2,19.7）及び-7.0（95%CI: -13.2,-0.8）であった。同様のパターンが、ばく露を連続的にモデル化した場合にも認められた。体格やインスリン抵抗性との一貫した関連性を示す証拠はほとんど示されなかった。 ・本探索的横断研究は、NHANESにおけるばく露量がはるかに少ないにもかかわらず、PFOS及びPFOAとコレステロールの間に正の相関を見出したという点で、他の疫学研究と一致している。PFHxSの逆の結果は新しく、PFOSとPFOA以外のPFCを調査する必要性が強調される。	脂質異常
69	3	3	POD9	7	代謝	コレステロール	Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant	2009	Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A and Vaccarino V	Am J Epidemiol . 2009 Nov 15;170(10):1268-78. doi: 10.1093/aje/kwp279. Epub 2009 Oct 21.	EPA 2016 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018 Health Canada 2018 (PFOS, PFOA)	PFOA PFOS （supplementary analysesに記載あり） PFNA PFHxS	横断研究	C8 Health Project	米国（ウェストバージニア州、オハイオ州）	・18歳以上 ・化学工場により水が汚染（PFOA 0.05 ng/mL以上）された地域に1年以上居住、勤務、通学 ・コレステロール低下薬を摂っていない	46,294名	2005-2006年	血清中PFAS濃度	2005-2006年	血清PFOA ng/mL 0.25-17556.6 平均(SD) 80.3 (236.1) 中央値 26.6 血清中PFOS ng/mL 0.25-759.2 平均(SD) 22.4 (14.8) 中央値 19.6		血清脂質レベル（総コレステロール、HDL、LDL、トリグリセライド、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）	血清中PFAS測定と同時		ロジスティック回帰モデルにおける高コレステロール（総コレステロール≥240 mg/dL）のオッズ比 PFOAの四分位に対応するオッズ比 1.00（referent） 1.21（95%CI：1.12、1.31） 1.33（95%CI：1.23、1.43） 1.38（95% CI：1.28, 1.50） PFOSの四分位に対応するオッズ比 1.00（referent） 1.14（95%CI：1.05、1.23） 1.28（95%CI：1.19、1.39） 1.51（95%CI：1.40、1.64） PFOAとPFOSの連続項を使用した Tests for linear trendは有意（PFOAとPFOSについてP <0.0001）	categorical exposure ・PFOA、PFOSに対するLDLコレステロール、非HDLコレステロール、総コレステロール/HDLコレステロールのトレンドは、総コレステロール同様ほぼ単調（nearly monotonic trends）であった。 ・PFOAとトリグリセリドとの間にもpositive trend がみられた。 ・PFOA、PFOSとHDLコレステロールの間には、ほとんど関連性は認められなかった。	continuous exposure ・対数変換しないPFOA及びPFOSについて、HDLコレステロールを除くすべてにおいて線形傾向は0.05でpositive且つ有意であった。 ・PFOAとPFOSの両方を総コレステロールに対して同じモデルで併せて検討した場合、それぞれの影響は弱まった（20%-30%）。		年齢（8分類）、性別、BMI（4分位）、社会経済的地位の指標としての教育レベル（高卒未満、高卒、高卒以上）、喫煙（現在、以前、一度もない）、定期的な運動、現在のアルコール摂取	・PFOA及びPFOSは、HDLコレステロールを除くすべての脂質で、ほぼ一貫した正の傾向を示した。 ・PFOAとPFOSの最低値から最高値までの総コレステロールの予測増加量は11-12mg/dL。 ・高コレステロール（≥240 mg/dL）は、血清中PFOA及びPFOSの最低四分位値から最高四分位値まで40%～50%増加。 ・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、これらの化合物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ものである。（総コレステロールについては、最も重要な予測因子は年齢、性別、BMIであり、PFOAやPFOSの血清レベルではなかった）	
70	4	4	POD10	7	代謝	コレステロール	Using 2003-2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications.	2019	Dong Z, Wang H, Yu YY, Li YB, Naidu R, Liu Y.	Ecotoxicol Environ Saf. 2019 May 30;173:461-468. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.02.061. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30798190.		PFOA PFOS PFHxS PFDE PFNA		米国国民健康栄養調査（NHANES）のデータの活用	米国	NHANESのデータの内、12歳から80歳を対象	青年2987名と成人8948名を含む11895名	2003～2014年	血清中PFAS濃度（PFOA、PFOS、PFDE、PFHxS、PFNA）	2003年～2014年	Adolescents (12-19 years) Adults (20-80 years) N Mean ± Std Median 95% CI N Mean ± Std Median 95% CI PFOA (ng/mL) 2947 3.3 ± 2.0 2.9 0.77-8.3 8948 3.7 ± 3.4 3.0 0.6-10.4 PFOS (ng/mL) 2947 12.2 ± 10.4 9.4 1.50-38.1 8948 15.6 ± 17.8 10.9 1.3-54.7 PFDE (ng/mL) 2948 0.3 ± 0.3 0.2 0.05-0.8 8950 0.4 ± 0.9 0.2 0.05-1.5 PFHxS (ng/mL) 2948 2.9 ± 4.5 1.6 0.20-14.4 8950 2.3 ± 2.8 1.6 0.2-9.1 PFNA (ng/mL) 2948 1.0 ± 0.7 0.8 0.2-3.0 8950 1.3 ± 1.5 1.0 0.2-4.4	—	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（HDLC），低密度リポタンパク質コレステロール（LDLC）	NHANESの2003～2014年のデータ	-	PFOAとTCの間に正の相関 相関係数（95%CI） 2003-2004 1.6（0.5-2.8） 2005-2006 0.7（-0.4-1.7） 2007-2008 1.5（0.5-2.5） 2009-2010 0.9（-0.37-2.24） 2010-2012 4.1（2.0-6.1） 2013-2014 2.9（1.0-4.7）				年齢（12～80歳）、性別（男性または女性）、人種（メキシコ系アメリカ人、その他のヒスパニック系、非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人、その他）、家族所得指数（貧困に対する家族所得の割合）、体格指数（BMI）、腰囲（WC）、身体活動（過去30日間の激しい身体活動、中程度、低い身体活動）	・2003-2004年のPFAS濃度と比較して、2013-2014年のヒト血清中のPFOA、PFOS、PFHxS、PFNA濃度の中央値は、それぞれ3.7～1.8ng/mL, 19.2-4.7ng/mL, 1.7ng/mL～1.3ng/mL, 0.8ng/mL～0.6ng/mLと減少した。 ・PFOAおよびPFOSの単位増加量（ng/mL）に対する総コレステロールの増加量はそれぞれ1.5±0.7 mg/dL（95%信頼区間：0.2-2.8）および0.4±0.2 mg/dL（95%信頼区間：0.1-0.6）だと推測される。 ・ハイブリッドアプローチにより、RfDは2.0 ng PFOS/kg/day、0.8 ng PFOA/kg/dayと推定された。	
71	5	5	754	7	代謝	コレステロール	The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents	2021	Geiger, Sarah Dee; Xiao, Jie; Ducatman, Alan; Frisbee, Stephanie; Innes, Kim; Shankar, Anoop	Chemosphere. 2014 Mar;98:78-83. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.10.005. Epub 2013 Nov 13.	ATSDR, FSANZ 2017	PFOA PFOS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANESのデータのうち、青少年（12～18歳）を対象	NHANESでPFAS濃度測定が実施： 青少年、12～18歳：877人 うち、共変量データが得られなかった62人を除外。 最終解析対象：815人	1999-2010?年	血漿PFOA、PFOS濃度	PFAS：NHANES 1999–2000, 2003–2004, 2005–2006, 及び 2007–2008のデータを利用（2001-2002は除く）	血漿PFOA (ng/mL)：4.2 ± 0.2 血漿PFOS (ng/mL)：17.7 ± 0.7	—	血清総コレステロール、LDL－コレステロール（LDL-C）、HDL-C	2005-2007年：TC測定：臨床検査装置の変更、脂質分析：Johns Hopkins大学 2007年-：脂質分析：Minesota大学のラボ	脂質異常症： ・総コレステロール:＞170 mg/dL、LDL-C:＞110 mg/dL、HDL-C:＜40 mg/dL、トリグリセリド（TG）:＞150 mg/dL ・脂質異常症（%）： ・総コレステロール：32.3%、HDL-C：12.6%、絶食時LDL-C：18.3%、絶食時TG：12.2%	血漿PFOAと脂質カテゴリーとの関連： No. % 多変量調整オッズ比 (95% CI) 総コレステロールレベル： Tertile 1: 277 28.8 1 (referent) Tertile 2: 266 35.1 1.49(0.97, 2.29) Tertile 3: 272 32.4 1.49(1.05, 2.12) p-trend: 0.0253 Log-変換 PFC: 815 32.2 1.44(1.11, 1.88) LDL-C： Tertile 1: 277 18.0 1 (referent) Tertile 2: 266 16.3 1.26(0.74, 2.15) Tertile 3: 272 21.0 1.56(0.98, 2.48) p-trend: 0.0539 Log-変換 PFC: 815 18.3 1.61(1.14, 2.27)	血漿PFOSと脂質カテゴリーとの関連： No. % 多変量調整オッズ比 (95% CI) 総コレステロールレベル： Tertile 1: 272 34.2 1 (referent) Tertile 2: 272 29.1 1.35(0.94, 1.95) Tertile 3: 271 34.2 1.53(1.07, 2.19) p-trend: 0.0183 Log-変換 PFC 815 32.2 1.35(1.11, 1.64) LDL-C： Tertile 1: 272 20.2 1 (referent) Tertile 2: 272 15.4 1.43(0.91, 2.24) Tertile 3: 271 20.1 1.76(1.10, 2.82) p-trend: 0.0178 Log-変換 PFC: 815 18.3 1.48(1.15, 1.90)	—	・血清PFOA及びPFOSは、年齢、性別、人種・民族、BMI、世帯年収、身体活動、血清コチニン値とは無関係に、高総コレステロール及びLDL-Cと正の相関があることが判明した。第1三分位値（参照値）の被験者と比較して、第3三分位値の子供では高総コレステロール血症の多変量調整オッズ比（95% CI）は、PFOAで1.49（1.05-2.12）、PFOSで1.53（1.11-1.64）であった。PFOA、PFOSともにHDL-C及びトリグリセリド値の異常と有意な関連は認められなかった。 ・本結果から、血清中のPFOA及びPFOSは米国の一般集団の低い「背景」ばく露レベルであっても、青少年の脂質異常症と有意に関連することが示唆される。	年齢、性別、人種/民族、BMI、世帯収入、適度な運動、血清コチニンレベル	・血清PFOA及びPFOSは、年齢、性別、人種・民族、BMI、世帯年収、身体活動、血清コチニン値とは無関係に、高総コレステロール及びLDL-Cと正の相関があることが判明した。第1三分位値（参照値）の被験者と比較して、第3三分位値の子供では高総コレステロール血症の多変量調整オッズ比（95% CI）は、PFOAで1.49（1.05-2.12）、PFOSで1.53（1.11-1.64）であった。PFOA、PFOSともにHDL-C及びトリグリセリド値の異常と有意な関連は認められなかった。 ・本結果から、血清中のPFOA及びPFOSは米国の一般集団の低い「背景」ばく露レベルであっても、青少年の脂質異常症と有意に関連することが示唆される。	脂質異常
72	6	6	766	7	代謝	コレステロール	The association between perfluoroalkyl chemicals and serum lipid levels in children	2015	Zeng XW, Qian Z, Emo B.	Sci Total Environ 512-513:364-370	ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	横断研究	Genetic and Biomarkers study for Childhood Asthma (GBCA)	台湾	台北市内の公立校に通う健康な子供（12～15歳）	225人（男児102人、女児124人）	2009-2010年	血清中濃度	2009-2010年	血清中濃度 平均値 ± SD (中央値, 最小-最大) (ng/mL) 男児 (n=102) 女児 (n=123) p値 PFOS: 32.4 ± 25.5 (28.8, LOQ–148.1) 34.2 ± 27.1 (29.9, LOQ–125.9) 0.619 PFOA: 1.1 ± 1.4 (0.5, LOQ–3.9) 0.92 ± 0.79 (0.5, LOQ–11.3) 0.247 PFHxS: 2.1 ± 2.2 (1.2, 0.2–10.3) 2.1 ± 2.1 (1.4, LOQ–11.8) 0.792	-	血清脂質レベル（総コレステロール、HDL、LDL、トリグリセライド）	2009-2010年	正常値: TC: <170 mg/dL HDL: ≥40 mg/dL LDL: <110 mg/dL 空腹時TG: ≤150 mg/dL	血清PFAS 1μg/L増加あたりのコレステロール (mg/dL) の変化 (係数 (98%CI, p値)) TC HDL LDL TG PFOS: **0.31(0.18-0.45, <0.001)** −0.01 (−0.07-0.05, 0.72) **0.28 (0.18-0.38, <0.001)** **0.19 (0-0.38, 0.05)** PFOA: **6.57 (2.72-10.42, 0.001)** -1.56 (-3.20-0.08, 0.06) **4.66 (1.67-7.65, 0.002)** **19.63 (14.82-24.34, <0.001)** PFHxS: 1.10 (-0.71-2.92, 0.23) -0.23 (-0.99-0.53, 0.54) 0.99 (0.20-19.06, 0.05) 1.80 (-0.67-4.27, 0.15)	-	-	-	年齢、性別、BMI、親の教育レベル、運動、タバコ煙曝露	・調整後の線形回帰モデルでは、PFOS、PFOAはTC、LDL、TGと正の相関が示された。 ・HDLはPFOS、PFOA曝露レベルの四分位範囲で直線的に減少する傾向がみられらた（有意差なし）。 ・小児における血清PFASと脂質レベルとの間に有意な関連がみられた。	子供の血清PFAS濃度と脂質濃度の関係を調査
73	7	7	779	7	代謝	コレステロール	Stochastic pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for assessing the systemic health risk of perfluorooctanoate (pfoa)	2018	Convertino, M.; Church, T. R.; Olsen, G. W.; Liu, Y.; Doyle, E.; Elcombe, C. R.; Barnett, A. L.; Samuel, L. M.; Macpherson, I. R.; Evans, T. R. J.	Toxicol Sci. 2018 May 1;163(1):293-306. doi: 10.1093/toxsci/kfy035.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, FSANZ 2021, WHO	PFOA 被験物質：PFOA（アンモニウム塩）	臨床第1相試験の関連研究	-	英国、スコットランド	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、或いは治療法がないがん患者で、年齢18歳以上、医師の診断による余命３ヵ月以上、血液学機能が正常である患者	左記の癌患者49人: 投与量: 50～1,200 mg APFO/週×6週間	2008-2011年：臨床第1相試験	血漿PFOA	2008-2011年	血漿PFOA：420-565μM (175,000–230,000 ng/mL)	–	総コレステロール（TC）、HDL-C、LDL-C、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離サイロキシン（fT4）	2008-2011年	臨床生化学検査	一般化推定方程式（GEE）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（pdf）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： ・PFOA濃度の増加に伴う総コレステロールの平均変化率：-1.2×10－3 mmol/l/μM ・PFOA濃度の増加に伴うfT4の平均変化率：2.8×10－3 pmol/l/μM	PK/PDモデルは、バイオマーカーの確率分布関数（pdf）と同様に、データで観察された傾向をより綿密に予測した。総コレステロールの減少が観察され、血漿中のPFOAが420から565μM（175,000-230,000 ng/ml）でKullback-Leibler（KL）発散の最大値によって示されるpdfの形と範囲が明確に移行していることがわかった。高密度リポ蛋白は不変であった。TSHは変化しなかったが、fT4の増加がより高いPFOA移行点で観察された。今回の結果は、いくつかの動物モデルと一致しており、本研究より数桁低いレベルのPFOAに対する疫学研究の再検討の動機付けとなるかもしれない。これらの観察研究では相反する関連性が報告されているが、現在理解されている生物学ではこのような矛盾する影響の存在を支持するものではない。	–	・いずれの用量でも1人以上の用量制限毒性（DLT）は認められず、最大耐用量（MTD）に到達していないと判断された。	–	・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（GEE）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（pdf）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の平均変化率（-1.2×10－3 mmol/l/μM）とPFOA濃度の増加に伴うfT4の平均変化率（2.8×10－3 pmol/l/μM）が求められた。 ・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。	
74	8	8	788	7	代謝	コレステロール	Serum albumin mediates the effect of multiple per- and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels	2020	Fan, Y.; Lu, C.; Li, X.; Xu, Q.; Zhang, Y.; Yang, X.; Han, X.; Du, G.; Xia, Y.; Wang, X.	Environ Pollut. 2020 Nov;266(Pt 2):115138. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115138. Epub 2020 Jul 19.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES (2011-2012)：9,756人及び NHANES (2013-2014)：10,715人のうち、 20歳以上の個人データ	左欄のオリジナルコホート（20歳以上）：11,329人 （除外）： ・妊娠中：118人 ・PFASのデータがない：7,926人 ・HDL、LDL、TC、TGのデータがない：2,166人 ・BMI、エネルギー摂取の情報がない：52人 最終解析対象者：1,067人	2011-2014	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2011-2014	PFASs (μg/L) > LOD (%)、幾何平均（GM）、平均値、[5, 25, 50, 75, 95パーセンタイル] PFOA： 99.5、☒2.24、☒2.55、 0.60, 1.31, 2.05, 3.10, 5.53 PFOS： 99.4、☒7.55、 ☒08、 1.00, 2.80, 5.14, 9.31, 23.0 PFHxS： 98.7、 1.46、☒2.01、 0.27, 0.78, 1.34, 2.41, 5.90	–	血清脂質レベル：HDL、LDL、TC、TG 平均±SD: HDL (mg/dL): 54.7 ± 16.0 LDL (mg/dL): 115 ± 34.6 TC (mg/dL)：192 ± 39.5 TG (mg/dL)：109 ± 61.1	2011-2014	臨床生化学検査	血清PFASと脂質プロフィルとの相関： PFASs (mg/L) HDL LDL TC TG β (95%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、4.67 (1.57,7.77) 0.003、6.74 (3.23,10.2) 0.000、-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、1.48 (-0.94,3.91) 0.229、3.04 (0.30,5.79) 0.030、-0.02 (-0.05,0.02) 0.355	WQS (weighted quantile sum) 回帰指数と脂質プロフィルとの相関： アウトカム: β (95% CI)、 p値 HDL: 2.03 (0.74,3.32)、 0.002 LDL: 4.16 (1.07,7.24)、 0.008 TC: 6.54 (3.00,10.1)、 0.000 TG: 0.00 (-0.03,0.04)、0.833	・WQS回帰及びBKMRモデルでは、PFASの混合ばく露がHDL、LDL及びTCと正の相関のあることが認められた。PFASの混合ばく露とTGとの間には有意な相関はみられなかった。 ・選抜された4つのPFASと血清脂質との相関がアルブミンによる介在効果を受けるかどうかを評価するためにmediation analysisが実施された。その結果、選択された4つのPFASとHDLとの相関の16%、LDLとの相関の24%、TCとの相関の27%をアルブミンが説明したが、選択されたPFASとTGとの間の相関にアルブミンの介在効果の証拠はみられず、前の解析結果と一致した。 ・線形回帰モデルとBKMRモデルの有意な結果の大部分はPFOSとLDL、PFOSとTC、PFHxSとTCとの相関以外は一致していた。	本研究は、複数のPFASの血清脂質レベルへの複合的な影響を評価するために実施された。NHANESデータ（2011-2014）に基づき、まず線形回帰モデルを構築し、単一PFASばく露と血清脂質プロフィルとの関連を推定した。次に、重み付け分位数和（WQS）回帰モデル及びベイズカーネル機械回帰（BKMR）モデルを用いて、血清脂質プロフィルに対する複数PFASばく露の影響を評価した。アルブミンがこれらの影響をどのように介在するかを評価するために、介在効果モデルを用いた。その結果、PFASは高密度リポ蛋白（HDL）、低密度リポ蛋白（LDL）、総コレステロール（TC）を含む血清脂質レベルと有意に関連していることがわかった。WQS指数では、HDL（β:2.03, 95% CI:0.74-3.32,p値= 0.002）、LDL（β:4.16,95% CI:1.07-7.24,p値= 0.008）及び TC（β:6.54, 95% CI:3.00-10.1,p値= <0.001）レベルと有意な相関がみられた。BKMRの解析では、PFASの濃度が50パーセンタイルの時と比較して60パーセンタイル以上のPFAS濃度の場合に血清脂質へのPFASの影響が有意に増加することが示された。介在分析により、トリグリセリド（TG）を除く血清脂質レベルに対する選択されたPFASの効果をアルブミンが介在することが示された。PFASへのばく露は血清脂質レベルと相関しており、この相関はアルブミンによって介在されていた。本結果は、複数PFASの包括的なばく露を評価することで、単一PFASばく露と比べて、より現実生活のばく露をよく特徴付けることができる可能性のあることが示唆される。	年齢、性別、人種、教育レベル、PIR、BMI、喫煙状況、アルコール使用、エネルギー摂取量、スクリーン時期	・米国のNHANESデータベース（2011-2014）を用いて2歳以上の成人のPFASばく露と血清脂質プロフィルとの関連が検討された。その結果、PFOA、PFOS、PFHxSを含む測定した全PFASともにHDL、LDL、TC、TGとの間に強い相関がみられた。 ・重み付け四分位数和（WQS）回帰モデル及びベイズカーネル機械回帰（BKMR）モデルを用いて、血清脂質プロフィルに対する複数PFASばく露の影響を評価した。WQS指数では、HDL（β:2.03, 95% CI:0.74-3.32,p値= 0.002）、LDL（β:4.16,95% CI:1.07-7.24,p値= 0.008）及び TC（β:6.54, 95% CI:3.00-10.1,p値= <0.001）と有意な相関がみられた。 ・PFASと脂質プロフィルとの関連では、単一のPFASと関連性の推定よりも、重みづけを考慮した複数のPFASsとアウトカムとの関連の推定の方がより妥当な結果が得られる可能性が示唆された。	重み付け四分位数和（WQS）回帰モデル及びベイズカーネル機械回帰（BKMR）モデルの有用性？
75	9	9	799	7	代謝	コレステロール	Associations between lipid/lipoprotein levels and perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years	2018	Jain, R. B.; Ducatman, A.	Environ Pollut. 2018 Dec;243(Pt A):1-8. doi: 10.1016/j.envpol.2018.08.060. Epub 2018 Aug 21.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES (2013-2014)に登録された6～11歳の子供のデータ	最終解析対象者：458人：男子：247人、女子：211人	2013-2014	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2013-2014	幾何平均 (95% CI)(ng/mL) 全体、 男性、 女性、 PFOA (直鎖)： 1.78 (1.61-1.97)、1.84 (1.63-2.08)、1.72 (1.54-1.92) PFOS (直鎖)： 2.67 (2.43-2.92)、2.95 (2.57-3.4)*、2.4 (2.22-2.59)* PFOS (モノメチル分岐鎖)：1.35 (1.19-1.52)、1.44 (1.23-1.67)、1.26 (1.06-1.5) PFHxS： 0.91 (0.8-1.04)、1.05 (0.89-1.25)*、0.79 (0.7-0.89)*	–	血清脂質レベル：幾何平均値 (95% CI) 全体、 男性、 女性 HDL (mg/dL): 53.5 (51.1-56.1)、 55.2 (51.9-58.6)*、 51.9 (49.4-54.5)* 総コレステロール (mg/dL): 156.5 (152.5-160.7)、154.4 (149.1-159.9)、158.7 (155.2-162.2)	2013-2014	臨床生化学検査	PFASとコレステロールとの関連（調整モデル）： 個別化モデル： HDL-C、 Non-HDL C、 総コレステロール β (p)、 %変化、 β (p)、 %変化、 β (p)、 %変化 PFHxS: 0.03385 (0.20)、0.33、-0.00372 (0.33)、-0.04、0.00229 (0.84)、0.002 PFOA (直鎖)： 0.0223 (0.45)、0.21、-0.00158 (0.61)、-0.02、-0.00846 (0.46)、0.01 PFOS (直鎖)： 0.04631 (0.1)、0.44、-0.00357 (0.4)、-0.03、0.02738 (0.03)、0.03 PFOS (分岐鎖): 0.04612 (0.05)、0.44、-0.00661 (0.04)、-0.06、0.01241 (0.22)、0.01	PFASとコレステロールとの関連（調整モデル）： 統合モデル： HDL-C、 Non-HDL C、 総コレステロール β (p)、 %変化、 β (p)、 %変化、 β (p)、 %変化 PFHxS: ☒0.02624 (0.28)、-0.25、 0.01156 (0.64)、0.11 ☒-0.00688 (0.65)、-0.07 PFOA (直鎖)： -0.01529 (0.62)、-0.15、-0.02409 (0.12)、-0.23、-0.02486 (0.09)、-0.24 PFOS (直鎖): 0.02519 (0.27)、0.24、 0.04146 (0.19)、0.4、 0.0439 (0.03)、0.42 PFOS (分岐鎖): 0.03117 (0.16)、 0.3、 ☒0.0136 (0.5)、 -0.13、 0.00223 (0.86)、0.02	ng/L単位で測定したPFOSの直鎖異性体レベルが10%増加すると、mg/dL単位で測定した総コレステロールレベルが0.03から0.42%増加することが示された。	総コレステロール、高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール、及び非HDLコレステロールの測定値と選択されたPFASとの関連が検討された。PFASのデータは、PFNA、PFHxS、PFOA直鎖異性体、PFOS直鎖異性体（PFOS）、PFOSモノメチル分岐鎖異性体、PFAS合計のデータを入手した。これらの関連性を評価するために回帰モデルを適用した。PFOS（直鎖異性体）レベルと総コレステロールの間で、統計的に有意な（p=0.03）正の相関が観察された。ng/L単位で測定したPFOSの直鎖異性体レベルが10%増加すると、mg/dL単位で測定した総コレステロールレベルが0.03から0.42%増加することがわかった。PFNAについては、PFNAの第1四分位の女子は、PFNAの第4四分位の女子よりも総コレステロールの調整値が低いことがわかった（152.6 vs 164.7 mg/dL, p<0.01）。また、PFNAの四分位が1番目の非ヒスパニック系黒人は、PFNAの四分位の非ヒスパニック系黒人よりも総コレステロールの調整値が低いことがわかった（143.4 vs 160.5 mg/dL, p=0.04）。PFOSの分岐鎖異性体と非HDLコレステロールの間にも負の相関がみられた（β = -0.0066, p=0.04）。非HDLコレステロールの調整値は、PFAS合計第4四分位よりもPFAS合計第２四分位で高かった（103.0 vs 97.5 mg/dL, p<0.01）。直鎖PFOS及び恐らくPFNAは、最新のNHANES小児サンプルでは総コレステロールとの関連がみられる。PFASの濃度とコレステロールとの相関は、いずれも以前の文献値と比べて減少している。	年齢、性別、人種/民族、対収入貧困率、BMI、絶食時間、	・米国のNHANESデータベース（2013-2014）を用いて6～11歳の子供でPFASばく露と血清脂質プロフィルとの関連が検討された。その結果、PFOS（直鎖異性体）レベルと総コレステロールの間で、統計的に有意な（p=0.03）正の相関がみられた。ng/L単位のPFOS直鎖異性体レベルの10%増加と、mg/dL単位の総コレステロールレベルの0.03から0.42%の増加との関連が示された。 ・直鎖PFOS（及びPFNA）は、最新のNHANES小児血液サンプルでは総コレステロールとの関連がみられた。PFASの濃度とコレステロールとの相関はいずれも以前の文献値より減少している。	脂質異常

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
76	10	10	807	7	代謝	コレステロール	The association between total serum isomers of per- and polyfluoroalkyl substances, lipid profiles, and the DNA oxidative/nitrative stress biomarkers in middle-aged Taiwanese adults	2020	Lin, C. Y.; Lee, H. L.; Hwang, Y. T.; Su, T. C.	Environ Res. 2020 Mar;182:109064. doi: 10.1016/j.envres.2019.109064. Epub 2019 Dec 19.	EPA PFOA, EPA PFOS	直鎖PFOA 分岐鎖PFOA 直鎖PFOS 分岐鎖PFOS	横断的研究	-	米国（台湾の研究者による米国NHANESデータの解析研究）	2009-2011年：コホート確立：急性冠動脈性心疾患（CHD）の症例対照研究のためのコホートからの参加者対照群はボランティアを新たに募集	左記のCHD症例対照研究コホートより選抜：最終解析対象者：597人（22～63歳）：男性：519人、女性：78人	2011-?	血清PFOA（直鎖及び分岐鎖）、PFOS（直鎖及び分岐鎖）	2011-?	血清PFAS濃度（幾何平均 (SE)）(ng/mL)： No.、直鎖PFOA、分岐鎖PFOA、直鎖PFOS、分岐鎖PFOS 全体: 597、3.77 (1.02)、0.08 (1.03)、12.92 (1.04)、0.44 (1.02) 男性: 519、3.92 (1.02)、0.08 (1.07)、13.36 (1.11)、0.48 (1.08) 女性: 78、2.91 (1.06)、0.08 (1.03)、10.33 (1.03)、0.25 (1.02)	–	脂質プロフィル (LDL-C、sd LDL、HDL-C、TG)、酸化ストレスマーカー (8-OHdG)、硝酸ストレス (8-NO2Gua)	2011-?	臨床生化学検査 高血圧：自己申告、高血圧治療薬の使用または血圧：≥140/90 mmHg 糖尿病：空腹時血清グルコースレベル ≥ 126 mg/dL、HbA1C ≥ 6.5、及び 2時間グルコースレベル ≥ 200 mg/dLまたは自己申告による経口血糖低下薬ないしインスリンの使用者	成人におけるln PFASの1単位増加当たりの脂質プロフィルの線形回帰係数(SE)： N　Ln-Linear PFOA　Ln-Linear PFOS β coeff、p、β coeff、p LDL-C (mg/dL): Model 1: 597、6.25 ± 2.62、0.017、4.93 ± 1.62、0.002 Model 2: 579、6.12 ± 2.66、0.022、5.90 ± 1.67、<0.001 Small dense LDL (mg/dL): Model 1: 597、4.32 ± 1.37、0.002、0.26 ± 0.86、0.763 Model 2: 579、3.90 ± 1.37、0.004、0.46 ± 0.87、0.599 HDL-C (mg/dL): Model 1: 597、0.53 ± 0.94、0.573、1.77 ± 0.58、0.002 Model 2: 579、0.75 ± 0.91、0.413、1.31 ± 0.57、0.023	尿中8-OHdGと8-NO2Guaの異なるカテゴリーによる ln PFASの1単位増加に伴うLDLの増加レベルのオッズ比（95% CI）： No.、オッズ比 (95% C.I.)、p値 8-OHdG ≤ 50%ile and 8-NO2Gua ≤50%ile: 151、1.33 (0.78, 2.27)、0.302 8-OHdG > 50%ile and 8-NO2Gua ≤50%ile: 134、1.76 (1.01, 3.09)、0.048 8-OHdG ≤ 50%ile and 8-NO2Gua >50%ile: 136、1.53 (0.85, 2.75)、0.160 8-OHdG > 50%ile and 8-NO2Gua >50%ile: 148、3.15 (1.45, 6.64)、0.003	・潜在的交絡因子で調整後の重回帰分析では、直鎖PFOSの全ての四分位濃度で8-OHdG（第1四分位ー第4四分位：p-傾向= 0.016）及び8-NO2Gua（第1四分位ー第4四分位：p-傾向= 0.041）の平均値の有意な増加がみられた (Fig. 1)。	・血清PFOA/PFOA異性体と脂質プロフィルとの関連を調べた疫学研究において、重回帰分析の結果、直鎖PFOA値と血清LDL-C、sd LDL及びTGとの間で正の相関、直鎖PFOS値とLDL-C及びHDL-Cとの間で正の相関が認められた。潜在的交絡因子で調整後の重回帰分析では、直鎖PFOSの全ての4分位濃度で8-OHdG及び8-NO2Guaの平均値の有意な増加がみられた。尿中8-OHdGと8-NO2Guaの両方が50パーセンタイル以上の場合に、ロジスティック回帰モデルでは、ln直鎖PFOSレベルが1単位増加によるLDL-Cレベル上昇（>75パーセンタイル）のオッズ比（OR）が最高であった（OR=3.15; 95%CI (1.45, 6.64), p=0.003）。 ・結論として、血清中の直鎖PFOA/PFOSと脂質プロフィルとは相関し、直鎖PFOSでは尿中の酸化的/硝酸的ストレスバイオマーカーとの相関もみられた。直鎖PFOSとLDL-Cの正の相関は、尿中酸化的/硝酸的ストレスバイオマーカー濃度が高くなるほど顕著であった。PFAS異性体、脂質プロフィル、酸化的/硝酸的ストレスの因果関係を明らかにするために、さらなる研究が必要である。	Model 1：年齢、性別、Model 2：年齢、性別、喫煙状況、アルコール摂取、教育レベル、BMI、高血圧、糖尿病	・血清PFOA/PFOA異性体と脂質プロフィルとの関連を調べた疫学研究において、直鎖PFOA値と血清LDL-C、sd LDL及びTGとの間で正の相関、直鎖PFOS値とLDL-C及びHDL-Cとの間で正の相関が認められた。 ・潜在的交絡因子で調整後の重回帰分析では、直鎖PFOSの全ての4分位濃度で8-OHdG及び8-NO2Guaの平均値の有意な増加がみられた。尿中8-OHdGと8-NO2Guaの両方が50パーセンタイル以上の場合に、ロジスティック回帰モデルでは、ln直鎖PFOSレベルが1単位増加によるLDL-Cレベル上昇（>75パーセンタイル）のオッズ比（OR）が最高であった（OR=3.15; 95%CI (1.45, 6.64), p=0.003）。 ・血清中の直鎖PFOA/PFOSと脂質プロフィルとは相関し、直鎖PFOSでは尿中の酸化的/硝酸的ストレスバイオマーカーとの相関もみられた。直鎖PFOSとLDL-Cの正の相関は、尿中酸化的/硝酸的ストレスバイオマーカー濃度が高くなるほど顕著であった。PFAS異性体、脂質プロフィル、酸化的/硝酸的ストレスの因果関係を明らかにするために、さらなる研究が必要である。	脂質異常、酸化ストレス、硝酸ストレス
77	11	11	810	7	代謝	コレステロール	Association among total serum isomers of perfluorinated chemicals, glucose homeostasis, lipid profiles, serum protein and metabolic syndrome in adults: NHANES, 2013-2014	2018	Liu, H. S.; Wen, L. L.; Chu, P. L.; Lin, C. Y.	Environ Pollut. 018 Jan;232:73-79. doi: 10.1016/j.envpol.2017.09.019. Epub 2017 Sep 15.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	直鎖PFOA 分岐鎖PFOA 直鎖PFOS 分岐鎖PFOS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国（台湾の研究者による米国NHANESデータの解析研究）	NHANES2013-3014の最新コホートのデータで18歳以上の人	左記の集団から、最終解析対象者：1,871人	2013-2014	血清PFOA（直鎖及び分岐鎖）、PFOS（直鎖及び分岐鎖）	2013-2014	サブグループにおけるPFAS濃度（幾何平均 (SE)）： No.、総PFOA、直鎖型PFOA、分岐型PFOA、総PFOS、直鎖型PFOS、分岐型PFOS 全体：1871、1.86 (1.02)、1.75 (1.02)、0.08 (1.01)、5.28 (1.02)、3.70 (1.02)、1.39 (1.02) 男性：875、2.20 (1.02)‡、2.09 (1.03)‡、0.08 (1.02)、6.74 (1.03)‡、4.56 (1.03)‡、1.95 (1.03)‡ 女性：996、1.60 (1.02)‡、1.49 (1.02)‡、0.08 (1.01)、4.26 (1.03)‡、3.08 (1.03)‡、1.03 (1.03)‡ ‡: p< 0.005	–	メタボリックシンドローム（MS）： 体格指標、体脂肪（肥満）指標（腹囲、皮膚の厚さ）、糖・脂質代謝指標（空腹時血糖値、HbA1c、総コレステロール（TC）、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、インスリン）、モデル評価: β細胞機能（HOMA-β）、インスリン抵抗性（HOMA-IR）、タンパク（総タンパク、アルブミン、グロブリン）	2013-2014	メタボリックシンドローム（MS）： National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel（NCEP-ATP III） 腹囲: 女性35インチ以上、男性40インチ以上、血清トリグリセリド: ≥ 150mg/dl、血清HDL-C: < 40mg/dl（男性）、< 50mg/dl（女性）、収縮期血圧: ≥ 130mmHgまたは拡張期血圧:≥ 85mmHgまたは降圧薬服用の自己申告、空腹時血糖: ≥ 100mg/dlまたは抗高血糖薬の服用の自己申告のうち、3つ以上当てはまる人	成人におけるlog PFASの1単位増加に伴う線形回帰係数（SE）： Log-直鎖PFOA、Log-分岐PFOA、Log-直鎖PFOS、Log-分岐PFOS β coeff　β coeff　β coeff　β coeff グルコースホメオスタシス： HbA1C (Model 1): -0.19 ± 0.05#、-0.14 ± 0.04#、-0.10 ± 0.04*、-0.07 ± 0.03* Logβ細胞機能 (Model 1): 0.10 ± 0.04*、0.08 ± 0.07、0.02 ± 0.04、0.09 ± 0.03* 脂質プロフィル： TC (mg/dL) (Model 1): 4.86 ± 1.89*、4.80 ± 4.57、0.39 ± 1.61、0.34 ± 1.91 HDL-C (mg/dL) (Model 1): 2.50 ± 0.60##、4.08 ± 1.48*、1.74 ± 0.55#、1.18 ± 0.62 Log- TG (mg/dL) (Model 1): -0.09 ± 0.04*、0.04 ± 0.04、-0.11 ± 0.04#、-0.08 ± 0.05 血清タンパク： Albumin (g/dL) (Model 1): 0.11 ± 0.02##、0.03 ± 0.02、0.05 ± 0.01##、0.07 ± 0.013## Globulin (g/dL) (Model 1): [illegible]04 ± 0.01#、0.01 ± 0.01、0.01 ± 0.01、-0.02 ± 0.01* Model 2による解析結果はModel 1と差がほとんどないため省略	成人のlog PFAS1単位の増加と関連したメタボリックシンドローム（MS）とその要素： Log-直鎖PFOA、Log-分岐PFOA、Log-直鎖PFOS、Log-分岐PFOS β coeff　β coeff　β coeff　β coeff MS (Model 3): 0.87 (0.70-1.07)、0.78 (0.59-1.03)、0.91 (0.75-1.11)、0.99 (0.79-1.24) MS 腹囲 (Model 3): 1.02 (0.81-1.29)、1.20 (0.99-1.47)、0.89 (0.74-1.07)、0.95 (0.81-1.11) (Model 4): 1.09 (0.86-1.39)、1.28 (1.02-1.61)*、0.93 (0.77-1.14)、0.98 (0.80-1.20) MS 血糖 (Model 3): 0.81 (0.66-0.99)*、0.70 (0.49-0.99)*、0.96 (0.80-1.14)、1.06 (0.89-1.25) (Model 4): 0.84 (0.70-1.01)、0.70 (0.48-1.01)、1.00 (0.83-1.21)、1.14 (0.95-1.36) MS HDLC (Model 3): 0.83 (0.69-1.00)、0.76 (0.60-0.96)*、0.88 (0.73-1.06)、0.88 (0.72-1.07) (Model 4): 0.88 (0.71-1.10)、0.70 (0.52-0.94)*、0.88 (0.71-1.10)、0.70 (0.52-0.94)* MS TG (Model 3): 0.72 (0.59-0.87)##、0.79 (0.61-1.03)、0.72 (0.59-0.87)##、0.79 (0.61-1.03) (Model 4): 0.76 (0.58-1.00)、1.07 (0.69-1.66)、0.71 (0.53-0.95)*、0.79 (0.55-1.14)	–	NHANES(2013-2014)の1871人の成人被験者（年齢18歳以上）を対象に、PFOA/PFOSの異性体とグルコース、脂質、タンパク質、メタボリックシンドローム（MS）の構成要素を含む血清生化学プロフィルとの関連性を検討した。その結果、PFOAについては、直鎖型PFOAの増加はと総コレステロール、血清アルブミンの増加、β-細胞機能の亢進、血清グロブリンの減少との間で関連が示された。分岐型PFOAの増加は、空腹時血糖値の上昇と有意な関連がみられた。PFOAのすべての異性体は、高密度リポ蛋白コレステロール（HDL-C）と正の相関、HbA1Cと負の相関を示した。分岐型PFOSはβ-細胞機能と正の相関、血清グロブリンと逆の相関を示した。PFOSの直鎖型及び分岐型異性体はともに総タンパク及びアルブミンと正の相関を示した。National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel（NCEP-ATP III）のMS基準により、分岐型PFOAの増加はHDL-C不足の軽減と関連が見られたのに対し、血清総PFOS及び直鎖型PFOSの濃度増加はNCEP-ATP IIIによる高トリグリセリド血症の軽減との関連がみられた。	Model 1：年齢、性別、人種/民族、Model 2-4：年齢、性別、人種/民族、ライフスタイル変数 (喫煙状況、アルコール摂取、世帯収入)、腹囲、治療薬 (抗高血圧、抗高血糖症、抗高脂血症薬).	・血清中のPFOA及びPFOSの異性体は、グルコースホメオスタシス、血清タンパク及び脂質プロフィルと関連があり、これらはメタボリックシンドロームの指標でもあった。このことは、PFOAとPFOSの異性体のトキシコキネティクスに明確な違いがあることを示唆していると思われる。異性体と生化学的変化との因果関係を明らかにするためには、さらなる臨床研究および動物実験が必要である。 ・NHANES(2013-2014)の1871人の成人被験者（年齢18歳以上）を対象に、PFOA/PFOSの異性体とグルコース、脂質、タンパク質、メタボリックシンドローム（MS）の構成要素を含む血清生化学プロフィルとの関連性を検討した。その結果、PFOAについては、直鎖型PFOAの増加は総コレステロール、血清アルブミンの増加、β-細胞機能の亢進、血清グロブリンの減少との間で関連が示された。分岐型PFOAの増加は、空腹時血糖値の上昇と有意な関連がみられた。PFOAのすべての異性体は、高密度リポ蛋白コレステロール（HDL-C）と正の相関、HbA1Cと負の相関を示した。分岐型PFOSはβ-細胞機能と正の相関、血清グロブリンと逆の相関を示した。PFOSの直鎖型及び分岐型異性体はともに総タンパク及びアルブミンと正の相関を示した。National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel（NCEP-ATP III）のMS基準により、分岐型PFOAの増加はHDL-C不足の軽減と関連が見られたのに対し、血清総PFOS及び直鎖型PFOSの濃度増加はNCEP-ATP IIIによる高トリグリセリド血症の軽減との関連がみられた。	糖代謝・脂質代謝異常、メタボリックシンドローム PFOA/PFOS：直鎖型と分岐型
