

## PFAS 評価書（案）【肝臓】

## 【コメント】

(1)「肝臓」は代謝面を評価したのではなく、肝細胞傷害（肝細胞の崩壊）を中心に検討されているので、「代謝：肝臓」ではなく、腎臓と同様の独立したカテゴリーにしてください。分類上（発生的に）肝臓は消化器になります（消化器は「消化管」と「肝胆膵」に分けられます。

(2)肝臓は、タンパクの合成、グリコーゲンの合成・貯蔵、解毒、胆汁生成（消化補助）など多様な働きをしますので、「代謝」に含めるのは無理があります。

## Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

## 1. 肝臓

## (1) 実験動物

## ①文献情報

PFOS（カリウム塩）をSD雄雌ラットに28日間経口投与（0、1.25、5、10 mg/kg 体重/日）した結果、10 mg/kg 体重/日投与群の雄において肝重量比の増加及び肝臓の脂肪変性が、雌において肝重量比の増加、肝肥大及び肝細胞腫脹が観察されたとしている（Kim et al. 2011）。

PFOS（カリウム塩）をSD雌雄ラットに2年間経口混餌投与（0、0.5、2、5、20 ppm）した結果、肝細胞において2 ppm以上で好酸球性明細胞の増加による病巣及び嚢胞性肝細胞変性、5 ppm以上で小胞体増加、空胞化及び細胞質の好酸球性肉芽形成増加を伴う肝細胞肥大が観察されたとしている（Butenhoff et al. 2012a）。

PFOS（カリウム塩：純度86.9%）を雌雄カニクイザルに26週間経口カプセル投与（0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日）した結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、雌雄で体重増加抑制、肝臓/体重相対重量増加、血清総コレステロール減少、TSH増加、総T3及び遊離T3減少、肝臓の組織変化（小葉中心性肝細胞空胞化、肥大、軽度の胆汁うっ滞、脂肪滴蓄積、グリコーゲン含量増加、雄で6匹中2匹死亡、エストラジオール濃度低下、雌で肝臓重量及び肝臓/脳相対重量増加及びヘモグロビン減少が観察された。0.15 mg/kg 体重/日を26週間投与しても有意な毒性学的影響が観察されなかったことから、本試

1 験条件下におけるカニクイザルの無毒性量 (NOAEL) を 0.15 mg/kg 体重/日  
2 と算出した (Seacat et al. 2002)。

3

4 PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以上) を雄 ICR マウスに 21 日間飲水投  
5 与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、2 mg/L 以上で相対肝臓重量増加、  
6 10 mg/L 以上で血清 ALT 活性上昇、50 mg/L 以上で体重増加量減少、血清  
7 AST 活性上昇、好酸性化細胞質を含む肝細胞質肥大、好酸性小体を含む二核肝  
8 細胞及び多巣性凝固又は液化壊死による慢性肝傷害が観察された。以上の結  
9 果から、PFOA は肝臓に毒性を及ぼすが、腎臓には毒性を及ぼさないことが示  
10 唆された (Son et al. 2008)。

11 PFOA を雄 Kunming マウスに 14 日間経口投与 (0、2.5、5、10 mg/kg 体  
12 重/日) した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上で相対肝臓重量増加、肝臓中のマロ  
13 ンジアルデヒド増加、肝臓の組織変化 (構造の乱れ、重度の浮腫、空胞変性、  
14 巣状壊死、炎症性細胞浸潤)、5.0 mg/kg 体重/日以上で血清 ALT、AST、ALP  
15 及び LDH 活性の増加、組織内の総胆汁酸増加、過酸化水素増加、10 mg/kg  
16 体重/日の用量で肝臓の顕著な組織変化、肝細胞 CRP・IL-6 増加が認められ  
17 た。以上の結果から、PFOA による肝毒性は、マウスの酸化ストレスや炎症反  
18 応に関与している可能性が示唆された (Yang et al. 2014)。

19

20 PFOA (アンモニウム塩：純度 98%) を雄 Crl:CD@BR ラットに 13 週間経  
21 口混餌投与 (0、1、10、30、100 ppm (0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg 体  
22 重/日相当)) した結果、10 ppm 以上で肝パルミトイル CoA オキシダーゼ活性  
23 の用量依存的増加、肝細胞肥大及び 4 週目のみでの肝臓重量の増加が、100  
24 ppm 以上で体重増加の抑制が観察された。以上の結果から、肝臓が PFOA 毒  
25 性の標的であることが明らかとなった (Perkins et al. 2004)。

