

## PFAS評価書案（代謝及び肝臓：疫学）

## 1. 脂質代謝

## (1) 文献情報

ヒトにおける血清総コレステロール値をエンドポイントとする論文は多数存在するが、いくつかの問題点がある。

第一に、総コレステロールで表現されるコレステロールは、VLDLコレステロール、LDLコレステロール、IDLコレステロール、HDLコレステロールなど多様な分画に分かれるが、HDLコレステロールとその他の分画では動脈硬化に対する作用の方向が逆（HDLは動脈硬化を抑制）で、またHDLコレステロール以外の分画も動脈硬化促進の程度は異なる。

第二に、動脈硬化以外の健康影響（がんおよび脳出血の発症またはそれらによる死亡）は用量反応関係が動脈硬化とは逆方向である。また、低コレステロールが生命予後に大きな影響を与える甲状腺機能亢進症の反映であることもある。そのため、総コレステロールと生命予後全体との関係はJカーブを描く。そもそもコレステロールは細胞膜やホルモンの材料となるなど体組成に必須の成分であり、脂質の健康との関連は単純ではない。

第三に、血清脂質値自体は人にとって重要な転帰（patient-centered outcomes）ではなく、重要な健康事象を予測・予防するために参照する一つの要素に過ぎない。

第四に、PFASの脂質代謝への影響の程度（寄与リスクの小ささ）について考慮する必要がある。PFASの影響が食事中の栄養や肝炎ウイルスなど寄与が圧倒的に大きい因子の軽微な変動に紛れてしまうおそれがある。

第五に、PFASと血清コレステロール値との関係を扱った論文の多くが国民栄養調査などの横断研究である。横断研究では因果の逆転もあり得るため、因果関係を論じることが困難である。前糖尿病段階や職業性曝露者を対象とした少数のコホート研究（Lin, 2019、Batzella, 2022）もあるが、これらにおいても関連（association）は因果関係（causal relation）とは限らない（曝露要因も転帰事象も別の共通因子によってもたらされた可能性がある）ので、解釈には慎重を要する。人におけるPFASの研究では、唯一、癌患者を対してAPFOを人為的に投与した介入試験風の研究が存在するが（Convertino, 2018）、投与は単回でその量は一定であるため、PFOA血中濃度の高低は投与量（摂取量）の多寡ではなく患者の体格や健康状態によって生じていることに留意する必要がある。その研究の結果は、日常生活で曝露する量に比して投与量が多いこともあり、同じく多量投与の動物実験と同様にPFOAと脂質の血中濃度に負の関連が見られている。

1   **(2) 海外評価機関の評価**

2    EPAおよびEFSAは、PODの設定に当たって総コレステロールをエンドポイントとする  
3    文献をそれぞれ3編ずつ引用している(EPAはDong, 2019、Steenland, 2009、Lin,  
4    2019、EFSAはSteenland, 2009、Eriksen, 2013、Nelson, 2010)。

5   **(3) まとめ**

6    代謝症候群を含めて血清コレステロール値をエンドポイントとした論文はPODの決  
7    定には適さないため、採用しない。

8

1    **2. 糖代謝**

2    **(1) 文献情報**

3       妊婦コホートにおいて妊娠13週のPFOS血中濃度と24～28週の耐糖能異常が関連  
4       する(最小カテゴリー以外は高リスク)とするもの(Matilla-Santander, 2017)、同じく妊  
5       婦コホートにおいて妊娠15週前後のPFAS血中濃度と24～28週の妊娠糖尿病とが関  
6       連する(用量反応関係はBayesian kernel machine regression法)というもの(Yu, 2021)  
7       がある。

8    **(2) 海外評価機関の評価**

9       PODの算定に用いられた文献はない。

10   **(3) まとめ**

11       転帰事象の深刻さや用量反応関係の解析方法から、PODの決定には適さないた  
12       め、採用しない。

13

### 1 3. 肝臓

#### 2 (1) 文献情報

3 肝機能検査の中では肝細胞傷害の指標である肝逸脱酵素(ALT)、肝臓のタンパク  
4 質合成機能の指標である血清アルブミンが重要であるが、多くの研究でALTが用いら  
5 れている。γGTPも検討されているが、それは酵素誘導による産生であって細胞傷害  
6 や機能障害を直接表さない(刺激に対する反応を表す)ので、健康影響評価には用  
7 いない。

8 ALTをエンドポイントとした研究として、一般人口を対象としたもの、汚染地域住民を  
9 対象としたものが数編ずつある。ただし、いずれも横断研究であって因果関係を説明  
10 しづらい(因果の逆転があり得る)こと、食事や飲酒、肝炎ウイルス(脂肪肝、肝炎)の  
11 影響が大きいのにそれらの影響(交絡)の補正が難しいことから、このデザインの研究  
12 でPODを決めて社会的な規制をすることは難しい。

#### 13 (2) 海外評価機関の評価

14 EPAがNian, 2019、Darrow, 2016、Gallo, 2012の論文を引用してそれぞれ4分位、5  
15 分位、10分位用量反応関係を評価しているが、いずれも横断研究である。

#### 16 (3) まとめ

17 高曝露者を含む汚染地域での横断研究であるGallo, 2012およびDarrow, 2016の  
18 結果が用量反応関係の理解の参考になるが、PODの決定に足る論文はない。

19