78	12	12	816	7	代謝	コレステロール	Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Metabolic Outcomes in Pregnant Women: Evidence from the Spanish INMA Birth Cohorts	2017	Matilla-Santander, N.; Valvi, D.; Lopez-Espinosa, M. J.; Manzano-Salgado, C. B.; Ballester, F.; Ibarluzea, J.; Santa-Marina, L.; Schettgen, T.; Guxens, M.; Sunyer, J.; Vrijheid, M.	Environ Health Perspect. 2017 Nov 13;125(11):117004. doi: 10.1289/EHP1062.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	妊娠コホート研究	INMA [Infanciay Medio Ambiente (Environment and Childhood)] コホートからの派生研究	スペイン、バレンシア(Valencia)、Sabadell、Gipuzkoaの3地域	INMA出生コホート全体：2,150人 PFAS血中濃度測定妊婦：1,243人	左記より、メタボリックアウトカムに関心を示した母親が対象 最終解析対象者：1,240人	2003-2008年	血漿PFOA、PFOS、PFHxS	第1妊娠三半期（妊娠13週）	n<LOQ　パーセンタイル PFAS (%)　GM(GSD)、Min、5th、25th、50th、75th、95th、Max PFOA: 0、2.31(1.71)、0.28、0.96、1.63、2.35、3.30、5.23、31.64 PFOS: 0、5.77(1.61)、0.28、2.52、4.51、6.05、7.81、11.35、38.58 PFHxS: 46(3.71)、0.55(1.96)、0.05、0.24、0.40、0.58、0.82、1.39、11.00	–	耐糖能低下（IGT）、妊娠高血圧(GDM)	2003-2008年	GDM：妊婦に対するルーチン臨床検査（妊娠24-28週）。疑わしい妊婦には経口グルコース負荷試験（OGCT）を実施。最初のスクリーニング試験（1時間値）で、耐糖能低下が疑われる妊婦には再度より強い経口グルコース負荷試験（OGTT）を実施。ベースラインまたはチャレンジ後の4つの血糖値のうち2つ以上がNational Diabetes Data Group（NDDG）基準値を超えた場合GDMと判定。１つ以下の場合、IGTと判断される。これを医療記録から判断した。	妊娠糖尿病（GDM）及び耐糖能低下（IGT）とPFASとの関連のオッズ比（95%CI）： GDM、55症例/1,161非症例、IGT、135症例/1,079非症例 PFAS (ng/mL): 症例数/非症例数、完全調整OR（95%CI）、症例数/非症例数、完全調整OR（95%CI） PFOA： Q1: 0.28 to <1.63: 10/295、Reference、21/284、Reference Q2: 1.63 to <2.35: 14/292、1.28(0.55,3.02)、34/272、1.22(0.66,2.25) Q3: 2.35 to <3.30: 15/287、1.35(0.56,3.23)、41/261、1.28(0.68,2.39) Q4: 3.30 to 31.64: 14/287、1.25(0.50,3.13)、39/262、1.04(0.54,2.39) Per log10-unit increase: 53/1161、1.20(0.62,2.30)、135/1079、1.24(0.78,1.94) PFOS： Q1: 0.28 to <4.51: 8/298、Reference、18/288、Reference Q2: 4.51 to <6.05: 15/289、1.89(0.77,4.64)、35/269、2.11(1.13,3.94) Q3: 6.05 to <7.81: 13/291、1.54(0.61,3.87)、40/264、2.08(1.12,3.86) Q4: 7.81 to 38.58: 17/283、2.07(0.85,5.01)、42/258、2.22(1.19,4.13) Per log10-unit increase: 53/116、2.40(0.93,6.18)、135/1079、1.99(1.06,3.78) PFHxS： Q1: 0.05 to <0.40: 9/293、Reference、15/287、Reference Q2: 0.40 to <0.58: 13/292、1.25(0.51,3.03)、24/281、1.51(0.76,3.02) Q3: 0.58 to <0.82: 19/283、1.81(0.76,4.28)、42/260、1.99(1.01,3.90) Q4: 0.82 to 11.00: 12/293、1.15(0.42,3.12)、54/251、1.72(0.85,3.49) Per log10-unit increase: 53/1161、1.58(0.73,3.44)、135/1079、1.65(0.99,2.76)	TG（log 変換）及びTCとPFASとの中央値変換率（95%CI）： Log10-トリグリセリド (mg/dL) n=1,168、総コレステロール(mg/dL) n=1,168 PFAS (ng/mL): 基本モデル、完全調整モデル、基本モデル、完全調整モデル %変化率 (95% CI)、%変化率 (95% CI)、%変化率 (95% CI)、%変化率 (95% CI) PFOA： Q1: 0.28 to <1.63: Reference、Reference、Reference、Reference Q2: 1.63 to <2.35: -4.02 (-11.1, 3.05)、-1.98 (-8.61, 5.13)、4.85(-0.46, 10.1)、2.43(0.20,4.81) Q3: 2.35 to <3.30: -7.69 (-13.9, -1.30)、-2.96 (-9.61, 6.13)、3.70(-1.78, 9.18)、2.33(-0.01, 4.81) Q4: 3.30 to 31.64: -7.04 (-14.5, 0.38)、-1.98 (-8.61, 6.18)、5.24(-0.42, 10.9)、3.15(0.70, 5.76) Per log10-unit increase: -5.49 (-9.03, -2.09)、-2.78 (-6.15, 1.42)、0.90(-0.34, 2.14)、1.26(0.01,2.54) PFOS： Q1: 0.28 to <4.51: Reference、Reference、Reference、Reference Q2: 4.51 to <6.05: -8.61 (-14.4, -2.96)、-6.76 (-13.1, 1.01)、-0.93 (-6.16, 4.30)、-0.16 (-2.37, 2.02) Q3: 6.05 to <7.81: -9.52 (-16.3, -2.96)、-8.61 (-14.8, -1.00)、-2.25 (-5.60, 4.99)、-0.49 (-2.66, 1.71) Q4: 7.81 to 38.58: -11.31 (-17.9, -4.88)、-8.61 (-14.8, -1.99)、2.79 (-2.45, 8.04)、1.08 (-1.19, 3.36) Per log10-unit increase: -7.91 (-11.8, -3.97)、-5.86 (-9.91, -1.63)、1.17 (-0.26, 2.59)、0.88 (-0.53, 2.37) PFHxS： Q1: 0.05 to <0.40: Reference、Reference、Reference、Reference Q2: 0.40 to <0.58: -7.69 (-14.3, -1.00)、-4.88 (-12.2, 2.02)、2.95 (-2.32, 8.22)、1.21(-1.05, 3.45) Q3: 0.58 to <0.82: -3.92 (-10.9, 3.05)、-4.88 (-11.3, 2.02)、3.06 (-2.41, 8.53)、0.60(-1.69, 2.94) Q4: 0.82 to 11.00: -7.69 (-13.9, 1.40)、-5.82 (-13.1, 3.05)、3.70 (-2.22, 9.62)、0.70(-1.86, 3.38) Per log10-unit increase: -4.90 (-9.16, −0.72)、-3.53 (-8.2, 1.45)、0.43 (-1.06, 1.91)、-0.09 (-8.25, 1.45)	・PFASはデータが入手可能な集団のサブセット（n = 640）において、C-reactive protein (CRP) との関連は示されなかった。	・スペインのINMA [Environment and Childhood Project (INfancia y Medio Ambiente)] 出生コホート研究（募集期間：2003-2008年）から、妊娠第1期の血漿中PFAS 4物質濃度（ng/mL）を測定した妊婦1,240人を解析した。本研究では、ロジスティック回帰モデルを用いて、PFAS（対数変換し4分位に分類）と耐糖能低下（IGT）及び妊娠糖尿病（GDM）との関連を推定し、線形回帰モデルを用いて、トリグリセリド、総コレステロール及びC-反応性タンパク（CRP）の妊娠第1期の血清レベルとの関連性が推定された。 ・PFOS及びPFHxSは、IGT（137例）と正の関連を示した［log10単位増加当たりOR＝1.99（95% CI：1.06、3.78）及び OR＝1.65（95% CI：0.99、2.76）］。PFOS及びPFHxSとGDM（53例）との関連は、同様の方向であったが不正確であった。PFOS及びペルフルオロノナエート（PFNA）は、トリグリセリド値との間で負の相関がみられたが［log10 PFAS濃度1単位増加当たりの中央値変化率(%) = -5.86%（95% CI: -9.91%, -1.63%）及びlog10 PFAS濃度1単位増加当たりの中央値変化率(%) = -4.75%（95% CI: -8.16%, - 0.16%)、一方、PFOAは総コレステロールと正の相関がみられた[log10 PFAS濃度1単位増加当たりの中央値変化率(%) = 1.26% (95% CI: 0.01%, 2.54%)]。PFASはデータが入手可能な集団のサブセット（n = 640）において、CRPとの関連は示されなかった。 ・さらなる確証が必要であるが、本研究の結果は、妊娠中のPFASばく露が脂質代謝と耐糖能に影響を及ぼし、その結果、母親と子供の健康に影響を及ぼす可能性があることを示唆している。	サブコホート、出生国、妊娠中BMI、母乳哺育歴、出産経験、採血時の妊娠週、身体活動、地中海食相対スコア	・本研究はスペインの妊婦を対象としたコホート研究で、PFAS（対数変換し4分位に分類）と耐糖能低下（IGT）及び妊娠糖尿病（GDM）との関連を推定した。ロジステック線形回帰モデルを用いて、トリグリセリド、総コレステロール及びC-反応性タンパク（CRP）の妊娠第1期の血清レベルとの関連性が推定された。その結果、PFOS及びPFHxSではIGT（137例）と正の関連がみられた［log10単位増加当たりOR＝1.99（95％ CI：1.06、3.78）及び OR＝1.65（95％ CI：0.99、2.76）］。PFOS及びPFHxSとGDM（53例）との関連も同様の方向であったが不明瞭であった。 ・PFOS及びペルフルオロノナノエート（PFNA）は、トリグリセリド値との間で負の相関がみられたが［log10 PFAS濃度1単位増加当たりの中央値変化率(%) = -5.86%（95% CI: -9.91%, -1.63%）及びlog10 PFAS濃度1単位増加当たりの中央値変化率(%) = -4.75%（95% CI: -8.16%, - 0.16%)、一方、PFOAは総コレステロールと正の相関がみられた[log10 PFAS濃度1単位増加当たりの中央値変化率(%) = 1.26% (95% CI: 0.01%, 2.54%)]。PFASはデータが入手可能な集団のサブセット（n = 640）において、CRPとの関連は示されなかった。 ・さらなる確証が必要であるが、本研究の結果は、妊娠中のPFASばく露が脂質代謝と耐糖能に影響を及ぼし、その結果、母親と子供の健康に影響を及ぼす可能性があることを示唆している。	糖代謝・脂質代謝異常
79	13	13	830	7	代謝	コレステロール	Examining confounding by diet in the association between perfluoroalkyl acids and serum cholesterol in pregnancy	2015	Skuladottir, M.; Ramel, A.; Rytter, D.; Haug, L. S.; Sabaredzovic, A.; Bech, B. H.; Henriksen, T. B.; Olsen, S. F.; Halldorsson, T. I.	Environ Res. 2015 Nov;143(Pt A):33-8. doi: 10.1016/j.envres.2015.09.001. Epub 2015 Sep 30.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, FSANZ 2017	PFOA PFOS	横断的研究	-	デンマーク、Aarhus	1989-1989年に募集により参加した妊婦による出生コホート	左欄より、 参加者：985人 PFAS測定：873人 逸脱例：19人（食事に関する情報ないため） 最終解析対象者：854人	1988-1989年：コホートの基礎調査、血液分析 解析年不明	血漿PFOA、PFOS	妊娠30週目 1988-1989年：	妊娠30週における血清PFOA、PFOS濃度： PFOA: 4.1 ng/mL (SD: 1.9) PFOS: 22.3 ng/mL (SD: 7.6)	–	血清総コレステロール濃度	妊娠30週目	臨床生化学検査： 総コレステロール（n= 854）：7.3 mmol/L (SD: 1.3)	妊娠30週での血清PFOA及びPFOS濃度 (ng/mL)と母親の食品別摂食量との関連： 摂取量（g/日）中央値、PFOA、PFOS （10－90%tile）、β (95% CI)、β (95% CI) 肉及び肉製品: 69 (16–130)、0.78(0.46,1.10)、2.41(1.14,3.67) 乳製品: 779(327–1254)、-0.03 (-0.07,0.01)、-0.08 (-0.23, 0.08) 魚及び魚製品: 17(3–38)、-0.62 (-1.45,0.21)、0.40(-2.89, 3.69) 野菜: 273(151–434)、-0.18 (-0.31, -0.06)、-0.54 (-1.03, -0.05) 果物: 218(100–426)、-0.04 (-0.11,0.02)、-0.15(-0.40, 0.11) ｼﾘｱﾙ、澱粉製品: 213(121–337)、-0.04(-0.25, 0.16)、-0.50 (-1.32,0.33)	肉、野菜、飽和脂肪の摂取量の5分位にわたる血清PFOA、PFOS (ng/mL)とコレステロールの平均の変化量： PFOS　PFOA　Cholesterol Δ (ng/mL) (95%CI) p傾向、Δ (ng/mL) (95%CI) p傾向、Δ (mmol/dL) (95%CI) p傾向 肉及び肉製品 (g/day): Q1 (≤37): 0 Referent　0 Referent　0 Referent Q2 (38-60): 1.38 (-0.20,2.96)、0.52(0.12,0.92)、-0.16(-0.44,0.13) Q3 (61-78): 1.34 (-0.25,2.94)、0.54(0.14,0.95)、-0.24(-0.53,0.05) Q4 (79-105): 2.83(1.22,4.43)、1.11(0.70,1.51)、-0.05(-0.34,0.24) Q5 (>105): 2.96(1.34,4.58)、0.98(0.57,1.38)、-0.21(-0.50,0.08) <0.001、<0.001、0.46 野菜 (g/day): Q1 (≤190): 0 Referent、0 Referent、0 Referent、 Q2 (191-242): -0.61(-2.20,0.98)、-0.16(-0.57,0.24)、0.20(-0.09,0.48) Q3 (243-299): -0.20(-1.81,1.40)、-0.19(-0.60,0.22)、0.29(0.00,0.57) Q4 (300-375): -1.37(-3.03,0.28)、-0.41(-0.83,0.00)、0.15(-0.14,0.44) Q5 (> 375): -1.41(-3.08,0.25)、-0.63(-1.06,0.21)、0.18(-0.12,0.47) 0.07、0.002、0.40 飽和脂肪 (g/day): Q1 (≤29): 0 Referent、0 Referent、0 Referent、 Q2 (30-37): 1.67(-0.12,3.44)、0.43(-0.02,0.89)、0.29(-0.03,0.60)、 Q3 (38-45): 1.36(-0.64,3.36)、0.44(-0.07,0.95)、0.46(0.10,0.82)、 Q4 (45-56): 1.94(-0.24,4.12)、0.32(-0.23,0.88)、0.61(0.22,0.99)、 Q5 (> 56): 2.55(0.20,5.04)、0.37(-0.27,1.00)、0.61(0.17,1.05) 0.06、0.50、0.02	PFOA及びPFOSの五分位濃度にわたる血清コレステロールレベル (mmol/L)の平均変化量： Model A、ModelB、ModelC Δ (mmol/dL) (95%CI) p-trend、Δ (same) (95%CI) p-trend、Δ (same) (95%CI) p-trend、 PFOS (ng/ml)： Q1 (≤16.0): 0 Referent、0 Referent、0 Referent、 Q2 (16.1-19.7): 0.22(-0.06,0.51)、0.22(-0.07,0.50)、0.24(-0.04,0.53) Q3 (19.8-23): 0.17(-0.11,0.46)、0.17(-0.12,0.46)、0.22(-0.07,0.50) Q4 (23.1-27.6): 0.30(0.01,0.58)、0.29(0.01,0.58)、0.35(0.06,0.64) Q5 (> 27.6): 0.41(0.12,0.69)、0.39(0.10,0.68)、0.44(0.15,0.74) 0.007、0.01、0.004 PFOA(ng/ml)： Q1 (≤2.65) 0 Referent、0 Referent、0 Referent Q2 (2.66-3.35): 0.09(-0.20,0.37)、0.10(-0.18,0.39)、0.10(-0.19,0.39) Q3 (3.36-4.12): 0.37(0.09,0.66)、0.40(0.12,0.69)、0.39(0.10,0.67) Q4 (4.13-5.10): 0.19(-0.10,0.48)、0.18(-0.11,0.47)、0.24(-0.05,0.54) Q5 (4> 5.10): 0.40(0.11,0.69)、0.39(0.09,0.68)、0.45(0.15,0.75) 0.008、0.01、0.003	血清中の平均PFOS、PFOA、総コレステロール濃度は22.3 ng/mL、4.1ng/mL、及び73 mmol/Lであった。母親の食事は、血清中のPFOS及びPFOA濃度の有意な予測因子であった。特に、肉及び肉製品の摂取は正の相関を示し、野菜の摂取は逆相関を示した（p-傾向 <0.01）が、PFOS及びPFOA濃度の最高及び最低四分位間の相対差は平均値の6%から25%の範囲であった。食事要因の調整後、PFOAとPFOSの両方は血清コレステロールと同程度の正の相関を示した（p-傾向 ≤0.01）。例えば、PFOA濃度の最高五分位と最低五分位の女性集団を比較すると血清コレステロールの平均増加量は0.39 mmol/L（95%CI：0.09,0.68）であった。一方、飽和脂肪の摂取量が最高の女性集団と最少の五分位女性集団との比較では、血清コレステロールの平均増加量が0.61 mmol/L（95%CI:0.17,1.05）であった。 本研究では、PFOS及びPFOAと血清コレステロールとの関連は、食事摂取量とは関連性がないようで、飽和脂肪摂取量と血清コレステロールとの関連と同じ程度の大きさであった。	Model A: 年齢、出産回数、教育レベル、喫煙、妊娠前BMI、Model B: Model A+ 飽和脂肪摂取量、総カロリー摂取量、Model C: Model A+ 野菜、肉及び肉製品摂取量、総カロリー摂取量	・血清中の平均PFOS、PFOA、総コレステロール濃度は22.3 ng/mL、4.1ng/mL、及び73 mmol/Lであった。母親の食事は、血清中のPFOS及びPFOA濃度の有意な予測因子であった。特に、肉及び肉製品の摂取は正の相関を示し、野菜の摂取は逆相関を示した（p-傾向 <0.01）が、PFOS及びPFOA濃度の最高及び最低四分位間の相対差は平均値の6%から25%の範囲であった。 ・食事要因の調整後、PFOAとPFOSの両方は血清コレステロールと同程度の正の相関を示した（p-傾向 ≤0.01）。例えば、PFOA濃度の最高五分位と最低五分位の女性集団を比較すると血清コレステロールの平均増加量は0.39 mmol/L（95%CI：0.09,0.68）であった。一方、飽和脂肪の摂取量が最高の女性集団と最少の五分位女性集団との比較では、血清コレステロールの平均増加量が0.61 mmol/L（95%CI:0.17,1.05）であった。 ・本研究結果から、PFOS及びPFOAと血清コレステロールとの関連は食事摂取量とは関連性がないようで、飽和脂肪摂取量と血清コレステロールとの関連と同じ程度の大きさであった。	食事由来PFASと脂質異常
80	14	14	853	7	代謝	コレステロール	Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach	2022	Batzella, Erich; Girardi, Paolo; Russo, Francesca; Pitter, Gisella; Da Re, Filippo; Fletcher, Tony; Canova, Cristina	Environ Res. 2022 Sep;212(Pt A):113225. doi: 10.1016/j.envres.2022.113225. Epub 2022 Apr 4.	WHO	PFOA PFOS PFHxS	コホート研究	-	イタリア、Trissino (province of Vicenza, Veneto Region, Italy)	イタリア、TrissinoのRIMAR-MITENI (RM)の工場で1968年以降2018年までPFAS製造に従事した作業者	左欄に該当する、工場従業員：288人 うち、女性53人を除外 25歳以下の作業者3人（PFAS製造終了後に採用された）を除外 最終解析対象者：232人	2018-2020年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2018-2020年	血清PFAS濃度 (ng/mL) (n= 232)： 平均値 (SD)、幾何平均、最小-最大、中央値 (Q1-Q3) 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)	–	脂質パラメータ（TC、HDL-C、LDL-C、TG）、血圧	2018-2020年	脂質パラメータ：臨床生化学検査、血圧：欧州高血圧学会の推奨法	WQS (Weighted quantile sum) 回帰指数と血清脂質 (mg/dL) 及び血圧 (mmHg) との関連、各アウトカムに対する各PFAS構成成分のWQS回帰モデルの重み： アウトカム：TC、HDL-C、LDL-C、SBP、DBP β (95% 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、	–	–	イタリアのPFAS製造工場の作業者232人を対象とした複数のPFASばく露による心代謝系への影響を評価した疫学研究では、ばく露レベルとしてPFOAが最も多く検出され、中央値（ng/mL）は80.8（最小値：0.35-13,033）、次いでPFOS（中央値：8.55、最小値：0.35-343、PFHxS（中央値：6.8、最小値：0.35-597）及びPFNA（中央値：0.8、最小値：0.35-5）であった。WQS (Weighted quantile sum)指数の四分位単位での増加とTC（β: 8.41, 95% IC:0.78-16.0）、LDL-C（β:8.02, 95% IC:1-15.0）、SBP（β:3.21, 95% IC:0.82-5.60）レベルとの間に正の相関のあることが確認された。血清PFAS濃度とHDLコレステロール及びDBPとの関連は認められなかった。WQS解析では、PFOAが最も高濃度であったが、PFNAとPFHxSがコレステロール値に大きく寄与することが示された。一方、PFOAとPFOSはSBP（収縮期血圧）との関連で新たに懸念される化学物質として浮上した。本結果は血清PFASレベルと心血管リスクのマーカーとの間に明確な関連を示し、PFASへのばく露が多い集団、特に職業環境における心血管リスク因子の臨床的モニタリングの重要性を支持するものである。	年齢、喫煙、飲酒、教育レベル、脂質異常症又は高血圧症	・イタリアのPFAS製造工場の作業者232人を対象とした複数のPFASばく露による心代謝系への影響を評価した疫学研究では、ばく露レベルとしてPFOAが最も多く検出され、中央値（ng/mL）は80.8（最小値：0.35-13,033）、次いでPFOS（中央値：8.55、最小値：0.35-343、PFHxS（中央値：6.8、最小値：0.35-597）及びPFNA（中央値：0.8、最小値：0.35-5）であった。 ・WQS (Weighted quantile sum)指数の四分位単位での増加とTC（β: 8.41, 95% IC:0.78-16.0）、LDL-C（β:8.02, 95% IC:1-15.0）、SBP（β:3.21, 95% IC:0.82-5.60）レベルとの間に正の相関のあることが確認された。血清PFAS濃度とHDLコレステロール及びDBPとの関連は認められなかった。 ・WQS解析では、PFOAが最も高濃度であったが、PFNAとPFHxSがコレステロール値に大きく寄与することが示された。一方、PFOAとPFOSはSBP（収縮期血圧）との関連で新たに懸念される化学物質として浮上した。	心血管：血圧
81	15	15	854	7	代謝	コレステロール	PFAS Concentrations and Cardiometabolic Traits in Highly Exposed Children and Adolescents	2021	Canova, Cristina; Di Nisio, Andrea; Barbieri, Giulia; Russo, Francesca; Fletcher, Tony; Batzella, Erich; Dalla Zuanna, Teresa; Pitter, Gisella	Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 7;18(24):12881. doi: 10.3390/ijerph182412881.	WHO	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	health surveillance program of the Veneto Region（ベネト州健康監視プログラム）	イタリア、Veneto 地域、	2017－2019年にベネト州健康監視プログラムに参加した14－19歳の青少年及び8－11歳の子供	左欄より、 最終解析対象者： 14-19歳の青少年：6669人 8－13歳の子供：2693人	2017-2019年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2017-2019年	青少年（n= 6,669）のPFAS血清濃度 (ng/mL)： 平均 (SD)、最小–最大、中央値 (Q1–Q3) PFOA: 51.6 (47.2)、0.4–599.3、38.9 (20.1–68.8) PFOS: 4.1 (3.5)、0.4–86.8、3.3 (2.2–4.9) PFHxS: 3.6 (2.9)、0.4–27.2、2.8 (1.6–4.8) 子供（n= 2,693）のPFAS血清濃度 (ng/mL)： 平均 (SD)、最小–最大、中央値 (Q1–Q3) PFOA: 26.2 (21.5)、0.4–316.3、20.9 (12.9–33.5) PFOS: 2.6 (2.5)、0.4–96、2.2 (1.6–3.0) PFHxS: 2.2 (1.5)、0.4–14.6、1.9 (1.2–2.8)	–	脂質プロファイル：総コレステロール（TC）、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド	-2019年	脂質類：臨床生化学検査、 過体重・肥満：BMIより、BMI z-スコアを算出（WHO Growth References for school-aged children and adolescents） 血圧：欧州高血圧学会の推奨法（European Society of Hypertension recommendations）	青少年におけるPFAS (ln ng/mL) と血清脂質（mg/dl）との相関（一般化付加モデル：GAM）： TC、HDL、LDL、TG、 調整β (95% CI)、調整β (95% CI)、調整β (95% CI)、調整β (95% CI) ln_PFOA: 1.05 (0.31, 1.80)、-0.17 (-0.47, 0.14)、1.03 (0.39, 1.66)、0.01 (0.00, 0.03) II Q: 1.18 (-0.60, 2.96)、-0.02 (-0.74, 0.71)、1.19 (-0.33, 2.71)、0.01 (-0.02, 0.04) III Q: 1.68 (-0.18, 3.55)、0.10 (-0.67, 0.86)、1.55 (-0.05, 3.15)、0.00 (-0.03, 0.04) IV Q: 3.20 (1.20, 5.20)、-0.30 (-1.12, 0.52)、2.99 (1.27, 4.70)、0.04 (0.01, 0.07) ln_PFOS: 3.32 (2.20, 4.45)、1.17 (0.71, 1.63)、2.66 (1.70, 3.62)、-0.02 (-0.04, 0.00) II Q: 3.75 (1.98, 5.52)、1.02 (0.29, 1.74)、3.03 (1.51, 4.54)、-0.01 (-0.04, 0.02) III Q: 4.10 (2.26, 5.95)、1.30 (0.54, 2.05)、3.11 (1.53, 4.69)、-0.02 (-0.05, 0.01) IV Q: 5.84 (3.88, 7.79)、1.83 (1.04, 2.63)、4.63 (2.96, 6.31)、-0.03 (-0.06, 0.01) ln_PFHxS: 1.49 (0.60, 2.37)、-0.05 (-0.41, 0.31)、1.44 (0.68, 2.19)、0.01 (-0.01, 0.02) II Q: 1.96 (0.20, 3.73)、-0.16 (-0.88, 0.56)、2.03 (0.52, 3.55)、0.01 (-0.02, 0.04) III Q: 1.72 (-0.10, 3.54)、0.14 (-0.60, 0.88)、1.60 (0.05, 3.16)、0.00 (-0.03, 0.03) IV Q: 3.80 (1.83, 5.77)、0.07 (-0.74, 0.87)、3.65 (1.97, 5.33)、0.02 (-0.02, 0.05)	子供におけるPFAS (ln ng/mL) と血清脂質（mg/dl）との相関（一般化付加モデル：GAM）： TC、HDL、LDL、TG、 調整β (95% CI)、調整β (95% CI)、調整β (95% CI)、調整β (95% CI) ln_PFOA: 0.85 (-0.44, 2.14)、0.64 (0.09, 1.19)、0.17 (-0.98, 1.32)、0 (-0.02, 0.02) II Q: 0.45 (-2.43, 3.33)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.05, 0.04) III Q: 0.31 (-2.59, 3.21)、1.35 (0.12, 2.58)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.01 (-0.05, 0.03) IV Q: 2.97 (0.02, 5.93)、1.46 (0.20, 2.71)、1.58 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.06, 0.03) ln_PFOS: 6.22 (4.32, 8.13)、1.91 (1.1, 2.73)、4.52 (2.8, 6.23)、-0.01 (-0.04, 0.02) II Q: 3.80 (1.05, 6.56)、2.32 (1.14, 3.49)、2.08 (-0.39, 4.55)、-0.02 (-0.07, 0.02) III Q: 5.82 (2.96, 8.68)、2.35 (1.13, 3.57)、3.52 (0.96, 6.09)、0.01 (-0.04, 0.05) IV Q: 8.34 (5.51, 11.17)、2.99 (1.78, 4.20)、5.83 (3.28, 8.39)、-0.04 (-0.08, 0) ln_PFHxS: 1.30 (-0.28, 2.88)、0.8 (0.12, 1.47)、0.54 (-0.87, 1.96)、-0.01 (-0.03, 0.01) II Q: -1.04 (-3.84, 1.76)、0.46 (-0.73, 1.65)、-1.70 (-4.19, 0.8)、0 (-0.04, 0.04) III Q: 0.56 (-2.35, 3.46)、1.68 (0.44, 2.91)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.04, 0.04) IV Q: 1.95 (-0.99, 4.89)、1.32 (0.07, 2.56)、0.76 (-1.86, 3.39)、-0.02 (-0.07, 0.02)	PFAS (ln ng/mL) とBMIのz-スコアの相関（一般化付加モデル：GAM）：調整β係数 (95% CI) BMI z-スコア—青少年、BMI z-スコア—子供 男女計、β-Coef (95% CI)、男女計、β-Coef (95% CI) ln_PFOA: -0.03 (-0.06, 0.01)、-0.08 (-0.14, -0.01) II Q: -0.10 (-0.18, -0.02)、0.03 (-0.11, 0.17) III Q: -0.10 (-0.18, -0.02)、-0.11 (-0.25, 0.03) IV Q: -0.06 (-0.14, 0.03)、-0.17 (-0.32, -0.03) ln_PFOS: -0.11 (-0.16, -0.06)、-0.27 (-0.36, -0.17) II Q: -0.14 (-0.22, -0.07)、-0.15 (-0.28, -0.01) III Q: -0.16 (-0.24, -0.08)、-0.25 (-0.39, -0.11) IV Q: -0.19 (-0.27, -0.1)、-0.35 (-0.49, -0.27) ln_PFHxS: 0.03 (-0.01, 0.07)、-0.13 (-0.21, -0.05) II Q: -0.08 (-0.15, 0)、0.06 (-0.08, 0.2) III Q: 0.01 (-0.07, 0.09)、-0.20 (-0.34, -0.06) IV Q: 0.03 (-0.05, 0.12)、-0.18 (-0.32, -0.03)	・イタリア、ヴェネト州の健康監視プログラムに登録された青少年（14-19歳）6,669人と小児（8-11歳）2,693人を対象に横断的解析を実施した。非絶食血液サンプルを採取し、PFOA、PFOS、PFHxS、ペルフルオロノナン酸（PFNA）、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）及びトリグリセリド（TG）について分析した。低密度リポ蛋白コレステロール（LDL-C）は算出された。収縮期及び拡張期血圧が測定され、年齢と性別を考慮したBMIz-スコアが推定された。ln変換されたPFAS（及び四分位に分類された）と連続的なアウトカムとの関連を、一般化付加モデルを用いて評価された。各アウトカムに対するPFAS混合物の効果を評価するために、WQS回帰法が用いられた。解析は、性別で層別化し、潜在的な交絡因子で調整した。 ・青少年では、調査したすべてのPFASとTC、LDL-C、及び程度はより低いがHDL-Cとの間に有意な関連が認め。小児ではPFOS及びPFNAとTC、LDL-C、HDL-Cとの間に有意な相関がみられ、PFOA及びPFHxSではHDL-Cのみと有意な相関がみられた。PFAS、特にPFOSの高い血清濃度は、低いBMI z-scoreと関連していた。PFAS濃度とBPの間には、統計的に有意な関連は認められなかった。これらの結果は、複数汚染物質解析でも確認された。 ・本研究はPFAS濃度と血清脂質の一貫した関連性を支持し、相関はPFOSとPFNAでより強く、青年と比較して小児でより大きく、PFASとBMIの間で負の相関が確認された。	年齢、性別、出生国、食物摂取、身体活動レベル、塩分摂取量、喫煙状況（青少年の場合）、研究開始と登録日の時間差	・イタリア、ヴェネト州の健康監視プログラムに登録された青少年（14-19歳）6,669人と小児（8-11歳）2,693人を対象に血清PFASレベルと脂質プロフィルとの関連について横断的解析が実施された。 ・青少年では、調査したすべてのPFASとTC、LDL-C、及び程度はより低いがHDL-Cとの間に有意な関連が認め。小児ではPFOS及びPFNAとTC、LDL-C、HDL-Cとの間に有意な相関がみられ、PFOA及びPFHxSではHDL-Cのみと有意な相関がみられた。PFAS、特にPFOSの高い血清濃度は、低いBMI z-scoreと関連していた。PFAS濃度とBPの間には、統計的に有意な関連は認められなかった。これらの結果は、複数汚染物質解析でも確認された。 ・本研究はPFAS濃度と血清脂質の一貫した関連性を支持し、相関はPFOSとPFNAでより強く、青年と比較して小児でより大きく、PFASとBMIの間で負の相関が確認された。	血中脂質
82	16	16	943	7	代謝	コレステロール	The PFAS Health Study: Systematic Literature Review	2018	Kirk M, Smurthwaite K, Bräunig J, Trevenar S, D'Este C, Lucas R, Lal A, Korda R, Clements A, Mueller J and Armstrong B	-	FSANZ_2017	PFOA PFOS	総説	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	221文献をレビューした本総説では、PFOA及びPFOSと高コレステロール血症との相関には十分な証拠がある、PFOA及びPFOSばく露と高尿酸血症、糸球体ろ過障害、慢性腎疾患、ジフテリアと風疹ワクチンに対する抗体反応、及び腎臓と精巣がんに対する相関の限定的な証拠があると判断された。	総説
83	17	1	672	7	代謝	グルコース等	Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds	2014	Timmermann, Clara Amalie G; Rossing, Laura I; Grøntved, Anders; Ried-Larsen, Mathias; Dalgård, Christine; Andersen, Lars B; Grandjean, Philippe; Nielsen, Flemming; Svendsen, Kira D; Scheike, Thomas; Jensen, Tina K	J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):E608-14. doi: 10.1210/jc.2013-3460. Epub 2014 Feb 25.	ATSDR	PFOA PFOS (直鎖と分枝鎖の合計)	横断的研究	European Youth Heart Study (EYHS)	デンマーク、オーデンセ（Odense）	8歳～10歳の子供（3等級生）	研究参加者：588人 血液サンプル採取：527人 PFAS濃度測定者：499人	1997年	血漿中濃度	1997年	中央値（範囲）： PFOA (ng/mL)：9.3 (0.8 - 35.2) PFOS (直鎖と分岐鎖の合計) (ng/mL)：41.5 (6.2 - 132.5)	-	BMI、皮膚肥厚、ウエスト周囲径、メタボリックマーカー（血漿グルコース、インスリン、トリグリセリド、アディポネクチン、レプチン濃度）	1997年	肥満：BMI ≧ 25 kg/m2 (Coleらの18歳児の肥満の提案)	1、8歳～10歳時のPFOS及びPFOAばく露レベルと体脂肪率指標との相関： ・各指標の%変化率 (95% CI); p値 PFOS 10 ng/mL：BMI (n= 414): 0.2 (-0.6 - 0.9); p= 0.67、皮膚の厚さ (n= 403): 0.6 (-1.9 - 3.2); p= 0.63、ウェスト周囲径 (n= 411): 0.0 (-0.5 - 0.6); p= 0.88、アディポネクチン (n= 342): -0.1 (-3.4 - 3.3); p= 0.93、レプチン (n= 343): 1.6 (-5.1 - 8.8); p= 0.64 PFOA 10 ng/mL：BMI (n= 414): 0.9 (-2.3 - 4.0); p= 0.59、皮膚の厚さ (n= 403): 1.4 (-8.0 - 11.8); p=0.78、ウェスト周囲径 (n= 411): 0.9 (-1.2 - 3.1); p=0.40、アディポネクチン (n= 342): 9.1 (-4.5 - 24.8); p=0.20、レプチン (n= 343): -2.6 (-25.8 - 28.0); p=0.85	2、8歳～10歳時のPFOS及びPFOAばく露レベルと血糖コントロールのマーカーとの相関（過体重の状況で層別化）： ・各指標の%変化率 (95% CI); p値 PFOS 10 ng/mL： PFOS (正常体重, n= 346): インスリン: 0.8 (-3.2 - 5.0); p=0.69、β細胞活性化: 1.2 (-2.4 - 4.9); p=0.53 、インスリン抵抗性増加: 0.7 (-3.6 - 5.2); p= 0.75、グルコース: -0.1 (-0.6 - 0.5); p=0.78、トリグリセリド: -0.5 (-3.2 - 2.4); p=0.75 PFOS (過体重, n= 59)：インスリン: 16.2 (5.2–28.3); p= 0.003, p-相互作用= 0.09、β細胞活性化: 12.0 (2.4 –22.4); p= 0.01, p-相互作用= 0.04、インスリン抵抗性増加: 17.6 (5.8 –30.8); p=0.003, p-相互作用= 0.08、グルコース: 1.2 (-0.2 - 2.7); p=0.09, p-相互作用= 0.09、トリグリセリド: 8.6 (1.2–16.5); p=0.02, p-相互作用= 0.02 PFOA 10 ng/mL： PFOA (正常体重, n= 346): インスリン: -2.8 (-16.8 - 13.6); p=0.72、β細胞活性化: -2.9 (-15.5 - 11.7); p=0.68、インスリン抵抗性増加: -2.8 (-17.7 - 14.9); p=0.74、グルコース: 0.1 (-2.0 - 2.3); p=0.91、トリグリセリド: 1.4 (-9.0 - 13.0); p=0.79 PFOA (過体重, n= 59)：インスリン: 71.6 (2.4 –187.5); p= 0.04, p-相互作用= 0.04、β細胞活性化: 67.5 (5.5–166.0); p= 0.03, p-相互作用= 0.03、インスリン抵抗性増加: 73.9 (0.2–202.0); p=0.05, p-相互作用= 0.05、グルコース: 1.4 (-5.7 - 9.0); p=0.71, p-相互作用= 0.74、トリグリセリド: 76.2 (22.8 –153.0); p=0.002, p-相互作用= 0.004	-	-	性別、年齢、民族性、父親の収入、ファーストフード摂取量、フィットネス、追加：身長（ウェイスト周囲径）	・正常体重児ではPFCばく露と体脂肪や血糖コントロールのマーカーとの関連はなかった。 ・過体重（肥満）児では、PFOSが 10 ng/mL血漿 増加するとインスリン濃度が16.2% (95% CI: 5.2%-28.3%)、β細胞活性が12.0%（95% CI, 2.4%–22.4%）、インスリン抵抗性が 17.6% (95% CI, 5.8%–30.8%)、トリグリセリド濃度が8.6% (95% CI, 1.2%-16.5%)高くなることに関連性がみられ、PFOAが10 ng/mL血漿 増加するとインスリン濃度が71.6% (95% CI, 2.4%–187.5%)、β細胞活性が67.5% (95% CI, 5.5%–166.0%)、インスリン抵抗性が73.9% (95% CI, 0.2%–202.0%)、トリグリセリド濃度が76.2% (95% CI, 22.8%–153.0%) 高くなることと関連性がみられた。 ・8歳～10歳の肥満児ではPFCばく露量の増加とインスリン及びトリグリセリド濃度の増加とに関連性が示された。この結果の一部は偶発的な所見の可能性があり、横断研究のため因果関係が逆である可能性を否定できない。したがって、この結果は縦断的研究で確認する必要がある。	
84	18	2	768	7	代謝	グルコース等	Perfluoroalkyl substances, metabolomic profiling, and alterations in glucose homeostasis among overweight and obese Hispanic children: A proof-of-concept analysis	2019	Alderete, T. L.; Jin, R.; Walker, D. I.; Valvi, D.; Chen, Z.; Jones, D. P.; Peng, C.; Gilliland, F. D.; Berhane, K.; Conti, D. V.; Goran, M. I.; Chatzi, L.	Environ Int. 2019 May;126:445-453. doi: 10.1016/j.envint.2019.02.047. Epub 2019 Mar 4.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	縦断的（前向きコホート）研究	Study of Latino Adolescents at Risk of Type 2 Diabetes（SOLAR）	米国、ロサンゼルス市近郊	SOLARプロジェクト参加者のうち、ヒスパニック/ラテン系の子供で年齢、性別、BMIがCDCの基準を満たし、糖尿病（1型、2型）でない子供：	対象：2時間OGTT（経口グルコース耐糖能）試験測定、共変量データ、血漿サンプルを有する：258人 最終解析対象：40人	2001-2012：SOLARプロジェクトのコホートの確立とベースライン調査 ?- 2014：追跡調査	血漿PFOA、PFOS、PFHxS濃度	2001-2011年：コホートの確立とベースライン調査 追跡期間：平均1.3年	血漿PFAS濃度 (ng/mL)： PFOS：幾何平均 (SD): 12.22 (1.91)、最小-最大: 1.95-65.3 PFOA：幾何平均 (SD): 2.78 (1.29)、最小-最大: 1.88-5.37 PFHxS： 幾何平均 (SD): 1.68 (2)、最小-最大: 0.47-12.81	–	空腹時血糖、空腹時インスリン、耐糖能試験における2時間後血糖、同インスリン、グルコースAUC、インスリンAUC、インスリン抵抗性（HOMA-IR）、メタボローム解析、パスウェイ解析	ベースラインアセスメント：2001-2011年 追跡期間：平均1.3年	臨床生化学検査、メタボローム解析：高解像メタボロームプロファイリング、パスウェイ解析：metabolic pathway enrichment analysis using Mummichog	血漿PFASベースライン濃度と追跡期間中のグルコースホメオスタシスとの調整相関： ln PFAS濃度（ng/mL, (95% CI)）1単位増加あたりの推定影響量 PFOA： Model 2: 2時間グルコース値 (mg/dl): 30.6 (8.8, 52.4) Model 2: グルコースAUC (mg/dl×min.): 20.8 (－29.5, 71) PFOS： Model 2: 2時間グルコース値 (mg/dl): 6.2 (－2.3, 14.8) Model 2: グルコースAUC (mg/dl×min.): 4.8 (－13.6, 23.2) PFHxS： Model 2: 2時間グルコース値 (mg/dl): 10.2 (2.7, 17.7) Model 2: グルコースAUC (mg/dl×min.): 17.8 (1.5, 34.1)	–	–	・ヒスパニック系の過体重/肥満の子供を対象として、血中PFAS濃度とグルコースホメオスタシスの変化（2時間経口グルコース耐糖能試験）との関連及びメタボロームプロフィルが調査された。PFOA及びPFHxS濃度の各ln（ng/ml）増加は、2時間グルコース値のそれぞれ30.6 mg/dL（95% CI：8.8-52.4）および10.2 mg/dL（95% CI：2.7-17.7）の増加と関連した。PFHxS濃度のln（ng/ml）増加は、グルコース曲線下面積の17.8mg/dL増加（95%CI：1.5-34.1）とも関連していた。パスウェイ詳細解析では、PFASsばく露に関連して、脂質（スフィンゴ糖脂質、リノール酸、デノボ脂肪生成など）とアミノ酸（アスパラギン酸及びアスパラギン、チロシン、アルギニン、プロリンなど）の有意な変化が示された。統合解析では、追跡期間中に2時間グルコース値が上昇する小児のクラスターが特定され、PFAS値の上昇と代謝物パターンの変化が特徴的であった。 ・この概念実証の分析から、ヒスパニック系の若者において、より高いPFAS曝露が、いくつかの脂質およびアミノ酸経路の調節障害、およびグルコースホメオスタシスの縦断的変化と関連していることが示された。これらの知見を確認し、根底にある生物学的メカニズムを完全に解明するためには、より大規模な研究が必要である。 ・本研究は体重過多及び肥満のヒスパニック系青少年におけるPFASsばく露がグルコースホメオスタシスの縦断的変化と関連していることを証明した最初の前向き研究である。2型糖尿病と関連するいくつかの脂質及びアミノ酸経路の制御障害もPFASsばく露と関連した。最後に、新しい統合潜在変数分析により、観察されたグルコースホメオスタシスの変化はPFASsレベルの上昇と血漿代謝物プロファイルの変化によって特徴づけられることが示された。この概念実証研究からの知見は、PFASが2型糖尿病の病因に重要な役割を果たす可能性が示唆される。しかし、これあの知見を再現し、PFASへのばく露による糖尿病誘発効果を説明するメカニズムを完全に解明するためには、より大規模な研究が必要である	Model 1: 性別、adjusted for sex, baseline social position (categorical), baseline outcome as well as baseline and change in age at follow-up. Model 2: Model 1 covariates plus further adjustment for pubertal status (categorical) as well as baseline and change in body fat percent at follow-up.	・ヒスパニック系の過体重/肥満の子供を対象として、血中PFAS濃度とグルコースホメオスタシスの変化（2時間経口グルコース耐糖能試験）との関連及びメタボロームプロフィルが調査された。PFOA及びPFHxS濃度の各ln（ng/ml）増加は、2時間グルコース値のそれぞれ30.6 mg/dL（95% CI：8.8-52.4）および10.2 mg/dL（95% CI：2.7-17.7）の増加と関連した。PFHxS濃度のln（ng/ml）増加は、グルコース曲線下面積の17.8mg/dL増加（95%CI：1.5-34.1）とも関連していた。パスウェイ詳細解析では、PFASsばく露に関連して、脂質（スフィンゴ糖脂質、リノール酸、デノボ脂肪生成など）とアミノ酸（アスパラギン酸及びアスパラギン、チロシン、アルギニン、プロリンなど）の有意な変化が示された。統合解析では、追跡期間中に2時間グルコース値が上昇する小児のクラスターが特定され、PFAS値の上昇と代謝物パターンの変化が特徴的であった。 ・この概念実証の分析から、ヒスパニック系の若者において、より高いPFAS曝露が、いくつかの脂質およびアミノ酸経路の調節障害、およびグルコースホメオスタシスの縦断的変化と関連していることが示された。これらの知見を確認し、根底にある生物学的メカニズムを完全に解明するためには、より大規模な研究が必要である。	糖代謝異常 メタボローム解析、パスウェイ解析ではPFASと脂質・アミノ酸代謝との関連