26

27 PFOA (アンモニウム塩) を雄カニクイザルに 26 週間経口カプセル投与  
28 (0、3、10、30/20 mg/kg 体重/日) した結果、3 mg/kg 体重/日以上で肝絶対  
29 重の増加が、30/20 mg/kg 体重/日で肝相対重の増加、肝臓中 DNA 濃度の減  
30 少、肝臓中 SDH 濃度の増加及び PCO 濃度の増加が観察されたとしている  
31 (Butenhoff et al. 2002)。

32

1 PFHxS (カリウム塩：純度 99.98%) を雌雄 SD ラットに対して、雄は 44  
2 日間、雌は 22 日間経口投与 (0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日) した結  
3 果、雄ラットにおける 3.0 mg/kg 体重/日以上で肝臓/体重及び肝臓/脳重量比の  
4 増加、小葉中心性肝細胞肥大の増加が、10 mg/kg 体重/日でトリグリセリドの  
5 減少、アルブミン、BUN、ALP の増加が観察された (Butenhoff et al.  
6 2009)。

## 7 8 ②海外・国際機関の評価概要

9 EPA (2023, Draft) は PFOS 及び PFOA について、血清バイオマーカー  
10 ALT の上昇をエンドポイントとしたが、最終的に動物実験ではなく、ヒトにお  
11 ける疫学調査から RfD を算出した。

12  
13 Health Canada (2018) は、Butenhoff ら (2012) でみられたラット 2 年間  
14 混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOS の NOAEL を 0.021 mg/kg 体重/  
15 日とし、Perkins ら (2004) でみられたラット 13 週間混餌投与試験における  
16 肝細胞肥大から PFOA の BMDL<sub>10</sub> を 0.05 mg/kg 体重/日と算出している。

17  
18 ANSES (2017) は、Butenhoff ら (2009) でみられたラット生殖・発達毒  
19 性スクリーニング試験と合わせた反復投与毒性試験における肝臓重量増加、肝  
20 細胞肥大から PFHxS の NOAEL を 1 mg/kg 体重/日としている。

## 21 22 ③ワーキンググループの見解 (実験動物の肝臓)

23 ヒトにおいて PFAS ばく露による肝毒性マーカーの増加~~やコレステロール、~~  
24 ~~脂質代謝~~の変化が報告されている。そのため、複数の海外評価機関が実験動物の  
25 ~~代謝~~肝臓に及ぼす PFOA、PFOS の影響を精査してきた。

### 26 27 a. 肝毒性・肝肥大

28 PFOS、PFOA について、ラット及びマウスに投与すると、肝重量の増加、肝  
29 肥大と、それらの変化に伴い血清バイオマーカーの上昇が報告されている。高用  
30 量では空胞変性、巣状壊死、炎症性細胞浸潤が観察される。その機序として、  
31 PPAR $\alpha$ 、CAR、PXR カスケードの活性化とともに、酸化ストレスの増加も報  
32 告されている。ラット 13 週間混餌投与試験では、PFOS の TDI を 0.00006 mg/kg  
33 体重/日、PFOA の TDI を 0.000021 mg/kg 体重/日と算出されている。ただし、

1 最近の国際機関においては、POD としては動物実験ではなくヒトの疫学調査に  
2 おける血清マーカーの ALT をエンドポイントとして用いている。

3

#### 4 b. 実験動物の肝臓のまとめ

5 PFOS、PFOA について、肝肥大・重量の増加と ALT の上昇をエンドポイン  
6 トとすることができる。しかし、ヒトの疫学調査による研究と動物実験の結果に  
7 おいて、算出される RfD が 2~3 桁異なっており、これは PFAS の動態の種差  
8 (人では数年、ラットやマウスでは数時間~数日) や実際の環境中でのばく露濃  
9 度と動物実験における投与濃度の差、PPAR $\alpha$  や CAR 応答の種差に起因するこ  
10 とが指摘されている。その為、動物実験データは人における PFAS の毒性作用  
11 機序の解明に寄与するものの、国際機関の評価において、代謝に関するエンドポ  
12 イントに関してはヒトの疫学データを用いる傾向にある。