85	19	3	782	7	代謝	グルコース等	Longitudinal associations of exposure to perfluoroalkylated substances in childhood and adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism 6 and 12 years later: The European Youth Heart Study	2016	Domazet, S. L.; Grøntved, A.; Timmermann, A. G.; Nielsen, F.; Jensen, T. K.	Diabetes Care. 2016 Oct;39(10):1745-51. doi: 10.2337/dc16-0269. Epub 2016 Aug 3.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOA PFOS	多施設共同前向きコホート研究	European Youth Heart Study（EYHS）の一部	デンマーク、Odense市	多施設共同前向きコホート研究への参加者	1997年：少年期（9歳）：590人 2003年：思春期（15歳）：444人 2009年：若年成人期（21歳）：369人	同一集団による調査： 1997年：幼少年期（9歳） 2003年：思春期（15歳） 2009年：若年成人期（21歳）	血漿PFOA、PFOS	1997、2003、2009年	血漿PFOA濃度: 中央値 (四分位範囲: IQR) (ng/mL)： 少年期：男子：9.7 (7.7; 12.1)、女子：9.0 (7.4; 11.2) 思春期：男性：3.7 (2.7; 4.4)、女性：3.4 (2.8; 4.5) 若年成人期：男性：3.1 (2.5; 3.9)、女性：2.7 (2.1; 3.4) 血漿PFOS濃度: 中央値 (四分位範囲: IQR) (ng/mL)： 少年期：男子：44.5 (35.4; 55.7)、女子：39.9 (34.3; 49.3) 思春期：男性：22.3 (16.5; 25.1)、女性：20.8 (15.9; 24.7) 若年成人期：男性：11.9 (9.2; 15.2)、女性：9.1 (7.0; 10.8)	–	体格指標、体脂肪（肥満）指標（腹囲、皮膚の厚さ）、糖代謝指標（空腹時血糖値、トリグリセリド、インスリン）、モデル評価: β細胞機能（HOMA-β）、インスリン抵抗性（HOMA-IR）	1997-2009年	臨床生化学検査	少年期 (1997) 男性　女性 N、中央値 (IQR)、N、中央値 (IQR) 年齢 (歳): 279、9.7 (9.4; 10.0)、311、9.6 (9.3; 9.9) PFOS (ng/mL): 236、44.5 (35.4; 55.7)、265、39.9 (34.3; 49.3) PFOA (ng/mL): 236、9.7 (7.7; 12.1)、265、9.0 (7.4; 11.2) BMI (kg/m2): 279、16.9 (15.7; 18.4)、311、16.7 (15.4; 18.6) 皮膚の厚さ (mm): 268、28.8 (23.0; 38.9)、305、33.2 (26.4; 46.0) 腹囲 (cm): 272、58.0 (55.3; 61.5)、311、57.0 (54.3; 60.8) インスリン (pmol/L): 245、41.5 (28.5; 56.4)、274、48.4 (36.6; 64.6) HOMA-β: 245、73.7 (61.0; 91.0)、274、88.2 (71.3; 103.7) HOMA-IR: 245、0.8 (0.5; 1.1)、274、0.9 (0.7; 1.2) グルコース (mmol/L): 247、5.2 (4.9; 5.4)、278、5.0 (4.8; 5.3) トリグリセリド (mmol/L): 247、0.7 (0.6; 0.9)、278、0.8 (0.6; 1.1)	思春期 (2003) 男性　女性 N、中央値 (IQR)、N、中央値 (IQR) 年齢 (歳): 193、15.8 (15.6; 16.0)、251、15.7 (15.4; 16.0) PFOS (ng/mL): 91、22.3 (16.5; 25.1)、110、20.8 (15.9; 24.7) PFOA (ng/mL): 91、3.7 (2.7; 4.4)、110、3.4 (2.8; 4.5) BMI (kg/m2): 193、20.7 (19.1; 22.1)、251、20.7 (19.4; 22.9) 皮膚の厚さ (mm): 193、27.5 (22.6; 37.1)、251、49.2 (39.9; 61.7) 腹囲 (cm): 192、74.4 (70.1; 78.2)、251、71.0 (68.3; 75.7) インスリン (pmol/L): 190、53.2 (39.7; 71.3)、244、60.1 (43.8; 75.2) HOMA-β: 190、89.6 (75.6; 107.2)、244、105.0 (86.9; 128.7) HOMA-IR: 190、1.0 (0.7; 1.3)、244、1.1 (0.8; 1.4) グルコース (mmol/L): 190、5.2 (4.9; 5.4)、244、4.9 (4.6; 5.1) トリグリセリド (mmol/L): 190、0.7 (0.5; 0.9)、244、0.7 (0.5; 1.0)	若年成人期 (2009) 男性　女性 N、中央値 (IQR)、N、中央値 (IQR) 年齢 (歳): 171、21.8 (21.6; 22.1)、198、21.8 (21.4; 22.0) PFOS (ng/mL): 92、11.9 (9.2; 15.2)、110、9.1 (7.0; 10.8) PFOA (ng/mL): 92、3.1 (2.5; 3.9)、110、2.7 (2.1; 3.4) BMI (kg/m2): 171、24.1 (22.1; 26.3)、198、22.5 (20.9; 25.4) 皮膚の厚さ (mm): 171、44.3 (35.5; 64.8)、195、66.3 (52.5; 80.9) 腹囲 (cm): 171、82.8 (75.0; 89.8)、198、75.0 (70.2; 80.5) インスリン (pmol/L): 167、35.2 (23.0; 52.8)、195、45.9 (36.0; 65.9) HOMA-β: 167、68.2 (53.7; 88.8)、194、90.8 (79.3; 106.8) HOMA-IR: 167、0.7 (0.4; 1.0)、194、0.9 (0.7; 1.2) グルコース (mmol/L): 169、5.2 (4.8; 5.4)、195、4.9 (4.6; 5.2) トリグリセリド (mmol/L): 169、1.1 (0.7; 1.4)、195、1.1 (0.9; 1.4)	少年期のPFOSへのばく露は、BMI、皮膚の厚さ、腹囲の上昇で示される思春期（15歳時）の肥満の指標と関連し、若年成人気（21歳時）の皮膚厚さと腹囲の上昇も認められた。少年期のPFOAばく露は、15歳時のβ細胞機能の低下と関連していた。思春期のばく露と若年成人期の肥満や糖代謝の指標との関連はみられなかった。	性別、年齢、ベースライン時のアウトカムレベル、人種/民族、母親の収入レベル、1997年時点の母親の出産数	・少年期のPFOSへのばく露は、BMI、皮膚の厚さ、腹囲の上昇で示される思春期（15歳時）の肥満の指標と関連し、若年成人気（21歳時）の皮膚厚さと腹囲の上昇も認められた。少年期のPFOAばく露は、15歳時のβ細胞機能の低下と関連していた。思春期のばく露と若年成人期の肥満や糖代謝の指標との関連はみられなかった。 ・本研究により、少年期のPFOS及びPFOAへのばく露がそれぞれ15歳及び21歳時での肥満及び15歳時でのβ細胞機能の低下を予測し得る証拠が得られた。	糖代謝、肥満
86	20	4	831	7	代謝	グルコース等	The association between perfluoroalkyl substances and lipids in cord blood	2020	Spratlen, M. J.; Perera, F. P.; Lederman, S. A.; Robinson, M.; Kannan, K.; Herbstman, J.; Trasande, L.	J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan 1;105(1):43-54. doi: 10.1210/clinem/dgz024.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	妊娠コホート研究	世界貿易センター（WTC）の近くの病院に入院していた妊婦によるコロンビア大学WTC出生コホート研究	米国、ニューヨーク	2001-2002年にWTCの近くで出産したコロンビア大学出生コホート	左欄より、 最終解析対象者：222人	2001-2002年：臍帯血採取、分析 解析年不明	臍帯血PFOA、PFOS、PFHxS	2001-2002：臍帯血採取 解析年不明	臍帯血中PFAS濃度、中央値 (IQR)： PFOA： 2.46 (1.77–3.24) PFOS： 6.32 (4.58–8.57) PFHxS：0.66 (0.48–0.95)	–	臍帯血脂質（総脂質、総コレステロール、トリグリセリド）： 臍帯血中脂質濃度、中央値 (IQR)： コレステロール (mg/dL): 59.0 (51.5.68.5) 総脂質 (mg/dL): 196.5 (170.5–221.2) トリグリセリド (mg/dL): 33.1 (24.2–43.9)	分娩時	臨床生化学検査	PFAS四分位濃度による脂質の幾何平均比 (n= 222)： 総脂質、総コレステロール、トリグリセリド PFOS: 1 (Reference)、1 (Reference)、1 (Reference) Quartile 2: 0.96 (0.88 1.04)、0.95 (0.87 1.04)、1.00 (0.84 1.18) Quartile 3: 1.01 (0.93 1.10)、0.99 (0.90 1.08)、1.09 (0.92 1.30) Quartile 4: 1.09 (1.00 1.19)、1.07 (0.97 1.17)、1.16 (0.98 1.38) p-trend= 0.03、p-trend= 0.16、p-trend = 0.06 PFOA: 1 (Reference)、1 (Reference)、1 (Reference) Quartile 2: 1.04 (0.96 1.13)、1.03 (0.94 1.12)、1.11 (0.94 1.30) Quartile 3: 1.10 (1.01 1.19)、1.09 (1.00 1.20)、1.14 (0.97 1.34) Quartile 4: 1.07 (0.99 1.17)、1.02 (0.93 1.12)、1.33 (1.13 1.57) p-trend= 0.04、p-trend= 0.39、p-trend= 0.001 PFHxS: 1 (Reference)、1 (Reference)、1 (Reference) Quartile 2: 1.03 (0.94 1.12)、1.03 (0.94 1.13)、1.08 (0.92 1.28) Quartile 3: 1.06 (0.98 1.16)、1.04 (0.95 1.14)、1.22 (1.04 1.45) Quartile 4: 1.07 (0.98 1.16)、1.03 (0.94 1.13)、1.26 (1.07 1.49) p-trend =0.08、p-trend =0.48、p-trend =0.002	–	–	・臍帯血血清中PFASの中央値（四分位範囲［IQR］）は、PFOS、PFOA及びPFHxSでそれぞれ6.32（4.58-8.57）、2.46（1.77-3.24）及び0.66（0.48-0.95）ng/mLであった。脂質の中央値（IQR）は総コレステロール、総脂質及びトリグリセリド（TG）で、それぞれ59.0（51.5-68.5）mg/dL、196.5（170.5-221.2）mg/dL、及び33.1（24.2-43.9）mg/dLであった。PFASと脂質との関連性について、完全な調整モデルでは、PFOAとPFHxSの両方とTGとの間で強い線形傾向の証拠が示されるなど、いくつかのPFASで脂質レベルの高値との関連がみられた。	母親の年齢、子供の性別、母親の教育レベル、母親の人種、出産回数、妊娠前BMI、結婚状況、家族の喫煙、妊娠年齢	・臍帯血血清中PFASの中央値（四分位範囲［IQR］）は、PFOS、PFOA及びPFHxSでそれぞれ6.32（4.58-8.57）、2.46（1.77-3.24）及び0.66（0.48-0.95）ng/mLであった。脂質の中央値（IQR）は総コレステロール、総脂質及びトリグリセリド（TG）で、それぞれ59.0（51.5-68.5）mg/dL、196.5（170.5-221.2）mg/dL、及び33.1（24.2-43.9）mg/dLであった。PFASと脂質との関連性について、完全な調整モデルでは、PFOAとPFHxSの両方とTGとの間で強い線形傾向の証拠が示されるなど、いくつかのPFASで脂質レベルの高値との関連がみられた。 ・今回得られた知見は臍帯血PFASばく露と脂質プロファイルの変化との関連について、これまでの証拠を支持するとともに、これまで情報がないPFASのPFDSについて新しい追加情報が得られた	臍帯血ばく露と脂質異常
87	21	5	D698	7	代謝	グルコース等	Environmental exposure to perfluoroalkyl substances in early pregnancy, maternal glucose homeostasis and the risk of gestational diabetes: A prospective cohort study	2021	Yu, Guoqi; Jin, Minfei; Huang, Ying; Aimuzi, Ruxianguli; Zheng, Tao; Nian, Min; Tian, Ying; Wang, Weiye; Luo, Zhongcheng; Shen, Lisong; Wang, Xipeng; Du, Qing; Xu, Weiping; Zhang, Jun	Environ Int. 2021 Nov;156:106621. doi: 10.1016/j.envint.2021.106621. Epub 2021 May 11.	-	PFOS PFOA PFHxS	前向きコホート研究	Shanghai Birth Cohort	中国（上海）	Shanghai Birth Cohort に参加し、妊娠初期に血液サンプルを採取し、妊娠 24～28 週で 75 gの経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を完了した合計 2,747 人の妊婦 (妊娠糖尿病の被験者を除く)	2,747人	2013-2016年	血漿中濃度	妊娠初期 (15週)	血漿中濃度 中央値 (IQR) (ng/mL) PFOA: 11.56 (5.86) PFOS: 9.40 (6.93) PFHxS: 0.53 (0.26)	-	妊娠糖尿病 (GDM)	妊娠24-28週	経口糖負荷試験（OGTT） International Association of Diabete and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria: a) fast plasma glucose (FPG) ≥ 5.1 mmol/L; b) 1-h plasma glucose ≥ 10.0 mmol/L; or c) 2-h plasma glucose ≥ 8.5 mmol/L	妊娠初期のPFAS濃度と妊娠24-28週のGDM、空腹時血糖、1h及び2h血糖値の関係: GDM (OR (95%CI)): PFOA: 1.11 (0.83, 1.50) PFOS: 1.10 (0.88, 1.36) PFHxS: 1.15 (0.86, 1.54) 空腹時血糖（β (95%CI)): PFOA: 0.01 (-0.04, 0.06) PFOS: -0.01 (-0.04, 0.03) PFHxS: 0.003 (-0.04, 0.05) 1h血糖値（β (95%CI)): PFOA: 0.01 (-0.05, 0.26) PFOS: 0.15 (0.04, 0.26) PFHxS: 0.22 (0.06, 0.37) 2h血糖値（β (95%CI)): PFOA: 0.10 (-0.03, 0.23) PFOS: 0.13 (0.03, 0.23) PFHxS: 0.08 (-0.06, 0.21)	他のPFAS同族体について調整後のGDM、空腹時血糖、1h及び2h血糖値の関係: ＜全被験者 N=2747＞ GDM (OR (95%CI)): PFOA: 0.94 (0.82, 1.08) PFOS: 1.24 (1.02, 1.51) PFHxS: 1.08 (0.95, 1.23) 空腹時血糖（β (95%CI)): PFOA: 0.0001 (-0.02, 0.02) PFOS: -0.01 (-0.04, 0.02) PFHxS: -0.003 (-0.02, 0.02) 1h血糖値（β (95%CI)): PFOA: -0.07 (-0.14, 0.01) PFOS: 0.08 (-0.02, 0.18) PFHxS: 0.06 (-0.003, 0.13) 2h血糖値（β (95%CI)): PFOA: -0.04 (-0.10, 0.03) PFOS: 0.09 (0.01, 0.18) PFHxS: 0.01 (-0.06, 0.05)	他のPFAS同族体について調整後のGDM、空腹時血糖、1h及び2h血糖値の関係: ＜正常体重 N=2160＞ GDM (OR (95%CI)): PFOA: 0.97 (0.83, 1.13) PFOS: 1.33 (1.07, 1.65) PFHxS: 1.04 (0.90, 1.21) 空腹時血糖（β (95%CI)): PFOA: 0.01 (-0.02, 0.03) PFOS: -0.004 (-0.04, 0.03) PFHxS: -0.01 (-0.03, 0.01) 1h血糖値（β (95%CI)): PFOA: -0.04 (-0.11, 0.05) PFOS: 0.09 (-0.02, 0.20) PFHxS: 0.06 (-0.02, 0.13) 2h血糖値（β (95%CI)): PFOA: -0.02 (-0.08, 0.05) PFOS: 0.09 (-0.01, 0.18) PFHxS: -0.01 (-0.07, 0.05)	他のPFAS同族体について調整後のGDM、空腹時血糖、1h及び2h血糖値の関係: ＜過体重または肥満 N=433＞ GDM (OR (95%CI)): PFOA: 0.78 (0.57, 1.08) PFOS: 0.95 (0.60, 1.50) PFHxS: 1.26 (0.92, 1.74) 空腹時血糖（β (95%CI)): PFOA: -0.01 (-0.09, 0.06) PFOS: -0.05 (-0.16, 0.05) PFHxS: 0.02 (-0.06, 0.09) 1h血糖値（β (95%CI)): PFOA: -0.11 (-0.31, 0.09) PFOS: 0.13 (-0.14, 0.40) PFHxS: 0.12 (-0.07, 0.31) 2h血糖値（β (95%CI)): PFOA: -0.05 (-0.21, 0.12) PFOS: 0.13 (-0.11, 0.37) PFHxS: 0.01 (-0.16, 0.18)	母親の年齢、妊娠前の BMI、母親の教育、喫煙状況、出産歴、平均的な身体活動、経済状況	妊娠中のPFOS、PFHxS濃度は、妊婦の1時間および2時間血糖値と正の相関があった 他のPFAS同族体について調整後、PFOSはGDM発生率および2時間血糖値と有意に相関し、妊娠前のBMIが正常な女性でより顕著だった	妊娠中の PFAS 曝露とグルコース恒常性との関連を調査
88	22	6	D716	7	代謝	グルコース等	Early-life exposure to perfluoroalkyl substances in relation to serum adipokines in a longitudinal birth cohort	2022	Shih, Yu-Hsuan; Blomberg, Annelise J; Jørgensen, Louise Helskov; Weihe, Pál; Grandjean, Philippe	Environ Res. 2022 Mar;204(Pt A):111905. doi: 10.1016/j.envres.2021.111905. Epub 2021 Aug 19.	-	PFOS PFOA PFHxS	前向き出生コホート研究	-	フェロー諸島	フェロー諸島のトルシャブンにある国立病院で募集された母子ペア (正産期、単胎出産)	母子ペア463組	2007年10月-2009年4月	血清中濃度	出生時、18か月、5歳、9歳	血清中濃度 (ng/mL) (Figure S3からの読取り値 (第二四分位数)) PFOS: 出生時: 約3.5 18か月: 約6.5 5歳: 約5 9歳: 約3.5 PFOA: 出生時: 約1 18か月: 約3 5歳: 約2.5 9歳: 約2 PFHxS: 出生時: 約0.15 18か月: 約0.2 5歳: 約0.3 9歳: 約0.25	-	血清アディポカイン濃度の変化率	出生時および9歳	-	出生時、18カ月、5歳、9歳の血清PFAS濃度2倍増加あたりの血清レジスチン濃度 (9歳) の変化% (95%CI) 出生時のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort 0.26 (-3.12, 3.75); Male 1.56 (-3.13, 6.47); Female -1.06 (-5.68, 3.79); Pinteraction 0.44 PFOA: Total cohort 1.27 (-2.15, 4.81); Male 2.88 (-1.68, 7.65); Female -0.38 (-4.88, 4.34); Pinteraction 0.30 PFHxS: Total cohort -2.30 (-5.75, 1.26); Male -0.42 (-5.45, 4.89); Female -3.86 (-8.35, 0.84); Pinteraction 0.32 18カ月のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort -2.13 (-5.43, 1.28); Male 0.15 (-4.32, 4.82); Female -3.95 (-8.44, 0.77); Pinteraction 0.22 PFOA: Total cohort -2.10(-5.36, 1.27); Male -1.17 (-5.55, 3.42); Female -3.25 (-7.53, 1.23); Pinteraction 0.51 PFHxS: Total cohort -1.73 (-3.33, -0.12)*; Male -0.99 (-3.15, 1.22); Female -2.13 (-4.24, 0.04); Pinteraction 0.47 5歳のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort -1.12 (-5.64, 3.62); Male 4.08 (-2.87, 11.53); Female -5.48 (-10.93, 0.29); Pinteraction 0.04 PFOA: Total cohort -1.04(-6.17, 4.37); Male 1.48 (-5.71, 9.22); Female -5.11 (-11.67, 1.93); Pinteraction 0.20 PFHxS: Total cohort -1.22 (-4.96, 2.68); Male 2.81 (-2.72, 8.65); Female -4.38 (-8.94, 0.42); Pinteraction 0.06 9歳のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort -2.76 (-6.28, 0.90); Male -2.02 (-6.87, 3.08); Female -3.57 (-8.59, 1.74); Pinteraction 0.67 PFOA: Total cohort 1.31(-4.56, 7.54); Male 0.50 (-7.63, 9.34); Female 2.12 (-6.12, 11.09); Pinteraction 0.79 PFHxS: Total cohort -2.78 (-6.86, 1.47); Male -1.93 (-7.72, 4.22); Female -3.61 (-9.24, 2.36); Pinteraction 0.69	出生時、18カ月、5歳、9歳の血清PFAS濃度2倍増加あたりの血清レプチン濃度 (9歳) の変化% (95%CI) 出生時のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort 4.03 (-5.46, 14.48); Male 7.28 (-5.98, 22.42); Female 0.81 (-11.79, 15.21); Pinteraction 0.51 PFOA: Total cohort 6.77 (-2.98, 17.51); Male 6.59 (-6.09, 20.98); Female 6.96 (-6.00, 21.71); Pinteraction 0.97 PFHxS: Total cohort 5.55 (-4.52, 16.69); Male -2.87 (-15.97, 12.27); Female 13.21 (-0.92, 29.35); Pinteraction 0.12 18カ月のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort -9.91 (-18.00, -1.02)*; Male -7.94 (-18.98, 4.61); Female -13.33 (-24.21, -0.88)*; Pinteraction 0.52 PFOA: Total cohort -8.13 (-16.30, 0.84); Male -6.17 (-17.37, 6.54); Female -12.55 (-22.97, -0.72)*; Pinteraction 0.44 PFHxS: Total cohort -3.90 (-8.15, 0.55); Male -4.41 (-10.18, 1.73); Female -4.66 (-10.36, 1.40); Pinteraction 0.95 5歳のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort -8.22 (-19.29, 4.37); Male -5.36 (-22.03, 14.86); Female -9.62 (-23.46, 6.73); Pinteraction 0.72 PFOA: Total cohort -21.81 (-32.28, -9.73)*; Male -20.98 (-35.43, -3.31)*; Female -21.74 (-35.71, -4.73)*; Pinteraction 0.95 PFHxS: Total cohort -2.71 (-12.53, 8.20); Male -8.64 (-21.75, 6.67); Female -0.02 (-12.83, 14.67); Pinteraction 0.39 9歳のPFAS濃度との関係: PFOS: Total cohort -7.61 (-16.87, 2.67); Male -9.21 (-21.49, 4.99); Female -5.80 (-19.2, 9.81); Pinteraction 0.73 PFOA: Total cohort -26.22 (-37.64, -12.70)*; Male -20.43 (-37.23, 0.87); Female -31.57 (-46.00, -13.28)*; Pinteraction 0.38 PFHxS: Total cohort -9.85 (-20.24, 1.90); Male -13.01 (-26.90, 3.51); Female -6.65 (-21.39, 10.85); Pinteraction 0.57	出生時、18カ月、5歳、9歳の血清PFAS濃度2倍増加あたりの血清レプチン受容体濃度 (9歳) の変化% (95%CI) 出生時のPFAS濃度との関係: PFOS: -3.89 (-6.86, -0.83)*; Male -6.09 (-10.06, -1.95)*; Female -1.58 (-5.78, 2.81); Pinteraction 0.13 PFOA: -3.30 (-6.30, -0.20)*; Male -2.68 (-6.66, 1.46); Female -3.93 (-7.93, 0.24); Pinteraction 0.65 PFHxS: -1.75 (-4.95, 1.56); Male -1.67 (-6.28, 3.17); Female -1.82 (-6.06, 2.62); Pinteraction 0.96 18カ月のPFAS濃度との関係: PFOS: -0.05 (-3.15, 3.15); Male 0.76 (-3.49, 5.19); Female -0.41 (-4.81, 4.20); Pinteraction 0.72 PFOA: -0.40 (-3.46, 2.75); Male 1.38 (-2.86, 5.80); Female -1.23 (-5.35, 3.08); Pinteraction 0.40 PFHxS: 0.22 (-1.29, 1.74); Male 0.95 (-1.14, 3.08); Female -0.28 (-2.32, 1.80); Pinteraction 0.41 5歳のPFAS濃度との関係: PFOS: 2.34 (-1.92, 6.79); Male 2.49 (-3.93, 9.35); Female 0.58 (-4.86, 6.32); Pinteraction 0.66 PFOA: 9.57 (4.50, 14.88)*; Male 12.29 (5.02, 20.07)*; Female 6.31 (-0.4, 13.47); Pinteraction 0.25 PFHxS: 1.24 (-2.26, 4.86); Male 3.74 (-1.48, 9.24); Female -1.28 (-5.69, 3.33); Pinteraction 0.16 9歳のPFAS濃度との関係: PFOS: 2.60 (-0.91, 6.24); Male 2.49 (-2.31, 7.53); Female 2.73 (-2.34, 8.06); Pinteraction 0.95 PFOA: 4.29 (-1.42, 10.32); Male 2.27 (-5.54, 10.72); Female 6.34 (-1.77, 15.11); Pinteraction 0.50 PFHxS: 4.10 (-0.02, 8.38); Male 6.96 (1.02, 13.26)*; Female 1.37 (-4.20, 7.26); Pinteraction 0.19	-	母親の年齢（年）、母親の妊娠前の肥満度指数、妊娠中の母親の喫煙、教育、子供の性別	出生時の血清 PFHxS と出生時のレプチン受容体との間に正の関連性が観察された。幼児期の PFAS曝露は9歳のレジスチン低下、レプチン低下、レプチン受容体の増加と関連した。（例えば、5際の血清PFOSは強くレプチン低下、レプチン受容体の増加と関連した）	出生前及び幼児期のPFAS 曝露とアディポカイン ホルモンへの影響を調査

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
89	23	1	775	7	代謝	メタボリックシンドローム	Association of perfluoroalkyl substances exposure with cardiometabolic traits in an island population of the eastern Adriatic coast of Croatia	2019	Chen, A.; Jandarov, R.; Zhou, L.; Calafat, A. M.; Zhang, G.; Urbina, E. M.; Sarac, J.; Augustin, D. H.; Caric, T.; Bockor, L.; Petranovic, M. Z.; Novokmet, N.; Missoni, S.; Rudan, P.; Deka, R.	Sci Total Environ. 2019 Sep 15;683:29-36. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.250. Epub 2019 May 20.	EPA PFOA、EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	-	クロアチア、Hvar島（アドリア海東部）	Hvar島の住民	成人1,430人（男性：602人、女性：828人、平均年齢：55.3±15.8歳） 最終解析対象者：122人（男性：54人、女性68人）	2007-2008年：住民調査及び血中PFAS測定用血液サンプル採取	血漿PFOA、PFOS、PFHxS濃度	2007-2008年：データ収集 解析年不明	血漿濃度幾何平均値（範囲）(ng/mL)： PFOS： 8.91 (2.36, 33.67) PFOA： 2.87 (1.03, 8.02) PFHxS：0.77 (0.25, 2.40)	–	体格検査、腹囲、拡張期及び収縮期血圧、空腹時血漿グルコース、空腹時血漿インスリン、HbA1c、HDL-C、LDL-C、総コレステロール、トリグリセリド、血清クレアチニン、尿酸、フィブリノーゲン、血清カルシウム	2007-2008年	メタボリックシンドローム（MetS）：Adult Treatment Panel III (ATP III) (2002) 及び International Diabetes Federation (IDF) 基準に従う。 ・ATP III：i) 腹囲: >102 cm (男性)、>88 cm (女性)、ii) TG: ≥1.69 mmol/L、iii) HDL: <1.03 mmol/L (男性)、<1.29 mmol/L (女性) iv) 血圧: ≥130/85 mm Hg; and v) FPG ≥6.1 mmol/L ・IDF基準：省略	PFASの二値アウトカムの調整オッズ比及び95%CI： lnPFOS、 lnPFOA、 lnPFHxS ATP III 基準： 腹囲の高値: 1.76 (0.97, 3.18)、0.85 (0.41, 1.77)、0.97 (0.56, 1.66) トリグリセリドの高値: 1.23 (0.66, 2.28)、1.49 (0.66, 3.36)、1.13 (0.64, 2.02) HDLの低値: 1.38 (0.69, 2.79)、1.53 (0.61, 3.80)、0.95 (0.50, 1.81) 血圧の高値: 1.24 (0.67, 2.31)、0.72 (0.32, 1.63)、1.14 (0.63, 2.05) FPGの高値: 0.81 (0.41, 1.62)、1.32 (0.50, 3.49)、0.79 (0.40, 1.54) IDF基準： 腹囲の高値: 1.67 (0.84, 3.35)、1.16 (0.47, 2.85)、1.28 (0.67, 2.44) FPGの高値: 0.56 (0.29, 1.07)、0.65 (0.28, 1.51)、0.55 (0.29, 1.05) 過体重又は肥満: 1.46 (0.76, 2.80)、2.09 (0.88, 5.00)、1.15 (0.63, 2.11)	–	–	・二値アウトカム変数について、共変量で調整後のPFOS濃度は、腹囲の増加（OR=1.76 [95% CI: 0.97, 3.18], p=0.06）及びATP III基準の定義によるMetS（OR=1.89 [95% CI: 0.93, 3.86], p=0.08）のリスク上昇との間で正の相関（非有意）がみられた。PFOAとPFNAの濃度もATP III基準のMetSのリスク上昇と関連しており、オッズ比はそれぞれOR=2.19（95% CI: 0.88, 5.44, p=0.09, 非有意）、OR=2.95（95% CI: 1.12, 7.80, p=0.03）であった。PFOAとPFNAの両濃度とも過体重または肥満の範囲（≥25 kg/m2）のBMIのリスク上昇と関連しており、オッズ比はそれぞれOR=2.09（95% CI: 0.88, 5.00, p=0.10, 非有意）及びOR=2.60（95% CI: 1.05, 6.44, p=0.04）であった。PFNA濃度はまた、IDF基準で腹囲の増加（OR=2.30 [95% CI: 0.88, 6.06], p=0.09）、及び総コレステロールの増加(OR=2.47 [95% CI: 0.95, 6.37], p=0.06) のリスク上昇と非有意な関連がみられた。 ・PFOS、PFOA及びPFNA（perfluorononanoic acid）濃度は、成人治療パネルIII（ATP III）基準で定義されたメタボリックシンドローム（MetS）のリスクと正の相関を示した。推定オッズ比及び95%CIは、それぞれ1.89（0.93、3.86）、2.19 (0.88, 5.44)及び2.95 (1.12, 7.80)で、PFNAだけが統計的に有意であった。血漿PFNA濃度は過体重または肥満のリスク上昇との関連がみられた。	年齢、性別、教育レベル、社会経済状況、喫煙、食事パターン、身体活動 age, sex, education, socioeconomic status, smoking, dietary pattern, physical activity†	PFOS、PFOA濃度は、成人治療パネルIII（ATP III）基準で定義されたメタボリックシンドローム（MetS）のリスクと正の相関を示した。推定オッズ比及び95%CIは、それぞれ1.89（0.93、3.86）、2.19 (0.88, 5.44) で、統計学的な有意差はなかった。	肥満リスク
90	24	2	777	7	代謝	メタボリックシンドローム	Perfluoroalkyl substances and metabolic syndrome	2019	Christensen, K. Y.; Raymond, M.; Meiman, J.	Int J Hyg Environ Health. 2019 Jan;222(1):147-153. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.08.014. Epub 2018 Oct 2.	EPA PFOA、EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES参加者	解析対象者：2975人（2007－2012全体） ・2007-2008：751人 ・2009-2010：799人 ・2011-2012：667人 ・2013-2014：758人	2007-2014年：PFASレベルとメタボリックシンドロームのデータ収集	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2007-2014年	中央値 (SE)（μg/L) PFOA: 2.8 (0.08) PFOS: 8.4 (0.28) PFHxS: 1.6 (0.05)	–	メタボリックシンドローム： ・腹囲、トリグリセリド（TG）、HDL-コレステロール、収縮期/拡張期血圧、空腹時血糖	2007-2014年にわたるNHANESデータベース	腹囲の高値：男性: ≥102 cm、女性: ≥88 cm TGの高値： ≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)、または高TG血症の治療薬剤投与 HDLコレステロールの低値: 男性: <40 mg/dL (1.0 mmol/L)、女性: <50 mg/dL (1.3 mmol/L)またはHDL低下に対する治療薬剤投与 収縮期血圧上昇: ≥130mm Hg, 及び/又は拡張期血圧: ≥85mm Hg、または高血圧の履歴のある患者で抗高血圧薬剤の投与 空腹時グルコースの上昇: ≥100 mg/dL、またはグルコース上昇に対する薬剤投与	血清PFASレベル（第4四分位 vs 第1四分位）とメタボリックシンドロームの要素との相関に関するオッズ比（95％CI）(全PFASで調整)： 腹囲の増加、 TGの上昇、 HDL-Cの低下、 血圧の上昇、 グルコースの上昇 PFOA, Q4: 0.83 (0.47, 1.46)、 1.27 (0.73, 2.22)、 1.26 (0.73, 2.16)、 1.06 (0.58, 1.94)、 0.81 (0.49, 1.33) PFOS, Q4: 1.66 (0.98, 2.81)、 0.64 (0.37, 1.08)、 1.33 (0.80, 2.21)、 0.71 (0.36, 1.42)、 0.87 (0.50, 1.50) PFHxS, Q4: 0.86 (0.58, 1.28)、 1.07 (0.68, 1.70)、 0.55 (0.35, 0.86)、 0.79 (0.49, 1.27)、 0.85 (0.55, 1.31) PFNA, Q4: 2.20 (1.08, 4.51)、 2.37 (1.27, 4.44)、 1.75 (1.02, 3.02)、 1.58 (0.82, 3.04)、 1.62 (0.90, 2.92)	–	–	・参加者の3分の1以上（37%）がメタボリックシンドロームの定義に合致し、腹囲の増加とグルコースの上昇が最も一般的に報告された要素であった。7種類のPFASが30%を超える参加者から検出されたが、最も高濃度のPFASはPFOS（中央値8.4 ng/mL）であり、次いでPFOA、PFHxS、PFNAの順であった。潜在的な交絡因子で調整した結果、PFOAはTGの上昇、HDL-Cの低下との関連、PFOSは腹囲の増加、HDL-Cの低下との関連、PFHxSはTGの上昇との関連がみられたが、いずれも僅かな影響であった。一方、PFNAはメタボリックシンドローム及び５つの個別成分のリスク上昇と一貫した関連が認められた。 ・PFASとメタボリックシンドロームとの関連性は研究内でも研究間でも一貫していない。本研究でPFNAは一貫して、症候群の構成要素のリスク上昇と関連しており、この知見はさらなる調査を必要とするものであった。	調査時期（サイクル）、年齢、性別、人種/民族、世帯収入、アルコール摂取、喫煙状況	7種類のPFASが30%を超える参加者から検出されたが、最も高濃度のPFASはPFOS（中央値8.4 ng/mL）であり、次いでPFOA、PFHxS、PFNAの順であった。 潜在的な交絡因子で調整した結果、PFOAはTGの上昇、HDL-Cの低下との関連、PFOSは腹囲の増加、HDL-Cの低下との関連、PFHxSはTGの上昇との関連がみられたが、いずれも僅かな影響であった。 一方、PFNAはメタボリックシンドローム及び５つの個別成分のリスク上昇と一貫した関連が認められた。	メタボリックシンドローム
91	25	3	840	7	代謝	メタボリックシンドローム	Association of serum levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) with the metabolic syndrome (MetS) in Chinese male adults: A cross-sectional study	2018	Yang, Q.; Guo, X.; Sun, P.; Chen, Y.; Zhang, W.; Gao, A.	Sci Total Environ. 2018 Apr 15;621:1542-1549. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.074. Epub 2017 Oct 18.	EPA PFOA、EPA PFOS、ATSDR	n-PFOA n-PFOS PFHxS	横断的研究	-	中国	メタボリックシンドローム（MetS）の対象者を募集（2015年） 以下の項目内容に3つ以上該当する人をMetS対象者と定義： (1) BMI ≥ 25 kg/m2 によって定義される過体重または肥満 (2) 空腹時血糖値（FBG）≥ 6.1 mmol/L または経口ブドウ糖負荷試験後 2 時間グルコース≥ 7.8mmol/L以上、または過去に2型糖尿病と診断された自己申告者 (3) 血圧上昇：収縮期/拡張期血圧140/90mmHg以上、または降圧剤服用の自己申告者 (4) トリグリセリド（TG）上昇: 1.7mmol/L以上、またはHDLコレステロール低下: 0.9mmol/L（男性の場合）	左記募集に対し、148人が参加 MetS対象者：81人 非MetS対照群：67人	2015年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2015年	PFAS血清濃度 (ng/mL)： 検出頻度、平均 ± SD、中央値、最小値、最大値 n-PFOA: 145/148、 2.14 ± 0.88、 1.90、 0.6、 5.0 n-PFOS: 144/148、 3.69 ± 2.48、 3.00、 0.3、 14.6 PFHxS: 145/148、 4.02 ± 2.07、 3.80、 0.1、 9.8	–	メタボリックシンドローム（MetS）： 広範な臨床検査値データを収集したが、2015年の予備的横断研究（本研究）では、MetSを健康影響とした。	2015年	以下の項目内容に3つ以上該当する人をMetS対象者と定義： (1) BMI ≥ 25 kg/m2 によって定義される過体重または肥満 (2) 空腹時血糖値（FBG）≥ 6.1 mmol/L または経口ブドウ糖負荷試験後 2 時間グルコース≥ 7.8mmol/L以上、または過去に2型糖尿病と診断された自己申告者 (3) 血圧上昇：収縮期/拡張期血圧140/90mmHg以上、または降圧剤服用の自己申告者 (4) トリグリセリド（TG）上昇: 1.7mmol/L以上、またはHDLコレステロール低下: 0.9mmol/L（男性の場合）	MetS及びその構成要素と血清PFAS濃度との線形モデル解析結果[調整β（95% CI)]： Log n-PFOA、 Log PFHxS、 Log n-PFOS TG: Model 1: 1.97 (0.36–3.58)⊠ 1.57 (0.51–2.63)⊠⊠ 0.56 (-0.39–1.51)、 Model 2: 2.3 (0.77–3.83)⊠⊠ 1.18 (0.12–2.25)⊠ 0.3 (－0.63–1.22)、 HDL: Model 1: 0.06 (-0.28–0.4)、0.34 (0.11–0.557)⊠⊠ 0.096(-0.103–0.296) Model 2: 0.15 (-0.17–0.46)、0.22 (0–0.43)⊠ 0.02 (－0.17–0.2) BMI: Model 1: 3.893 (0.14–7.641)⊠ 1.765(-0.54–4.066)、0.666 (-1.63–2.962) Model 2: 4.713 (1.14–8.291)⊠ 1.051(-1.22–3.323)、0.016 (-2.2–2.237)	・年齢で調整後のPFOAはMetSのリスクとのオッズ比は29.4 (95% CI, 2.90-299.7)で有意な関連性を示した (Fig. 3)。 ・TGのリスク増加との関連性：n-PFOAで8.06倍 (95% CI, 1.08–59.91)、 PFHxSで6.77倍 (95% CI, 1.66–27.63)の増加と有意な関連 (Fig. 2)。 ・過体重に関してはBMIの数値に基づき、n-PFOAで12.14倍 (95% CI, 1.57–94.12)の増加と有意な関連がみられた（Fig. 2）。 ・血清PHFxSの増加（β = 0.34; 95% CI, 0.11–0.58; p <0.01)とHDLの増加に有意な関連。	本研究はサンプルサイズが小さく、統計的有意差の検出感度が低いこと、喫煙、アルコール摂取、収入等の交絡因子が考慮されていないことから、制限がある。	中国で2015年にメタボリックシンドローム（MetS）の予備的な横断的研究が行われた。中国首都医科大学付属の健康診断センターから、MetSに罹患した81名と非MetSの67名を基準として含む合計148名の男性被験者が募集された。血清中のPFHxS、PFOA、ペルフルオロノナン酸（PFNA）濃度は、MetSの被験者群で有意に高値であった。ロジスティック回帰分析の結果、血清中PFNA濃度はMetSのリスクの10.9倍（95% CI: 2.00-59.1）増加と関連することが示された。さらに、血清PFNA濃度の上昇は高血圧［収縮期及び拡張期血圧（SBP及びDBP）のオッズ比（OR）：SBPで7.52（95%CI: 1.34-42.1）、DBPで7.27（95%CI: 1.17-45.1）であった］、高トリグリセリド血症[13.2（95%CI:2.34-74.2）]及び[13.3（95%CI:2.38-74.4）]とも関連がみられた。ロジスティック回帰モデルで年齢による調整後に、PFOAの血清レベルはMetSの29.4倍（95%CI: 2.90-299.7）のリスク上昇と関連していた。年齢による調整後のPFOA値の上昇は、MetS［29.4（95%CI: 2.9-299.7）］、SBP［10.8（95%CI: 1.31-90.0）］、高トリグリセリド血症［16.6（95%CI: 1.92-147.1）］及び肥満［46.7 (95%CI: 4.47–487.7)]とも相関していた。 本研究はPFASの体内蓄積とMetSとの関連を示した。因果関係を明らかにするため、更なる臨床研究と動物試験試験が必要である。	Model 2：年齢	・中国で2015年にメタボリックシンドローム（MetS）の予備的な横断的研究が行われた。中国首都医科大学付属の健康診断センターから、MetSに罹患した81名と非MetSの67名を基準として含む合計148名の男性被験者が募集された。血清中のPFHxS、PFOA、ペルフルオロノナン酸（PFNA）濃度は、MetSの被験者群で有意に高値であった。ロジスティック回帰モデルで年齢による調整後に、PFOAの血清レベルはMetSの29.4倍（95%CI: 2.90-299.7）のリスク上昇と関連していた。年齢による調整後のPFOA値の上昇は、MetS［29.4（95%CI: 2.9-299.7）］、SBP［10.8（95%CI: 1.31-90.0）］、高トリグリセリド血症［16.6（95%CI: 1.92-147.1）］及び肥満［46.7 (95%CI: 4.47–487.7)]とも相関していた。 ・本研究はPFASの体内蓄積とMetSとの関連を示した。因果関係を明らかにするため、更なる臨床研究と動物試験試験が必要である。	メタボリックシンドローム
92	26	1	POD11	7	代謝	肝臓	Liver function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids in adults: Isomers of C8 Health Project in China	2019	Nian, M.; Li, Q. Q.; Bloom, M.; Qian, Z. M.; Syberg, K. M.; Vaughn, M. G.; Wang, S. Q.; Wei, Q.; Zeeshan, M.; Gurram, N.; Chu, C.; Wang, J.; Tian, Y. P.; Hu, L. W.; Liu, K. K.; Yang, B. Y.; Liu, R. Q.; Feng, D.; Zeng, X. W.; Dong, G. H.	Environ Res. 2019 May;172:81-88. doi: 10.1016/j.envres.2019.02.013. Epub 2019 Feb 11.	EPA PFOA、EPA PFOS、EFSA	PFOA（PFOA及び異性体合計、直鎖型、分岐型） PFOS（PFOS及び異性体合計、直鎖型、分岐型）	横断的研究	中国のC8異性体の健康プロジェクト（Isomers of C8 Health Project in China）	中国、瀋陽市	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	最終解析対象者：1,605人：男性：1,199人、女性：406人	2015-2016年	血清総PFOA、n-PFOA、iso-PFOA、総PFOS、直鎖型PFOA、分岐型PFOA	2015-2016年	PFAS (ng/mL)：全体（n= 1,605）の中央値（Q1-Q3）、男性（n= 1,199）の中央値（Q1-Q3）、女性（n= 406）の中央値（Q1-Q3） 血清総PFOA: 6.19 (4.08–9.31)、 6.59(4.43–9.80)、 5.08(3.17–7.73)* n-PFOA: 6.08 (3.98–9.14)、 6.49(4.36–9.63)、 4.96(3.10–7.55)* iso-PFOA: 0.06 (0.06–0.13)、 0.06(0.06–0.13)、 0.06(0.06–0.12)* 血清総PFOS: 24.22 (14.62–37.19)、 27.39(18.05–40.62)、 14.05(8.02–24.41)* n-PFOS: 11.37 (7.21–18.09)、 12.71(8.30–19.70)、 8.31(4.73–12.67)* br-PFOS: 12.16 (6.68–18.43)、 14.05(8.86–20.18)、 5.49(2.54–11.40)*	–	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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、コリンエステラーゼ（ChE）、総ビリルビン（TB）とガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT） 肝臓バイオマーカー（全体、男性、女性）[中央値 (Q1−Q3)] ALT (U/L): 20.0 (14.0–28.0)、 21.0 (16.0–30.0)、 15.0 (11.0–22.0)* AST (U/L): 20.0 (17.0–24.0)、 21.0 (17.0–25.0)、 19.0 (15.0–23.0)* ALB (g/L): 44.5 (42.8–46.1)、 44.6 (42.9–46.2)、 44.2 (42.4–46.0)* TP (g/L): 71.3 (68.9–74.1)、 71.1 (68.6–74.0)、 72.0 (69.6–74.6)* PA (mg/L): 289.0(255.0–329.0)、 303.0(269.0–340.0)、 255.5(224.0–286.0)* ChE (U/L): 9383.0(8303.0–10571.0)、 9560.0(8503.0–10676.0)、 8864.0(7812.0–10038.0)* ALP (U/L): 66.00 (56.0–78.0)、 66.0 (56.0–77.0)、 66.0 (53.0–78.0) GGT (U/L): 26.0 (19.0–39.0)、 29.0 (22.0–44.0)、 18.0 (14.0–26.0)*	2015-2016年	臨床生化学検査	PFOA及びPFOS濃度（ln 変換値）の1単位増加に伴う肝バイオマーカー（ln 変換値）の線形回帰係数（95％CI）の％変化： Ln PFAA 調整β（95% CI）(%) (ln ng/ml) ALT、 AST、 GGT ΣPFOA: 7.4 (3.9, 11.0)、2.9 (0.7, 5.2)、8.6 (4.9, 12.3) n-PFOA: 7.0 (3.5, 10.4)、2.7 (0.5, 4.9)、8.3 (4.8, 11.9) iso-PFOA: 4.5 (0.5, 8.4)、2.1 (-0.4, 4.6)、5.3 (1.2, 9.4) ΣPFOS: 4.1 (0.6, 7.7)、2.0 (-0.3, 4.3)、2.8 (-0.8, 6.5) n-PFOS: 2.6 (-0.6, 5.9)、1.0 (-1.0, 3.1)、1.8 (-1.5, 5.1) br-PFOS: 4.3 (1.2, 7.4)、 2.3 (0.3, 4.3)、2.9 (-0.3, 6.0)	Ln PFAA 調整オッズ比 (95% CI) (%) (ln ng/ml) ALT、 AST、 n-PFOA: 1.56(1.20, 2.03)、1.31(0.94, 1.83) iso-PFOA: 0.97(0.73, 1.28)、1.09(0.79, 1.50) n-PFOS: 1.29(1.01, 1.66)、1.41(1.02, 1.94) br-PFOS: 1.33(1.05, 1.67)、1.32(0.98, 1.77)	–	PFAAsと連続的な肝機能バイオマーカーとの関連性を評価するために線形回帰を、臨床的な基準値間隔ごとに二値化したマーカーを評価するためにロジスティック回帰を使用した。その結果、血清PFAAs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濃度と関連することが示された。例えば、総PFOAばく露量が1 ln単位増加すると、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルが7.4%［95%CI: 3.9%, 11.0%］高くなることが示された。興味深いことに、分岐型PFAA異性体と肝臓バイオマーカーとの関連性が観察された。例えば、分岐型PFOS異性体へのばく露が1ln単位増加すると、ALT値が4.3%増加し（95%CI:1.2%, 7.4%）、ALTに異常を示すオッズ比が33.0%増加する（95%CI：5.0%, 67.0%）ことが示された。 結論として、本結果はPFAAsばく露と肝機能バイオマーカーとの関連を示したこれまでの研究結果を支持するものであった。また、分岐型PFAAs異性体へのばく露が、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を示す新たな知見が得られた。	年齢、性別、キャリア、収入、教育レベル、飲酒、喫煙、内臓とシーフード消費量、運動、BMI	血清PFAAs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濃度と関連することが示された。例えば、総PFOAばく露量が1 ln単位増加すると、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルが7.4%［95%CI: 3.9%, 11.0%］高くなることが示された。 ・分岐型PFAA異性体と肝臓バイオマーカーとの関連性が観察された。例えば、分岐型PFOS異性体へのばく露が1ln単位増加すると、ALT値が4.3%増加し（95%CI:1.2%, 7.4%）、ALTに異常を示すオッズ比が33.0%増加する（95%CI：5.0%, 67.0%）ことが示された（si）。 ・本結果はPFAAsばく露と肝機能バイオマーカーとの関連を示したこれまでの研究結果を支持するものであった。また、分岐型PFAAs異性体へのばく露が、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を示す新たな知見が得られた。	肝機能障害
93	27	2	POD12	7	代謝	肝臓	Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure.	2012	Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa MJ, Frisbee SJ, Karlsson L, Ducatman AM, Fletcher T.	Environ Health Perspect. 2012 May;120(5):655-60. doi: 10.1289/ehp.1104436. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22289616; PMCID: PMC3346788.		PFOS PFOA	横断的研究	C8健康プロジェクト	米国、ミッドオハイオ・バレー	1950年から2004年の間に、6つの水道区域、私有水源または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人	最終分析対象：46,452人	対象者登録：2005年8月～2006年8月 参加資格：1950年～2004年	血液中のPFOS、PFOA	2005-2006年	血液中濃度（中央値）(ng/mL) 【女性】 PFOA: 23.1 (11.3-58.2) PFOS: 17.4 (11.6-25.5) 【男性】 PFOA: 34.3 (16.6-85.1) PFOS: 23.5 (16.8-32.6) 【合計】 PFOA: 28.0 (13.5-70.8) PFOS: 20.3 (13.7-29.4)	-	肝機能バイオマーカー（ALT, GGT, 直接ビリルビン）	2005-2006年	ALT上昇の基準：≥45 U/L (男性)、≥34 U/L (女性) GGT上昇の基準：≥55 U/L (男性)、≥38 U/L (女性) 直接ビリルビンの基準：≥0.3 mg/dL (男性)、≥0.3 mg/dL (女性)	単位増加あたりのln-PFOAおよびln-PFOS濃度の自然対数変換された血中分析値の線形回帰係数 'ln-PFOA ln-PFOS Coefficient (95% CI) R2 (partial R2) Coefficient (95% CI) R2 (partial R2) ln-ALT: Model 1: 0.018 (0.014, 0.021) 0.170 (0.002) 0.029 (0.023-0.036) 0.170 (0.002) Model 2: 9.014 (0.010, 0.018) 0.174 (0.001) 0.026 (0.020, 0.033) 0.175 (0.002) Model 3: 0.022 (0.018, 0.025) 0.265 (0.002) 0.020 (0.014, 0.026) 0.263 (<0.001) ln-GGT: Model 1: 0.005 (-0.0001, 0.009) 0.145 (< 0.001) -0.008 (-0.016, -0.001) 0.145 (< 0.001) Model 2: 0.004 (-0.001, 0.009) 0.166 (<0.001) 0.006 (-0.002, 0.014) 0.166 (<0.001) Model 3: 0.015 (0.010, 0.019) 0.249 (0.001) 0.008 (-0.0002, 0.016) 0.248 (<0.001) ln-Direct bilirubin: Model 1: 0.004 (0.001, 0.007) 0.094 (<0.001) 0.033 (0.028, 0.039) 0.097 (0.003) Model 2: 0.003 (0.0004, 0.006) 0.121 (<0.001) 0.034 (0.029, 0.040) 0.124 (0.003) Model 3: 0.001 (-0.002, 0.004) 0.163 (<0.001) 0.029 (0.024, 0.034) 0.166 (0.003)	【PFOA】 Decile ALT GGT Direct bilirubin Decile 1 Reference Reference Reference Decile 2 1.09 (0.94, 1.26) 1.06 (0.93, 1.21) 1.01 (0.66, 1.54) Decile 3 1.19 (1.03, 1.37) 1.07 (0.94, 1.21) 1.04 (0.69, 1.56) Decile 4 1.26 (1.09, 1.45) 1.05 (0.93, 1.20) 0.95 (0.62, 1.44) Decile 5 1.40 (1.22, 1.62) 1.11 (0.97, 1.26) 0.89 (0.58, 1.37) Decile 6 1.39 (1.21, 1.60) 1.10 (0.96, 1.25) 1.03 (0.68, 1.56) Decile 7 1.31 (1.14, 1.52) 1.20 (1.06, 1.37) 0.86 (0.56, 1.32) Decile 8 1.42 (1.23, 1.64) 1.13 (0.99, 1.29) 0.95 (0.62, 1.45) Decile 9 1.40 (1.21, 1.62) 1.06 (0.93, 1.22) 0.80 (0.52, 1.25) Decile 10 1.54 (1.33, 1.78) 1.06 (0.92, 1.20) 1.01 (0.66, 1.53) Trend < 0.001 0.213 0.496 ln-Unit 1.10 (1.07, 1.13) 1.01 (0.99, 1.04) 0.97 (0.90, 1.05) p-Value < 0.001 0.298 0.512 【PFOS】 Decile ALT GGT Direct bilirubin Decile 1 Reference Reference Reference Decile 2 1.01 (0.87, 1.16) 1.06 (0.94, 1.20) 0.75 (0.47, 1.20) Decile 3 1.06 (0.91, 1.22) 0.95 (0.83, 1.07) 0.62 (0.39, 1.01) Decile 4 1.11 (0.96, 1.28) 0.93 (0.82, 1.06) 0.72 (0.46, 1.13) Decile 5 1.19 (1.04, 1.37) 0.96 (0.84, 1.09) 0.85 (0.55, 1.31) Decile 6 1.19 (1.04, 1.37) 1.03 (0.91, 1.17) 0.95 (0.63, 1.44) Decile 7 1.20 (1.04, 1.38) 0.97 (0.85, 1.10) 1.01 (0.67, 1.52) Decile 8 1.24 (1.08, 1.43) 0.91 (0.80, 1.04) 0.93 (0.61, 1.41) Decile 9 1.18 (1.02, 1.36) 0.89 (0.78, 1.01) 0.91 (0.60, 1.39) Decile 10 1.25 (1.08, 1.44) 0.94 (0.83, 1.07) 1.23 (0.82, 1.83) Trend < 0.001 0.047 0.015 ln-unit 1.13 (1.07, 1.18) 0.98 (0.94, 1.02) 1.11 (0.96, 1.28) p-Value < 0.001 0.310 0.168	PFOAの地区間・地区内効果のマルチレベル分析 Coefficient between districts Coefficient within districts Liver function biomarker (95% CI) (95% CI) p-Value ALT 0.010 (–0.001, 0.020) 0.027 (0.022, 0.031) 0.003 GGT 0.005 (–0.009, 0.018) 0.016 (0.010, 0.023) 0.108 Direct bilirubin –0.013 (–0.022, –005) 0.0001 (–0.004, 0.004) 0.004		年齢、身体活動、体格指数（BMI：BMI：低体重/標準体重/過体重、肥満クラスI/II/IIIに分類）、平均世帯収入（≦10,000ドル、10,001-20,000ドル、20,001-30,000ドル、30,001-40,000ドル、40,001-50,000ドル、50,001-60,000ドル、60,001-70,000ドル、＞70,000）教育レベル［高卒または一般教育発達（GED)、some college, bachelor degree or higher］、人種（白人、黒人、その他）、アルコール摂取（なし、＜1杯/月、＜1杯/週、数杯/週、1～3杯/日、＞3杯/日）、たばこ喫煙（喫煙歴なし、元、現在＜10本/日、現在10～19本/日、現在＜20本/日）	・ln-PFOAおよびln-PFOSは、線形回帰モデルにおいてln-ALTと関連し［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］、ロジスティック回帰モデルではALT上昇と関連があった［PFOAおよびPFOSの十進数において着実に増加し；PFOA： または1.10；95% CI：1.07、1.13；PFOS： または1.13、95% CI：1.07、1.18］ ・PFOAとGGTまたはビリルビンとの関連については、一貫した証拠はあまりなかった。ビリルビンとの関係は、PFOAが低レベルのときに上昇し、高レベルのときに再び低下するようである。 ・以上の結果から、PFOAおよびPFOS濃度と肝細胞障害のマーカーである血清ALT値との間に正の相関を示す。	
94	28	3	732	7	代謝	肝臓	Sex differences in the association between perfluoroalkyl acids and liver function in US adolescents: Analyses of NHANES 2013-2016	2019	Attanasio, R.	Environ Pollut. 2019 Nov;254(Pt B):113061. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113061. Epub 2019 Aug 15.	EPA PFOA、EPA PFOS	PFOA (直鎖状異性体) PFOS (直鎖状及び分枝状異性体) PFHxS	横断研究	NHANES 2013-2014とNHANES 2015-2016 (統合)	米国	NHANES 2013-2014とNHANES 2015-2016に参加した青年 (12-19歳) (B型肝炎またはC型肝炎と診断された人、B型肝炎コア抗体陽性、E型肝炎IgGまたはIgM抗体が陽性者を除く)	男性354名、女性305名	2013-2016年	血清中濃度	2013-2016年	血清中濃度 幾何平均値 (SD) (ng/mL) 男性 女性 p値 直鎖PFOA: 1.50 (0.06) 1.22 (0.06) 0.001* PFHxS: 1.31 (0.09) 0.88 (0.06) 0.001* PFOS: 3.68 (0.12) 2.76 (0.14) 0.0001*	-	肝機能バイオマーカー (GGT、AST、ALT、総ビリルビン)	2013-2016年	ALT上昇の基準: ≥26 U/L (男性)、22U/L (女性) AST上昇の基準: ≥37 U/L GGT上昇の基準: 17U/L (女性)	血清PFOA濃度と肝機能バイオマーカーAとの相関: Males Females Model 1 Model 2 Model 1 Model 2 Model 3 β (95% CI) β (95% CI) p-value β (95% CI) β (95% CI) p-value β (95% CI) ALTレベル (対数変換値) Quartile 1 Referent Referent Referent Referent Referent Quartile 2 -0.00 (-020, 0.20) 0.02 (-0.16, 0.19) 0.84 0.09 (-0.01, 0.19) 0.09 (0.01, 0.18) 0.02 0.09 (0.02, 0.16) Quartile 3 -0.03 (-0.17, 0.10) -0.01 (-0.13, 0.10) 0.81 0.08 (-0.04, 0.21) 0.16 (0.05, 0.28) 0.01 0.20 (0.10, 0.30) Quartile 4 -0.16 (-0.27, -0.05) -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.00, 0.19) 0.17 (0.05, 0.28) 0.01 0.20 (0.07, 0.34) P trend 0.04 0.09 0.19 0.02 <0.01 ASTレベル (対数変換値) Quartile 1 Referent Referent Referent Referent Referent Quartile 2 -0.02 (-016, 0.11) 0.01 (-0.14, 0.12) 0.83 0.04 (-0.04, 0.12) 0.04 (-0.02, 0.11) 0.19 0.04 (-0.03, 0.11) Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.06) -0.00 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 (0.00, 0.18) 0.10 (0.01, 0.19) 0.03 0.10 (0.04, 0.22) Quartile 4 -0.08 (-0.17, -0.02) -0.05 (-0.15, -0.04) 0.25 0.08 (-0.03, 0.19) 0.11 (0.01, 0.20) 0.02 0.11 (0.00, 0.21) P trend 0.04 0.09 0.19 0.02 0.03 GGTレベル (対数変換値) Quartile 1 Referent Referent Referent Referent Referent Quartile 2 0.00 (-009, 0.10) 0.01 (-0.07, 0.08) 0.88 0.11 (0.01, 0.21) 0.10 (0.03, 0.17) 0.01 0.13 (0.04, 0.21) Quartile 3 -0.02 (-0.17, 0.12) -0.03 (-0.13, 0.07) 0.51 0.10 (-0.03, 0.22) 0.18 (0.05, 0.30) 0.01 0.19 (0.04, 0.33) Quartile 4 -0.15 (-0.29, -0.01) -0.13 (-0.25, 0.003) 0.05 0.11 (-0.02, 0.24) 0.17 (0.03, 0.30) 0.02 0.19 (0.02, 0.35) P trend 0.09 0.08 0.12 0.02 0.02	性別の血清PFOA濃度とALT上昇との相関 (多変量ロジスティクス回帰による調整OR (95%CI))： 男性 (Case/control: 81/272): 0.45 (0.24, 0.85) 女性 (Case/control: 43/262): 1.73 (1.02, 2.94) 女性 (初経期)(Case/control: 38/229): 2.40 (1.32, 4.35) 女性 女性 (初経期) Case/control 81/272 43/262 38/229 Quartile 1 Referent Referent Referent Quartile 2 1.21(0.50, 2.92) 2.14 (0.71, 6.44) 0.84 2.80 (1.21, 6.49) Quartile 3 0.74 (0.27, 2.03) 2.56 (0.71, 9.98) 0.81 4.51 (1.50, 13.58) Quartile 4 0.19 (0.06, 0.56) 2.20 (0.81, 6.03) 0.03 4.24 (1.54, 11.71) P trend 0.02 0.34 0.01	-	-	性別、年齢、人種・民族、肥満、貧困所得率 (PIR)、タバコへの曝露 Model 1: 調整なし Model 2: 年齢、人種/民族、体重の状態 (標準/低体重、過体重、肥満)、教育、貧困所得率 (PIR)、および喫煙への曝露で調整 Model 3: モデル 2 で調整+初潮を経験した女性に限定	・青年 (12-19歳) PFOS、PFOA、PFHxS への曝露と肝機能バイオマーカー (GGT、AST、ALT、総ビリルビン) の関連とその性差を調べた。 ・女性では、PFOAの最高四分位がALT、AST、GGTの上昇と正の相関を示した。逆に、男性青年では、PFOAの最高四分位がALTの低下と関連していた。 ・多変量ロジスティック回帰を行い、ALT、AST、GGTの上昇の調整ORを推定した結果、女性ではPFOA（調整OR ＝ 1.79; 95% CI: 1.05, 3.04）の増加により臨床的意義のあるALT上昇のオッズが高くなった。一方、男性はn-PFOA（調整OR = 0.43; 95% CI: 0.20, 0.93）上昇で臨床的に定義されたALT上昇の確率が低下していた (作業者注：Table 6のデータに該当すると考えられるが表中の値と異なる)。 ・結論として、血清 PFAA レベルと肝機能のバイオマーカーとの関連性には性差があった。	
95	29	4	734	7	代謝	肝臓	Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a mid-Ohio valley community	2016	Darrow, L. A.; Groth, A. C.; Winquist, A.; Shin, H. M.; Bartell, S. M.; Steenland, K.	Environ Health Perspect. 2016 Aug;124(8):1227-33. doi: 10.1289/ehp.1510391. Epub 2016 Mar 15.	EPA PFOA、EPA PFOS、ATSDR	PFOA	横断的研究	C8ヘルスプロジェクト	米国、オハイオ州・ウェストバージニア州のMid-Ohio Valley地区	C8HPの全体コホート（40,145人）のうち、肝臓バイオマーカー測定者のサブコホート	サブコホート全体：31,571人 肝疾患有病者：647人（脂肪肝: 393人、肝炎: 157人、肝硬変: 66人、肝肥大: 44人、他疾患: 48人）	2005-2006年：C8HPの大規模コホートの基礎調査、PFOA測定、臨床検査 2008-2011年：肝臓疾患についてのアンケート調査	血清PFOA濃度	2005-2006年	年齢 (歳) 人数 (%) PFOA中央値 (ng/mL) 20–29 4,442 (14) 11.9 30–39 5,105 (17) 12.8 40–49 6,765 (22) 14.8 50–59 6,716 (22) 19.4 60–69 4,766 (16) 25.7 70+ 2,929 (10) 20.0	–	血清ALT、GGT、直接ビリルビン	2005-2006年	臨床生化学検査	単位増加当たりの肝機能バイオマーカー値のln変換値と血清PFOAの2005/2006値と推定累積PFOAの五分位濃度との直線回帰係数 ばく露パラメータ 累積PFOA (ln y-ng/mL)、 2005/2006 PFOA (ln ng/mL) ALT、 直接ビリルビン、 ALT、 直接ビリルビン 連続モデル: 0.012 (0.008, 0.016)、 -0.005 (-0.008, -0.002)、 0.012 (0.009, 0.016)、 -0.006 (-0.009, -0.003) Quintile 1: Reference Reference Reference Reference Quintile 2: 0.023 (0.006, 0.040)、 0.012 (–0.002, 0.026)、 0.001 (–0.016, 0.018)、 0.006 (–0.008, 0.019) Quintile 3: 0.035 (0.018, 0.052)、 –0.003 (–0.017, 0.011)、 0.023 (0.007, 0.040)、 0.003 (–0.011, 0.017) Quintile 4: 0.039 (0.022, 0.056)、 –0.007 (–0.021, 0.007)、 0.036 (0.019, 0.053)、 –0.008 (–0.022, 0.006) Quintile 5: 0.058 (0.040, 0.076)、 –0.017 (–0.032, –0.001)、 0.048 (0.031, 0.066)、 –0.018 (–0.033, –0.004) Trend < 0.0001、 0.0029、 < 0.0001、 0.0036 推定累積血清PFOA (y-ng/mL)の五分位濃度：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、2005-2006の推定血清PFOA (ng/mL) の五分位濃度：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	全コホート（n= 31,571）における肝臓疾患と累積PFOAとのハザード比及び95% CI： ばく露パラメータ 全ての肝臓疾患（n= 647）、 肝肥大、脂肪肝、肝硬変（n= 427） 遅れなし、 10年遅れ 遅れなし、 10年遅れ ln 年-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) Quintile 1: Ref Ref Ref Ref Quintile 2: 1.19 (0.88, 1.59)、 1.15 (0.81, 1.63)、 0.90 (0.65, 1.25)、 1.04 (0.72, 1.50) Quintile 3: 1.08 (0.81, 1.45)、 1.08 (0.76, 1.54)、 0.83 (0.60, 1.15)、 0.91 (0.64, 1.31) Quintile 4: 1.04 (0.78, 1.40)、 0.90 (0.63, 1.28)、 0.75 (0.54, 1.03)、 0.84 (0.59, 1.21) Quintile 5: 0.95 (0.70, 1.27)、 0.99 (0.70, 1.42) 、0.83 (0.60, 1.16)、 0.87 (0.61, 1.25)	–	・モデル化された血清累積PFOA（ln 年-ng/mL）は、ALT値と正の相関を示し（p (傾向): < 0.0001）、肝毒性の可能性が示唆された。PFOA累積ばく露量の第1分位に対する第5分位濃度の増加とALT値の6%増加（95%CI：4、8%）及びALTが正常値を超えるオッズ比の16%増加（95%CI：オッズ比：1.02、1.33%）とに有意な関連がみられた。直接ビリルビンの上昇及びGGTの上昇との関連は認められなかったが、PFOAは直接ビリルビンの低下と関連していた。 ・すべての肝疾患（n＝647例）、肝腫大、脂肪肝、肝硬変のみ（n＝427例）に対する累積ばく露（10年遅れあり/なし）の影響を示す証拠は得られなかった。 ・本結果はPFOAと肝細胞障害のマーカーであるALTとの関連を示した以前の横断的研究結果と一致する。しかし、PFOAが臨床的に診断される肝疾患（肝腫大/脂肪肝/肝硬変など）のリスクを増加させるという証拠はみられなかった。	年齢、性別、BMI、アルコール摂取、日常運動、喫煙状況、教育、インスリン抵抗性、絶食状況、DuPontの工場での作業履歴、人種、生年（ハザード比）	・モデル化された血清累積PFOAは、ALT値と正の相関を示し（p (傾向): < 0.0001）、肝毒性の可能性が示唆された。PFOA累積ばく露量の第1分位に対する第5分位濃度の増加とALT値の6%増加（95%CI：4、8%）及びALTが正常値を超えるオッズ比の16%増加（95%CI：オッズ比：1.02、1.33%）とに有意な関連がみられた。直接ビリルビンの上昇及びGGTの上昇との関連は認められなかったが、PFOAは直接ビリルビンの低下と関連していた。 ・すべての肝疾患（n＝647例）、肝腫大、脂肪肝、肝硬変のみ（n＝427例）に対する累積ばく露（10年遅れあり/なし）の影響を示す証拠は得られなかった。 ・本結果はPFOAと肝細胞障害のマーカーであるALTとの関連を示した以前の横断的研究結果と一致する。しかし、PFOAが臨床的に診断される肝疾患のリスクを増加させるという証拠はみられなかった。	肝臓影響
96	30	5	737	7	代謝	肝臓	Investigation of the Associations Between Low-Dose Serum Perfluorinated Chemicals and Liver Enzymes in US Adults	2010	Lin, Chien-Yu; Lin, Lian-Yu; Chiang, Chih-Kang; Wang, Wei-Jie; Su, Yi-Ning; Hung, Kuan-Yu; Chen, Pau-Chung	Am J Gastroenterol. 2010 Jun;105(6):1354-63. doi: 10.1038/ajg.2009.707. Epub 2009 Dec 15.	EPA PFOA、EPA PFOS、EFSA、ATSDR、Health Canada PFOA	PFOA PFOS PFHxS	横断研究	NHANES 1999-2000 NHANES 2003-2004	米国	NHANES 1999-2000, NHANES 2003-2004参加者のうち18歳以上の成人	18歳以上の成人2,216名	1999-2000年 2003-2004年	血清中濃度	1999-2000年 2003-2004年	血清中PFC濃度 平均値 (s.e.) (ng/mL) 全体 (n=2,216): PFHxS: 1.98 (1.04) PFOA: 4.51 (1.03) PFOS: 24.60 (1.04) 男性 (n=1,076) PFHxS: 2.29 (1.05) PFOA: 5.05 (1.03) PFOS: 27.39 (1.04) 女性 (n=1,140) PFHxS: 1.72 (1.04) PFOA: 4.06 (1.04) PFOS: 22.20 (1.04)	-	総ビリルビン、ALT、GGT、AST	1999-2000年 2003-2004年	-	血清中PFC濃度 (ng/mL) (対数変換値) 1単位増加あたりの直線回帰係数 (s.e.) Separate analysis ALT (U/L): PFHxS: 0.19 (0.48) (P=0.691) PFOA: 1.86 (0.62) (P=0.005) PFOS: 1.01 (0.53) (P=0.066) Log-GGT (U/L): PFHxS: -0.00 (0.02) (P=0.898) PFOA: 0.08 (0.03) (P=0.019) PFOS: 0.01 (0.03) (P=0.808) Total bilirubin (μM): PFHxS: 0.38 (0.20) (P=0.063) PFOA: -0.09 (0.20) (P=0.645) PFOS: -0.30 (0.24) (P=0.223)	血清中PFC濃度 (ng/mL) (対数変換値) 1単位増加あたりの直線回帰係数 (s.e.) Composite analysis ALT (U/L): PFHxS: -0.53 (0.60) (P=0.381) PFOA: 2.19 (0.79) (P=0.009) PFOS: -0.19 (0.63) (P=0.769) Log-GGT (U/L): PFHxS: -0.02 (0.02) (P=0.898) PFOA: 0.15 (0.04) (P=0.001) PFOS: -0.06 (0.03) (P=0.025) Total bilirubin (μM): PFHxS: 0.75 (0.21) (P=0.001) PFOA: -0.20 (0.22) (P=0.378) PFOS: -1.06 (0.27) (P=0.001)	-	-	年齢、性別、人種/民族、喫煙状況、飲酒状況、教育レベル、メタボリック シンドローム、鉄飽和状態	・血清PFOA (対数変換値) が1単位増加すると血清ALT濃度は1.86単位 (95%CI: 1.24-2.48, p=0.005)、GGT濃度 (対数変換値) は0.08単位 (95%CI: 0.05-0.11, p=0.019) 増加した。 ・PFOAと肝酵素の関連は、肥満の被験者、インスリン抵抗性および/または代謝症候群のある被験者でより顕著であった。肥満度≥30 kg/m2の被験者の完全調整モデルで血清PFOAは、いずでの四分位範囲においても有意なALT値と関連した (P = 0.003)。 ・血清PFOA濃度の高値は、一般集団、特に肥満の人において肝酵素を異常に増加上昇させる可能性がある。	
97	31	6	742	7	代謝	肝臓	Environmental perfluoroalkyl acid exposures are associated with liver disease characterized by apoptosis and altered serum adipocytokines	2019	Bassler, John; Ducatman, Alan; Elliott, Meenal; Wen, Sijin; Wahlang, Banrida; Barnett, John; Cave, Matthew C	Environ Pollut. 2019 Apr;247:1055-1063. doi: 10.1016/j.envpol.2019.01.064. Epub 2019 Jan 18.	EFSA	PFOA PFOS	横断的研究	C8ヘルスプロジェクト	米国、オハイオ州・ウェストバージニア州のMid-Ohio Valley地区	C8HPの全体コホート（40,145人）のうち、肝臓バイオマーカー測定者のサブコホート	最終解析対象者：200人（55.3±8.4歳: mean±SD） 男性：92人（55.4±8.6）、女性：108人（55.2±8.3）	血清サンプル：-2006年 本調査：2017年-	血清PFOS、PFOA、PFHxS濃度	?-2006年	PFASの血清レベル：平均値 (ng/mL) ± SD： PFOA= 94.6±183.6、 PFOS = 26.9±16.7、 PFHxS = 4.2±3.9	–	血清疾患バイオマーカー：CK18 (M30)、CK18 (M65)、TNFα、IL-6、IL-8、Interferon γ、C3a、PAI-1、Insulin、Leptin、Adiponectin	2017年	臨床生化学検査	PFOSとバイオマーカーとの関連性についての多変量解析結果 Interaction Model 2 Final Model 3 Interaction Coefficient Beta Coefficient (Analyte) Estimate SE P Value Estimate SE P Value CK18 M30: 0.198 0.811 0.807 0.536 0.400 0.182 CK18 M65: -0.543 0.772 0.483 0.557 0.385 0.149 TNFα: - 0.115 0.394 0.771 -0.704 0.196 <0.001 IL-6: - 0.065 0.925 0.944 0.322 0.446 0.471 IL-8: -0.511 0.477 0.586 -0.509 0.233 0.030 IFNγ: -0.533 0.349 0.128 0.245 0.175 0.163 C3a: 0.505 0.306 0.100 0.018 0.213 0.933 PAI-1: 0.002 0.003 0.390 <-0.001 0.001 0.673 Insulin: 0.409 0.440 0.354 -0.199 0.213 0.351 Leptin: 0.559 0.313 0.075 -0.131 0.221 0.554 Adiponectin: -0.277 0.318 0.385 0.318 0.163 0.053	PFOAとバイオマーカーとの関連性についての多変量解析結果 Interaction Model 2 Final Model 3 Interaction Coefficient Beta Coefficient (Analyte) Estimate SE P Value Estimate SE P Value CK18 M30: 0.118 1.500 0.937 2.100 0.739 0.005 CK18 M65: -0.736 1.445 0.611 1.460 0.720 0.044 TNFα: 0.479 0.743 0.520 -1.242 0.370 0.001 IL-6: - 1.259 1.735 0.469 0.718 0.839 0.393 IL-8: -1.172 0.902 0.195 -0.593 0.441 0.180 IFNγ: 0.162 0.651 0.804 0.580 0.325 0.076 C3a: 1.193 0.573 0.039 -0.136 0.400 0.733 PAI-1: -0.010 0.005 0.059 0.003 0.004 0.469 Insulin: 1.212 0.827 0.177 -0.142 0.401 0.723 Leptin: -0.074 0.592 0.900 0.310 0.294 0.292 Adiponectin: 0.046 0.606 0.940 0.079 0.310 0.800	PFHxSとバイオマーカーとの関連性についての多変量解析結果 Interaction Model 2 Final Model 3 Interaction Coefficient Beta Coefficient (Analyte) Estimate SE P Value Estimate SE P Value CK18 M30: -0.081 0.882 0.927 0.889 0.434 0.042 CK18 M65: 0.411 0.838 0.624 0.966 0.418 0.022 TNF-α: 0.166 0.430 0.700 -0.799 0.214 <0.001 IL-6: -0.022 1.009 0.983 0.551 0.487 0.260 IL-8: -1.027 0.524 0.051 0.371 0.350 0.291 IFN-γ: -0.261 0.383 0.498 0.032 0.191 0.868 C3a: 0.615 0.336 0.068 -0.176 0.234 0.453 PAI-1: 0.002 0.003 0.520 <-0.001 0.002 0.826 Insulin: 0.503 0.478 0.293 -0.442 0.231 0.057 Leptin: 0.172 0.338 0.611 0.471 0.168 0.006 Adiponectin: -0.675 0.348 0.054 0.562 0.259 0.031	・本横断研究では、環境中のPFAAが肝細胞のアポトーシス増加と血中の前炎症性サイトカインと関連を有するとの仮説を検討する。また、以前にPFASばく露及び/又はNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）と相関がみられたバイオマーカーも二次的エンドポイントとした。 ・線形回帰モデル（交絡因子調整）を用いた解析により、PFASと疾患バイオマーカーとの関連性を調べた。PFHxS（β=0.889、p=0.042）及びPFOA（β=2.1、p=0.005）はCK18 M30（肝細胞アポトーシスのマーカー）と正の相関があった。PFHxS（β=-0.799、p=0.001）、PFOA（β=-1.242、p=0.001）、及びPFOS（β=-0.704、p<0.001）と腫瘍壊死因子α（TNFα）とに負の相関がみられた。また、PFOSとIL-8では逆相関がみられた。 ・全体として、PFAAへのばく露は肝細胞アポトーシスのバイオマーカーの増加及び血清TNFαの減少という新しい組み合わせとの関連がみられた。これらのデータは、PFAAが肝障害を引き起こす一方で、免疫反応のいくつかの側面を抑制制御するというこれまでコホート研究及び実験系から得られた知見を支持する。NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）におけるPFAAsに関するさらなる研究が必要であり、性差を評価する必要がある。	年齢、アルコール摂取、BMI、性別、推定(e)GFR	・本横断研究では、環境中のPFAAが肝細胞のアポトーシス増加と血中の前炎症性サイトカインと関連を有するとの仮説を検討する。また、以前にPFASばく露及び/又はNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）と相関がみられたバイオマーカーも二次的エンドポイントとした。 ・線形回帰モデル（交絡因子調整）を用いた解析により、PFASと疾患バイオマーカーとの関連性を調べた。PFHxS（β=0.889、p=0.042）及びPFOA（β=2.1、p=0.005）はCK18 M30（肝細胞アポトーシスのマーカー）と正の相関があった。PFHxS（β=-0.799、p=0.001）、PFOA（β=-1.242、p=0.001）、及びPFOS（β=-0.704、p<0.001）と腫瘍壊死因子α（TNFα）とに負の相関がみられた。また、PFOSとIL-8では逆相関がみられた。 ・全体として、PFAAへのばく露は肝細胞アポトーシスのバイオマーカーの増加及び血清TNFαの減少という新しい組み合わせとの関連がみられた。これらのデータは、PFAAが肝障害を引き起こす一方で、免疫反応のいくつかの側面を抑制制御するというこれまでコホート研究及び実験系から得られた知見を支持する。	肝細胞アポトーシス誘導
98	32	7	1053	7	代謝	肝臓	Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010	2015	Gleason, Jessie A; Post, Gloria B; Fagliano, Jerald A	Environ Res. 2015 Jan;136:8-14. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.004. Epub 2014 Nov 19.	EFSA、ATSDR、Health Canada PFOA	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES 2007-2008, 2009-2010に登録された12歳以上の登録者データ	最終解析対象者：左欄からランダムに約1/3を抽出（実数不明）	2007-2010年	血清PFOA、PFOS、PFHxS	2007-2010年	血清PFASの幾何平均及び中央値 (NHANS 2007-2010) 幾何平均 (95% CI)、中央値 (IQR) PFASs： PFHxS (μg/L): 1.8 (1.7,1.9)、 1.8 (1.0,3.1) PFOS (μg/L): 11.0 (10.2,11.8)、 11.3 (7.0,18.0) PFOA (μg/L): 3.5 (3.4,3.7)、 3.7 (2.5,5.2)	–	肝機能マーカー（ALT、GGT、AST、ALP、T. Bil.）、尿酸	2007-2010年	臨床検査値： 臨床バイオマーカーの幾何平均及び中央値 (NHANS 2007-2010) 幾何平均 (95% CI)、中央値 (IQR) Uric Acid (mg/dL): 5.2(5.2,5.3)、5.3(4.3,6.3) ALT(u/L): 22.0(21.7,22.4)、20.1(15.7,27.3) GGT(u/L): 20.2(19.5,21.0)、18.1(12.8,28.0) AST (u/L): 24.1(23.8,24.4)、22.8(19.3,27.3) ALP (u/L): 69.6(68.6,70.6)、66.5(53.8,83.3) T. Bil. (mg/dL): 0.7(0.7,0.7)、0.7(0.5,0.9)	PFASと臨床バイオマーカーの線形回帰係数(β)・95%CI、及びモデルR2： 未調整、 調整、 PFAS、 マーカー、 β、 95% CI、 R2、 β、 95% CI、 R2、 ln-PFHxS: UA (尿酸)、 0.298、0.232, 0.364**、0.039、0.070、0.014, 0.126、 0.303 ln-ALT、 0.060、0.043, 0.077**、0.016、0.018、0.005,0.032*、 0.139 ln-GGT、 0.062、0.034,0.091**、0.008、0.010、0.013, 0.032、 0.172 ln-AST、 0.042、0.030,0.054**、0.017、0.022、0.010,0.033**、0.074 ln-ALP、 0.032、0.020,0.044**、0.005、0.024、0.013,0.035**、0.156 ln-TB、 0.070、0.051,0.088**、0.031、0.032、0.011,0.053*、 0.132 ln-PFOS：UA、 0.354、0.278,0.430**、0.040、0.094、0.039,0.149*、0.303 ln-ALT、 0.062、0.040,0.085**、0.012、0.013、0.009,0.034、 0.139 ln-GGT、 0.122、0.082,0.163**、0.024、 0.036、0.001,0.071、 0.154 ln-AST、 0.032、0.019,0.046**、0.007、 0.004、0.010,0.018、 0.070 ln-ALP、 -0.023、-0.039,-0.008*、0.002、 -0.010、-0.027,0.007、0.153 ln-TB、 0.071、0.050,0.091**、0.023、 0.031、0.006,0.057、 0.114 ln-PFOA：UA、 0.521、 0.441,0.602**、0.052、 0.303、0.238,0.367**、0.317 ln-ALT、 0.092、 0.067,0.117**、0.016、 0.038、0.014,0.062**、0.141 ln-GGT、 0.132、 0.087,0.177**、0.017、 0.058、0.021,0.096*、 0.175 ln-AST、 0.050、 0.033,0.066**、0.010、 0.025、0.007,0.043*、 0.073 ln-ALP、 -0.016、 -0.037,0.004、 0.000、 -0.003、-0.023, 0.016、0.153 ln-TB、 0.090、 0.059,0.122**、0.023、 0.048、0.016,0.081*、0.132	・PFHxSとALTの関連性は、有意な傾向は示されなかったが、線形及びロジスティック・モデルの両方で支持された［（Q2: OR= 1.35, 95% CI 1.01-1.80） 及び （Q4: OR= 1.37, 95% CI 1.06-1.77）］。 ・PFOSと総ビリルビンは有意水準5%で関連があり、PFOSの各四分位は総ビリルビンと統計的に有意な関連を示し［（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）］、増加傾向を示す証拠もみられた（p値= 0.028）。	・PFOAと尿酸と強い線形相関を示し（p値= 0.001）、ロジスティック回帰ではPFOAの四分位値が上がるごとに影響指標オッズ比が増加する相関を示した。各四分位のORは［(Q2: OR = 1.46, 95% CI 1.16-1.85), (Q3: OR = 1.74, 95% CI 1.35-2.25), 及び(Q4: OR= 1.88, 95% CI 1.37-2.58) ］で、統計的に有意な傾向がみられた（p値= 0.001）。 ・PFOAはALTと線形回帰により相関がみられ（p値= 0.01）、各四分位値においてPFOAはALTと統計的に有意な関連が認められ、増加傾向が示された（p値= 0.007）。PFOAとGGT及び総ビリルビンとの関連も、線形回帰及びロジスティック回帰の両方で支持され、増加傾向が示された。	–	年齢、性別、人種/民族、BMI、貧困、喫煙、アルコール摂取	・NHANES 2007-2010年のデータを利用して、多変量線形回帰及びロジスティック回帰を用いて、PFAS濃度と肝機能及び尿酸との関連性を調査した。 ・PFHxSはALTと関連した。PFOSの各四分位値は、総ビリルビンの四分位値と統計的に関連があり［（Q2: OR= 1.44, 95% CI 1.12-1.84），（Q3: OR= 1.65, 95% CI 1.25-2.18），（Q4: OR= 1.51, 95% CI 1.06-2.15）］、傾向検定で増加傾向も示された（p値= 0.028）。PFOAは尿酸、ALT、GGT、総ビリルビンと関連があった。 ・米国の一般集団でみられるPFHxS、PFOS及びPFOAのレベルと肝機能バイオマーカー及び尿酸との間に関連のある証拠が得られた。	肝機能