13

#### 【事務局より】

肝臓と代謝を分けたことにより、肝臓が 1 つのエンドポイントとなりました。

エンドポイントとしてまとめていただいた「a. 肝毒性・肝肥大」と、代謝としてまと  
めていただいた「b. 実験動物の肝臓のまとめ」を統合して、肝臓としてのまとめの作成  
をお願いいたします。

14

15

## 16 (2) 疫学

### 17 ①文献情報

18 1999~2000 年と 2003~2004 年での米国の 18 歳以上の一般住民 2,216 名を  
19 対象とした米国・国民健康栄養調査 (NHANES) において、PFOA、PFOS、  
20 PFHxS 及び PFNA の血清中濃度と肝酵素量との関連について、各濃度を常用  
21 対数変換して評価した。

22 その結果、常用対数変換した血清中 PFOA 濃度が 1 単位増加すると、血清中  
23 ALT は 1.86 単位 (95% CI: 1.24~2.48、 $p=0.005$ ) 増加し、常用対数変換した  
24 血清中 GGT は 0.08 単位 (95% CI: 0.05~0.11、 $p=0.019$ ) 増加することがわか  
25 った。これらの関連は、肥満、インスリン抵抗性及び/又はメタボリック症候群  
26 の被験者でより顕著であった。また、肥満度が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の被験者では、完  
27 全調整モデルにおいて、血清 PFOA の第 3 四分位以上で ALT 値が有意に増加  
28 ( $p=0.003$ ) することがわかった。

1 以上の結果から、血清中の PFOA 濃度が高いと、特に肥満者において肝酵素  
2 が異常に上昇する可能性がある」と結論付けている (Lin et al. 2010)。

3  
4 2007~2008年と2009~2010年のNHANESを合わせて、血清中のPFHxS、  
5 PFOS、PFOA、PFNA濃度と血清中の尿酸、ALT、GGT、AST、ALP、総ビリ  
6 ルビン量との関連について、尿素以外の各濃度を自然対数変換して評価した。

7 その結果、PFOSと総ビリルビンは、5%の有意水準で関連し、PFOSの各四  
8 分位は総ビリルビンと統計的に関連した(Q2: OR=1.44 (95% CI: 1.12~1.84)、  
9 Q3: OR=1.65 (95% CI: 1.25~2.18)、Q4: OR=1.51 (95% CI: 1.06~2.15))。  
10 また、PFOAと尿酸は、強い線形相関 ( $p<0.001$ ) を示し、ロジスティック回帰  
11 では、PFOAの各四分位数が増加するにつれて効果指標が増加する相関を示し  
12 た(Q2: OR=1.46 (95% CI: 1.16~1.85)、Q3: OR=1.74 (95% CI: 1.35~2.25)、  
13 Q4: OR=1.88 (95% CI: 1.37~2.58))。PFOAは、ALTと直線的に関連し ( $p<0.01$ )、  
14 各四分位値においてPFOAはALTと統計的に有意に関連し、第2四分位から  
15 増加傾向を示した ( $p<0.007$ )。PFOAとGGTおよび総ビリルビンとの関連も、  
16 増加傾向を示す証拠と共に、線形回帰およびロジスティック回帰の両方で支持  
17 された。さらに、PFHxSとALTの関連は、有意な傾向はなかったものの、線形  
18 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  
19 ~1.80) および Q4: OR=1.37 (95% CI: 1.06~1.77))。また、PFNAはALTと  
20 直線的に関連し ( $p<0.001$ )、統計的に有意な増加傾向がみられた ( $p=0.042$ ) と  
21 報告している (Gleason et al. 2015)。

22  
23 2011~2014年のNHANESから、1,082名の肥満参加者(男性479名、女性  
24 603名)および1,801名の肥満参加者(男性950名、女性851名)について、  
25 血清中PFOA、PFOS、PFDA、PFHxS、PFNA濃度及び肝機能バイオマーカー  
26 としてAST、ALT、GGT、ALP及び総ビリルビン量について、各濃度を常用対  
27 数変換してリスク調整分析を行った。