99	33	8	D823	7	代謝	肝臓	Per- and perfluoroalkyl substances alternatives, mixtures and liver function in adults: A community-based population study in China	2022	Liu, Jiao-Jiao; Cui, Xin-Xin; Tan, Ya-Wen; Dong, Peng-Xin; Ou, Yan-Qiu; Li, Qing-Qing; Chu, Chu; Wu, Lu-Yin; Liang, Li-Xia; Qin, Shuang-Jian; Zeeshan, Mohammed; Zhou, Yang; Hu, Li-Wen; Liu, Ru-Qing; Zeng, Xiao-Wen; Dong, Guang-Hui; Zhao, Xiao-Miao	Environ Int. 2022 May;163:107179. doi: 10.1016/j.envint.2022.107179. Epub 2022 Mar 21.	-	PFOA 直鎖PFOS 分岐鎖PFOS 直鎖PFHxS 分岐鎖PFHxS	横断研究	-	中国: 広州の3 市区町村 (番禺、越秀、従化)	現在の住所に少なくとも２年間居住する成人（同族かどうかは限らないが、妊婦は除く）	解析対象: 1,303名 (内訳: 番禺738 名、越秀315 名、従化250名)、平均年齢55.5歳 ※年齢が 20 歳未満、アンケートの情報がない、感染性肝炎/その他の肝疾患 (肝硬変、肝癌、胆道閉塞、自己免疫性肝疾患等) を有する参加者は解析対象から除外した。	2018年11月～2019年8月	血清中濃度 ※PFOS及びPFHxS の濃度は、全ての直鎖及び分岐異性体を合計した濃度で解析	調査期間内の健康診断時	血中PFAS濃度 (ng/mL) (Table S3) 5th , 25th、50th、75th、95th PFOA: 1.47 , 5.30、8.97 , 13.60、20.25 PFOS: 3.75 , 8.41、14.85、25.52 , 49.50 PFHxS: 0.17 , 0.50 , 0.90 , 1.39 , 2.39	-	・6つの肝機能バイオ マーカー (アルブミン (ALB)、ALT、AST、ALP、GGT、直接ビリルビン (DBIL)) ・肝機能の異常	調査期間内の健康診断時	肝機能の１つまたは複数のバイオマーカーのレベルが正常値の上限 (ULN) を超えた場合、肝機能の異常ありとした。 ALB: 40-55 g/L ALT: ≤41 U/L (男性)、≤31 U/L (女性) AST: ≤38 U/L (男性)、≤32 U/L (女性) ALP: 40-12938 U/L (男性)、35-104 U/L (女性) GGT: ≤60 U/L (男性)、≤40 U/L (女性) DBIL: ≤6.5 μmol/L	個々のPFAS濃度と肝機能バイオマーカーの関連 ・PFOA及びPFOS の血清濃度増加は、ALB、ALT、AST及びDBIL値と正の関連を示した。 ＜RCS モデルにおける参照濃度 (25 パーセンタイル) に対する血清 PFAS の 50、75、95 パーセンタイル濃度における肝機能バイオマーカーの推定パーセンテージ差 (95%CI)＞ 【PFOA (Table 2)】 50th vs. 25th 75th vs. 25th 95th vs. 25th ALB 3.04 (2.72, 3.37) (p< 0.001) 6.87 (6.03, 7.71) (p< 0.001) 11.22 (9.70, 12.77) (p< 0.001) ALT 6.08 (4.21, 8.00) (p< 0.001) 13.91 (8.93, 19.13)(p< 0.001) 23.14 (13.81, 33.23) (p< 0.001) AST 2.68 (1.48, 3.90) (p< 0.001) 7.42 (4.29, 10.64) (p< 0.001) 13.23 (7.49, 19.28) (p< 0.001) ALP 0.29 (-0.73, 1.32) (p=0.631) 0.76 (-1.78, 3.37) (p=0.624) 1.31 (-3.15, 5.97) 0.631 GGT 6.56 (4.33, 8.83) (p< 0.001) 16.61 (10.60, 22.96) (p< 0.001) 29.16 (17.66, 41.79) (p< 0.001) DBIL 2.46 (1.11, 3.82) (p< 0.001) 6.70 (3.23, 10.30) (p< 0.001) 11.88 (5.54, 18.59) (p< 0.001) 【PFOS (Table 2)】 50th vs. 25th 75th vs. 25th 95th vs. 25th ALB 4.80 (4.47, 5.13) (p< 0.001) 9.98 (9.37, 10.60) (p< 0.001) 16.97 (15.66, 18.29) (p< 0.001) ALT 7.01 (4.69, 9.37) (p< 0.001) 14.25 (9.91, 18.77) (p< 0.001) 23.90 (14.63, 33.93) (p< 0.001) AST 2.76 (1.29, 4.25) (p< 0.001) 7.67 (4.96, 10.46) (p< 0.001) 15.62 (9.84, 21.71)(p< 0.001) ALP 0.30 (-0.95, 1.56) (p=0.699) 0.17 (-2.03, 2.41) (p=0.905) −0.26 (-4.61, 4.28) (p=0.923) GGT 6.74 (4.01, 9.55) (p< 0.001) 14.80 (9.64, 20.19) (p< 0.001) 26.40 (15.25, 38.62) (p< 0.001) DBIL 3.72 (2.06, 5.41) (p< 0.001) 7.73 (4.70, 10.86) (p< 0.001) 13.11 (6.79, 19.80) (p< 0.001) 【PFHxS (Table S5)】 50th vs. 25th 75th vs. 25th 95th vs. 25th ALB 3.75 (3.41, 4.10) (p< 0.001) 7.06 (6.32, 7.81) (p< 0.001) 11.54 (10.02, 13.08) (p< 0.001) ALT 7.69 (5.62, 9.80) (p< 0.001) 12.15 (7.66, 16.83) (p< 0.001) 16.90 (7.86, 26.70) (p< 0.001) AST 3.43 (2.11, 4.78) (p< 0.001) 6.16 (3.32, 9.07) (p< 0.001) 9.66 (3.95, 15.68) (p=0.002) ALP 0.90 (-0.22, 2.03) (p=0.138) 0.88 (-1.46, 3.27) (p=0.530) 0.44 (-4.10, 5.19) (p=0.889) GGT 5.65 (3.22, 8.14) (p< 0.001) 9.01 (3.81, 14.47) (p=0.002) 12.65 (2.30, 24.04) (p=0.029) DBIL 3.05 (1.57, 4.55) (p< 0.001) 6.44 (3.25, 9.72) (p< 0.001) 11.40 (4.92, 18.28) (p=0.001)	個々のPFAS濃度と肝機能異常の関連 ・PFOA及びPFOS の血清濃度増加は、肝機能異常の増加と正の関連を示した。 ＜参照濃度 (25 パーセンタイル) に対する血清PFASの50、75及び95 パーセンタイル濃度における肝機能異常の調整済みOR (95% CI)＞ 50th vs. 25th 75th vs. 25th 95th vs. 25th 【PFOA (Table 3)】 1.34 (1.21, 1.48) (p< 0.001) 1.93 (1.53, 2.43) (p< 0.001) 2.88 (1.93, 4.31) (p< 0.001) 【PFOS (Table 3)】 1.42 (1.23, 1.63) (p< 0.001) 2.10 (1.67, 2.66)(p< 0.001) 3.56 (2.25, 5.62) (p< 0.001) 【PFHxS (Table S6)】1.34 (1.18, 1.53) (p< 0.001) 1.51 (1.20, 1.91) (p< 0.001) 1.65 (1.06, 2.58) (p=0.029)	PFAS混合物と肝機能バイオマーカーの関連 ・PFAS とALPを除く肝機能バイオ マーカーの間に正の関連がみられた (Fig 1)。 ・高濃度のPFAS 混合物 (75 パーセンタイル) 曝露は、50パーセンタイルのPFAS混合物曝露と比較して より高いALT (6.73%、95% CI: 4.04%、9.48%)及びAST (3.67%、95% CI: 1.66%、 5.71%) 値であった。 ＜Table S7: BKMRモデルにおける肝機能バイオマーカー (パーセンテージ差、95% CI) 及び肝機能異常 (OR、95% CI) に対するPFAS混合物の全体的な効果＞ PFAS混合物パーセンタイル 肝機能異常のOR (95%CI) 0.25 0.66 (0.59, 0.74) 0.30 0.73 (0.67, 0.79) 0.35 0.79 (0.74, 0.84) 0.40 0.86 (0.83, 0.90) 0.45 0.93 (0.92, 0.95) 0.50 1.00 0.55 1.09 (1.06, 1.11) 0.60 1.17 (1.13, 1.22) 0.65 1.26 (1.27, 1.49) 0.70 1.38 (1.27, 1.49) 0.75 1.51 (1.37, 1.68)	PFAS混合物と肝機能異常の関連 ・PFAS 混合物濃度と肝機能異常のオッズ比には正の関連がみられた (Fig 2a)。 ・PFOS は複合効果の主要な成分であると考えられる (Table S8)。単一暴露効果の推定値は、PFOSへの曝露と肝機能異常の確率の高さとの関連がみられた (他 PFAS を特定の分位 (25、50、75パーセンタイル) に固定した場合、肝機能異常に対する単一暴露効果 (95% CI)は25パーセンタイルでOR=約1.8 (1.3, 2.5)、50パーセンタイルでOR=約1.85 (1.4, 2.5)、75パーセンタイルでOR=約1.9 (1.4, 2.55) (Fig 2bより読み取り))。 ＜Table S8: BKMR-P モデルを用いた推定事後包含確率 (PIPs)＞ Ln-PFAS (ng/mL) Group Group PIPs Conditional PIPs 【PFOA】 2 0.314 0.247 【PFOS】 1 **0.978** **0.938** 【PFHxS】 2 0.314 0.057 ・相互作用効果分析では、PFAS 混合物間の相互作用が有意ではないことが示された (Fig 2c)。 ＜Fig 2Cより読み取り: 単回暴露効果の変化の相互作用効果 (95% CI)＞ 【PFOA】OR=約1.01 (0.9, 1.13) 【PFOS】OR=約1.03 (0.83, 1.25) 【PFHxS】OR=約0.99 (0.93, 1.07)	年齢、BMI、性別、家族の年収、身体運動 (回/週)、教育、喫煙、アルコール消費	結果: ・PFAS濃度とALPを除く肝機能バイオ マーカーの間に正の関連がみられた。 ・PFOA濃度25パーセンタイル増加当たりALT値は13.91% (95% CI: 8.93%, 19.13%) 上昇、PFOS濃度75パーセンタイル増加当たり14.25% (95% CI: 9.91%, 18.77%) 上昇した。PFAS濃度が高いほど、肝機能異常の可能性が高くなることが明らかとなった。 ・BKMR モデルによる解析では、PFAS 混合物と肝機能異常の間の関連も示された。PFAS 混合物の複合効果は非相互作用的のようであり、PFOS が全体的な効果の主な要因であった。 結論: 各PFAS及び混合物と肝機能との間に有害な関連性がみられた。	中国の一般成人集団における PFAS と肝機能バイオマーカーの関連を調査

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
100	**34**	9	D824	7	代謝	肝臓	Individual and mixture associations of perfluoroalkyl substances on liver function biomarkers in the Canadian Health Measures Survey	2022	Borghese, Michael M; Liang, Chun Lei; Owen, James; Fisher, Mandy	Environ Health. 2022 Sep 14;21(1):85. doi: 10.1186/s12940-022-00892-6.	-	PFOA PFOS PFHxS	横断研究	Canadian Health Measures Survey (CHMS)	カナダの10州	Canadian Health Measures Survey (CHMS) のサイクル 1 (2007–2009年)、2 (2009–2011年) 及び 5 (2016–2017年) に参加したカナダ人	解析対象: 4,657名 (男性2,290名、女性2,367名) ※妊娠していない 20 ～ 74 歳の個人に限定	サイクル1: 2007–2009年 サイクル2: 2009–2011年 サイクル5: 2016–2017年	血漿中濃度	各サイクル期間 (家庭でのインタビュー終了後、移動検査センターで測定)	平均値 (SE) (μg/L) 男性 女性 PFOA: 2.2 (0.06) 1.7 (0.05) PFOS: 7.2 (0.26) 4.6 (0.16) PFHxS: 2.2 (0.09) 1.1 (0.05)	-	血清中AST、GGT、ALP、ALT及び総ビリルビン濃度	各サイクル期間 (家庭でのインタビュー終了後、移動検査センターで測定)	-	[illegible]	[illegible]	-	-	年齢、人種、性別、BMI、アルコール消費、喫煙、教育、身体運動、世帯年収	結果: ・PFOA、PFOS及びPFHxS濃度が2倍になるごとに、AST、GGT及び ALP値が上昇した。 ・PFOA濃度2 倍増加あたり、カナダの身体活動ガイドラインを満たしていない成人のGGT濃度が16.5% (95%CI: 10.4, 23.0)上昇したのに対し、これらのガイドラインを満たしている成人は 6.6% (95%CI: -1.6, 15.5) の上昇がみられた。 ・g- computationモデルでは、PFAS 混合物の同時IQR増加は、AST (変化率7.5%; 95%CI: 4.0, 10.4)、GGT (変化率9.7%; 95%CI: 1.7, 17.0) 及びALP (変化率2.8%; 95%CI: 0.5, 5.4) と正の相関を示した。 ・ALTとPFOA (変化率1.2%; 95%CI: -2.5, 4.9)、PFOS (変化率2.2%; 95%CI: -0.8, 5.3)、またはPFHxS (変化率1.5%; 95%CI: -0.4, 3.4) との関連はみられなかった。 結論: ・PFOA、PFOS、PFHxSの血漿濃度が高いほど、単独でも混合物でも、肝機能バイオマーカーの血清濃度が高くなる。 ・より高いレベルの身体活動が PFOA の肝毒性効果に対して保護的である。	ナダの成人の代表的なサンプルで、肝機能バイオマーカーに対するPFAS の個別および混合の関連性を調査
101	1		858	8	腎臓		Positive association between perfluoroalkyl chemicals and hyperuricemia in children	2013	Geiger, SD; Xiao, J; Shankar, A.	Am J Epidemiol. 2013 Jun 1;177(11):1255-62. doi: 10.1093/aje/kws392. Epub 2013 Apr 3.	EPA PFOS, EPA PFOA, ATSDR	PFOA PFOS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES,1999–2000, 2003–2004, 2005–2006, and 2007–2008より、 入手可能な12-18歳の子供	左欄より、 対象者：1,919人 共変量データなし：147人（除外） 最終解析対象者：1,772人	2003-2008年：データ収集	血清PFOA、PFOS	1999-2000年、2003-2004	血清PFOA濃度 (ng/mL; 平均±SE) (n= 1,722)： 4.3 ± 0.1 血清PFOS濃度 (ng/mL; 平均±SE) (n= 1,722)：18.4 ± 0.5	–	血清尿酸値、高尿酸血症	2008-	血清尿酸値 ≧ 6 mg/dL 調査集団 (n= 1,772) の血清尿酸値（mg/dL: 平均±SE）：5.1 ± 0.04	[illegible]	[illegible]	[illegible]	NHANES 1999-2000及び2003-2008の18歳以下の1,772人を対象に横断研究を実施した。主なアウトカムは、血清尿酸値≧6 mg/dLと定義された高尿酸血症であった。その結果、PFOAとPFOSの血清レベルは、年齢、性別、人種／民族、肥満度、世帯年収、身体活動、血清総コレステロール値、血清コチニン値とは無関係に、高尿酸血症と正の相関があることが明らかになった。四分位値1（基準値）の被験者と比較して、四分位値4の被験者は、高尿酸血症の多変量調整オッズ比は、PFOAでは1.62（95% CI: 1.1, 2.37）、PFOSでは1.65（95% CI: 1.1, 2.49）であった。本結果は、米国の一般集団の背景ばく露レベルが低い場合でも、血清PFASレベルが小児における高尿酸血症と有意に関連することを示すものである。	年齢、性別、人種/民族、BMI、肥満カテゴリー、年収カテゴリー、適度の運動、総コレステロール濃度、血清コチニン濃度	・NHANES 1999-2000及び2003-2008の18歳以下の1,772人を対象に横断研究を実施した。主なアウトカムは、血清尿酸値≧6 mg/dLと定義された高尿酸血症であった。 ・その結果、PFOAとPFOSの血清レベルは、年齢、性別、人種／民族、肥満度、世帯年収、身体活動、血清総コレステロール値、血清コチニン値とは無関係に、高尿酸血症と正の相関があることが明らかになった。四分位値1（基準値）の被験者と比較して、四分位値4の被験者は、高尿酸血症の多変量調整オッズ比は、PFOAでは1.62（95% CI: 1.1, 2.37）、PFOSでは1.65（95% CI: 1.1, 2.49）であった。 ・本結果は、米国の一般集団の背景ばく露レベルが低い場合でも、血清PFASレベルが小児における高尿酸血症と有意に関連することを示すものである。	高尿酸血症
102	2		1038	8	腎臓		Perfluoroalkyl substances and kidney function in chronic kidney disease, anemia, and diabetes	2018	Conway, B. N.; Badders, A. N.; Costacou, T.; Arthur, J. M.; Innes, K. E.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2018 Nov 15;11:707-716. doi: 10.2147/DMSO.S173809. eCollection 2018.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA PFHxS	コホート調査	C8 Health Project	米国、オハイオ州、ウェストバージニア州	C8 Health Projectの登録者のうちの糖尿病患者	最終解析対象者： 全体：53,650人 糖尿病患者：5,210人 非糖尿病患者：48,440人	2005-2006年	血中PFOS、PFOA及びPFHxS濃度	2005-2006年	PFAS (ng/mL)：中央値（四分位範囲: IQR） 糖尿病群（n= 5,210）： PFOA: 28.6 (12.6–72.7)、p= 0.15 PFOS: 21.2 (13.7–31.4)、p= 0.11 PFHxS: 2.7 (1.7–4.3)、p< 0.0001 非糖尿病群（n= 48,440）： PFOA: 28.0 (13.6–71.4) PFOS: 20.2 (13.6–29.1) PFHxS: 3.0 (1.9–4.8)	-	慢性疾患（CKD）患者：CKDの腎機能は推定GFR（eGFR）で層別化 糖尿病、貧血で群分け	不明	糖尿病：医師による糖尿病の診断の自己申告 推定糸球体ろ過量（eGFR）：人種、性、血清クレアチニンのデータより算出 貧血：ヘモグロビン濃度：< 13.0 g/dL（男性）、< 12 g/dL（女性）	[illegible]	[illegible]	[illegible]		年齢、性別、BMI、HDLコレステロール、LDLコレステロール、白血球数、CRP、鉄	・PFASは慢性腎疾患及び糖尿病での腎機能とは逆相関を示し、貧血のある場合にはより強い相関がみられる。 ・各PFASは、慢性腎疾患（CKD）または貧血患者のeGFR（推定GFR）と正の相関がみられた。この相関はCKDと貧血の両方を有する患者で最も強く、次いで貧血の合併症がないCKD患者であった。この関係は糖尿病患者ではより顕著であった(全て P<0.01)。CKDと貧血のいずれもない群では、PFASとeGFRとの間で逆相関があった。貧血と糖尿病の両方を有する群において、CKDのステージにより層別化した場合、eGFR <30と比較して、eGFR ≥ 90、60～89、45～59、及び 30～45の範囲にあるOR (95% CI)は、PFHxS 1 ng/dLの増加当たり各々3.20 (2.00–5.13)、2.64 (1.83–3.80)、3.18 (2.17–4.67)、及び1.99 (1.38–2.86) であった。それぞれのPFASで結果は同様であった。	・各PFASは、慢性腎疾患（CKD）または貧血患者のeGFR（推定GFR）と正の相関がみられた。この相関はCKDと貧血の両方を有する患者で最も強く、次いで貧血の合併症がないCKD患者であった。この関係は糖尿病患者ではより顕著であった(全て P<0.01)。CKDと貧血のいずれもない群では、PFASとeGFRとの間で逆相関があった。貧血と糖尿病の両方を有する群において、CKDのステージにより層別化した場合、eGFR <30と比較して、eGFR ≥ 90、60～89、45～59、及び 30～45の範囲にあるOR (95% CI)は、PFHxS 1 ng/dLの増加当たり各々3.20 (2.00–5.13)、2.64 (1.83–3.80)、3.18 (2.17–4.67)、及び1.99 (1.38–2.86) であった。それぞれのPFASで結果は同様であった。
103	3		1050	8	腎臓		Renal function and isomers of perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS): Isomers of C8 Health Project in China	2019	Wang, J.; Zeng, X. W.; Bloom, M. S.; Qian, Z.; Hinyard, L. J.; Belue, R.; Lin, S.; Wang, S. Q.; Tian, Y. P.; Yang, M.; Chu, C.; Gurram, N.; Hu, L. W.; Liu, K. K.; Yang, B. Y.; Feng, D.; Liu, R. Q.; Dong, G. H.	Chemosphere. 2019 Mar;218:1042-1049. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.191. Epub 2018 Nov 28.	EPA PFOS	PFOS（直鎖型、分岐型） PFOA（n-、iso-） PFHxS	横断的研究	The Isomers of C8 Health Project (C8) in China	中国、瀋陽市	瀋陽の中国政府職員と退職者、瀋陽の地域住民	左欄より、 登録者：全体1753人：政府職員1253人、一般住民500人 最終解析対象者：全体1612人：政府職員1228人（98.0%）、一般住民384人（76.8%）、男性：1204人、女性：408人	2015-2016年：コホート基礎調査、PFAS分析 解析年不明	血清PFOS（直鎖型、分岐型）、PFOA（n-、iso-）、PFHxS	2015-2016年	PFASs、 LOD (ng/mL)、 全体 (= 1612) 中央値 (Q1, Q3)、 平均値 ± SD 総PFOS: 0.02、 24.22 (14.62, 37.19)、 30.55 ± 28.12 n-PFOS: 0.02、 11.37 (7.21, 18.09)、 15.04 ± 15.10 Br-PFOS: 0.02、 12.16 (6.68, 18.43)、 15.51 ± 17.11 総PFOA: 0.02、 6.19 (4.08, 9.31)、 8.02 ± 7.98 n-PFOA: 0.02、 6.08 (3.98, 9.12)、 7.83 ± 7.44 iso-PFOA: 0.09、 0.06 (0.06, 0.13)、 0.19 ± 1.88 PFHxS: 0.02、 0.71 (0.01, 2.68)、 1.65 ± 2.32	–	推定糸球体ろ過量（eGFR）、慢性腎疾患（CKD）	2015-2016年	eGFR：クレアチニン値より算出。 CKD：eGFR: <60 mL/min/1.73m2 と定義。	[illegible]	[illegible]	[illegible]	・中国瀋陽市のPFAS汚染地区の住民を対象として、PFAS（C8異性体）ばく露と腎機能（eGFR：推定糸球体ろ過量）及び慢性腎症（CKD）との関連が調査された。 ・その結果、複数の交絡因子で調整した後、PFOA（table 1: 正の相関）とPFDAを除くほとんどの高フルオロ化PFASは、eGFRと負の相関を示し、CKDと正の相関を示すことが明らかとなった。直鎖型PFOS（n-PFOS）と比較して、分岐型PFOS異性体（Br-PFOS）はeGFR（Br-PFOS；β= -1.22, 95%CI: -2.02,-0.42；p= 0.003 vs. n-PFOS; β= 0.16, 95%CI: -0.98,0.65; p= 0.691）、及びCKD(Br-PFOS; OR= 1.27; 95% CI:1.02,1.58; p= 0.037 vs. n-PFOS; OR= 0.98; 95% CI:0.80,1.20; p= 0.834) とより強い相関を示した。	年齢、性別、BMI、教育レベル、年収、規則的な運動、喫煙、飲酒、CKDの家族歴、総コレステロール	・中国瀋陽市のPFAS汚染地区の住民を対象として、PFAS（C8異性体）ばく露と腎機能（eGFR：推定糸球体ろ過量）及び慢性腎症（CKD）との関連が調査された。 ・その結果、複数の交絡因子で調整した後、PFOAとPFDAを除くほとんどの高フルオロ化PFASは、eGFRと負の相関を示し、CKDと正の相関を示すことが明らかとなった。直鎖型PFOS（n-PFOS）と比較して、分岐型PFOS異性体（Br-PFOS）はeGFR（Br-PFOS；β= -1.22, 95%CI: -2.02,-0.42；p= 0.003 vs. n-PFOS; β= 0.16, 95%CI: -0.98,0.65; p= 0.691）、及びCKD(Br-PFOS; OR= 1.27; 95% CI:1.02,1.58; p= 0.037 vs. n-PFOS; OR= 0.98; 95% CI:0.80,1.20; p= 0.834) とより強い相関を示した。 ・結論として、分岐型PFOS異性体は腎機能と負の相関を示したが、直鎖型PFOS異性体は相関を示さなかった。PFASに広くばく露されていることから、腎毒性への潜在的な影響は公衆衛生上の大きな懸念となる。	腎機能、慢性腎症
104	4		1052	8	腎臓		Isomers of per- and polyfluoroalkyl substances and uric acid in adults: Isomers of C8 Health Project in China	2019	Zeng, X. W.; Lodge, C. J.; Dharmage, S. C.; Bloom, M. S.; Yu, Y.; Yang, M.; Chu, C.; Li, Q. Q.; Hu, L. W.; Liu, K. K.; Yang, B. Y.; Dong, G. H.	Environ Int 133: 105160.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS（総PFOS、直鎖型、分岐鎖型） PFOA（総PFOA、直鎖型、分岐鎖型） PFHxS	コホート調査	The Isomers of C8 Health Project	中国、瀋陽市	The Isomers of C8 Health Projectからの参加者	The Isomers of C8 Health Projectからの参加者： 質問票への回答及び血液サンプル提供者：1612人	2015-2016年	血清PFOS、PFOA、PFHxS濃度	2015-2016年	C8 Isomers Health Project参加者の血清PFAS濃度 [平均値 (Q1, Q3)] (ng/mL)： PFAS： 全体 (n= 1,612)、非高尿酸血症群 (n= 1,147)、高尿酸血症群 (n= 465)、p値 総PFOS： 24.22 (14.62, 37.19)、23.31 (13.51, 35.51)、26.46 (17.57, 40.91)、p <0.001 直鎖型PFOS：11.37 (7.21, 18.09)、 11.06 (6.62, 17.21)、 12.43 (8.24, 20.46)、p <0.001 分岐型PFOS：12.16 (6.68, 18.43)、 11.56 (5.72, 17.72)、 13.75 (8.66, 20.78)、p <0.001 総PFOA： 6.19 (4.08, 9.31)、 5.85 (3.79, 8.89)、 7.07 (4.70, 9.99)、p <0.001 直鎖型PFOA：6.08 (3.98, 9.12)、 5.74 (3.73, 8.74)、 6.94 (4.61, 9.85)、p <0.001 分岐型PFOA：0.06 (0.06, 0.13)、 0.06 (0.06, 0.12)、 0.09 (0.06, 0.17)、p <0.001 PFHxS： 0.71 (0.01, 2.68)、 0.55 (0.01, 1.43)、 1.36 (0.01, 2.95)、 p= 0.040	-	成人の尿酸レベル、高尿酸血症	不明	成人における高尿酸血症： 血清尿酸値：7.0 mg/dL以上（男性）、6.0 mg/dL以上（女性）	[illegible]	[illegible]	[illegible]		年齢、性別、BMI、収入、飲酒、喫煙、キャリア、定期的な運動、内臓摂取、魚・シーフード摂取、血清クレアチニンレベル（ロジスティック回帰の男女計のみ）	・PFASと尿酸との関連は、異性体や成人の腎機能によって異なるという新しい結果を報告した。さらに、本研究結果は、血清PFAS濃度（特にPFOA濃度）と血清尿酸の間に正の相関を見出した過去の疫学研究と一致している。 ・血清中PFAS異性体濃度と尿酸の間で正の相関が認められた。分岐鎖型PFOA（β= 0.30, 95% CI: 0.21, 0.40）、直鎖型PFOA（β= 0.18, 95% CI: 0.09, 0.26）、分岐鎖型PFOS（β = 0.09, 95% CI: 0.02, 0.17）及び直鎖型PFOS（β= 0.06, 95% CI: -0.01, 0.14）において、各PFAS濃度の対数値単位の増加に伴い尿酸レベルは大きくなった。 ・PFASと尿酸の関連は、腎機能ステージによって逆U字型のパターンを示した。例えば、GF-1では総PFOAの対数単位での増加につれて尿酸値が大きくなり（β= 0.21, 95% CI: 0.06, 0.37）、この関係はGF-3aで大きくなり（β= 0.49, 95% CI: 0.09, 0.89）、GF-3b/4では減少した（β= -0.22, 95% CI: -0.83, 0.39）。また、高尿酸血症のオッズは、四分位で分岐鎖型PFOAの四分位濃度での増加とともに直線的に増加することが明らかになった（最高四分位：オッズ比=2.67、95%CI: 1.86, 3.85）。	・血清中PFAS異性体濃度と尿酸の間で正の相関が認められた。分岐鎖型PFOA（β= 0.30, 95% CI: 0.21, 0.40）、直鎖型PFOA（β= 0.18, 95% CI: 0.09, 0.26）、分岐鎖型PFOS（β = 0.09, 95% CI: 0.02, 0.17）及び直鎖型PFOS（β= 0.06, 95% CI: -0.01, 0.14）において、各PFAS濃度の対数値単位の増加に伴い尿酸レベルは大きくなった。 ・PFASと尿酸の関連は、腎機能ステージによって逆U字型のパターンを示した。例えば、GF-1では総PFOAの対数単位での増加につれて尿酸値が大きくなり（β= 0.21, 95% CI: 0.06, 0.37）、この関係はGF-3aで大きくなり（β= 0.49, 95% CI: 0.09, 0.89）、GF-3b/4では減少した（β= -0.22, 95% CI: -0.83, 0.39）。また、高尿酸血症のオッズは、四分位で分岐鎖型PFOAの四分位濃度での増加とともに直線的に増加することが明らかになった（最高四分位：オッズ比=2.67、95%CI: 1.86, 3.85）。 ・本研究は、PFOAと尿酸の間で以前に明らかにされた関連性は分岐型PFOA異性体がより強く、PFOAと尿酸の間の関連は腎疾患カテゴリーに基づけば他のPFASと異なることを明らかにした。
105	**5**		D993	8	腎臓		Perfluoroalkyl substances (PFASs) exposure and kidney damage: Causal interpretation using the US 2003-2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) datasets	2021	Moon, Jinyoung	Environ Pollut. 2021 Nov 1;288:117707. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117707. Epub 2021 Jul 6.	-	直鎖PFOA 分岐鎖PFOA 直鎖PFOS 分岐鎖PFOS PFHxS	横断研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	米国	2003-2018年のNHANES参加者 (2003-2018 年までの 8 つのデータセット計32ファイル)	解析対象: 18,170名(年齢: 12～85歳 (中央値41歳)、男性: 8,900名、女性: 9,270名) 18,170名のうち、血清中PFOA及びPFOS濃度は16,646名 (91.61%)、PFHxS濃度は14,373名 (79.10%)、eGFRは16,833名 (92.64%) で利用可能であった。	2003-2018年	血清中濃度 ※PFOA及びPFOS の濃度は、直鎖及び分岐鎖異性体の濃度を別々に測定し、解析は直鎖及び分岐鎖異性体の合計濃度で実施	各NHANES調査時	最小値 最大値 中央値 平均値 (ng/mL) PFOA 0.07 104.0 2.30 2.87 PFOS 0.07 435.00 7.30 11.67 PFHxS 0.07 82.00 1.50 2.32	-	推定糸球体濾過率 (eGFR)	各NHANES調査時	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-	年齢、性別、血清コニチンレベル	・RDMによる解析の結果、各PFAS濃度1 ng/mL増加当たりのeGFRは、PFOAで4.63 mL/min/1.73 m2、PFOSで 3.42 mL/min/1.73 m2、PFHxSで2.37 mL/min/1.73 m2減少した。 ・PFAS濃度増加がeGFR減少によるものであるという逆の因果関係 (Reverse causality) の可能性は低いと考えられる。	PFAS血清濃度の増加と腎障害の関連を調査
106	1	1	553	9	内分泌	甲状腺	Serum Biomarkers of Exposure to Perfluoroalkyl Substances in Relation to Serum Testosterone and Measures of Thyroid Function among Adults and Adolescents from NHANES 2011-2012	2015	Lewis, R. C.; Johns, L. E.; Meeker, J. D.	Int J Environ Res Public Health. 2015 May 29;12(6):6098-114. doi: 10.3390/ijerph120606098.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, WHO	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)に基づく調査	米国、全米	NHANES 2011-2012 から対象者を選抜	解析対象：1,682名（男性857名、女性825名） 年齢：全体: 12歳～80歳 年齢区分：12～<20歳（男性158人、女性145人）、20～<40歳（男性268人、女性257人）、40～<60歳（男性218人、女性224人）、60～80歳（男性213人、女性199人）の4カテゴリーに区分	2011-2012年	血清中濃度	2011-2012年	年齢別血清中PFAS濃度の中央値 (25パーセンタイル, 75パーセンタイル) (ng/mL) PFOA（男性）： 12- <20歳: 1.85 (1.46, 2.45)、20 - <40歳: 2.35 (1.87, 3.24)、40 - <60歳: 2.31 (1.72, 3.39)、60 - 80歳: 2.48 (1.81, 3.48) PFOA（女性）： 12- <20歳: 1.53 (1.15, 2.15)、20 - <40歳: 1.49 (0.95, 2.25)、40 - <60歳: 1.62 (1.21, 2.39)、60 - 80歳: 2.55 (1.78, 3.44) PFOS（男性）： 12- <20歳: 4.60 (3.12, 6.88)、20 - <40歳: 7.75 (5.17, 10.80)、40 - <60歳: 9.28 (5.61, 13.9)、60 - 80歳: 11.1 (6.94, 18.4) PFOS（女性）： 12- <20歳: 3.76 (2.33, 5.57)、20 - <40歳: 4.20 (2.68, 6.62)、40 - <60歳: 4.93 (2.75, 8.18)、60 - 80歳: 9.50 (5.51, 14.50) PFHxS（男性）： 12- <20歳: 1.28 (0.77, 6.88)、20 - <40歳: 1.55 (0.96, 2.53)、40 - <60歳: 1.81 (1.03, 2.59)、60 - 80歳: 1.72 (1.08, 2.61) PFHxS（女性）： 12- <20歳: 0.83 (0.56, 1.74)、20 - <40歳: 0.69 (0.43, 1.10)、40 - <60歳: 0.87 (0.52, 1.33)、60 - 80歳: 1.47 (0.9, 2.34)	-	血清総テストステロン（T）および甲状腺関連ホルモン（遊離T3 (FT3)、総T3 (TT3)、遊離T4 (FT4)、総T4 (TT4)、TSHレベル	2011-2012年	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	血清総テストステロン（T）はいずれのモデルでもPFAS濃度との関連性みられず。	年齢、BMI、PIR、人種/民族、血清コチニン濃度	・血清中PFASと年齢階層別の血中甲状腺関連ホルモンとの関連が調査された結果、青年（12～< 20歳）では血清TSHと正の関連性がみられた。 ・成人では、女性でFT3（PFOA、PFOS）、TT3（PFOA、PFHxS）、FT4（PFOA、PFOS、PFHxS）に有意な関連性がみられた。 ・以上から、PFASへのばく露が甲状腺ホルモンの恒常性をかく乱する可能性が示唆された。	
107	2	2	946	9	内分泌	甲状腺	Perfluoroalkyl and polyfluroalkyl substances and maternal thyroid hormones in early pregnancy	2020	Aimuzi, R.; Luo, K.; Huang, R.; Huo, X.; Nian, M.; Ouyang, F.; Du, Y.; Feng, L.; Wang, W.; Zhang, J.	Environ Pollut. 2020 Sep;264:114557. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114557. Epub 2020 Apr 30.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	上海出生コホート（SBC）	中国、上海市	2013-2016年に上海の６つの産科病院で生まれた母子ペアーの出生コホート	左欄より、 最終解析対象者：1,885人	2013-2016年	血漿PFOA、PFOS、PFHxS	妊娠9～16週 [中央値 (IQR): 13 (12-15) 週]	PFASs [ng/mL, 中央値 (四分位内範囲)] PFOA: 12.32 [9.47, 16] PFOS: 9.25 [6.59, 13.58] PFHxS: 0.54 [0.42, 0.7]	–	母親の甲状腺ホルモン：血清FT4、FT3、TSH、及びTPOAb（甲状腺ペルオキシダーゼ抗体）	妊娠14週前 [中央値 (IQR): 12 (11-13) 週]	臨床生化学検査	[illegible]	[illegible]	[illegible]	・上海出生コホート（SBC）に登録された計1885人の妊婦を対象とした横断研究において、妊娠16週前に採取した母体血液中の10種類のPFAS、遊離サイロキシン（FT4）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）が測定された。制限付き３次スプライン解析を伴う重回帰分析により、各PFASとTHとの関連及びばく露-反応関係を別々のモデルで検討した。TPOAbの状況による影響修飾の可能性も検討した。 ・PFOA [β = 0.121, 95% CI: 0.015, 0.227] とPFHxS [β = 0.123、95% CI: 0.024, 0.222]はFT4と正の相関があった。ペルフルオロノナン酸 [PFNA、 β = 0.179, 95% CI: 0.047, 0.311]及びPFHxS [β = 0.197, 95% CI: 0.054, 0.339] はFT3と正の相関があり、PFHxSはTSH [β = -0.115, 95%CI: 0.216, -0.014]と負の相関がみられた。TPOAb 陽性はPFASとTHsの関連を修飾するように思われた。TPOAb陽性の女性では、いくつかの長鎖PFASはFT4及び／またはFT3と正の相関を示し、TSHとは負の相関を示す傾向があった。 ・いくつかの長鎖型PFASは、中国の妊婦、特にTPOAb陽性の女性におけるTHのホメオスタシスのかく乱と関連していた。	妊娠前BMI、甲状腺ホルモン測定時の妊娠年齢、魚の摂取量、母親の年齢、hospital indicators、教育レベル、PFASと甲状腺ホルモンの測定週の差	・上海出生コホート（SBC）に登録された計1885人の妊婦を使用した。妊娠16週前に採取した母体血液中の10種類のPFAS、遊離サイロキシン（FT4）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）が測定された。制限付き３次スプライン解析を伴う重回帰分析により、各PFASとTHとの関連及びばく露-反応関係を別々のモデルで検討した。TPOAbの状況による影響修飾の可能性も検討した。 ・PFOA [β = 0.121, 95% CI: 0.015, 0.227] とPFHxS [β = 0.123、 95% CI: 0.024, 0.222]はFT4と正の相関があった。PFHxS [β = 0.197, 95% CI: 0.054, 0.339] はFT3と正の相関、TSH [β = -0.115, 95%CI: 0.216, -0.014]と負の相関を示した。 ・TPOAb陽性の女性では、調査対象の3物質以外の物質（PFNA、PFUA）でFT4及び／またはFT3と正の相関、TSHと負の相関を示す傾向がみられたことから、TPOAb 陽性はPFASとTHsの関連を修飾する可能性があると思われた。 ・中国の妊婦、特にTPOAb陽性の女性において、いくつかの長鎖型PFASが甲状腺ホルモン（TH）の恒常性のかく乱と関連のあることが示された。	次世代影響、甲状腺ホルモン
108	3	3	959	9	内分泌	甲状腺	Association between organohalogenated pollutants in cord blood and thyroid function in newborns and mothers from Belgian population	2018	Dufour, P.; Pirard, C.; Seghaye, M. C.; Charlier, C.	Environ Pollut. 2018 Jul;238:389-396. doi: 10.1016/j.envpol.2018.03.058. Epub 2018 Mar 26.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	出生コホートを用いた横断的研究	-	ベルギー、リエージュ市	2013-2016年にUniversity Hospital of Liegeで出産した母子ペアーの出生コホート	左欄より、 コホート参加者：母子281ペアー 最終解析対象者：母子214ペアー （除外理由） ・臍帯血液量の不足による ・生後3日の新生児スクリーニングによるTSHの記録がない ・新生児スクリーニングにより先天性甲状腺機能低下症（TSH> 2 mUI/L）と診断されたペアー	2013-2016年	臍帯血血清PFOA、PFOS、PFHxS	臍帯血：分娩直後	臍帯血中PFAS濃度 (ng/mL)： %>LOQ、 LOQ、 平均、 SD、 中央値、 最大 PFOA: 94.3%、 0.25、 0.80、 0.52、 0.68、 3.40、 PFOS: 71.0%、 0.50、 0.88、 0.79、 0.73、 9.21、 PFHxS: 54.4%、 0.15、 0.18、 0.13、 0.16、 0.94、	–	母親：臍帯血血清TSH 新生児：血清TSH	臍帯血：分娩直後 新生児：生後3日	甲状腺機能低下症（母親）： 臍帯血血清中TSH： 平均、 SD、 中央値、最大 TSH (mIU/L): 5.41、3.08、 4.85、 16.6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	・2013年から2016年にかけてベルギーで採取された妊婦221例の臍帯血サンプルについて、ポリ塩化ビフェニル（PCB）、有機塩素系status、過フッ化化合物（PFC）による汚染を評価した。その結果、過去20年間にベルギーで募集された新生児を対象に行われた過去の研究と比較して、現在の汚染物質汚染は減少していることが示された。 ・多変量解析による統計解析の結果、4,40-ジクロロジフェニルジクロロエチレン（4,40-DDE）が検出された新生児男児では、非検出の新生児と比べ甲状腺刺激ホルモン（TSH）レベルの減少が認められた（p= 0.025）。 ・また、新生児男児ではペルフルオロノナン酸（PFNA）濃度とTSHの間に負の相関があることも示された（p= 0.018）。ロジスティック回帰では、PFOA（OR= 2.30,[1.18-4.5]）とPFOS（OR= 2.03 [1.08-3.83]）の自然対数濃度が1単位上昇するごとに、母親の甲状腺機能低下のオッズ比が上昇することが示された。 ・この結果から、臍帯血中のPFAS及び有機塩素系汚染物質の残留汚染が新生児の甲状腺ホルモン低下や母親の甲状腺機能低下症のリスクと相関のあることが示された。	母親の年齢、妊娠前BMI、出産回数、妊娠時年齢、新生児体重、妊娠中の喫煙、妊娠中の甲状腺機能低下症、ロジスティック回帰分析：年齢、喫煙	統計解析の結果、ロジスティック回帰では、PFOA（OR= 2.30, [1.18-4.5]）とPFOS（OR= 2.03 [1.08-3.83]）の自然対数濃度が1単位上昇するごとに、母親の甲状腺機能低下のオッズ比が上昇することが示された。 ・3物質以外では、新生児男児でペルフルオロノナン酸（PFNA）濃度とTSHとの間に負の相関がみられた（p= 0.018）。 ・この結果から、臍帯血中のPFASや有機塩素系汚染物質の残留汚染は新生児の甲状腺ホルモンレベル及び母親の甲状腺機能低下症のリスクとの関連が示唆された。	甲状腺影響
109	4	4	960	9	内分泌	甲状腺	Pharmacokinetic bias analysis of an association between clinical thyroid disease and two perfluoroalkyl substances	2019	Dzierlenga, M. W.; Allen, B. C.; Clewell, H. J.; Longnecker, M. P.	Environ Int. 2020 Aug;141:105784. doi: 10.1016/j.envint.2020.105784. Epub 2020 May 11.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS	横断的研究及びPBPKモデル	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国	-	-	NHANES 2007-2012	シミュレーションによる血中PFOA、PFOS濃度	-	-	-	甲状腺疾患	NHANES	甲状腺機能亢進症：血清TSH≦ 0.22 mIU/L、甲状腺機能低下症：血清TSH > 4 mIU/L	[illegible]	[illegible]	[illegible]	・対象研究（Melzer et al.,2010）での主な所見は、女性におけるPFOA血清濃度の第4四分位OR（オッズ比）の1.63である。本著者らによる模倣ではORの統計的有意差は保持されたが、数値（1.51）はやや低くなった。79歳以上の高齢者を除外すると、このオッズ比は1.33に減少した。シミュレーション集団の解析で得られたオッズ比は、ほとんどの場合、1と有意な差はなかった。このことから、Melzerらの結果はほとんどの場合、著者が注目したバイアスの影響を受けないことが示された。シミュレーションで偏り（バイアス）がみられた唯一の結果は、女性のPFOAに関するもので、わずかに負の偏りがあり、PFOAの4分位区分が増えるにつれて減少した。女性におけるPFOAばく露量の第4四分位値のオッズ比は-0.07 (-0.10, -0.03)であった。シミュレーションから予測されたバイアスは負であったため、女性のPFOAに関するMelzerらの結果が甲状腺疾患とPFOA濃度との真の関連を過小評価したと示唆される。女性におけるPFOAばく露量の第4四分位に対するMelzer et al.,2010 からのオッズ比をこのバイアスで補正すると1.74（1.14、2.65）に増加した。	-	・PFOA及びPFOSはいくつかの疫学研究において、PFASばく露と甲状腺病変との関連が報告されている。著者らは、National Health and Nutrition Examination Surveyに基づく特定の疫学研究において、臨床的甲状腺疾患とPFOA及びPFOSの血清濃度との関連は、逆の因果関係によるものであると仮定した。すなわち、甲状腺ホルモンが糸球体濾過に影響を与え、それがPFOAとPFOSの排泄に影響を与えるとする逆説の可能性を考えた。そこで、甲状腺疾患の生涯状態を表すモデルと、PFOAとPFOSの生理学的薬物動態モデルをリンクさせ、この可能性について評価した。モンテカルロ法を用いて、対象研究の集団についてモデルによるシミュレーションを行い、シミュレーション結果を多変量ロジスティック回帰により分析した。 ・対象集団とシミュレーション集団は、年齢、推定糸球体ろ過量、PFOAとPFOSの血清濃度、臨床甲状腺疾患の有病率に関しては類似していた。解析の結果、仮定した機序によるバイアス（偏り）はほとんどみられなかった。最大のバイアスは女性集団におけるPFOAの第4四分位値のオッズ比の0.93（95%CI, 0.90, 0.97）であった。この群について報告（Melzer et al., 2010）された臨床的甲状腺疾患のオッズ比は1.63（1.07、2.47）であり、偏りで補正すれば1.74（1.14、2.65）になるはずであった。本結果から対象研究で報告された関連性のうち、逆の因果関係によるものはほとんどないことが示唆される。	甲状腺影響
110	5	5	962	9	内分泌	甲状腺	Quantitative bias analysis of the association between subclinical thyroid disease and two perfluoroalkyl substances in a single study	2020	Dzierlenga, M. W.; Moreau, M.; Song, G.; Mallick, P.; Ward, P. L.; Campbell, J. L.; Housand, C.; Yoon, M.; Allen, B. C.; Clewell, H. J.; Longnecker, M. P.	Environ Res. 2020 Mar;182:109017. doi: 10.1016/j.envres.2019.109017. Epub 2019 Dec 9.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS	横断的研究及びPBPKモデル	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国	-	-	NHANES 2007-2012	シミュレーションによる血中PFOA、PFOS濃度	-	-	–	不顕性（亜臨床的）甲状腺疾患	NHANES	甲状腺疾患の状態とTSHの分布： 疾患状態： TSH (mIU/L)、 平均, SD [対数正規分布] 明瞭な甲状腺機能亢進症: ≤0.035、 0.425, 1.05 不顕性（亜臨床的）甲状腺機能亢進症: >0.035 – < 0.22、 0.425, 1.05 正常、及び正常への転帰: 0.22–4.00、 0.425, 0.62及び0.425, 0.56 不顕性（亜臨床的）甲状腺機能低下症: >4.00 – < 18.00、 0.425, 0.80 明瞭な甲状腺機能低下症: ≥18.00、 0.425, 0.80	[illegible]	[illegible]	[illegible]	・著者らのモデル構造を踏まえると、このシミュレーションは非妊娠の成人における不顕性甲状腺疾患と血清PFAS濃度についての横断的研究において、毒性影響がない状況の薬物動態学に基づく関連性（例：PFOAの自然対数1単位増加あたりの不顕性甲状腺機能低下症の OR =1.26（女性）、=1.21（男性））が期待できることが示唆された。この偏り（バイアス）が不顕性甲状腺機能低下症については、関連性があるとしてもその大きさが過大評価され、不顕性甲状腺機能亢進症については、関連性があるとしてもその大きさが概して過小評価される原因となり得る。	-	・PFOA及びPFOSへのばく露は、いくつかの疫学調査において甲状腺疾患の発生と関連していた。著者らは、National Health and Nutrition Examination Surveyに基づく特定の疫学研究において、不顕性（亜臨床的）甲状腺疾患とPFOA及びPFOSの血清濃度との関連は、逆の因果関係によるものであると仮定した。すなわち、甲状腺ホルモンが糸球体濾過に影響を与え、それがPFOAとPFOSの排泄に影響を与えるとする逆説の可能性である。そこで、甲状腺疾患の生涯状態を表すモデルと、PFOAとPFOSの生理学的薬物動態モデルをリンクさせ、この可能性について評価した。モンテカルロ法を用いて、研究対象者のシミュレーションを行い、多変量ロジスティック回帰を用いてデータを解析した。 ・対象集団とシミュレーション集団は、年齢、推定糸球体ろ過量、PFOAとPFOSの血清濃度、不顕性（亜臨床的）甲状腺疾患の有病率に関して、類似していた。著者らの結果では、対象調査において、不顕性甲状腺機能低下症との関連が過大評価され、不顕性甲状腺機能亢進症の結果では、概して過小評価されていることが示唆される。例えば、男性の潜在性甲状腺機能亢進症については、ln（PFOS）増加あたりのオッズ比は1.98（95%CI 1.19-3.28）と報告されているが、シミュレーションデータでは、逆の因果関係によるバイアスによりオッズ比は1.19（1.16-1.23）であった。 ・本結果から、成人におけるPFOA及びPFOSへのばく露と不顕性甲状腺疾患に関する特殊な横断的研究において、逆の因果関係によるバイアスの証拠が得られた。	甲状腺影響
111	6	6	966	9	内分泌	甲状腺	Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study	2019	Itoh, S.; Araki, A.; Miyashita, C.; Yamazaki, K.; Goudarzi, H.; Minatoya, M.; Ait Bamai, Y.; Kobayashi, S.; Okada, E.; Kashino, I.; Yuasa, M.; Baba, T.; Kishi, R.	Environ Int. 2019 Dec;133(Pt A):105139. doi: 10.1016/j.envint.2019.105139. Epub 2019 Sep 10.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	前向き出生コホート研究	北海道コホート	日本、北海道	北海道出生コホートにおいて2003－2005年に生まれた子供の母子ペアー	左欄より、 ベースライン情報と妊娠初期の母体血液及び臍帯血の両方が利用可能： 最終解析対象者：母子701ペアー（甲状腺ホルモン（TH）データあり）、499ペアー（TH、TA（甲状腺抗体）データの両方あり）	2003-2011年：コホート基本調査 2003-2005年に生まれた子供：追跡調査中	血漿PFOA、PFAS、PFHxS	妊娠第1三半期：妊娠週中央値 (範囲): 11 (9-13)	母親の血清PFAS濃度 (ng/mL)： 母親の血清中PFAS濃度（ng/mL）： No. with >LOD、検出率 (%)、 最小値、25th、 50th、 75th、 最大値 PFHxS： 572、 81.6、 <0.2、 0.22、 0.31、 0.42、 1.77、 PFOS ： 701、 100.0、 1.15、 4.70、6.21、 8.30、 30.28、 PFOA ： 699、 99.7、 <0.2、 1.41、2.00、 2.83、 12.37、	–	母体血清及び臍帯血血清中甲状腺ホルモン（TH: TSH、FT3、FT4）、甲状腺抗体（TA: TPOAb（甲状腺ペルオキシダーゼ抗体）、TgAb（サイロブリン抗体））	母親：妊娠28～32週、分娩時：臍帯血	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	・母体血清中のTgAb及びTPOAbの濃度の中央値はそれぞれ15.0及び6.0 IU/mLであった。新生児のTgAbレベルの中央値は38.0 IU/mLであり、TPOAbは不検出が多く、検出例は12.3%に過ぎなかった。 ・母親のFT3値は、TA（甲状腺抗体）陽性及びTA陰性の母親において、PFAS（PFHxS、PFNA）と正の相関がみられた。母親のPFOAは母親のTPOAbと逆相関していた。 ・男児では、母親のPFASの一部は、母親のTA陰性群ではTSHの上昇（PFOS）及びFT3値の低下（PFDA、PFUnDA）と関連したが、母親のTA陽性群ではペルフルオロデカン酸（PFDA）がTSHの低下と関連した。 ・女児では、母親のPFASの一部は、母親のTA陰性群ではTSHの低下及びFT3の上昇と関連を示したが、母親のTA陽性群ではPFDAがFT4の低下と関連した。母親のPFAS（PFOA及びその他）は、母親のTA陰性群では男子のTgAbとは負の相関を、母親のTA陽性群では女子のTgAbと正の相関を示した。	出産時年齢、出産回数、妊娠前BMI、教育レベル、妊娠中のアルコール摂取、喫煙習慣	・母体血清中のTgAb及びTPOAbの濃度の中央値はそれぞれ15.0及び6.0 IU/mLであった。新生児のTgAbレベルの中央値は38.0 IU/mLであり、TPOAbは不検出が多く、検出例は12.3%に過ぎなかった。 ・母親のFT3値は、TA（甲状腺抗体）陽性及びTA陰性の母親において、PFAS（PFHxS、PFNA）と正の相関がみられた。母親のPFOAは母親のTPOAbと逆相関していた。 ・男児では、母親のPFASの一部は、母親のTA陰性群ではTSHの上昇（PFOS）及びFT3値の低下（PFDA、PFUnDA）と関連したが、母親のTA陽性群ではペルフルオロデカン酸（PFDA）がTSHの低下と関連した。 ・女児では、母親のPFASの一部は、母親のTA陰性群ではTSHの低下及びFT3の上昇と関連を示したが、母親のTA陽性群ではPFDAがFT4の低下と関連した。母親のPFAS（PFOA及びその他）は、母親のTA陰性群では男子のTgAbとは負の相関を、母親のTA陽性群では女子のTgAbと正の相関を示した。 ・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）のレベルにより異なることが示唆された。	次世代影響、甲状腺影響

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
112	7	7	970	9	内分泌	甲状腺	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	2016	Kato, S.; Itoh, S.; Yuasa, M.; Baba, T.; Miyashita, C.; Sasaki, S.; Nakajima, S.; Uno, A.; Nakazawa, H.; Iwasaki, Y.; Okada, E.; Kishi, R.	Environ Health Prev Med. 2016 Sep;21(5):334-344. doi: 10.1007/s12199-016-0534-2. Epub 2016 Apr 30.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS	前向き出生コホート研究	Hokkaido Study on the Environment and Children's Health	日本、北海道、札幌市	妊娠23～35週の妊婦で2002－2005年に札幌の病院で調査に参加した札幌コホート	左欄より、 研究に参加した妊婦：514人 最終解析対象者：母子392ペア	2002-2005年：データ収集 解析年不明	血漿 PFOA、PFOS	妊娠第2及び第3三半期または出産後1週間以内	母親のPFAS濃度[中央値（95% CI）] (ng/mL)： 母親全体（n= 392）、男児を出産した母親（n= 180）、女児を出産した母親（n= 212） PFOA： 1.2 (LOD - 3.4)、 1.3 (LOD - 4.3)、 1.2 (LOD-3.4) PFOS： 5.2 (1.6–12.3)、 5.2 (1.6–12.2)、 5.3 (1.6–12.6)	–	母体及び新生児の血清TSH及びFT4	・母親：妊娠早期（妊娠7～20週） ・乳児：生後4～7日	-	母親の甲状腺ホルモン濃度 [中央値 (95% CI)]： 全乳児の母親 (n = 392)、男乳児の母親 (n = 180)、女乳児の母親 (n = 212)、 p値、 TSH (IU/mL)： 1.0 (LOD-4.1)、 1.0 (LOD-4.3)、 1.0 (LOD-4.0)、 0.835、 FT4 (ng/mL)： 0.99 (0.62–1.67)、 0.98 (0.58–1.84)、 1.00 (0.72–1.67)、 0.269、 新生児の甲状腺ホルモン濃度 [中央値 (95% CI)]： 全乳児 (n = 392)、 男乳児 (n = 180)、 女乳児 (n = 212)、 p値、 TSH及びFT4の採血時期（出生後日齢）： 4.5 ± 0.9、 4.5 ± 1.0、 4.5 ± 0.9、 0.691 TSH (IU/mL)： 2.2 (LOD–7.9)、 2.1 (LOD–7.0)、 2.4 (LOD–8.5)、 0.353 FT4 (ng/mL)： 2.03 (1.39–2.89)、 2.03 (1.39–2.74)、 2.04 (1.38–2.93)、0.646	母体血清中のPFOS及びPFOA濃度と母体の要因との関連： 全乳児の母親 (n = 392)、 男乳児の母親 (n = 180)、 女乳児の母親 (n = 212)、 PFOS、 PFOA、 PFOS、 PFOA、 PFOS、 PFOA、 PFOS、PFOAの採血時： 血清濃度 [ng/mL (95% CI)]: 分娩前： 5.7(1.8–12.6)**、1.3(0.3–3.7)**、5.6(2.0–12.6)**、1.4(0.3–4.1)*、5.8(1.7–12.8)**、1.3(0.3–3.5)** 分娩後： 3.8 (1.4–11.2)、 1.0 (0.3–2.5)、 4.0 (1.4–10.4)、 1.0 (0.3–2.6)、3.4 (1.4–13.1)、 1.0 (0.3–2.6)、 TSH, FT4採血時期：（妊娠週） r= 0.023、 r= -0.077、 r= -0.016、 r= -0.152*、 r= 0.053、 r= -0.011	1、母体の血清中PFOS及びPFOA濃度と母親のTSH及びFT4との関連（Spearman相関検定、重回帰分析）： PFOS、 PFOA 相関係数、 調整前、 調整後、 相関係数、 調整前、 調整後、 ρ、 p値、 β、 p値、 β、 p値、 ρ、 p値、 β、 p値、 β、 p値 全母親 (n = 392)： 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 男乳児 (n = 180)： 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 女乳児の母親 (n = 212)： 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	2、母体の血清中PFOS及びPFOA濃度と乳児のTSH及びFT4との関連（Spearman相関検定、重回帰分析）： PFOS、 PFOA 相関係数、 調整前、 調整後、 相関係数、 調整前、 調整後、 ρ、 p値、 β、 p値、 β、 p値、 ρ、 p値、 β、 p値、 β、 p値 全母親 (n = 392)： TSH: 0.061、0.229、 0.080、 0.112、 0.177、 0.001、 -0.077、 0.127、-0.066、0.190、-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、0.960 男乳児 (n = 180)： 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、 0.670、 -0.031、 0.678、 0.033、0.658、 0.023、 0.795 女乳児の母親 (n = 212)： 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、0.990、-0.017、0.819	母親：出産時の母親の年齢、BMI、出産回数、教育レベル、甲状腺抗体、海藻摂取、出産前後のPFAS測定用採血時期、甲状腺マーカー用の採血の妊娠週 乳児：母親の要因（上記）＋乳児要因：出生時妊娠週、出生時低体重（< 2,500 g）、分娩様式	・前向き出生コホートにおける対象者のうち、392組の母子を抽出した。母体血清中のPFOS及びPFOA濃度は、妊娠第2期及び第3期または出産後1週間以内に採取した試料で測定した。甲状腺の測定用血液サンプルは妊娠早期（中央値11.1週）の母親と生後4日から7日の乳児から、それぞれ甲状腺刺激ホルモン（TSH）と遊離サイロキシン（FT4）の値を取得した。 ・PFOSとPFOAの中央値濃度は5.2 (95 % CI: 1.6-12.3) 及び 1.2 (95 % CI: 検出限界 - 3.4) ng/mLであった。母親のPFOS濃度は母親の血清TSHと逆相関し、乳児の血清TSHと正の相関を示したが、母親のPFOAは母親及び乳児のTSH及びFT4と有意な関係を示さなかった。 ・これらの知見から、PFOSは低レベルの環境ばく露であっても、母体と乳児のTSHの分泌とバランスに独立した影響を及ぼす可能性が示唆された。	次世代影響、甲状腺影響
113	8	8	977	9	内分泌	甲状腺	Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant	2012	Lopez-Espinosa, M. J.; Mondal, D.; Armstrong, B.; Bloom, M. S.; Fletcher, T.	Environ Health Perspect. 2012 Jul;120(7):1036-41. doi: 10.1289/ehp.1104370. Epub 2012 Mar 27.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, Health Canada PFOS	PFOA PFOS	横断的研究	C8 Health Project	米国、オハイオ州、Mid-Ohio Valley	C8 Health Projectの参加者の子供	左欄より、 1～17歳の子供：12,476人 うち、PFAS濃度測定値と甲状腺ホルモン測定値、 または甲状腺疾患の報告に関する情報を有する： 最終解析対象者：4,713人	2005-2006年：コホート基本調査、ばく露濃度測定、甲状腺関連分析 解析年不明	子供の血清PFOA、PFOS濃度、子宮内PFOA推定濃度	・2005-2006年：子供の血中PFAS測定 ・PFOAについては、母親の子宮内ばく露モデルにより、子供の胎児期ばく露濃度をモデル推定（過去（1987-2005年の4,713例）の妊娠第1三半期のPFOA濃度を利	血清/子宮内PFAS濃度 (ng/mL) [中央値 (IQR)]： ・子宮内PFOAモデル推定： 1–5 歳：23.8 (10.1, 57.2) 6–10 歳：14.5 (6.39, 44.9) > 10 歳：9.32 (4.61, 27.7) 1–17 歳：11.5 (5.36, 37.2) ・血清PFOA： 1–5 歳：33.8 (16.1, 83.3) 6–10 歳：32.2 (14.3, 77.7) > 10 歳：26.9 (12.2, 62.7) 1–17 歳：29.3 (13.1, 67.7) ・血清PFOS： 1–5 歳：16.3 (11.3, 24.2) 6–10 歳：21.8 (16.0, 30.9) > 10 歳：19.6 (14.4, 27.0) 1–17 歳：20.0 (14.5, 27.8)	–	子供の血清TSH、total T4 (TT4)	コホート参加登録時（1歳～17歳）	-	子供の血清TSH及びTT4レベル： 男女計 男児、 女児、 TSHレベル (μIU/mL)： 1–5 歳： 1.93 (1.43, 2.62)、2.02 (1.49, 2.72)、1.83 (1.38, 2.54) 6–10 歳： 2.08 (1.52, 2.79)、2.08 (1.54, 2.77)、2.07 (1.50, 2.81) > 10 歳： 1.71 (1.22, 2.38)、1.78 (1.28, 2.47)、1.62 (1.15, 2.31) 1–17 歳： 1.83 (1.31, 2.55)、1.89 (1.36, 2.59)、1.76 (1.26, 2.50) 血清TT4 (μg/dL)： 1–5 歳： 7.80 (7.00, 8.70)、7.70 (6.80, 8.60)、8.00 (7.10, 8.80) 6–10 歳： 7.70 (6.80, 8.60)、7.50 (6.70, 8.40)、7.80 (7.00, 8.70) > 10 歳： 7.20 (6.30, 8.20)、7.00 (6.10, 7.90)、7.50 (6.60, 8.50) 1–17 歳： 7.40 (6.50, 8.40)、7.20 (6.30, 8.10)、7.70 (6.80, 8.60)	子供のPFAS四分位濃度による甲状腺ホルモンの変化： 子供 [変化率% (95%CI)] PFAAs (ng/mL)： TSH (μIU/mL)、 TT4 (μg/dL) 子宮内PFOAモデル推定: Q1: 0.05–5.4： Reference Q2: 5.5–11.6： 0.9 (-3.3, 5.3)、 0.1 (-1.4, 1.6) Q3: 11.7–38.4： -0.2 (-4.5, 4.2)、 -0.6 (-2.1, 1.0)、 Q4: 38.5–3,987: -1.1 (-5.3, 3.4)、 -0.1 (-1.7, 1.4)、 血清PFOA濃度： Q1: 0.7–13： Reference Q2: 13.1–29.2: 1.0 (-1.9, 4.0)、 0.2 (-0.8, 1.2)、 Q3: 29.3–67.6: 1.0 (–2.0, 4.1)、 0.8 (–0.3, 1.9)、 Q4: 67.7–2,071: 2.4 (–0.6, 5.5)、 0.3 (–0.8, 1.3)、 PFOS血清濃度： Q1: 0.25–14.4: Reference Q2: 14.5–19.9: 0.3 (-2.6, 3.2)、 0.8 (-0.3, 1.8)、 Q3: 20.0–27.7: -1.3 (–4.2, 1.7)、 0.9 (-0.2, 1.9)、 Q4: 27.8–202: 3.1 (0.0, 6.2)、 2.3 (1.2, 3.3)、	子供におけるPFAS濃度四分位シフトと関連した甲状腺ホルモンレベルの変化： 男女計、 男児、 女児 PFAS、 n、 TSH (μIU/mL)、TT4 (μg/dL)、TSH (μIU/mL)、TT4 (μg/dL)、TSH (μIU/mL)、TT4 (μg/dL) 子宮内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)、 0.2 (-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)、 -0.1 (-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)、	PFAS濃度の四分位シフトに対する甲状腺疾患のオッズ比（95 % CI）： 症例報告、 亜臨床的所見 甲状腺疾患、 甲状腺機能低下症、 甲状腺機能低下症、 甲状腺機能亢進症 n、 OR (95% CI)、 n、 OR (95% CI)、 n、 OR (95% CI)、 n、 OR (95% CI)、 子宮内ばく露モデル: 27、1.47 (0.95, 2.27)、20、1.61 (0.96, 2.63)、155、0.94 (0.76, 1.16)、31、1.10 (0.69, 1.74)、 血清PFOA測定値: 61、1.44 (1.02, 2.03)、39、1.54 (1.00, 2.37)、 365、0.98 (0.86, 1.15)、78、0.81 (0.58, 1.15)、 血清PFOS測定値: 61、0.8 (0.62, 1.08)、39、0.91 (0.63, 1.31)、 365、0.99 (0.86, 1.13)、78、0.80 (0.62, 1.02)、	性別、年齢、試料採取時期	・1～17歳の子供を対象とした横断的研究において、血清PFOA及びPFOS濃度、子宮内PFOA濃度モデル推定値と甲状腺機能マーカー（TSH、総T4（TT4））との関係が検討された。 ・モデル化された子宮内PFOA濃度の中央値は12（IQR= 5.4, 37）ng/mLであった。調査時の血清PFOA、及びPFOS濃度の測定値の中央値は29（IQR=13、68）及び20（IQR=15、28）ng /mLであった。 ・調査時のPFOAとPFOSの濃度間（PFOA vs. PFOS: r= 0.24 (p< 0.001)）、並びにモデル化した子宮内PFOA濃度と調査PFOA濃度間（r= 0.42; p < 0.001）に正の相関が認められた。 ・2005-2006年に測定された血清PFOAの四分位範囲（IQR）の13-68 ng/mLに対して、甲状腺機能低下症のオッズ比（n = 39）は1.54［95%CI: 1.00, 2.37］であった。しかし、血清PFOAの四分位範囲シフトは、すべての小児を合わせたTSHまたはTT4レベルと関連していなかった。血清PFOS（15-28 ng/mL）のIQRシフトは、1-17歳の子供におけるTT4の1.1%の上昇と関連していた（95%CI: 0.6、1.5）。	次世代影響、甲状腺影響
114	9	9	978	9	内分泌	甲状腺	Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey	2010	Melzer, D.; Rice, N.; Depledge, M. H.; Henley, W. E.; Galloway, T. S.	Environ Health Perspect. 2010 May;118(5):686-92. doi: 10.1289/ehp.0901584. Epub 2010 Jan 7.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, Health Canada PFOS	PFOA PFOS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)データの活用	米国、全米	NHANES	NHANES 1999-2000, 2003-2004, 2005-2006に登録された20歳以上の成人でPFOA測定値のある人	左欄より、 対象者全数：3,974人 （除外例） ・甲状腺疾患に関するアンケートに回答なし：8人 最終解析対象者：3,966人（男性：1,900人、女性：2,066人）	血清 PFOA、PFOS濃度	NHANES 1999-2000, 2003-2004, 2005-2006年	血清PFAS濃度 [幾何平均 (95% CI)] (ng/mL)： PFOA：男性全体: 4.91 (4.64–5.2)、女性全体: 3.77 (3.52–4.04) PFOS：男性全体: 25.08 (23.63–26.62)、女性全体: 19.14 (17.8–20.58)	–	甲状腺疾患	1999-2006	医師の診断及び処方薬のアンケートに対する自己申告	[illegible]	[illegible]	–	・NHANESデータを基にした甲状腺疾患有病率では、何らかの甲状腺疾患既往歴では女性で16.18%（n＝292）、男性で3.06%（n＝69）、薬剤治療に関連した調査時の甲状腺疾患有病率では女性で9.89%（n＝163）、男性で1.88%（n＝46）と報告されている。完全調整ロジスティックモデルでは、PFOAでは ≧5.7 ng/mL［第4四分位］の最高濃度群の女性は、PFOA ≤ 4.0 ng/mL (第1及び第2四分位群)と比べ、現在治療中の甲状腺疾患を報告する傾向が強かった［オッズ比（OR） = 2.24; 95%CI, 1.38-3.65; p = 0.002］。男性でも有意差はぎりぎりないが同様の傾向がみられた (OR = 2.12; 95% CI,0.93-4.82; p= 0.073)。 ・PFOSに対して、男性では、第4四分位のPFOS≧36.8 ng/mLの群で、≦25.5 ng/mL （第1及び2四分位値：OR = 2.68; 95% CI, [illegible]	限定調整モデル：年齢、民族、研究年、完全調整モデル：年齢、民族、研究年、BMI、喫煙状況、アルコール摂取量	・NHANESデータを基にした甲状腺疾患有病率では、何らかの甲状腺疾患既往歴では女性で16.18%（n＝292）、男性で3.06%（n＝69）、薬剤治療に関連した調査時の甲状腺疾患有病率では女性で9.89%（n＝163）、男性で1.88%（n＝46）と報告されている。完全調整ロジスティックモデルでは、PFOAでは ≧5.7 ng/mL［第4四分位］の最高濃度群の女性は、PFOA ≤ 4.0 ng/mL (第1及び第2四分位群)と比べ、現在治療中の甲状腺疾患を報告する傾向が強かった［オッズ比（OR） = 2.24; 95%CI, 1.38-3.65; p = 0.002］。男性でも有意差はぎりぎりないが同様の傾向がみられた (OR = 2.12; 95% CI,0.93-4.82; p= 0.073)。 ・PFOSに対して、男性では、第4四分位のPFOS≧36.8 ng/mLの群で、≦25.5 ng/mL （第1及び2四分位値：OR = 2.68; 95% CI, 1.03-6.98; p = 0.043）の群に対し同様の関連を認めたが、女性ではこの関連性は明瞭ではなかった。 ・血清中PFOA及びPFOSの高濃度は、米国の一般成人集団における現在の甲状腺疾患有病率と関連がある。PFASと甲状腺疾患との関連性について、交絡因子や薬物動態学的な説明を排除するために、そのメカニズムを解明すべく、さらなる研究が必要である。	甲状腺影響
115	10	10	1010	9	内分泌	甲状腺	Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone levels in a highly exposed population in the Veneto Region	2022	Gallo, Elisa; Barbiellini Amidei, Claudio; Barbieri, Giulia; Fabricio, Aline S C; Gion, Massimo; Pitter, Gisella; Daprà, Francesca; Russo, Francesca; Gregori, Dario; Fletcher, Tony; Canova, Cristina	Environ Res. 2022 Jan;203:111794. doi: 10.1016/j.envres.2021.111794. Epub 2021 Aug 3.	WHO	PFOA PFOS PFHxS	横断的研究	The health surveillance program（汚染地域での健康監視プログラム）	イタリア、ベネト州	1951年から2002年の間に生まれた汚染地域に住む住民を募集： ・登録時14歳から39歳の男女（全員1944年以降の生まれ） 全登録者：23,001人 ・青少年（14－19歳）：6,777人 ・成人（20－39歳）： 16,224人	左欄より、全登録者：23,001人、青少年（14－19歳）：6,777人、成人（20－39歳）：16,224人 （除外例） ・妊娠により除外：青少年：8人、成人：327人 ・共変数のデータ欠損：青少年：98人、成人：110人 ・甲状腺疾患または投薬治療中の自己申告者：青少年：135人、成人：899人 （甲状腺疾患の有病率の解析では上記の人を対象とした） 最終解析対象者（コホート全体の特徴づけ）：青少年：6,536人、成人：14,888人 最終解析対象者（甲状腺疾患の有病率の解析）：甲状腺疾患または投薬治療中の自己申告者：青少年：135人、成人：899人	2017年：プログラム参加者募集 2017-2020年：データ収集、分析	血清 PFOA、PFOS、PFHxS	2017-2020年	血清PFAS濃度 (ng/mL)： 成人男性、 成人女性 平均 (SD)、 GM (25, 75%tile)、 平均 (SD)、 GM (25, 75%tile) PFOA： 83.08 (82.98)、49.73 (25.10, 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) 青少年男性、 青少年女性 平均 (SD)、 GM (25, 75%tile)、 平均 (SD)、 GM (25, 75%tile) PFOA： 59.75 (53.11)、41.52 (24.50, 79.62)、 43.16 (38.73)、 29.17 (16.30, 58.7) 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)	–	甲状腺機能影響	2017-2020年	自己申告による甲状腺疾患有病者または甲状腺疾患投薬治療中患者	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	年齢、BMI、登録から研究開始までのタイムラグ、性別、身体活動、喫煙習慣、食事摂取、出生国、アルコール摂取、教育レベル、TSH分析担当ラボ	・青少年及び女性において、TSHといずれのPFASとの間にも有意な関連は認められなかった。男性成人ではPFHxSのIQR増加に伴うTSH濃度の低下が認められ、PFOA、PFOS、PFHxSの低濃度ではTSHの軽度の低下が認められた。 ・自己申告による甲状腺疾患群では、PFOA、PFOS、PFHxS とも性別、年齢に関係なく甲状腺疾患との関連はみられなかった。調査対象外のPFNAでは、女性の高濃度群で自己申告例と共通性がみられた。 ・全体として、TSHとPFASとの関連を示す証拠はない。しかし、成人男性でみられたいくつかの結果からは、PFOA、PFOS、PFHxSとTSHとは逆相関の可能性が示唆された。	甲状腺ホルモン
116	11	11	D938	9	内分泌	甲状腺	Maternal Perfluoroalkyl Substances, Thyroid Hormones, and DIO Genes: A Spanish Cross-sectional Study	2021	Sarzo, Blanca; Ballesteros, Virginia; Iñiguez, Carmen; Manzano-Salgado, Cyntia B; Casas, Maribel; Llop, Sabrina; Murcia, Mario; Guxens, Mònica; Vrijheid, Martine; Marina, Loreto Santa; Schettgen, Thomas; Espada, Mercedes; Irizar, Amaia; Fernandez-Jimenez, Nora; Ballester, Ferran; Lopez-Espinosa, Maria-Jose	Environ Sci Technol. 2021 Jul 27. doi: 10.1021/acs.est.1c01452. Online ahead of print.	-	PFOS PFOA PFHxS	横断研究	INMA [Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood)] Project	スペイン	INMAプロジェクト参加者のうち16歳以上の単胎妊娠、妊娠10-13週で登録された妊婦のうち、妊娠第1三半期に血中PFAS及びTH濃度と遺伝子多型データを測定したもの。甲状腺疾患があるものを除く。	919名	2003-2008年	母体血清中濃度	妊娠第1三半期の終わり（平均12.9週）	母体血清中濃度 中央値 (P25th-P75th) (ng/mL) PFHxS: 0.64 (0.44-0.87) PFOA: 2.55 (1.83-3.50) PFOS: 6.19 (4.54-7.96)	-	TSH, total T3 (TT3), and FT4	妊娠第1三半期の終わり	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	TSH: 教育レベルと以前の授乳 TT3: 採血の季節、教育レベル、喫煙習慣、および以前の授乳 FT4: 採血の季節	・PFHxSはTSHの増加と関連し (PFAS2倍増加あたりの変化率 [95% CI] = 6.09 [-0.71, 13.4])、PFOAはTT3 の減少と関連していた (-7.17 [- 13.5, -0.39]) ・DIO1-CCおよびDIO2-CT遺伝子型はPFOAとTT3の間の関連性を強めたが、有意差はなかった ・PFHxSとDIO1-AA 遺伝子多型の間にわずかな有意差がみられた (p-interaction=0.090)	妊娠初期の母体の PFAS と TH レベルの関係と、この関連性においてヨードチロニン デイオジナーゼ 1 (DIO1) および 2 (DIO2) 遺伝子の多型が果たす役割を調べた
117	12	1	772	9	内分泌	糖尿病	Plasma concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances at baseline and associations with glycemic indicators and diabetes incidence among high-risk adults in the Diabetes Prevention Program trial	2017	Cardenas, A.; Gold, D. R.; Hauser, R.; Kleinman, K. P.; Hivert, M. F.; Calafat, A. M.; Ye, X.; Webster, T. F.; Horton, E. S.; Oken, E.	Environ Health Perspect. 2017 Oct 2;125(10):107001. doi: 10.1289/EHP1612.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	縦断的研究	糖尿病予防プログラム：Diabetes Prevention Program(DPP)study	米国、全米27の臨床研究施設	DPPプログラム（２型糖尿病の高リスク者：臨床試験の対象）の参加者のうち、 ライフスタイル介入群及びプラセボ投与群でベースラインの血液サンプルが保存されていた人	最終解析対象者：957人（男性：332人、女性：625人）	1996-1999年：DPP、多施設共同無作為化臨床試験のため参加者（2型糖尿病の高リスク者）の募集と基礎データ収集 1999-2001年：DPP、臨床試験実施（ベースライン時データ取得） 追跡期間：2-5年	血漿 PFOA、PFOS、PFHxS濃度	1996－2006年	血漿中PFOS及びPFOA濃度（ng/mL、幾何平均 (四分位範囲)） N (%)、 PFOS幾何平均 (IQR)、PFOA幾何平均 (IQR) 男性：332人(34.7)、 28.3(22.1)、 5.2(3.3) 女性：625人(65.3)、 25.4(22.4)、 4.6(3.3)	–	空腹時血糖、空腹時インスリン、耐糖能試験における2時間後血糖、インスリン抵抗性評価（HOMA-IR）、β細胞機能評価（HOMA-β）、HbA1c、アディポネクチン等	ベースラインアセスメント：1996-2001年 追跡期間：平均2-5年	臨床生化学検査、 糖尿病の定義：空腹時血糖：≧ 140 mg/dL、2時間後血糖（OGTT）：≧ 200 mg/dL	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	性別、人種/民族、BMI、年齢、結婚状況、教育レベル、喫煙履歴	２型糖尿病の高リスク者を対象とした前向き研究において、ベースライン時の検査では、PFOS、PFOAを含むいくつかのPFASとインスリン分泌及びβ細胞の機能のマーカーにおける小さな差異と横断的に関連がみられた。しかし、PFAS濃度が糖尿病発症や追跡期間中の血糖指標の変化と関連することを示唆する証拠は限られた。	糖代謝異常
118	13	2	778	9	内分泌	糖尿病	Perfluoroalkyl substances in older male anglers in Wisconsin	2016	Christensen, K. Y.; Raymond, M.; Thompson, B. A.; Anderson, H. A.	Environ Int. 2016 May;91:312-8. doi: 10.1016/j.envint.2016.03.012. Epub 2016 Mar 19.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, FSANZ 2017	PFOA PFOS PFHxS	特定集団における疫学研究	Wisconsin Departments of Health Services and Natural Resourcesによるオンライン調査（アンケート配布も追加）	米国、ウィスコンシン州	ウィスコンシン州の居住者男性で50歳以上の魚釣り愛好者で追跡調査にも関心を示した人	左記の集団：154人	2012-2013年	血清 PFOA、PFOS、PFHxS	2012-2013年	ウィスコンシン州サブコホート（n= 154） 中央値 (25, 75パーセンタイル) (μg/L) PFOA: 2.50 (1.80, 3.30) PFOS: 19.00 (9.80, 28.00) PFHxS: 1.80 (1.10, 2.80)	–	疾病発生率	2012-2013年	自己申告	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	年齢、BMI、雇用状況、喫煙及び飲酒、作業状況（健康アウトカム）	・PFOA、PFOS及びPFHxSばく露と魚の消費量との関連は本研究では認められなかった。健康上のアウトカムとの関連においても明瞭な関連は認められないものの、PFOA及びPFOSでは前糖尿病又は糖尿病との間で弱い関連がみられた。 ・PFASは主に内分泌関連のアウトカムと関連しており、一般的な傾向として耐糖能異常と高コレステロールのリスクを増加させることが示唆された。魚の消費のリスクとベネフィットに関する継続的な研究はPFASへの潜在的なばく露と有害な健康影響の高い発生率との相関が認められたことから重要である。	糖代謝異常、脂質異常
119	14	3	793	9	内分泌	糖尿病	PFOA is associated with diabetes and metabolic alteration in US men: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2012	2018	He, X.; Liu, Y.; Xu, B.; Gu, L.; Tang, W.	Sci Total Environ. 2018 Jun 1;625:566-574. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.186. Epub 2017 Dec 30.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	横断研究	NHANES 2003–2004 NHANES 2005–2006 NHANES 2007–2008 NHANES 2009–2010 NHANES 2011–2012	米国	NHANESに10年以上参加する20歳以上の被験者	7904人	2003-2012年	血清中濃度	2003-2012年	血清中濃度 平均値±標準誤差 (ng/mL) PFOA: 男性: 4.50 ± 0.06; 女性: 3.46 ± 0.04 PFOS: 男性: 20.80 ± 0.32; 女性: 14.51 ± 0.26 PFHxS: 男性: 2.88 ± 0.05; 女性: 1.94 ± 0.04	-	糖尿病、グルコース代謝マーカー（空腹時血糖、空腹時インスリン値、HOMA-IR、TC、TG、HDLコレステロール、LDLコレステロール）、血圧		医師などによる糖尿病または砂糖糖尿病の診断（妊娠中を除く）	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	年齢、人種、肥満度（BMI）、教育水準、エネルギー摂取量、血清コチニン（環境タバコ煙の暴露マーカー）、アルコール消費量、貧困所得比率（PIR：）、画面の前で過ごした時間（テレビ視聴、ビデオゲーム、コンピュータ使用）	・調整モデルで、血清PFOAレベルと男性における糖尿病有病率との間に強い正の相関を示した (OR=2.66, 95%CI: 1.63-4.35, p=0.001)。女性では、血清PFOAレベルと糖尿病有病率との間に有意な関連はみられなかった (OR=1.47. 95%CI: 0.88-2.46, p=0.737) ・性別に関係なく、PFOS、PFHxSと糖尿病有病率との間に関連はみられなかった。 ・性差を考慮した一般化モデルでは、PFOAが最高レベルの男女では、PFOAが最低レベルの男女と比較して血清TCのより大きな増加を示した (男性: 1.43% (95%CI: 0.62%-2.34%, p= 0.006); 女性: 1.07% (95%CI: 0.27%-1.97%), p= 0.001)。 ・これらの結果は血清PFOAレベルが男性の糖尿病有病率及び成人の総コレステロールと正の相関がある可能性を示す疫学的証拠である。	血清中PFASと糖尿病有病率および代謝物濃度との関連を検討
120	15	4	813	9	内分泌	糖尿病	Nonlinear associations between dietary exposures to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) and type 2 diabetes risk in women: Findings from the E3N cohort study	2018	Mancini, F. R.; Rajaobelina, K.; Praud, D.; Dow, C.; Antignac, J. P.; Kvaskoff, M.; Severi, G.; Bonnet, F.; Boutron-Ruault, M. C.; Fagherazzi, G.	Int J Hyg Environ Health. 2018 Aug;221(7):1054-1060. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.07.007. Epub 2018 Jul 25.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA、 PFOS	前向き研究	E3N（Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale）コホートのデータを活用	米国（台湾の研究者による米国NHANESデータの解析研究）	E3Nコホートのうち、 食餌情報入手女性：74,522人 （除外例）： ・エネルギ摂取量異常者：1,489人 ・糖尿病の既往のある女性：845人 ・アンケートに無回答：894人 最終解析対象者：71,294人 追跡期間中に2型糖尿病と診断：2,680人	左欄より、 最終解析対象者：71,294人	1993-2012年	食事からのPFOA及びPFOSばく露量	非特定	–	[illegible]	糖尿病発症リスク	1993-2012年	2004年以前：追跡アンケート（糖尿病の自己申告、糖尿病治療薬、糖尿病による入院）。疑わしい人については追加質問（診断年、症状、検査、診断時の空腹時血糖又はランダム採取による血糖値、糖尿病治療、直近の空腹時血糖及びHbA1c） 以下のいずれか1つに該当した場合、確定した。(1)絶食血漿グルコース ≥7.0 mmol/l またはランダム採取グルコース≥11.1 mmol/l、及び/又は (2) グルコース低下薬又はインスリンの使用、及び/又は (3) 絶食時グルコース又は HbA1c の値 ≥7.0 mmol/l o又は ≥7%。 2004年以降：グルコース低下薬またはインスリンの購入で薬剤の保険の償還を1年間に2回以上受けた女性を糖尿病確定者とした。	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Model 1：BMI (kg/m2)、 Model 2：BMI、喫煙状況、身体活動、教育レベル、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病の家族歴、エネルギー摂取量、アルコール摂取量、西洋食嗜好、地中海料理嗜好、飲水量、酪農産品摂取量	・この大規模な（70,000人以上）女性の前向きコホート研究において、PFOAへの食事由来ばく露と2型糖尿病（T2D）発症リスクとの間で、逆U字型の関係で特徴づけられる二相性の関連が認められた。この関連は、BMI≦25 kg/m2 の女性の群で最も強かった。全体として、PFOSへの食事由来ばく露とT2Dとの関連は認められなかった。しかし、BMI≦25 kg/m2 の女性では、PFOSばく露はT2Dリスクの非線形な上昇と関連していた。本研究は前向きコホート研究において、PFOA及びPFOSへの食事ばく露とT2Dリスクとの関連を調査した最初の研究である。 ・本研究に含まれる71,270人の女性のうち、追跡期間中（1993～2012年）に2型糖尿病（T2D）の発症が確認されたのは2680例であった。食事ばく露は、E3Nで収集された食事消費データと第2回フランス総合食事調査のANSESから提供された食品汚染データを組み合わせて推定された。PFOSとPFOAの推定平均食事ばく露量は、それぞれ0.50 ng/kg体重/日と0.86 ng/kg体重/日であった。PFOAとT2Dを考慮すると、逆U字型の関連がみられた。十分位の第4、5、6分位群の女性は、第1十分位群の女性と比較して、HR［95%CI］がそれぞれ1.21［1.06-1.46］、1.35［1.15-1.59］、1.33［1.05-1.41］であり、他の十分位群はT2Dのリスクには関連がなかった。正の相関は非肥満の女性（肥満度（BMI）≦25 kg/m2）の群で最も強い効果のサイズを示した。PFOSの食事ばく露とT2Dの間では、BMI≦25 kg/m2の女性の集団以外を対象とした場合には相関はなかったが、BMI≦25 kg/m2の女性の集団では、非線形の正の相関がみられた（十分位の第6、8、9位群はそれぞれHR [95%CI] = 1.46 [1.09-1.96]、1.52 [1.09-2.11], 1.44 [1.01-2.06]）。	食事由来PFASばく露と2型糖尿病発症リスク
121	16	5	833	9	内分泌	糖尿病	Plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and risk of Type 2 diabetes: A prospective investigation among U.S. Women	2018	Sun, Q. et8; Zong, G.; Valvi, D.; Nielsen, F.; Coull, B.; Grandjean, P.	Environ Health Perspect. 2018 Mar 1;126(3):037001. doi: 10.1289/EHP2619.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	前向き症例対照研究	-	米国、全米	Nurses' Health StudyII (NHSII) の1995-2000年参加看護師29,611人のうち、2型糖尿病罹患者を特定選抜	左欄より、 最終解析対象者：793人（2型糖尿病症例群） 対照群：793人（年齢、血液採取時期、サンプル収集月、絶食状況、人種、閉経状況、ホルモン代替療法などを症例群とマッチさせた）	1995-2002年：NHSIIのコホートより２型糖尿病のスクリーニング 2011年：追跡調査により2型糖尿病者を確定（793人）	血漿 PFOA、PFOS、PFHxS	1995-2000：コホートの基礎データ、血液採取 2011年：追跡調査、採血	2型糖尿病（T2D）群 (n= 793)及び対照群 (n= 793) の血漿PFAS濃度： T2D症例群、 対照群、 p値 PFASs (ng/mL)： PFOS: 35.7(26.4–48.3)、 33.1(23.3–46.8)、 0.003 PFOA: 4.96(3.70–6.67)、 4.57(3.35–6.16)、 <0:001 PFHxS: 2.15(1.35–3.79)、 2.01(1.32–3.51)、 0.16	–	2型糖尿病（T2D）	2011年の追跡調査（T2Dまでの診断確定平均年数: 6.7 ±3.7年）	American DiabetesAssociation (ADA) 1998年基準： 以下の質問項目に自己申告：a) グルコース濃度の上昇（絶食時血漿グルコース：≥7.0 mmol/L、ランダム血漿グルコース：≥11.1 mmol/L、または経口グルコース負荷後血漿グルコース：≥11.1 mmol/L）で1つ以上の糖尿病症状；b) 症状なしでも2回別の時に血漿グルコース濃度の上昇の場合、又は C) インスリンまたは血糖低下薬による治療中	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Model1：年齢、採血月、空腹状況、閉経状況、閉経後ホルモン療法、Model 2：M0del 1+家族の糖尿病歴、経口避妊薬使用、採血時母乳哺育期間、1993年以降の出産児数、居住州、喫煙状況、アルコール摂取量、運動回数、ベースラインBMI、AHEIスコア	・母乳哺育期間が短く、魚介類やポップコーンなどの特定の食品の摂取量が多いことと、対照群におけるPFASの血漿中濃度の高値とに有意な関連がみられた。肥満度、家族歴、身体活動、及びその他の共変数を含む２型糖尿病（T2D）のリスク要因の多変量調整後に、PFOS及びPFOAの高い血漿濃度とT2Dリスクの上昇が関連していた。PFOSまたはPFOAの三分位濃度の最高群では最低群と比較して、オッズ比はそれぞれ1.62（95%CI：1.09, 2.41；p-trend＝0.02）及び1.54（95%CI: 1.04, 2.28；p-trend＝0.03）と増加が認められた。その他のPFASにはT2Dリスクと明確な関連はなかった。 ・NHSIIの女性の前向き症例対照研究において、1990年代後半のPFASへの背景ばく露は、その後の数年間のT2Dリスクの上昇と関連していた。これらの結果は、PFASばく露の糖尿病誘発性の潜在的影響を支持する結果である。	2型糖尿病リスク
122	17	6	D627	9	内分泌	糖尿病	Association between per- and polyfluoroalkyl substances and risk of gestational diabetes mellitus	2022	Wang, Jinghan; Zhang, Jie; Fan, Yun; Li, Zhi; Tao, Chengzhe; Yan, Wenkai; Niu, Rui; Huang, Yuna; Xu, Qiaoqiao; Wang, Xinru; Xu, Qiujin; Han, Li; Lu, Chuncheng	Int J Hyg Environ Health. 2022 Mar;240:113904. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113904. Epub 2021 Dec 13.	-	PFOA PFOS PFHxS	メタアナリシス	-	-	2020年9月28日以前のPubMed、Ovid、Cochrane Library、および Web of Scienceの公表文献でPFAS曝露とGDM のリスクとの関連性を解析した論文 5,654 人の妊婦を対象とした合計 8 つの研究を解析対象とした Shapiro et al., 2016 (2008-2011年、カナダ) Wang et al., 2018a (2013.9–2014.12、中国) Matilla-Santander et al., 2017 (2003–2008年、スペイン) Valvi et al., 2017 (1997–2000年、デンマーク) Preston et al., 2020 (1999–2002年、米国) Wang et al., 2018b (2013.1–2013.3、中国) Xu et al., 2020 (2017.7.1–2019.1.31、中国) Liu et al., 2019 (2013.8–2015.6、中国)	解析対象：妊婦5,654名 (8つの研究のメタアナリシス)	2020年9月28日以前	-	-	-	-	妊娠糖尿病 (GDM) の発症リスク	-	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-	PFOAへの曝露はGDM のリスクと正かつ有意に関連していた（OR = 1.27、95% CI: 1.02-1.59） PFOS (OR=0.97, 95% CI: 0.86-1.09)、PFHxS (OR=1.03, 95% CI: 0.86-1.24) への曝露は、GDM のリスクと統計的に有意な関連はなかった	PFAS への暴露と GDM との関連を調査するためにメタ分析を実施し、PFOA 濃度が GDM の高いリスクと有意に関連していることを発見
123	18	7	D773	9	内分泌	糖尿病	Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis	2022	Yan, Dandan; Jiao, Yang; Yan, Honglin; Liu, Tian; Yan, Hong; Yuan, Jingping	Environ Health. 2022 May 16;21(1):53. doi: 10.1186/s12940-022-00858-8.	-	PFAS	メタアナリシス	-	-	EMBASE、PubMed、Web of Scienceに公表されたコホート研究、症例対照研究 PFASを含む研究は以下の11件 Zhang et al., 2015 (2005–2009, 中国) Wang et al., 2018 (2013.01–2013.03, 中国) Shapiro et al., 2016 (2008–2010, カナダ) Rahman et al., 2019 (2009.07–2013.01, 米国) Matilla-Santander et al., 2017 (2003–2008, スペイン) Valvi et al., 2017 (1997–2000, ノルウェー) Xu et al., 2020 (2017.01–2019.01, 中国) Preston et al., 2020 (1999–2002, 米国) Wang et al., 2018 ((2013.09–2014.12, 中国) Liu et al., 2019 (2013.08–2015.06, 中国) Yu et al., 2021 (2013–2016, 中国)	-	2021年11月までの公表論文	-	-	-	-	妊娠糖尿病 (GDM)	-	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-	・PCBへの暴露が GDM の発生率に大きな影響を与える (OR = 1.14 (95% CI: 1.00, -1.31; n = 8) ・PFASへの曝露も GDM のリスクと正の関連がある(OR=1.09 (95% CI = 1.02, -1.16. n = 11)	ポリ塩化ビフェニル (PCB)、ポリ臭素化ジフェニル エーテル (PBDE)、フタル酸エステル (PAE)、および ポリフルオロアルキル物質 (PFAS) への曝露と妊娠糖尿病 (GDM) のリスクについてのメタアナリシス