28 その結果、肥満者では、ALTがPFOA ( $\beta=0.07065$ ,  $p<0.01$ )、PFHxS ( $\beta$   
29  $=0.051349$ ,  $p<0.01$ )、PFNA ( $\beta=0.072742$ ,  $p<0.01$ ) と正の相関を示した。ま  
30 た、PFOA ( $\beta=0.07422$ ,  $p=0.03$ ) 及びPFNA ( $\beta=0.077995$ ,  $p<0.01$ ) は、肥  
31 満の参加者において $\gamma$ グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)と関連していた。

32 以上の結果から、血清中の低濃度PFOA、PFHxSおよびPFNAは、血清肝  
33 機能の上昇と関連していたが、それは肥満の参加者においてのみであったと報

1 告している (Jain and Ducatman 2019)。

2

3 米国のミッドオハイオバレー地域で 2005～2006 年に実施された C8 健康プ  
4 ロジェクト参加者のうち 18 歳以上の成人を対象者 (46,452 名) とした横断研  
5 究において、線形回帰モデル及びロジスティック回帰モデルによる解析の結  
6 果、いずれも血清中 PFAS (PFOS、PFOA) 濃度と ALT 濃度との間に正の相関  
7 (ジスティック回帰モデルにおいて PFOS : OR1.10 (95%CI : 1.07～1.13、  
8  $p<0.001$ )、PFOA : OR1.13 (95%CI : 1.07～1.18、 $p<0.001$ ) がみられたと  
9 報告している (Gallo et al. 2012)。

10 また、C8 健康プロジェクト参加者のうち、肝臓バイオマーカーの測定者を  
11 対象者 (31,571 名) として行われた横断研究において、血清 PFOA 濃度  
12 (2005～2006 年血清中 PFOA 濃度、推定累積血清中 PFOA 濃度) と肝臓バイ  
13 オマーカー及び肝疾患 (脂肪肝、肝炎、肝硬変、肝肥大等) リスクについて直  
14 線回帰モデルによる解析を行ったところ、血清中 PFOA 濃度と ALT 濃度との  
15 間に正の相関 (推定累積血清 PFOA 濃度モデル : OR0.012 (95%CI : 0.0008  
16 ～0.016、 $p<0.0001$ ) が、直接ビリルビン濃度との間に負の相関 (定累積血清  
17 PFOA 濃度モデル : OR-0.005 (95%CI : -0.008～-0.002、 $p=0.0029$ ) がみら  
18 れた一方で、GGT 濃度との相関はみられなかったと報告している。また、  
19 PFOA による肝疾患リスクの上昇に関する明確な証拠は得られなかったと報告  
20 している (Darrow et al. 2016)。

21

22 第 1 回 (2007～2009 年)、第 2 回 (2009～2011 年) 及び第 3 回 (2016～2017  
23 年) のカナダ健康対策調査 (CHMS) の 20～74 歳の参加者データを分析し、血  
24 漿中の PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUDA 濃度と血清中の AST、  
25 GGT、ALP、ALT、総ビリルビン濃度との関連について線形回帰を用い、PFAS  
26 混合物解析には分位数 g 計算 (quantile g-computation) を使用した。ここで、  
27 PFOA、PFOS、PFHxS と AST、ALP、GGT との関連については、CHMS 第  
28 1、2、5 回のデータから 4657 名、同 PFAS と ALT、総ビリルビンとの関連は、  
29 第 1、2 回から 3659 名、PFNA、PFDA、PFUDA と AST、GGT、ALP との関  
30 連は、第 2、5 回から 1957 名を対象とした。また、線形回帰モデルでは、肝機  
31 能バイオマーカーは自然対数変換し、PFUDA 以外の PFAS は  $\log_2$  変換した値  
32 を使用した。

33 その結果、PFOA、PFOS、PFHxS 及び PFNA 濃度が 2 倍になるごとに、

1 AST、GGT および ALP 濃度が上昇した。ここで、カナダの身体活動ガイドライ  
2 ンを満たしていない成人では、PFOA 濃度が 2 倍になるごとに、GGT 濃度が  
3 16.5% (95%CI: 10.4~23.0) 上昇したのに対し、ガイドラインを満たしている  
4 成人での上昇は、6.6% (95%CI: -1.6~15.5) であった。一方、ALT と PFOA  
5 (1.2%変化; 95%CI: -2.5~4.9)、PFOS (2.2%変化; 95%CI: -0.8~5.3)、  
6 PFHxS (1.5%変化; 95%CI: -0.4~3.4) との関連は観察されず、PFDA と PFUDA、  
7 総ビリルビンとの一貫した関連も観察されなかった。また、分位数 g 計算モデ  
8 ルを用いた PFAS 混合物の各同時 1 四分位上昇は、AST (7.5%上昇; 95%CI:  
9 4.0~10.4)、GGT (9.7%上昇; 95%CI: 1.7~17.0)、ALP (2.8%上昇; 95%CI:  
10 0.5~0.4) と正の相関を示した。