124	19		529	9	内分泌		Prenatal exposure to perfluorodecanoic acid is associated with lower circulating concentration of adrenal steroid metabolites during mini puberty in human female infants. The Odense Child Cohort	2020	Jensen, R. C.; Glintborg, D.; Gade Timmermann, C. A.; Nielsen, F.; Kyhl, H. B.; Frederiksen, H.; Andersson, A. M.; Juul, A.; Sidelmann, J. J.; Andersen, H. R.; Grandjean, P.; Andersen, M. S.; Jensen, T. K.	Environ Res. 2020 Mar;182:109101. doi: 10.1016/j.envres.2019.109101. Epub 2019 Dec 31.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA PFOS PFHxS	縦断的（前向き）出生コホート研究	OCCコホート	デンマーク（Odense市）	OCCコホート（n= 2874）から以下を除外 ・多胎（n= 56） ・流産（n= 103）、死産（n= 10） 母親の血液検査、子のmini-puberty情報不足等による追加的除外 ・母体血中PFAA（perfluoroalkyl substances）濃度データがない（n= 1096）、または子の血清中ホルモン濃度データがない（n= 2179） ・上記のいずれかに該当（n= 2329） ・調査中に新たな妊娠による除外（n= 3）	最終解析対象：373組の母子ペア（母親：平均年齢（SD）30.1（4.4）歳）（女児165人、男児208人）	2010-2012年	母体血清中濃度（妊娠週中央値: 12週（IQR: 10, 15)、母親1628名）	妊娠週中央値: 12週	母体血清中PFAA濃度 中央値 (5th, 95thパーセンタイル値)(ng/mL) PFHxS: 0.32 (0.14, 0.66) PFOS: 8.14 (4.01, 16.26) PFOA: 1.68 (0.72, 3.76) 初産の母親では出産経験のある母親、および妊娠40週より前に出産した女性よりも血中PPAA濃度は有意に高い濃度を示した。PFOAおよびPFOS濃度は母親の年齢が増加するにつれて減少した。	-	子供（4ヵ月齢時）の血中ホルモン（17-OHP [17-hydroxyprogesterone]、DHEA [dehydroepiandrosterone]、DHEAS [Dehydroepiandrosterone-sulfate]、FSH [Follicle-Stimulating Hormone]、LH [Luteinizing hormone]）濃度	4ヵ月齢時	記載なし	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	母親の年齢、出産経験、妊娠前のBMI、教育レベル、喫煙状況、母乳哺育期間、検査時の子供の年齢、子供の性別	・母体血清中の5種類のPFAA濃度と出産4ヵ月後の乳児のミニ思春期のホルモン濃度との関連性が調査されたが、交絡因子補正後のPFOA、PFOSおよびPFHxSの母体血清中濃度はいずれも評価されたホルモン濃度との間で有意な関連性はみられなかった。 ・測定された母体血清中のPFAA濃度のうち、唯一PFDA（perfluorodecanoic acid）の出製前ばく露が女児の血清中DEHA濃度の低下との関連性が示唆された。	

1、疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
125	20		657	9	内分泌		Perfluoroalkyl substances and ovarian hormone concentrations in naturally cycling women	2015	Barrett, Emily S; Chen, Chongshu; Thurston, Sally W; Haug, Line Småstuen; Sabaredzovic, Azemira; Fjeldheim, Frøydis Nyborg; Frydenberg, Hanne; Lipson, Susan F; Ellison, Peter T; Thune, Inger	Fertil Steril. 2015 May;103(5):1261-70.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.001. Epub 2015 Mar 4.	ATSDR	PFOA PFOS PFHxS	コホート調査	Energy Balance and Breast Cancer Aspects (EBBA-I) study	ノルウェー、Tromsø（トロムソ）地区	2000-2002のEBBA-I研究に参加した当時25～35歳の月経周期が正常（22－38日）で過去6ヵ月間にわたりホルモン療法による避妊をしていない女性	左欄からの除外例： 過去6ヵ月以内に妊娠または授乳した女性、並びに不妊、婦人科疾患または慢性疾患（2型糖尿病、甲状腺機能低下症等）の履歴のある女性 最終解析対象：178人	2000-2002年	血清濃度	ベースライン時	血清中濃度 中央値 (範囲) (ng/mL) 未経産婦: PFOA: 3.36 (1.19-13.89) PFOS: 14.78 (6.29-31.88) PFHxS: 1.05 (0.32-5.04) 経産婦: PFOA: 2.03 (0.76-9.96) PFOS: 14.78 (6.29-31.88) PFHxS: 0.71 (0.20-18.37)	-	唾液中E2及びP： 卵胞E2平均値（-7日～－1日：排卵日（0日））、黄体P平均値（+2日～+10日）	全月経周期を通して	-	1、血清PFAS濃度（n= 178）から唾液中卵巣ホルモン（E2、P）のLog 2変換値を予測するモデル回帰係数、β（95%CI）：妊娠経験＊PFASの相互作用 卵胞E2（排卵の-7日～-1日） PFOS：未経産婦: -0.025 (-0.043, -0.007)、経産婦: -0.003 (-0.020, 0.014)、p値-相互作用= 0.09 PFOA：未経産婦: -0.0001 (-0.070, 0.070)、経産婦: -0.048 (-0.141, 0.045)、p値-相互作用= 0.42 PFHxS：未経産婦: -0.040 (-0.187, 0.107)、 経産婦: -0.014 (-0.050, 0.022)、p値-相互作用= 0.73 黄体P平均値（+2日～+10日） PFOS：未経産婦: -0.027 (-0.048, -0.007)、経産婦: 0.003 (-0.016, 0.023)、p値-相互作用= 0.04 PFOA：未経産婦: 0.001 (-0.078, 0.081)、経産婦: -0.012 (-0.117, 0.096)、p値-相互作用= 0.86 PFHxS：未経産婦: 0.014 (-0.154, 0.182)、 経産婦: -0.004 (-0.046, 0.038)、p値-相互作用= 0.84	2、EBBA-1コホートにおける出産経験による記述的統計： 生殖ホルモン濃度, 平均値（SD）： 平均卵胞E2（-7～-1日, pmol/l）：全女性 (n= 178): 20.0 (10.9)、未経産婦 (n= 90): 20.1 (10.7)、経産婦（n= 88）: 19.8 (11.1)、p値= 0.08 平均P濃度（+2～+10日, pmol/L）：全女性 (n= 178): 153.9 (80.8)、未経産婦 (n= 90): 164.3 (86.0)、経産婦（n= 88）: 143.4 (74.0)、p値= 0.89	-	-	年齢、BMI、経口避妊薬の使用歴、飲酒、喫煙、結婚歴、身体活動レベル	・未経産婦では、PFOS濃度はE2（β = -0.025, 95% CI: -0.043, -0.007）及びP（β = -0.027, 95% CI: -0.048, -0.007）と逆相関がみられたが、経産婦ではこの相関はみられなかった。PFOAでも弱いが同様の結果がみられた。他のPFASsと卵巣ステロイドホルモンとの関連性はなく、経産婦ではいずれの関連性も認められなかった。 ・この結果から、生殖年齢の女性ではPFOSおよびPFOAがE2とPの産生減少と関連する可能性が示唆される。また、PFASsが女性の健康に影響を及ぼすことが可能な機序が示唆され、かつPFASsと女性の生殖健康に関する研究では出産経験の重要性が強調される。	
126	1		POD13	10	発がん性		Serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and risk of renal cell carcinoma	2020	Shearer, J. J.; Callahan, C. L.; Calafat, A. M.; Huang, W. Y.; Jones, R. R.; Sabbisetti, V. S.; Freedman, N. D.; Sampson, J. N.; Silverman, D. T.; Purdue, M. P.; Hofmann, J. N.	J Natl Cancer Inst. 2021 May 4;113(5):580-587. doi: 10.1093/jnci/djaa143.	EPA PFOA, EPA PFOS, WHO	直鎖PFOA 分枝鎖PFOA 異性体の合計 直鎖PFOS 分枝鎖PFOS 異性体の合計 (解析は直鎖、分枝鎖異性体を合計した総PFOA、総PFOSで実施)	コホート内症例対照研究	前立腺、肺、大腸、卵巣	米国10都市	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RCCを同定。 対照は、性別、人種・民族（非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人、ヒスパニック系、アジア系、ネイティブアメリカン）、試験施設、採血年がが1:1となるようにマッチング。	RCC症例群: 324例 対照群: 324例（性別、人種・民族、試験施設、採血年についてマッチング）	1993-2001年	血清中濃度	1993-2002	対照群の性別の血清中濃度 (μg/L)(95%CI) PFOA: 女性: 4.0 (3.2-5.1)、男性: 4.5 (3.6-5.7) PFOS: 女性: 31.3 (24.0-40.7)、男性: 38.1 (29.5-49.2) PFHxS: 女性: 2.3 (1.6-3.3)、男性: 3.1 (2.2-4.5) 対照群の採血年別の血清中濃度 (μg/L)(95%CI) PFOA: 1993-1995年: 4.0 (3.1-5.1) 1996-1997年: 4.3 (3.4-5.5) 1998-2002年: 4.6 (3.6-5.8) PFOS: 1993-1995年: 33.1 (25.2-43.6) 1996-1997年: 35.0 (26.8-45.7) 1998-2002年: 35.5 (27.4-46.0) PFHxS: 1993-1995年: 2.7 (1.8-4.0) 1996-1997年: 2.5 (1.7-3.6) 1998-2002年: 2.8 (2.0-4.1)	-	腎細胞がん (RCC)	採血から平	国際腫瘍学疾病分類第2版、C64.9	血清中濃度とRCCのOR (95%CI) PFOA: <4.0 (μg/L): 1.00 (Reference) Ptrend=0.007 ≥4.0-5.5 (μg/L): 1.47 (0.77 to 2.80) >5.5-7.3 (μg/L): 1.24 (0.64 to 2.41) >7.3-27.2 (μg/L): 2.63 (1.33 to 5.20) 連続値: 1.71 (1.23 to 2.37) PFOS: ≤26.3 (μg/L): 1.00 (Reference) Ptrend=0.009 >26.3-38.4 (μg/L): 1.67 (0.84 to 3.30) >38.4-49.9 (μg/L): 0.92 (0.45 to 1.88) >49.9-154.2 (μg/L): 2.51 (1.28 to 4.92) 連続値: 1.39 (1.04 to 1.86) PFHxS: ≤2.2 (μg/L): 1.00 (Reference) Ptrend=0.04 >2.2-3.4 (μg/L): 1.41 (0.75 to 2.64) >3.4-5.5 (μg/L): 1.14 (0.59 to 2.20) >5.5-37.4 (μg/L): 2.07 (1.06 to 4.04) 連続値: 1.27 (1.03 to 1.56)	血清中濃度とRCCのOR (95%CI)(他のPFASについて調整) PFOA: <4.0 (μg/L): 1.00 (Reference) Ptrend=0.13 ≥4.0-5.5 (μg/L): 1.41 (0.69 to 2.90) >5.5-7.3 (μg/L): 1.12 (0.52 to 2.42) >7.3-27.2 (μg/L): 2.19 (0.86 to 5.61) 連続値: 1.68 (1.07 to 2.63) PFOS: ≤26.3 (μg/L): 1.00 (Reference) Ptrend=0.64 >26.3-38.4 (μg/L): 1.24 (0.59 to 2.57) >38.4-49.9 (μg/L): 0.53 (0.22 to 1.24) >49.9-154.2 (μg/L): 1.14 (0.45 to 2.88) 連続値: 0.92 (0.60 to 1.42) PFHxS: ≤2.2 (μg/L): 1.00 (Reference) Ptrend=0.40 >2.2-3.4 (μg/L): 1.28 (0.66 to 2.51) >3.4-5.5 (μg/L): 0.89 (0.43 to 1.85) >5.5-37.4 (μg/L): 1.46 (0.67 to 3.18) 連続値: 1.12 (0.88 to 1.43)	-	-	eGFR、肥満度、喫煙状況、高血圧の既往歴、過去の凍結融解サイクル、採血の暦年	・Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trialの腎細胞がん（RCC）症例324例と対照324例におけるPFOAおよび7種のPFASの診断前血清濃度を測定し、多変量条件付きロジスティック回帰を用いて、血清PFAS濃度とRCCリスクに関するオッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を推定した。 ・PFOA血清濃度の2倍増加でORcontinuous＝ 1.71, 95% CI ＝ 1.23 to 2.37, P ＝.002）、最高四分位と最低四分位の間でリスクが2倍以上増加した（OR ＝ 2.63, 95% CI ＝1.33 to 5.20, Ptrend ＝.007）。PFOAとの関連は、他のPFASで調整しても同様であった（ORcontinuous= 1.68, 95% CI = 1.07 to 2.63, P ＝ .02）。PFOAの関連性は他のPFASについて調整した場合も同じであり、腎機能低下を認めない個体および採血から8年以上経過して診断された症例に限定して解析しても明らかであった。 ・今回の結果は、PFOAが腎臓発がん物質であるという証拠の重みを大幅に増加させる。	
127	2		POD14	10	発がん性		Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort	2022	Goodrich, Jesse A; Walker, Douglas; Lin, Xiangping; Wang, Hongxu; Lim, Tiffany; McConnell, Rob; Conti, David V; Chatzi, Lida; Setiawan, Veronica Wendy	JHEP Rep. 2022 Aug 8;4(10):100550. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100550. eCollection 2022 Oct.	-	PFOA PFOS PFHxS	コホート内症例対照研究	Multiethnic Cohort (MEC) study	米国（カリフォルニア州、ハワイ州）	非ウイルス性肝細胞がん患者及び対照症例	解析対象（平均年齢±SD）： 非ウイルス性HCC症例50例（69.7±7.37歳）、対照症例50例（69.2±7.42歳）	1990年代初頭-	血清中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	診断前	非ウイルス性肝細胞がん症例vs対照症例（平均値 (SD)(μg/L)） PFOA: 4.21 (2.13) vs 4.78 (1.89) PFOS: 29.2 (2.37) vs 29.2 (1.95) PFHxS: 1.84 (3.11) vs 2.07 (2.25)	-	非ウイルス性肝細胞がんの発症	-	-	血清中PFAS濃度と非ウイルス性肝細胞がんのOR (95%CI) PFOA： >8.6 μg/L, 1.20 (0.52, 2.80)(p=0.67) PFOS： >54.9 μg/L, 4.50 (1.20, 16.00)(p=0.02) PFHxS： >4.3 μg/L, 1.10 (0.56, 2.30)(p=0.72)	血清中PFAS濃度と非ウイルス性肝細胞がんのOR (95%CI) (ロジスティック回帰分析による感度分析) PFOA： >8.6 μg/L, 1.20 (0.37, 3.80)(p=0.78) PFOS： >54.9 μg/L, 4.40 (1.20, 20.00)(p=0.03) PFHxS： >4.3 μg/L, 1.20 (0.38, 3.70)(p=0.77)	血清中PFAS濃度と非ウイルス性肝細胞がんのOR (95%CI) (ベースライン糖尿病による層別分析) PFOA： >8.6 μg/L, 1.40 (0.60, 3.40)(p=0.43) PFOS： >54.9 μg/L, 5.70 (1.10, 30.00)(p=0.042) PFHxS： >4.3 μg/L, 1.60 (0.63, 4.00)(p=0.32)		人種、性別、BMI、糖尿病の有無等	血清中PFOS濃度の高値は非ウイルス性肝細胞がんのリスク上昇と関連あり。 PFOAとPFOSは関連なし。	PFAS濃度の測定方法は血漿中PFAS (Plasma PFAS)と記載されているが、結果は血清中濃度について解析されている。
128	3		696	10	発がん性		Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant	2019	Barry, V.; Winquist, A.; Steenland, K.	Environ Health Perspect. 2013 Nov-Dec;121(11-12):1313-8. doi: 10.1289/ehp.1306615. Epub 2013 Sep 5.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA	コホート研究	C8 Health Project	米国、：職業ばく露グループ：デュポン社（ウェストバージニア州）、地域社会グループ：オハイオ州（オハイオバレー）	職業ばく露グループ：デュポン社、地域社会グループ：オハイオ州（オハイオバレー）	最終解析対象：32,254名 内訳：C8プロジェクトに参加したボランティアのうちPFOA ばく露が推定された28,541名（地域社会グループ）とDuPont社のオリジナルコホートから過去に疫学調査に1回以上参加し、PFOAばく露が推定された3,713名（職業暴露グループ）の合計 年齢： 地域社会住民: 平均32歳 vs 作業者: 平均28歳	2005-2011年	血清中濃度	2005-2006年	血清中PFOA濃度中央値 (範囲) (ng/mL) 地域社会 (n= 28,541): 24.2 (0.25 - 4,752) 職業ばく露 (n= 1,881): 112.7 (0.25 - 22,412) 推定年間血清中PFOA濃度中央値 (範囲) (ng/mL) 地域社会 (n= 28,541): 19.4 (2.8 - 9,217) 職業ばく露 (n= 3,713): 174.4 (5.2 - 3,683)	-	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、ラグなしとリスクの算出とラグ10年モデルでのリスクを算出）	1952-2011年末	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, ICD-10コード	1、コホート全体（n= 32,254）における累積血清PFOA濃度推定値（Log変換ベース）当たりの発がんリスクのHR（95%CI）[p値]： 腎臓がん（解析数105例）: 1.10 (0.98, 1.24) [p= 0.10] 肺がん（同108例）: 0.88 (0.78, 1.00) [p= 0.05] 膵臓がん（同24例）: 1.00 (0.78, 1.29) [p= 0.99] 精巣がん（同17例）: 1.34 (1.00, 1.79) [p= 0.05] 甲状腺がん（同86例）: 1.10 (0.95, 1.26) [p= 0.89, 1.20] その他、16種のがんのデータは省略 2、1、より累積モデルを10年遅らせた場合の発がんリスクのHR（95%CI）[p値]： 腎臓がん（解析数105例）: 1.09 (0.95, 1.73) [p= 0.15] 肺がん（同108例）: 0.92 (0.81, 1.04) [p= 0.17] 膵臓がん（同24例）: 0.96 (0.75, 1.22) [p= 0.72] 精巣がん（同17例）: 1.28 (0.95, 1.73) [p= 0.10] 甲状腺がん（同86例）: 1.04 (0.89, 1.20) [p= 0.65] その他、16種のがんのデータは省略	3、コホート全体（n= 32,254）での腎臓がん、精巣がん、甲状腺がんのPFOA４分位（Q1 - Q4）におけるHR（95% CI）[p値, 直線傾向検定] 腎臓がん（n= 105）： ラグなし: Q1: 1.00 (Reference); Q2: 1.23 (0.70, 2.13); Q3: 1.48 (0.84, 2.60); Q4: 1.58 (0.88, 2.84) [p= 0.18 or 0.10] 10年のラグ: Q1: 1.00 (Reference); Q2:0.99 (0.53, 1.85); Q3: 1.69 (0.93, 3.07); Q4: 1.43 (0.76, 2.69) [p= 0.34 or 0.15] 精巣がん（n= 17）： ラグなし: Q1:1.00 (Reference); Q2: 1.04 (0.26, 4.22); Q3: 1.91 (0.47, 7.75); Q4: 3.17 (0.75, 13.45) [p= 0.04 or 0.05] 10年のラグ: Q1: 1.00 (Reference); Q2: 0.87 (0.15, 4.88); Q3: 1.08 (0.20, 5.90); Q4: 2.36 (0.41, 13.65) [p= 0.02 or 0.10] 甲状腺がん（n= 86）： ラグなし: Q1: 1.00 (Reference); Q2: 1.54 (0.77, 3.12); Q3: 1.48 (0.74, 2.93); Q4: 1.73 (0.83, 3.54) [p= 0.25 or 0.20] 10年のラグ: Q1: 1.00 (Reference); Q2: 2.06 (0.93, 4.56); Q3: 2.02 (0.90, 4.52); Q4: 1.51 (0.67, 3.39) [p= 0.57 or 0.65]	-	調査参加者は全体で21種の腫瘍タイプに及ぶ3,589の異なるがんの罹患診断を申告し、うち2,507（70%）が確認された。	喫煙（時期変動）、飲酒（時期変動）、性、教育レベル、年齢（5歳ごと）	・PFOAばく露とがんの正の相関が腎臓、精巣および甲状腺のがんでみられた。腎臓がんに対するばく露-反応の正の傾向は先にDuPontの作業者の死亡率の解析で腎臓がんの死亡例に正のばく露-反応傾向が示唆されたことと一貫性があった。 ・PFOAばく露は調査した集団において腎臓がんおよび精巣がんとの関連が示された。この集団は多くが生存者であることから、得られたデータから特に膵がん、肺がんなど致死率の高いがんに対して注意を払うべきと解釈される。	
129	4		697	10	発がん性		Critical Review on PFOA, Kidney Cancer, and Testicular Cancer	2020	Bartell, S. M.; Vieira, V. M.	J Air Waste Manag Assoc. 2021 Jun;71(6):663-679. doi: 10.1080/10962247.2021.1909668.	EPA PFOS, EPA PFOA	PFOA	メタ解析	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	連続ばく露測定基準による腎臓がんの発生頻度または死亡率の率比： 研究 血清PFOAのloge増加当たりの率比（95% CI）、血清PFOAの10 ng/mL増加当たりの率比（95% CI） 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) 固定効果メタ解析: 1.15 (1.02, 1.29)、 1.04 (1.02, 1.06) ランダム効果メタ解析: 1.49 (0.77, 2.88)、 1.16 (1.03, 1.30)	連続ばく露測定基準による精巣がんの発生頻度または死亡率の率比： 研究 血清PFOAのloge増加当たりの率比（95% CI）、血清PFOAの10 ng/mL増加当たりの率比（95% CI） Vieira et al. (2013) n/a、 1.04 (0.98, 1.10) Barry, Winquist, and Steenland (2013) 1.34 (1.00, 1.79)、 1.03 (1.02, 1.05) 固定効果メタ解析: n/a、 1.03 (1.02, 1.04) ランダム効果メタ解析: n/a、 1.03 (1.02, 1.04)	-	・本クリティカルレビューでは、PFOAと腎臓及び精巣のがんに関するピアレビューされた疫学研究を要約し、修正Hill基準にしたがい因果関係のエビデンスを評価した。著者らは、血清PFOA濃度に基づいてばく露を共通のスケールに変換し、血清PFOAを推定するのに十分な情報を持つ研究によって報告されたがんリスクの平均増加を推定するのにメタ解析を適用した。ランダム効果メタ解析を用いて、これらの研究の血清PFOA10ng/mL増加当たりのがんリスクの平均相対増加率は、腎臓がんでは16%（95%CI：3%、30%）、精巣がんでは3%（95%CI：2%、4%）であることが分かった。これらの関連は因果関係がある可能性が高いが、精巣がんに関する研究の数が少ないこと、いくつかの研究で研究集団が重複していること、いくつかの研究で血清PFOA濃度が測定またはモデル化されていないことなどから結果に制限がある。 ・修正Hill基準による評価では、PFOAがヒトの腎臓がんと精巣がんの原因である可能性が高いことが示される。腎臓がんに関する証拠の方がより強力であるが、限られた数のヒト研究から得られた十分な証拠と、動物試験における証拠及び発がん物質の主要な特性に関する考察から、PFOAが精巣がんの原因である可能性も示唆される。	-	著者らのメタ解析のレビューでは、腎臓がんと精巣がんについて、血清PFOAが10 ng/mL増加するごとにがんリスクが平均的に増加することが示された。これらの関連は因果関係がある可能性が高いが、精巣がんに関する研究数が少ないこと、いくつかの研究で研究集団が重複していること、いくつかの研究で血清PFOA濃度を測定またはモデル化していないことにより、結果は限定的である。今後、大規模横コホートで実施された研究が加われば、証拠の重みはさらに強くなる可能性があるとされた。	
130	5		701	10	発がん性		A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and cancer risk in humans	2014	Chang, E. T.; Adami, H. O.; Boffetta, P.; Cole, P.; Starr, T. B.; Mandel, J. S.	Crit Rev Toxicol. 2014 May;44 Suppl 1:1-81. doi: 10.3109/10408444.2014.905767. Epub 2014 May 5.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA	PFOS PFOA	総説	-	-	-	-	-	-	-	-	-	発がん		-	-	-	-	-	-	この論文は、PFOAとPFOSのばく露とヒトのがんリスクとの関連性に関する疫学的証拠を体系的かつ批判的に検討した総説である。18の疫学研究（PFOAについて8、PFOSについて4、PFOAとPFOSの両方について6）が、これらの化学物質へのばく露とがん発症または死亡との関連を推定しており、研究は職業的環境と非職業的環境で均等に分けられている。前立腺がん、腎臓がん、精巣がん、甲状腺がんなど、統計的に有意な正の相関が報告されているが、PFOAとPFOSの相対リスク推定値の大部分は0.5から2.0（95%信頼区間に1.0を含む）であった。研究間で一貫性はなく、負の相関と相殺され、単調なばく露-反応関係を示すものではなく、主要標的臓器が肝臓、精巣（ライディッヒ細胞）及び膵臓（腺房細胞）である動物における毒性学的証拠と一貫性がない。PFOAばく露との正の相関の多くは、職業ばく露のない地域環境において検出され、ばく露された労働者における結果からは支持されなかった。PFOA及びPFOSへの職業ばく露は環境ばく露よりも1～2桁高いことを考えると、矛盾する陽性所見は、偶然、交絡、及び／またはバイアスに起因していると思われる。疫学的証拠を総合すると、PFOAまたはPFOSへのばく露とヒトにおけるがんとの因果関係の仮説は支持されない。	
131	6		704	10	発がん性		Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population	2009	Eriksen, K. T.; Sørensen, M.; Mclaughlin, J. K.; Lipworth, L.; Tjønneland, A.; Overvad, K.; Raaschou-Nielsen, O.	J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 15;101(8):605-9. doi: 10.1093/jnci/djp041. Epub 2009 Apr 7.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, Health Canada PFOS, WHO	PFOS PFOA	前向きコホート研究	記載なし	デンマーク	がん患者登録データバンク（Danish Cancer Registryおよび Danish Pathology Data Bank）を利用し募集	がん患者：1240人（男性1111人、女性129人） 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 比較対象サブコホート：772人（男性680人、女性92人）	1993年12月1日～2006年7月1日	血漿中濃度	研究登録時	がん患者（n= 1240）とサブコホートの比較対照群（n= 772）の血漿中PFAS濃度 中央値（5－95パーセンタイル） 男性（n= 1111）：PFOA: 6.8 (3.1 – 14.0)、PFOS: 35.1 (17.4 – 60.9) 女性（n= 129）： PFOA: 6.0 (2.6 – 11.0)、PFOS: 32.1 (14.0 – 58.1) 疾患別： 前立腺がん（n= 713）：PFOA: 6.9 (3.4 – 14.1)、PFOS: 36.8 (18.2 – 62.5) 膀胱がん（n= 332）：PFOA: 6.5 (2.7 – 13.4)、PFOS: 32.3 (15.2 – 58.0) 膵臓がん（n= 128）：PFOA: 6.7 (3.0 – 12.8)、PFOS: 32.7 (15.2 – 56.4) 肝臓がん（n= 67）：PFOA: 5.4 (2.5 – 13.7)、PFOS: 31.0 (15.8 – 62.9) サブコホート比較群（n= 772）： 男性（n= 680）：PFOA: 6.9 (3.2 – 13.3)、PFOS: 35.0 (16.8 – 62.4) 女性（n= 92）：PFOA: 5.4 (2.2 – 11.6)、PFOS: 29.3 (14.2 – 55.6) 全体（n= 772）：PFOA: 6.6 (3.0 – 13.0)、PFOS: 34.3 (16.2 – 61.8)	記載なし	4つのがん（前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、肝臓がん）	1993年～2006年	診断済	血漿PFOAの上位３四分位群の最下位四分位群に対する前立腺、膀胱、膵臓、肝臓がんの調整発生率比（IRR）： 前立腺がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 179/175、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 178/165、IRR (95% CI): 1.09 (0.78 - 1.53) Quartile 3：患者No./比較群No.: 178/182、IRR (95% CI): 0.94 (0.67 - 1.32) Quartile 4：患者No./比較群No.: 178/158、IRR (95% CI): 1.18 (0.84 - 1.65) 傾向：患者No./比較群No.: 713/680、IRR (95% CI): 1.03 (0.99 - 1.07) 膀胱がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 84/151、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 82/215、IRR (95% CI): 0.71 (0.46 - 1.07) Quartile 3：患者No./比較群No.: 83/184、IRR (95% CI): 0.92 (0.61 - 1.39) Quartile 4：患者No./比較群No.: 83/222、IRR (95% CI): 0.81 (0.53 - 1.24) 傾向：患者No./比較群No.: 333/772、IRR (95% CI): 1.00 (0.95 -1.05) 膵臓がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 32/179、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 32/216、IRR (95% CI): 0.88 (0.49 - 1.57) Quartile 3：患者No./比較群No.: 32/178、IRR (95% CI): 1.33 (0.74 - 2.38) Quartile 4：患者No./比較群No.: 32/199、IRR (95% CI): 1.55 (0.85 to 2.80) 傾向：患者No./比較群No.: 128/772、IRR (95% CI): 1.03 (0.98 - 1.10) 肝臓がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 17/108、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 17/141、IRR (95% CI): 1.00 (0.44 - 2.23) Quartile 3：患者No./比較群No.: 17/281、IRR (95% CI): 0.49 (0.22 - 1.09) Quartile 4：患者No./比較群No.: 16/242、IRR (95% CI): 0.60 (0.26 - 1.37) 傾向：患者No./比較群No.: 67/772、IRR (95% CI): 0.95 (0.86 - 1.06)	血漿PFOSの上位３四分位群の最下位四分位群に対する前立腺、膀胱、膵臓、肝臓がんの調整発生率比（IRR）： 前立腺がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 179/208、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 178/161、IRR (95% CI): 1.35 (0.97 - 1.87) Quartile 3：患者No./比較群No.: 180/160、IRR (95% CI): 1.31 (0.94 - 1.82) Quartile 4：患者No./比較群No.: 176/151、IRR (95% CI): 1.38 (0.99 - 1.93) 傾向：患者No./比較群No.: 713/680、IRR (95% CI): 1.05 (0.97 - 1.14) 膀胱がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 83/145、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 84/198、IRR (95% CI): 0.76 (0.50 - 1.16) Quartile 3：患者No./比較群No.: 83/195、IRR (95% CI): 0.93 (0.61 - 1.41) Quartile 4：患者No./比較群No.: 82/234、IRR (95% CI): 0.70 (0.46 - 1.07) 傾向：患者No./比較群No.: 332/772、IRR (95% CI): 0.93 (0.83 - 1.03) 膵臓がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 32/161、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 32/183、IRR (95% CI): 1.02 (0.57 - 1.84) Quartile 3：患者No./比較群No.: 32/184、IRR (95% CI): 1.24 (0.67 - 2.31) Quartile 4：患者No./比較群No.: 32/199、IRR (95% CI): 1.55 (0.85 - 2.80) 傾向：患者No./比較群No.: 128/772、IRR (95% CI): 0.99 (0.86 - 1.14) 肝臓がん： Quartile 1：患者No./比較群No.: 17/108、IRR (95% CI): 1.00 (ref.) Quartile 2：患者No./比較群No.: 17/191、IRR (95% CI): 0.62 (0.29 - 1.33) Quartile 3：患者No./比較群No.: 17/217、IRR (95% CI): 0.72 (0.33 - 1.56) Quartile 4：患者No./比較群No.: 16/254、IRR (95% CI): 0.59 (0.27 - 1.27) 傾向：患者No./比較群No.: 67/772、IRR (95% CI): 0.97 (0.79 - 1.19)	-	-	前立腺がん：在学年数、BMI、食事による脂肪摂取量、果物・野菜摂取量 膀胱がん：喫煙状況、喫煙の程度と期間、在学年数、膀胱がんリスクに関連した職業従事 膵臓がん：喫煙状況、喫煙の程度と期間、食事による脂肪摂取量、果物・野菜摂取量 肝臓がん：喫煙状況、在学年数、アルコール摂取量、肝臓がんリスクに関連した職業従事	・研究参加登録時にがんの診断歴のないデンマーク人の前向きコホートにおいて、PFOS及びPFOAの血漿レベルとがんリスクとの関連性を調査した。1993年12月1日から1997年5月31日までの登録から2006年7月1日までの間に、全コホートにおいて前立腺がん713人、膀胱がん332人、膵臓がん128人、肝臓がん67人が確認された。一方、比較対照として772人のサブコホートが選抜された。PFOAまたはPFOSの血漿中濃度とこれらのがんの発生率比に明確な関連性の差はみられなかった。PFOS濃度の上位3四分位群では、最低四分位群と比較して前立腺がんのリスク推定値が30%～40%増加した（例：最低四分位群 vs 最高四分位群、IRR（発生率比） ＝ 1.38, 95%信頼区 ＝ 0.99 - 1.93）。デンマークの一般集団におけるPFOA及びPFOSの血漿中濃度は、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、肝臓がんのリスクとは関連がないようであった。 ・この結果は一般的なデンマークの集団におけるPFOA及びPFOSの血漿中濃度は前立腺、膀胱、膵臓または肝臓がんのリスク増加との関連性はないと示唆される。この知見は我々の知る限り、PFASに関する、また一般集団の発がんリスクに関する最初の研究であるため、この関係を他のコホートでさらに研究するための追加研究が正当化される。	
132	7		713	10	発がん性		Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort	2019	Mancini, F. R.; Cano-Sancho, G.; Gambaretti, J.; Marchand, P.; Boutron-Ruault, M. C.; Severi, G.; Arveux, P.; Antignac, J. P.; Kvaskoff, M.	Int J Cancer. 2020 Feb 15;146(4):917-928. doi: 10.1002/ijc.32357. Epub 2019 May 3.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, WHO	PFOS PFOA	コホート内症例対照研究	E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale) study	フランス	E3Nコホートから乳がん患者281人を特定。 （除外例） ・1993年の食事のアンケートに回答せず：27人 ・採血前及び/または食事のアンケートの前に乳がんと診断済：11人 ・ベージェット病および良性の乳腺疾患症例：3人 最終対象：240人→ 予算の関係で、うち194人の閉経後乳がん症例が解析対象に選抜された。	乳がん患者：194人 対照群：194人（がん患者群と年齢、採血時の閉経状況とBMI及び採血年をマッチさせた）	1990年～	血清中濃度	1994～1999年	血清PFOA濃度（中央値（最小 - 最大））： 全体：6.64 ng/mL (1.29–21.39 ng/mL) 乳がん患者：6.39 ng/mL (2.14–21.39 ng/mL) 対照群：6.78 ng/mL (1.29–17.69 ng/mL) 血清PFOS濃度（中央値（最小 - 最大））： 全体：17.51 ng/mL (5.83–85.26 ng/mL) 乳がん患者：17.62 ng/mL (5.84–85.29 ng/mL) 対照群：17.32 ng/mL (6.61–59.12 ng/mL)	-	ホルモン受容体（ER/PR）感受性乳がんの発生リスク	1990年以降、2、3年毎にフォローアップ	-	1、血清PFOSレベルの分布（四分位濃度） 全体（n= 388）：対照群（n= 194）乳がん (BC)患者（n=194） Q1: 5.8–13.6 (n= 80)： 対照群: 48例 (59.9%)、ER/BRデータ欠損: 11例 (13.8%)、ER(+)BC: 20 (24.9)、ER(-)BC: 1 (1.3)、PR(+)BC: 14 (17.4)、PR (-)BC: 7 (8.8) Q2: 13.6–17.3 (n=109)： 対照群: 49例 (45.0%)、ER/BRデータ欠損: 8/9例 (7.3/8.3%)、ER(+)BC: 37 (33.9)、ER(-)BC: 15 (13.8)、PR(+)BC: 26 (23.9)、PR (-)BC: 25 (22.8) Quartile 3: 17.3–22.5 (n= 99)： 対照群: 48例 (48.5%)、ER/BRデータ欠損: 12例 (12.1%)、ER(+)BC: 35 (35.4)、ER(-)BC: 4 (4.0)、PR(+)BC: 27 (27.3)、PR (-)BC: 12 (12.1) Quartile 4: 22.5–85.3 (n=100) 対照群: 49例 (49.0%)、ER/BRデータ欠損: 5/7例 (5/0/7.0%)、ER(+)BC: 40 (40.0)、ER(-)BC: 6 (6.0)、PR(+)BC: 31 (31.0)、PR (-)BC: 13 (13.0)	2、血清PFOAレベルの分布（四分位濃度） 全体（n= 388）：対照群（n= 194）乳がん (BC)患者（n=194） Q1: 1.3–4.8 (n= 85)： 対照群: 48例 (56.5%)、ER/BRデータ欠損: 19例 (11.8%)、ER(+)BC: 25 (29.4)、ER(-)BC: 2 (12.4)、PR(+)BC: 20 (23.5)、PR (-)BC: 7 (8.2) Q2: 4.8–6.8 (n=118)： 対照群: 49例 (41.5%)、ER/BRデータ欠損: 14/16例 (11.9/13.6%)、ER(+)BC: 43 (36.4)、ER(-)BC: 12 (10.2)、PR(+)BC: 28 (23.7)、PR (-)BC: 13 (14.3) Quartile 3: 6.8–8.8 (n= 91)： 対照群: 48例 (52.7%)、ER/BRデータ欠損: 6/7例 (6.6/7.7%)、ER(+)BC: 31 (34.1)、ER(-)BC: 6 (6.6)、PR(+)BC: 23 (25.3)、PR (-)BC: 13 (14.3) Quartile 4: 8.8–21.4 (n=94) 対照群: 49例 (52.1%)、ER/BRデータ欠損: 6例 (6.4%)、ER(+)BC: 33 (35.1)、ER(-)BC: 6 (6.4)、PR(+)BC: 27 (28.7)、PR (-)BC: 12 (12.8)	3、閉経後の女性における血清PFOSレベル四分位と乳がんリスクとの相関を推定する条件付きロジステック回帰モデル：補正オッズ比（95% CI）(n=388) 血清PFOS四分位 (ng/mL)： Quartile 1（n= 80; 5.8-13.6）：Model 0: Ref.:、Model 1: Ref. 、Model 2: Ref.、 Model 3: Ref. Quartile 2 （n= 109; 13.6-17.6）：Model 0: 1.80 (1.01; 3.21)、Model 1: 1.80 (0.98; 3.28)、Model 2: 1.93 (1.01; 3.70)、Model 3: 1.94 (1.00; 3.78) Quartile 3 （n= 99, 17.3-22.5）：Model 0: 1.59 (0.88; 2.90)、Model 1：1.78 (0.95; 3.34)、Model 2.: 1.96 (1.00; 3.84)、Model 3：2.03 (1.02; 4.04) Quartile 4（n= 100, 22.5-85.3）：Model 0: 1.53 (0.85; 2.74)、Model 1：1.67 (0.90; 3.10)、Model 2：1.70 (0.88; 3.28)、Model 3：1.72 (0.88; 3.36) p-trend：Model 0: 0.38、Model 1: 0.23、Model 2: 0.26、Model 3: 0.25 4、閉経後女性のホルモン状況によって層別化された血清PFOSレベル四分位と乳がんリスクとの相関を推定する多項回帰モデル：補正オッズ比（ORs）、95% CI (n= 388) エストロゲン受容体またはプロゲステロンの状況： Quartile 1（n= 80: 5.8-13.6）：対照群 (n=194): Ref.、ER+ (n=132): Ref.、ER-（n= 26）: Ref.、PR+（n=98）: Ref.、PR-（n=57): Ref. Quartile 2（n= 109: 13.6–17.3）：対照群(n=194): Ref.、ER+ (n=132): 1.85 (0.90–3.82)、ER-（n= 26）: 15.40 (1.84–129.19)、PR+（n=98）: 1.84 (0.82–4.14)、PR-（n=57): 3.47 (1.29–9.15) Quartile 3（n= 99: 17.3-22.5）：対照群(n=194): Ref.、ER+ (n=132): 2.22 (1.05–4.69)、ER-（n= 26）: 4.74 (0.45–49.62)、PR+（n=98）: 2.47 (1.07–5.65)、PR-（n=57): 1.82 (0.61–5.45) Quartile 4 (n= 100: 22.5–85.3)：対照群(n=194): Ref.、ER+ (n=132): 2.33 (1.11–4.90)、ER-（n= 26）: 7.07 (0.73–68.03)、PR+（n=98）: 2.76 (1.21–6.30)、PR-（n=57): 1.71 (0.57–5.10) p-trend：ER+: 0.04、ER-: 0.72、PR+: 0.02、PR-: 0.93	5、閉経後の女性における血清PFOAレベル四分位と乳がんリスクとの相関を推定する条件付きロジステック回帰モデル：補正オッズ比（95% CI）(n=388) 血清PFOA四分位 (n, ng/mL)： Quartile 1（n= 85; 1.3-4.8）：Model 0: Ref.:、Model 1: Ref. 、Model 2: Ref.、 Model 3: Ref. Quartile 2 （n= 118; 4.8-6.8）：Model 0: 1.75 (1.00; 3.08)、Model 1:1.86 (1.03; 3.36)、Model 2: 1.79 (0.94; 3.40)、Model 3: 1.69 (0.89; 3.21) Quartile 3 （n= 91, 6.8-8.8）: Model 0: 1.15 (0.61; 2.15)、Model 1：1.08 (0.56; 2.09)、Model 2.: 0.95 (0.47; 1.92)、Model 3：0.88 (0.43; 1.80 Quartile 4（n= 94, 8.8–21.4）：Model 0: 1.12 (0.58; 2.16)、Model 1：1.18 (0.59; 2.37)、Model 2：0.98 (0.46; 2.08)、Model 3：0.92 (0.43; 1.98) p-trend：Model 0: 0.72、Model 1: 0.85、Model 2: 0.49、Model 3: 0.43 6、閉経後女性のホルモン状況によって層別化された血清PFOAレベル四分位と乳がんリスクとの相関を推定する多項回帰モデル：補正オッズ比（ORs）、95% CI (n= 388) エストロゲン受容体またはプロゲステロンの状況： Quartile 1（n= 85: 1.3-4.8）：対照群 (n=194): Ref.、ER+ (n=132): Ref.、ER-（n= 26）: Ref.、PR+（n=98）: Ref.、PR-（n=57): Ref. Quartile 2（n= 148: 4.8–6.8）：対照群(n=194): Ref.、ER+ (n=132): 1.72 (0.88–3.36)、ER-（n= 26）:7.73 (1.46–41.08)、PR+（n=98）: 1.40 (0.67–2.93)、PR-（n=57): 3.44 (1.30–9.10) Quartile 3（n= 91: 6.8-8.8）：対照群(n=194): Ref.、ER+ (n=132): 1.34 (0.66–2.73)、ER-（n= 26）: 3.18 (0.55–18.47)、PR+（n=98）:1.28 (0.59–2.77)、PR-（n=57）: 1.80 (0.62–5.19) Quartile 4 (n= 94: 8.8–21.4)：対照群(n=194): Ref.、ER+ (n=132): 1.42 (0.68–2.95)、ER-（n= 26）: 3.98 (0.67–23.52)、PR+（n=98）: 1.54 (0.70–3.69)、PR-（n=57): 1.69 (0.56–3.12) p-trend：ER+: 0.64、ER-: 0.59、PR+: 0.37、PR-: 0.90	Model 1: 総血清脂質、BMI (kg/m2)、喫煙状況、身体活性、教育レベル、良性乳腺疾患、家族の乳がん歴 Model 2: model 1 + 出産経験/最初の妊娠延齢、母乳哺育期間、月経開始年齢、閉経年齢、経口避妊薬の使用、閉経後ホルモン療法 の利用. Model 3: model 2 + 食事（西洋食、地中海食の固執）	・PFASと乳がん（BC）リスクの関連について、条件付きロジスティック回帰補正モデルをオッズ比（ORs）と95%信頼区間（CIs）の推定に用いた。全ての統計処理は両側検定で実施された。PFASs濃度とBCリスクとは全体では関連はないが、PFOS濃度とER+腫瘍（第3四分位群: OR= 2.22 (CI= 1.05-4.69); 第4四分位群: OR= 2.67 (CI= 1.11-4.90); Ptrend= 0.04）及びPR+腫瘍（第3四分位群: OR= 2.47 (CI= 1.07-5.65); 第4四分位群: OR= 2.76 (CI= 1.21-6.30); Ptrend= 0.02）との間で正の直線的相関を認めた。受容体陰性腫瘍の考察では、PFOSの第2四分位群のみがリスクと相関した(ER－: OR = 15.40 [CI = 1.84–129.19]; PR－: OR = 3.47 [CI = 1.29–9.15])。PFOAと受容体陽性乳がんリスクとの相関はみられなかったが、PFOAの第2四分位濃度で受容体陰性腫瘍のリスクとの正の相関(ER－: OR = 7.73 [CI = 1.46–41.08]; PR－: OR = 3.44 [CI = 1.30–9.10])がみられた。PFAS血中レベルは様々にリスクと関連していた。PFOS濃度と受容体陽性腫瘍は直線的な相関があったが、低濃度のPFOS及びPFOAのみが受容体陰性腫瘍と相関があった。これらの所見はBCの潜在的リスク要因としてPFASsへのばく露を考慮することの重要性を明らかにした。 ・本研究結果は血清PFAS濃度と乳がんリスクに相関があることの一定程度の証拠となり得る。特に、PFOSに関連した正の直線用量-反応関係が17.3 ng/mLの体内用量からER+/PR+腫瘍の発生リスクでみられた。一方、PFOS及びPFOAの両方に対する低用量効果のみがER-/PR-腫瘍と関連していたが、これはより大規模研究で確認されるべきである。 ・本研究はフランスで非職業的にばく露された閉経後の女性のばく露を反映したものである。本研究結果はPFASsへのばく露が用量によって異なる影響を示すとする他の著者らにより以前に示唆された仮説を支持するもので、内分泌かく乱物質（EDC）を研究するには低用量に関しても考慮すべきであることの重要性が強調されるが、PFASと乳がんとの関連性の基盤となる生物学的機序を説明するために更なる研究が必要である。	
133	8		D794	10	発がん性		Associations between Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Breast Cancer: A Meta-Analysis	2022	Jiang, Haihong; Liu, Huan; Liu, Ge; Yu, Jing; Liu, Nana; Jin, Yunqin; Bi, Yongyi; Wang, Hong	Toxics. 2022 Jun 11;10(6):318. doi: 10.3390/toxics10060318.	-	PFOA PFOS PFHxS	メタ解析	-	(解析対象の各研究について)デンマーク、米国、フランス、日本、中国、フィリピン	-	(解析対象の各研究について) 31-11631名	(解析対象の各研究の発表年として) 2014-2022	血清中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	-	-	-	乳がんの発症	-	-	PFOAばく露と乳がんリスクについての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI) 1.32 (1.19, 1.46)(I²=98.5%, p<0.001)	PFHxSばく露と乳がんリスクについての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI) 1.79 (1.51, 2.11)(I²=99.3%, p<0.001)	PFOSばく露と乳がんリスクについての変量効果メタアナリシス結果: OR (95%CI) 1.01 (0.87, 1.17)(I²=99.8%, p<0.001)		-	・メタ解析の結果、PFOAとPFHxSは乳がんリスクと正の相関があり、PFOSは乳がんリスクと関連がないことが明らかにされた。但し、いくつかのin vitro研究の文献では、PFOSは乳がんの潜在的リスクファクターであると考えられる。	評価対象：PubMed、Embase、Web of Scienceにおいて所定のキーワード検索で得られた2022年2月までの英語文献についてスクリーニングを行い、最終的に得られたPFASと乳がんに関する論文8報（研究8件） ・Newcastle-Ottawa Scale (NOS) による評価結果: いずれの研究もスコア6以上 ・出版バイアスの評価: Egger検定のp値はいずれの研究も0.05より大きく、出版バイアスは見られなかった ・PFOAとPFHxSの統合結果は、大きな異質性はあるものの、安定した信頼性の高いものであった。PFOSの統合結果は統合モデルによって異なり、統合されたORは不安定であることが示されたが、これは含まれる研究の量と質に影響されている可能性がある。 ・このメタアナリシスに含まれる研究の差異が異質性の原因となった可能性がある。加えて、対象のほとんどが症例対照研究でありそれによる限界（後ろ向き研究であり、ばく露量推定のための試料回収時にバイアスが生じる可能性、相関関係を証明するだけで因果関係を明らかにしない可能性）がある。また、このメタアナリシスに含まれる横断的研究が重大な異質性の原因となっている可能性がある。異質性の原因となる他の特徴も存在するが、得られる情報が限られているため詳細な分析を行えず、異質性の一部を明らかにすることはできなかった。
134	9		D795	10	発がん性		Glioma is associated with exposure to legacy and alternative per- and polyfluoroalkyl substances	2023	Xie, Meng-Yi; Sun, Xiang-Fei; Wu, Chen-Chou; Huang, Guang-Long; Wang, Po; Lin, Zhi-Ying; Liu, Ya-Wei; Liu, Liang-Ying; Zeng, Eddy Y	J Hazard Mater. 2023 Jan 5;441:129819. doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.129819. Epub 2022 Aug 24.	-	PFOA PFOS PFHxS	症例研究	-	中国（広州市）	神経膠腫患者	159名（男性92名、女性67名、2～77歳（うち15-47歳の群が全体の50%）、神経膠腫グレードⅠ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳはそれぞれ全体の1/18/15/35%） 合計137個の神経膠腫組織と40個の非神経膠腫組織サンプルが収集され、そのうち神経膠腫と非神経膠腫のペアは18個	2019-2020	組織中PFOA、PFOS、PFHxS濃度		95%CI [中央値](平均値±SE)(ng/g)[検出頻度%] PFOA: 神経膠腫組織: <RL-4.6[0.25] (0.55±0.08)[69%] 非神経膠腫組織: <RL-0.66[0.23](0.24±0.04)[33%] PFOS: 神経膠腫組織: <RL-60[0.56](1.9±0.58)[82%] 非神経膠腫組織: <RL-14[0.47](1.1±.51)[65%] PFHxS: 神経膠腫組織: <RL-2.2[0.12](0.2±0.03)[55%] 非神経膠腫組織: ,RL-2.3[0.16](0.36±0.17)[33%]		神経膠腫	-	-	神経膠腫組織中PFAS濃度95%CIと性別の相関（マン・ホイットニーのU検定） [中央値](平均値)(ng/g)[検出頻度] PFOA: 全体: <RL-4.6[0.25](0.55)[69%] 男性: <RL-4.6[0.28](0.64)[79%] 女性: <RL-1.4[0.21](0.35)[56%] (男性vs女性 p=0.183) PFOS: 全体: <RL-60[0.56](1.93)[82%] 男性: <RL-60[0.78](2.76)[83%] 女性: <RL-3.4[0.47](0.73)[81%] (男性vs女性 p=0.005) PFHxS: 全体: <RL-2.3[0.12](0.20)[55%] 男性: <RL-2.2[0.13](0.23)[60%] 女性: <RL-0.45[0.11](0.15)[47%] (男性vs女性 p=0.500)	神経膠腫組織中PFAS濃度とKi-67発現量の相関（単変量線形回帰） PFOA: r2 = 0.24, p < 0.05, n = 97 (PFOS, PFHxSについては記載なし)	神経膠腫組織中PFAS濃度とKi-67発現量の相関（単変量線形回帰） PFOA: r2 = 0.24, p < 0.05, n = 97 (PFOS, PFHxSについては記載なし)	神経膠腫組織中PFAS濃度とP53発現量の相関（重回帰モデル） 8種類のPFAS (PFHxA、PFOA、PFDA、PFDoA、PFTrDA、PFOS、FOSA、および8:2 Cl-PFESA): r2 = 0.41, p < 0.01 (PFHxAとFOSAが主要因(p<0.05))	飲酒、喫煙、教育レベル、年齢、性別など	PFHxA、PFOA、PFOSは神経膠腫サンプルで高頻度（60%以上）で検出された。 脳組織中のPFAS濃度と交絡因子との関連性の検討では、マン・ホイットニーのU検定によりPFOS濃度と性別、クラスカル-ウォリス検定によりPFOA、PFOS、PFHxS濃度と年齢に有意な相関が示された。クラスカル-ウォリス検定によりPFOA、PFOS濃度と腫瘍のグレードの間に有意な相関が示されたほか、病理学的分子マーカーについては単変量線形回帰モデルでPFOA、PFOS濃度とKi-67の間に有意な相関、重回帰モデルで8種類のPFAS濃度とP53の間に強い相関が認められ、神経膠腫の一部がPFASばく露に起因していることが示唆された。	著者らは、PFASばく露とヒト脳腫瘍の発生率との間に明確な相関関係を裏付ける証拠はないとしている。
135	10		D797	10	発がん性		Plasma perfluoroalkyl substance exposure and incidence risk of breast cancer: A case-cohort study in the Dongfeng-Tongji cohort	2022	Feng, Yue; Bai, Yansen; Lu, Yanjun; Chen, Mengshi; Fu, Ming; Guan, Xin; Cao, Qiang; Yuan, Fangfang; Jie, Jiali; Li, Mengying; Meng, Hua; Wang, Chenming; Hong, Shiru; Zhou, Yuhan; Zhang, Xiaomin; He, Meian; Guo, Huan	Environ Pollut. 2022 Aug 1;306:119345. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119345. Epub 2022 Apr 23.	-	PFOA PFOS PFHxS	前向きコホート研究	Dongfeng-Tongji (DFTJ) cohort	中国（湖北省・十堰）	2018年末までの9.6年間のフォローアップで乳がんを発症した女性、サブコホートとして年齢層別に無作為抽出した女性	乳がん患者：226名、サブコホート：990名（うち13名が追跡期間中に乳がんを発症）	コホートの募集時期: 2008.9-2010.6, 2013.4-2013.10	血漿中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	登録日-がん診断日、死亡日または2018年12月31日のうち最も早い日付	中央値 (25, 75パーセンタイル値)(ng/mL) PFOA: 乳がん患者: 1.26 (0.85, 1.97) サブコホート: 1.19 (0.84, 1.80) PFOS: 乳がん患者: 10.91 (6.81, 15.88) サブコホート: 10.36 (6.39, 15.67) PFHxS: 乳がん患者: 0.78 (0.50, 1.12) サブコホート: 0.76 (0.52, 0.81)		乳がんの発症	登録日-がん診断日、死亡日または2018年12月31日のうち最も早い日付	-	血漿中PFAS濃度と乳がんのHR (95%CI) PFOA: 1.35 (1.03, 1.78)(p=0.031) PFOS: 0.88 (0.66, 1.16)(p=0.354) PFHxS: 0.93 (0.79, 1.09)(p=0.364)	血漿中PFAS濃度と閉経後乳がんのHR (95%CI) PFOA: 1.34 (1.01, 1.77)(p=0.042) PFOS: 0.91 (0.71, 1.17)(p=0.461) PFHxS: 0.86 (0.72, 1.01)(p=0.070)			年齢、BMI、職業、喫煙状況、飲酒状況、婚姻状況、登録年、分娩、閉経状況、乳腺炎の病歴、ホルモン補充療法の経験、がんの家族歴	血漿中PFOA濃度と乳癌の罹患リスクが正の相関を示すことが確認された。	PFAS濃度について、HPLCで分析が行われ、その際PFASアイソマー（直鎖および分岐鎖）を単一ピークとして積算し算出したことが記載されている。
136	11		D991	10	発がん性		Risk assessment for PFOA and kidney cancer based on a pooled analysis of two studies	2022	Steenland, K; Hofmann, J N; Silverman, D T; Bartell, S M	Environ Int. 2022 Sep;167:107425. doi: 10.1016/j.envint.2022.107425. Epub 2022 Jul 22.	-	PFOA	プール解析	NCI Study、C8 Science Panel study	NCI Study: 米国10州 C8 Science Panel Study:	・NCI Study: PLCOコホート（55-74歳の成人約150,000人）のうち腎細胞がん（腎盂がんおよび尿路上皮がんを除く）のコホート内症例対照研究の対象となった腎細胞がん患者及び対照症例 ・C8 Science Panel Study: C8 Health Projectの参加者（1950-2004年の間にデュポン社工場周辺の6つのPFOA汚染水地区のいずれかに1年以上居住、勤務または通学していた者、または、同地域の住民、職場または学校において水源が12ヶ月以上PFOA汚染されていた者）のうち追跡調査に同意した成人およびデュポン社の従業員（レトロスペクティブな職業曝露データを持ち、C8 Science Panelのインタビューを受けた者）のうち腎細胞がん患者及び対照症例	NCI Study: 腎細胞がん症例 324例、対照症例324例 C8 Science Panel Study: 腎細胞がん症例103例、対照症例511例	NCI Study: 募集時期: 1993-2001、調査期間: -2014 C8 Science Panel Study: 募集時期: 2005/2006、調査期間: -2011	血清中PFOA濃度	NCI Study: 腎細胞がん症例では診断の8.46年前（中央値） C8 Science Panel Study: 2005/2006, 2008-2011	25/50/75パーセンタイル値 (ng/mL) NCI Study: 4.0/5.6/7.3 (極端な異常値306 ng/mLを1件含む)(対照症例における濃度) C8 Science Panel Study: 13/26/68 (2005/2006年の測定データ)		腎細胞がんの発症	NCI Study: -2014 C8 Science Panel study: 2008-2011	腎盂がんおよび尿路上皮がんを除く腎細胞がん	血清中PFOA濃度（変換なし/log変換）の連続データを用いた線形モデルにおけるばく露反応係数 (95%CI) NCI Study: PFOA: 0.089（0.043, 0.136） log PFOA: 0.74 (0.38, 1.09)(AIC=423.1) C8 Science Panel study: PFOA: 0.000079 (0.000480, 0.000635) log PFOA: 0.07 (0.02, 0.15)(AIC=368.7) NCI Study + C8 Science Panel study: PFOA: 0.0001 (-0.0004, 0.0007) (AIC=807.8) log PFOA: 0.189 (0.071, 0.307) (AIC=798.1)	血清中PFOA濃度（変換なし）を用いた2ピース線形スプラインモデルにおけるばく露反応係数 (95%CI) NCI Study: First slope: 0.126 (0.0640, 0.1808) Second slope: -0.110 (-0.195, -0.025) (境界点: PFOA = 13 ng/mL) C8 Science Panel study: First slope: 0.012 (-0.003, 0.028) Second slope: -0.012 (-0.028, 0.003) (境界点: PFOA = 40 ng/mL) NCI Study + C8 Science Panel study: First slope: 0.135 (0.071, 0.198) Second slope: -0.0001 (-0.0007, 0.0005) (境界点: PFOA = 9.5 ng/mL) (AIC=791.6)	血清中PFOA濃度（log変換）を用いた2ピース線形スプラインモデルにおけるばく露反応係数 (95%CI) NCI Study + C8 Science Panel study: First slope: 0.656 (0.333, 0.979) Second slope: 0.015 (-0.148, 0.178) (境界点: log PFOA = 2.55) (AIC=790.3)		BMI、高血圧	血清中PFOA濃度（変換なし）を用いた2ピース線形スプラインモデルのFirst slopeで得られた係数を用いると、腎細胞がんについて、1 ng/mLのPFOAばく露による推定生涯発がんリスクは0.0018と算出された。	
137	1		1058	12	その他		Associations of serum perfluoroalkyl substance and vitamin D biomarker concentrations in NHANES, 2003-2010	2019	Etzel, T. M.; Braun, J. M.; Buckley, J. P.	Int J Hyg Environ Health 222: 262-269.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA PFHxS	コホート調査	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES),	米国	NHANES登録者	NHANES登録41,156人のデータから、以下を除外 PFAS測定に含まれなかった32,609人 25 (OH) D測定値がない271人 肝臓及び腎臓病有病者：352人 共変量データ（主にBMI）が欠落：884人 最終解析対象：7,040人（うち、ビタミンD欠乏症：2,648人）	2003-2010年：NHANESデータ	血清中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	2003-2010年	PFOA (ng/mL)：幾何平均: 3.8、中央値 (25, 75パーセンタイル): 3.9 (2.6, 5.5)、範囲: <LOD- 104.0 PFOS (ng/mL)：幾何平均: 14.5、中央値 (25, 75パーセンタイル): 15.1 (9.1, 23.8)、範囲: <LOD- 435.0 PFHxS (ng/mL)：幾何平均: 1.8、中央値 (25, 75パーセンタイル): 1.8 (1.0, 3.2)、範囲: <LOD- 82.0	-	血清25-ヒドロキシビタミンD (25(OH)D)	2003-2010年	ビタミンD欠乏症：< 50 ng/mL	血清PFAS濃度の2倍増加に対する血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度の差分とビタミンD欠乏症との有病オッズ比（POR）の差分： 血清総25 (OH) D、 ビタミンD欠乏症 PFOA：補正後 (95% CI): -0.3 (-1.0,0.4)、補正後POR (95% CI): 1.02 (0.93, 1.11) PFOS：補正後 (95% CI): -0.9 (-1.5,-0.2)、補正後POR (95% CI): 1.05 (0.97, 1.13) PFHxS：補正後 (95% CI): 0.8 (0.3, 1.3)、補正後POR (95% CI): 0.94 (0.89, 0.99)	血清PFAS濃度の2倍増加に対する血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度の差分とビタミンD欠乏症との有病オッズ比（POR）の補正後差分：性別、年齢、人種/民族によるEffect measure modification (EMM)： 1、性別： 男性（n= 3,478）、女性（n= 3,562）、EMM-p値 PFOA: 0.2 (-0.9,1.2)、-0.6 (-1.5, 0.3)、0.26 PFOS: -0.3 (-1.1,0.5)、-1.3 (2.4,-0.3)、0.10 PFHxS: 0.9 (0.2,1.6)、0.8 (0.2,1.5)、0.84 2、年齢： < 20歳 (n= 1,771): β (95% CI)、20-60歳 (n= 3,493):β (95% CI)、EMM-p値(< 20 vs 20-60)、60+ 歳(n= 1,776):β (95% CI)、EMM-p値 PFOA: -0.9 (-3.4,1.7)、0.1 (-0.8,0.9)、0.50、-1.1 (-2.4, 0.1)、0.12 PFOS:-1.8 (-3.9,0.4)、-0.4 (-1.1,0.3)、0.23、-1.7 (-2.9,-0.5)、0.06 PFHxS: 0.4 (-0.7,1.4)、0.8 (0.2, 1.4)、0.49、1.1 (-0.1,2.3)、0.64 3、人種/民族： 非ヒスパニック白人: β (95% CI)、非ヒスパニック黒人: β (95% CI)、EMM-p値(白人 vs 黒人)、ヒスパニック: β (95% CI)、EMM-p値(白人 vs ヒス)、その他: β (95% CI)、EMM-p値（白人 vs その他）： PFOA: -0.8 (-1.7,0.2)、0.1 (-0.9,1.1)、0.22、0.5 (-0.8,1.7)、0.12、0.7 (-2.0, 3.3)、0.31 PFOS: -1.7 (-2.6,-0.7)、-0.2 (-1.3,0.9)、0.05、0.3 (-0.7,1.4)、0.005、1.3 (-0.3, 2.8)、0.001 PFHxS: 0.9 (0.1,1.6)、0.4 (-0.4,1.3)、0.43、0.2 (-0.5, 0.9)、0.19、0.0 (-1.8,1.8)、0.39	-		人種/民族、年齢、BMI、ビタミンDサプリメント使用、収入に対する困窮度比、喫煙状況、6ヵ月目の検査時期	・調整モデルでは、PFOSの2倍の増加と0.9 nmol/L (95% CI: 0.2、1.5) の総25(OH)D 濃度の低下との間で関連がみられ、白人(β: -1.7; 95% CI: -2.6, -0.7)及び60歳以上の集団(β: -1.7; 95% CI: -2.9, -0.5)で有意に強い関連性があった。PFHxSの2倍の増加と0.8 nmol/L (95% CI: 0.3、1.3) の総25(OH)Dの増加と関連し、この関連は年齢、性別、及び人種/民族による変更を受けなかった。PFOAとPFNAは、総25(OH)Dとは関連性がみられなかった。ビタミンD欠乏症の有病オッズ比の評価では、PFAS濃度と同様の関連パターンが観察された。本結果は、一部のPFASが米国民のビタミンDレベルの変化と関連している可能性があり、その関連性は化学物質、年齢、人種/民族によって異なる可能性があることを示唆する。本結果を確認し、子供と大人のビタミンD関連性の健康への影響を判断するために、前向き疫学研究が必要となる。	・調整モデルでは、PFOSの2倍の増加と0.9 nmol/L (95% CI: 0.2、1.5) の総25(OH)D 濃度の低下との間で関連がみられ、白人(β: -1.7; 95% CI: -2.6, -0.7)及び60歳以上の集団(β: -1.7; 95% CI: -2.9, -0.5)で有意に強い関連性があった。PFHxSの2倍の増加と0.8 nmol/L (95% CI: 0.3、1.3) の総25(OH)Dの増加と関連し、この関連は年齢、性別、及び人種/民族による変更を受けなかった。PFOAとPFNAは、総25(OH)Dとは関連性がみられなかった。ビタミンD欠乏症の有病オッズ比の評価では、PFAS濃度と同様の関連パターンが観察された。本結果は、一部のPFASが米国民のビタミンDレベルの変化と関連している可能性があり、その関連性は化学物質、年齢、人種/民族によって異なる可能性があることを示唆する。本結果を確認し、子供と大人のビタミンD関連性の健康への影響を判断するために、前向き疫学研究が必要となる。

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標	ばく露指標の測定時期	血中PFAS濃度	その他	影響指標	影響の評価時期	診断基準	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考
138	**2**		1061	12	その他		Perfluoroalkyl substances and changes in bone mineral density: A prospective analysis in the POUNDS-LOST study	2019	Hu, Y.; Liu, G.; Rood, J.; Liang, L.; Bray, G. A.; de Jonge, L.; Coull, B.; Furtado, J. D.; Qi, L.; Grandjean, P.; Sun, Q.	Environ Res. 2019 Dec;179(Pt A):108775. doi: 10.1016/j.envres.2019.108775. Epub 2019 Sep 27.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS PFOA PFHxS	横断的研究、前向き研究	POUNDS LOST study	米国、ボストン近郊	POUNDS LOST studyの参加者	過体重または肥満の参加者：811人: カロリー制限食、2年間 ベースライン（血中PFAS及びBMD測定): 294人 2年間後（ベースからの変化を計測可能): 173人	記載なし	血漿中PFOA、PFOS、PFHxS濃度	ベースライン時	横断解析、前向き解析：中央値（IQR） PFOS (ng/mL)：32.2 (16.8, 43.1)、33.9 (19.2, 44.3) PFOA (ng/mL)：5.2 (3.5, 6.5)、5.4 (3.7, 6.6) PFHxS (ng/mL): 3.1 (1.7, 3.9)、3.2 (1.7, 3.9)	-	骨密度（BMD)：脊椎、股関節全体、大腿骨頭部、股関節転子領域、Ward三角領域	ベースライン時及び2年後		ベースライン時の血漿PFAS濃度と複数の骨部位での骨密度（BMD）の間の横断的相関： PFASの1SD増加分に対するβ（95% CI)： 1．脊椎：PFOS、PFOA、PFHxS ・全体：-0.020(-0.037, -0.003)、-0.021(-0.038, -0.004)、-0.013(-0.032, 0.006) ・女性：-0.015(-0.036, 0.005)、-0.017(-0.039, 0.004)、-0.010(-0.034, 0.015) ・男性：-0.01l(-0.041, 0.018)、-0.008(-0.040, 0.023)、-0.001(-0.032, 0.029) ・p-相互作用: 0.68、0.71、0.63 2．股関節全体：PFOS、PFOA、PFHxS ・全体: -0.013(-0.026, 0.001)、-0.015(-0.029, -0.001)、-0.006(-0.022, 0.009) ・男性: -0.010(-0.028, 0.008)、-0.013(-0.031, 0.006)、-0.011(-0.032, 0.010) ・女性: -0.011(-0.033, 0.011)、-0.013(-0.036, 0.011)、0.006(-0.016, 0.029) ・p-相互作用: 0.98、0.67、0.51 3．大腿骨頭部：PFOS、PFOA、PFHxS ・全体: -0.014(-0.028, 0.000)、-0.016(-0.030, -0.002)、-0.007(-0.022, 0.009) ・男性: -0.004(-0.022, 0.014)、-0.008(-0.027, 0.010)、-0.005(-0.025, 0.016) ・女性: −0.021(-0.044, 0.001)、-0.019(-0.043, 0.005)、-0.001(-0.024, 0.023) ・p-相互作用: 0.24、0.26、>0.99 4．股関節転子： ・全体: -0.013(-0.026, 0.000)、-0.015(-0.029, -0.002)、-0.003(-0.018, 0.011) ・男性: -0.011(-0.028, 0.006)、-0.010(-0.028, 0.007)、-0.005(-0.025, 0.015) ・女性: -0.008(-0.028, 0.013)、-0.013(-0.035, 0.009)、0.008(-0.013, 0.030) ・p-相互作用: 0.84、0.45、0.60	血漿PFAS濃度と複数の骨部位での骨密度（BMD）の2年間の体重変化との前向き相関： PFOS、PFOA、PFHxS 脊椎：0.002(-0.003, 0.008)、-0.002(-0.007, 0.004)、0.003(-0.003, 0.009) 股関節全体：-0.005(-0.009,- 0.001)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004) 股関節転子間領域：-0.008(-0.013, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.002(-0.008, 0.004) 大腿骨頭部：-0.001(-0.007, 0.004)、-0.001(-0.007, 0.004)、0.003(-0.002, 0.008) 股関節転子：-0.002(-0.006, 0.002)、-0.003(-0.007, 0.001)、0.001(-0.003, 0.005) Ward三角領域：-0.003(-0.011, 0.004)、-0.004(-0.012, 0.005)、0.004(-0.005, 0.012)	本解析にGRS6を用いた場合、ベースラインのPFOA濃度と股関節全体（P相互作用= 0.005）または股関節転子領域（P相互作用= 0.021）のBMDとの相関は高いGRS6スコアを持つ参加者では有意な減少を示した。		年齢。性別、人種、アルコール摂取、身体活動、BMI、食事介入群、ベースラインのBMD、2年間の体重変化	・ベースラインでは、PFOSとPFOAの両方が、いくつかの部位でBMD（骨密度）の低下と有意な関連を示した。PFOSのSD増加ごとに、BMDのβs (95% CI) は脊椎で -0.020(-0.037, -0.003)、股関節全体で-0.013(-0.026, 0.001)、大腿骨頭部で-0.014(-0.028, 0.000)、及び股関節転子で -0.013(-0.026, 0.000)であった。PFOAの場合、対応する数値は脊椎で-0.021(-0.038、-0.004)、股関節全体で-0.015(-0.029、-0.001)、大腿骨頭部で-0.015(-0.029、-0.002)であった。ベースラインの共変量と2年間の体重変化で調整した後、PFOS、PFNA、及びPFDAのベースライン血漿濃度が高いほど、股関節のBMDが大幅に減少した。β（95%CI）は各々-0.005（-0.009、-0.001）、-0.006（-0.010、-0.001）、及び-0.005（-0.009、-0.001）であった。同様の関連性が、PFHxSを除く全てのPFASの股関節転子領域でみられ、βsはPFOAの-0.006からPFOSの-0.008の範囲にあった。GRS（遺伝リスクスコア）が高い参加者では、股関節全体 (p-相互作用= 0.005) 及び股関節転子領域 (p-相互作用= 0.021) で PFAS関連のBMD低下が小さい傾向がみられた。相互作用には統計的有意差はなかったが、ベースラインBMIレベルによっては同様のPFAS関連性のBMDの変化がみられた。 ・本研究では、より高い血漿PFAS濃度は骨密度（BMD）のベースライン低下と関連するだけでなく、体重減量の設定でより速いBMD減少とも関連することが明らかになった。体の大きさがより増加する遺伝的素因は、BMDに及ぼすPFASの有害影響をある程度軽減する可能性がある。	ベースラインでは、PFOSとPFOAの両方が、いくつかの部位でBMD（骨密度）の低下と有意な関連を示した。PFOSのSD増加ごとに、BMDのβs (95% CI) は脊椎で -0.020(-0.037, -0.003)、股関節全体で-0.013(-0.026, 0.001)、大腿骨頭部で-0.014(-0.028, 0.000)、及び股関節転子で -0.013(-0.026, 0.000) であった。PFOAの場合、対応する数値は脊椎で-0.021(-0.038、-0.004)、股関節全体で-0.015(-0.029、-0.001)、大腿骨頭部で-0.015(-0.029、-0.002)であった。ベースラインの共変量と2年間の体重変化で調整した後、PFOS、PFNA、及びPFDAのベースライン血漿濃度が高いほど、股関節のBMDが大幅に減少した。β（95%CI）は各々-0.005（-0.009、-0.001）、-0.006（-0.010、-0.001）、及び-0.005（-0.009、-0.001）であった。同様の関連性が、PFHxSを除く全てのPFASの股関節転子領域でみられ、βsはPFOAの-0.006からPFOSの-0.008の範囲にあった。GRS（遺伝リスクスコア）が高い参加者では、股関節全体 (p-相互作用= 0.005) 及び股関節転子領域 (p-相互作用= 0.021) で PFAS関連のBMD低下が小さい傾向がみられた。相互作用には統計的有意差はなかったが、ベースラインBMIレベルによっては同様のPFAS関連性のBMDの変化がみられた。

1．疫学

通しNo.			No.	エンドポイント		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	調査時期	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	結果・結論	備考
139	1		1427	a	リスク評価		Cumulative risk assessment of 17 perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) in the Swedish population	2013	Borg, Daniel; Lund, Bert-Ove; Lindquist, Nils-Gunnar; Håkansson, Helen	Environ Int. 2013 Sep;59:112-23. doi: 10.1016/j.envint.2013.05.009. Epub 2013 Jun 21.	Health Canada PFOA, Health Canada PFOS	PFOS PFOA PFHxS	PFASsの累積健康リスク評価	Swedish Health-Related Monitoring Programme (HÄMI),	スウェーデン	2006-2013年	肝毒性及び生殖毒性のRfD（PODからの導出）： 肝毒性： POD (ng/mL血清)、環境経由ばく露のAF、職業ばく露のAF、環境経由ばく露のRfD (ng/mL血清)、職業ばく露のRfD (ng/mL血清) PFHxS: 89,000、50、25、1,780、3,560 PFOS: 4,040、25、12.5、162、323 PFOA: 7,100、50、25、142、284 生殖毒性： POD (ng/mL血清)、環境経由ばく露のAF、職業ばく露のAF、環境経由ばく露のRfD (ng/mL血清)、職業ばく露のRfD (ng/mL血清) PFHxS: >60,000、25、12.5、>2,400、>4,800 PFOS: 4,900、25、12.5、196、392 PFOA: 15,700、25、12.5、628、1,256	肝毒性及び生殖毒性よりも低用量でみられた影響のRfD: 影響、POD (ng/mL血清)、環境経由ばく露AF、職業ばく露AF、環境経由ばく露RfD (ng/mL血清)、職業ばく露RfD (ng/mL血清) PFHxS: 血液毒性、44,000、450、225、98、196 PFOS: 免疫毒性、17.8、150、75、0.12、0.24 PFOA: 乳腺発達、21.3、75、37.5、0.28、0.57	環境経由の間接ばく露による肝毒性及び生殖毒性のHQ（Hazard Quoutients）及びHI (Hazard Index) 肝毒性： ばく露量、環境経由ばく露のRfD (ng/mL血清)、HQ、% of HI、ヒト健康懸念 PFHxS: 8.50、1,780、0.0048、1.8、懸念なし PFOS: 27.5/(204)*、162、0.17/(1.26)*、64.0、懸念あり（高ばく露群*）、懸念なし PFOA: 5.24、142、0.037、13.8、懸念なし 生殖毒性： ばく露量、環境経由ばく露のRfD (ng/mL血清)、HQ、% of HI、ヒト健康懸念 PFHxS: 8.50、>2,400、0.0035、1.9、懸念なし PFOS: 27.5/(204)*、196、0.14/(1.0)*、76.2、懸念あり(高ばく露群*)、懸念なし PFOA: 5.24、628、0.0083、4.5、懸念なし	職業ばく露による肝毒性及び生殖毒性のHQ（Hazard Quoutients）及びHI (Hazard Index) 肝毒性： ばく露量、環境経由ばく露のRfD (ng/mL血清)、HQ、% of HI、ヒト健康懸念 PFHxS: 8.6、3,560、0.002、0.04、懸念なし PFOS: 54、323、0.17、3.1、懸念なし PFOA: 1,070、284、3.8、69.0、懸念あり 生殖毒性： ばく露量、環境経由ばく露のRfD (ng/mL血清)、HQ、% of HI、ヒト健康懸念 PFHxS: 8.6、>4,800、<0.0018、<0.1、懸念なし PFOS: 54、392、0.14、8.0、懸念なし PFOA: 1,070、1,256、0.85、49.3、懸念なし	本研究の目的は、スウェーデンの集団で測定された17のPFASの累積健康リスク評価を、ハザードインデックス（HI）アプローチを用いて、単独及び組み合わせで初めて実施することであった。スウェーデンのバイオモニタリングデータ（PFASsの血液／血清濃度）を使用し、2つの研究集団を特定した。1）環境を通して間接的にばく露される一般集団と、2）職業的にばく露されるプロのスキーワックスを扱う集団である。ハザードデータには、肝毒性、生殖毒性、及び感度の高い毒性影響に関する一般に入手可能な毒性データを用いた。その結果、PFASsの血清濃度は、一般集団では低ng/mlの範囲であったが、職業的にばく露された人々では高ng/ml及び低μg/mlの血清濃度に達していることが示された。また、肝毒性及び生殖毒性に関する毒性データが不足している同族体については、リードアクロス外挿が実施された。また、いくつかのよく研究されている同族体では、低用量で他の影響がみられた。リスク判定では、一般集団における肝毒性及び生殖毒性の懸念はない。ただし、PFOSに汚染された魚を食用に供する亜集団では、局所的な高濃度ばく露が懸念される。職業的にばく露された人については、PFOA及びPFASの全同族体の組み合わせによる肝毒性、及び全同族体の組み合わせによる生殖毒性が懸念され、ばく露の低減が必要であることが明らかにされた。PFOSによる免疫毒性の懸念とPFOAによる乳腺発達障害の懸念が両調査集団で確認され、全ての評価エンドポイントに関して、多くのPFAS同族体の毒性学的データの追加が必要であることが示された。	

通しNo.			No.	分類		詳細	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	研究デザイン	方法	影響指標	結果	その他	PBPKモデル		ヒト毒性等価用量	結果・結論	備考
140	2		1431	a	リスク評価		Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations	2015	Ludwicki, Jan K; Góralczyk, Katarzyna; Struciński, Paweł; Wojtyniak, Bogdan; Rabczenko, Daniel; Toft, Gunnar; Lindh, Christian H; Jönsson, Bo A G; Lenters, Virissa; Heederik, Dick; Czaja, Katarzyna; Hernik, Agnieszka; Pedersen, Henning S; Zvyezday, Valentyna; Bonde, Jens Peter	Environ Int. 2015 Jan;74:112-8. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.001. Epub 2014 Oct 21.	Health Canada PFOA, Health Canada PFOS	PFOS PFOA	リスク評価	INUENDO cohortからの選抜者 (全体：男性589人、女性1,437人 (グリーンランド（イヌイット）：男性196人、女性572人；ポーランド：男性190人、女性259人；ウクライナ：男性203人、女性606人)を対象に、血清PFOS及びPFOAを基に算出したハザード指数（HQ）を推定	エンドポイント及びPoD： PFOS：カニクイザル183日間混餌投与試験、13 μg mL－1 (BMD10)、TSHの増加（雄）、T3減少（雌雄）、HDL（雌）、EFSA (2008) PFOA：ラット90日間混餌投与試験、7.1 ± 1.15 μg mL－1 (NOAEL)、肝細胞の壊死・肝臓重量増加（雄）、EFSA (2008)		血清PFOS、PFOA濃度: N、Mean、SD、Min.、Max.、Median、QI、QIII、P95 男性： PFOS (ng/mL): グリーンランド: 196、51.9、24.4、12.3、160.6、44.7、35.6、60.6、98.1 ポーランド: 190、18.6、5.7、8.2、40.2、18.5、14.4、22.1、29.1 ウクライナ: 203、8.1、4.0、2.8、29.9、7.6、5.4、9.8、14.1 PFOA: グリーンランド: 196、4.8、1.6、1.5、13.7、4.5、3.8、5.5、7.3 ポーランド: 190、5.3、2.1、1.5、16.0、4.8、3.7、6.3、9.0 ウクライナ: 203、1.8、2.8、0.2、35.0、1.3、1.0、1.8、3.7 女性： PFOS: グリーンランド: 572、22.9、12.1、4.1、87.3、20.2、15.5、26.0、49.5 ポーランド: 259、8.4、2.9、1.6、21.3、8.0、6.5、10.2、13.4 ウクライナ: 606、5.3、2.3、0.7、18.1、5.0、3.7、6.4、9.4 PFOA: グリーンランド: 572、2.0、0.8、0.5、5.1、1.8、1.3、2.5、3.6 ポーランド: 259、2.8、1.3、0.5、9.8、2.7、1.9、3.5、4.9 ウクライナ: 606、1.1、0.7、0.2、9.8、0.9、0.7、1.3、2.1	00：非該当	-	00：非該当	・本研究では、グリーンランド、ポーランド、ウクライナの生殖年齢の男女集団において、血清PFOS及びPFOAを基に算出したハザード指数（HQ）の予測値を求めた。全体として、INUENDOデータベースから2026人のPFOS及びPFOA血清濃度の結果が得られた（男性589人，女性1437人）。HQは、実際のバイオモニタリング結果と、毒性学的なアウトカムとPFOS/PFOA血清濃度を決定的に関連づける文献ベースの動物データとから算出された。血清中PFOSのHQは、13μg mL－1（カニクイザル、183日間、THS及びT3の変化）のPoD（出発点）に基づき、同様にPFOAのHQ は 7.1μg mL－1 血清（雄ラット、90日間、肝細胞壊死、肝臓重量増加）のPoDに基づき算出された。種間差とヒトの個人差を反映させるため、不確実性因子を適用した。血清HQは、PFOS及びPFOAそれぞれの出発点に対する比率で表された。グリーンランドの男性の3例においてのみ、血清中のPFOS濃度のHQ値が1を超えたため、この血清濃度は懸念すべきものであることが示された。PFOSの平均血清濃度は女性よりも男性で有意に高かった。グリーンランド、ポーランド、ウクライナのドナーのPFOSとPFOAのHQ値の間には有意な差がみられたが、これらのPFAS化合物の濃度は、グリーンランドからの前述3例を除いて、懸念すべき原因とはならない。 ・本研究はHQアプローチがヒトのバイオモニタリングデータの解釈に役立ち、その結果、さらなるリスク評価の優先順位設定において貴重なツールとなること、また、リスク管理における意思決定の基礎として利用できる可能性があることを示すものである。	
141	3		D1338	a	リスク評価		Derivation of a Human In Vivo Benchmark Dose for Perfluorooctanoic Acid From ToxCast In Vitro Concentration-Response Data Using a Computational Workflow for Probabilistic Quantitative In Vitro to In Vivo Extrapolation	2021	Loizou, George; McNally, Kevin; Dorne, Jean-Lou C M; Hogg, Alex	Front Pharmacol. 2021 May 11;12:630457. doi: 10.3389/fphar.2021.630457. eCollection 2021.	-	PFOA	定量的 in vitro- in vivo外挿 (QIVIVE)のための計算ワークフローの開発	PBKモデルおよびパラメータ値の不確実性を考慮しながら、in vitro濃度に対応する1日の飲料水摂取量 (Intake) および飲料水曝露濃度 (ExposedDW) の分布を推定 Intake＝ExposedDW (μg/L) x Dwtotal (L) / BW (kg)	1. エストロゲン受容体結合 (試験名; ATG_ERE_CIS_up)(乳がん) 2. Pregnane X受容体結合 (試験名; ATG_PXRE_CIS_up)(肝脂肪症) 3. 甲状腺ホルモン受容体結合 (試験名：ATG_THRa1_TRANS_down)(血清コレステロール) 4. プラスミノーゲン活性化、ウロキナーゼ受容体タンパク質（試験名：BSK_3C_uPAR_down)(抗体価減少)	飲料水曝露濃度および摂取量のBMDL5 (95%信頼区間)、CSCF ExposedDW (ng/L)、Intake (ng/kg BW/day)、CSAF (T½Vmax apical in vitro)、Intake/CSCF、Intake/Default ATG_ERE_CIS_up 88.3 (163, 304) 6.46 (1.69, 13.8) 1.4 4.61 (0.09–11.1) 0.65 (0.17–1.38) ATG_PXRE_CIS_up 139 (129, 323) 0.82 (0.12, 15.6) 1.4 0.59 (0.09–11.1) 0.08 (0.01–1.11) ATG_THRa1_TRANS 85.5 (62.5, 107) 3.27 (1.65, 4.82) 1.4 2.34 (1.18–3.44) 0.33 (0.17–0.48) BSK_3C_uPAR_down 295 (158, 353) 6.88 (1.98, 14.7) 1.4 4.91 (1.14–10.5) 0.69 (0.20–1.10)	EFSAによるBMDL5との比較 Serum cholesterol (ATG_PXRE_CIS_up): EFSA摂取量 (平均) (ng/kg BW/day): 0.857 vitroBMDL5/EFSABMDL5: 0.69 (CSCF)，0.09 (Defalt) Decreased antibody titer (BSK_3C_uPAR_down): EFSA摂取量 (平均) (ng/kg BW/day): 1.140 vitroBMDL5/EFSABMDL5: 4.31 (CSCF)，0.61 (Defalt)	01：該当	PFOAの動態を記述した一般的なPBKモデルコード (Worley et al., 2017) を一部改変	01：該当	・ToxCast/Tox21 データからPBKモデルにより算出したin vivo ベンチマーク用量 (BMDL5) は、血清コレステロール レベル (0.82 ng/kg/day)についてはEFSAにより設定された0.86 ng/kg/dayと同等であったが、抗体価 についてはEFSAにより設定された1.14 ng/kg/dayに対して6.88 ng/kg/dayであった。 ・生物学的半減期に基づいて動態の個人間変動を考慮して、CSAF 1.4 を適用すると、血清コレステロールの摂取量 BMDL5 は 0.59 (ng/kg BW/day)、抗体価減少の摂取量 BMDL5 は4.91 (ng/kg BW/day) であり、EFSA の値は 0.69 および 4.31倍であった。 乳癌に関連するエストロゲン受容体結合の活性化、血清コレステロール値の変化に関連するプレグナン X 受容体結合、甲状腺疾患につながる甲状腺ホルモン受容体 α 結合、および抗体価の低下 (炎症促進性)についてのBMDL5に対応する飲料水濃度は、不確実性係数を適用しない場合、それぞれ 0.883、0.139、0.086、および 0.295 ng/ml であった。これらの濃度は、米国の一般人口で測定された飲料水レベルの中央値である約 5 ng/mLよりも 5.7、36、58.5、および 16.9 倍低かった。	定量的 in vitro- in vivo外挿 (QIVIVE)のための計算ワークフローの開発。 PFOAのHTS in vitro濃度-反応データを用いてワークフローをテストした。ToxCast/Tox21データベースで得られた情報を、PFOAのPBKモデルを用いてin vivo用量反応に変換した。この用量反応からPFOA摂取量についてのin vivo BMD (ng/kg/day) をPROASTweb versionにより算出し、EFSAが免疫系への影響に基づき設定したBMDから導出された摂取量と比較した。
142	**4**		D1349	a	リスク評価		Commentary: cumulative risk assessment of perfluoroalkyl carboxylic acids and perfluoralkyl sulfonic acids: what is the scientific support for deriving tolerable exposures by assembling 27 PFAS into 1 common assessment group?	2022	Colnot, Thomas; Dekant, Wolfgang	Arch Toxicol. 2022 Nov;96(11):3127-3139. doi: 10.1007/s00204-022-03336-9. Epub 2022 Aug 17.	-	PFAS	PFASのグループ評価に関する考察(積リスク評価に関して考えられる選択肢とその限界、グルーピングについて考察)	PFASの物化性状、毒性データ（げっ歯類反復投与毒性、生殖毒性、TKデータ）、作用メカニズム、ばく露の観点からグループ評価の妥当性を考察	-	PFASのグループ評価についての問題点として以下を指摘した上で、CAG for perfluoroalkyl carboxylic acids (PFACs) とCAG for perfluoroalkyl sulfonic acids (PFSAs) に分けたグループ評価を提案 ・PFASは、物理化学的性質や分子量が大きく異なるため、計算化学的な類似性評価によるグループ分けはできない。 ・PFASの構造のわずかな変化は、毒性プロファイルに大きな変化をもたらす。PFHxAに炭素原子を2個加えてPFOAに、あるいはPFBSに炭素原子を2個加えてPFHxSにすると、効力は桁違いに増加する。そして，7から8個以上の炭素原子を持つPFASでは，炭素原子を追加した範囲では効力が比較的一定に保たれる。このことは、TDIの対象となるグループのPFASの挙動は大きく異なり、「構造の類似性の結果として規則的なパターンに従う」わけではないことを示している（Patlewicz and Fitzpatrick 2016）。 ・ペルフルオロアルキルカルボン酸とペルフルオロアルキルスルホン酸の用量反応曲線が一致しないこと、およびPFHxAとPFHxSの効力に大きな差があることから、PFASの生物論理活性はペルフルオロアルキル鎖のみならず、存在する官能基に影響されているという結論が導き出された。このことは、ペルフルオロアルキルカルボン酸とペルフルオロアルキルスルホン酸を同じCAGにグループ化することを支持しない。 ・短鎖PFASのTKは，長鎖PFASと大きく異なっている。排泄は、炭素原子数7以上の炭素鎖を持つPFASと比較してはるかに速い。混合物のハザードおよびリスク評価のためのガイダンス（US-EPA 2000）ではTK動態が大きく異なる化学物質を一つの評価群にまとめてはならないとされている。従って、短鎖PFASは長鎖PFASと同じCAGに入れるべきではない。	PFACsとPFSAsグループには、高い効力と残留性が懸念される長鎖(鎖に 7 ～ 12 個の炭素原子を含む (Bil et al. 2021)) を含め、短鎖 PFAS は両方の CAG から除去する必要がある。中性 PFAS もこれら 2 つの評価グループに含めるべきでない (Bil et al. 2021; Goodrum et al. 2021)。中性 PFAS が環境中でイオン性 PFAS に分解される場合、それらは環境混合物中のこれらのイオン性 PFAS の濃度に寄与し、このグループに含まれる。PFCA グループでは、PFBA、PFPA、および PFHxAを除外、PFSA グループからはPFBSを除外できる。	00：非該当	-	00：非該当	・PFASのグループ評価についての問題点として以下を指摘した上で、CAG for perfluoroalkyl carboxylic acids (PFACs) とCAG for perfluoroalkyl sulfonic acids (PFSAs) に分けたグループ評価を提案 ・短鎖 PFAS およびその他の PFAS 構造は、効力が低く、急速に除去されるため、PFCA グループからはPFBA、PFPA、および PFHxAを除外、PFSA グループからはPFBSを除外できるとしている	-