11 以上の結果から、血漿中の PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA 濃度が高い場合、  
12 単独でも混合物としても、血清中の肝機能バイオマーカー濃度が高いことと関  
13 連することがわかったと報告している (Borghese et al. 2022)。

14

15 スウェーデンの調査において、PFAS と肝臓機能マーカーとの関連を調べるた  
16 め、2001~2014 年、70 歳、75 歳、80 歳の 1,002 名を対象に、血漿中の 8 種類  
17 の PFAS (PFHpA、PFOA、PFOS、PFOSA、PFHxS、PFNA、PFDA 及び  
18 PFUnDA) 濃度と血清中のビリルビン及び肝臓酵素である ALT、ALP および  
19  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 量を測定し、混合効果線形回帰モデル  
20 を用いて、肝機能マーカーの変化と PFAS 値の変化との関係を調べた。ここで、  
21 各濃度は、対数変換せずに評価に用いた。

22 ボンフェローニ補正の p 値が 0.0016 未満を有意とする解析結果では、血漿  
23 中の PFHpA、PFOS、PFOA および PFNA 濃度の変化は、ALT 活性の変化と  
24 正の相関を示し、血漿中の PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA 濃  
25 度の変化は、ALP 活性の変化と正の相関があった。しかし、GGT 活性の変化と  
26 正の相関を示したのは血漿中の PFUnDA 濃度の変化のみであったが、PFOSA  
27 を除くすべての PFAS 濃度の変化は、循環ビリルビンの変化と有意に逆相関し  
28 ていた。また、3 回の調査すべてに参加した 579 名のみ限定して解析すると、  
29 PFAAs である PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA と PFOSA のすべ  
30 てが GGT 活性と正の相関を示したと報告している (Salihovic et al. 2018)。

31

32 中国の C8 健康プロジェクトのアイソマー研究において、血清 PFAS (PFOS  
33 (n-PFOS、1m-PFOS、iso-PFOS、 $\Sigma$ 3+4+5m-PFOS、 $\Sigma$ m<sub>2</sub>-PFOS、Br-PFOS、

1 ΣPFOS)、PFOA (n-PFOA、iso-PFOA、Br-PFOA、ΣPFOA)、PFBA、PFPeA、  
2 PFHxA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFDS、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、  
3 PFDoDA) 濃度と肝機能バイオマーカー (ALT、AST、ALB、TP、PA、  
4 ChE、ALP、GGT、TB) の関連性について試験が行われた。うち ALT につい  
5 ては、線形回帰解析の結果、ΣPFOS (Adjusted  $\beta$  4.1 (95%CI : 0.6~7.7))、  
6 1m-PFOS (Adjusted  $\beta$  6.1 (95%CI : 3.1~9.0))、Σ3+4+5m-PFOS  
7 (Adjusted  $\beta$  4.6 (95%CI : 1.7~7.4))、Br-PFOS (Adjusted  $\beta$  4.3  
8 (95%CI : 1.2~7.4))、ΣPFOA (Adjusted  $\beta$  7.4 (95%CI : 3.9, 11.0))、n-  
9 PFOA (Adjusted  $\beta$  7.0 (95%CI : 3.5~10.4))、iso-PFOA (Adjusted  $\beta$  4.5  
10 (95%CI : 0.5~8.4))、PFNA (Adjusted  $\beta$  6.2 (95%CI : 3.1~9.4))、  
11 PFDA (Adjusted  $\beta$  3.1 (95%CI : 0.1~6.1)) において正の相関性がみられた  
12 (Nian et al. 2019)。

13

14 2018~2019年に中国・広州に住む1303名の成人を対象に、血清中のPFOS、  
15 PFOA及びこれらの代替物である6:2Cl-PFESA、8:2Cl-PFESA、PFHxAの濃  
16 度と、ALB、ALT、AST、GGT、ALP、DBILの肝機能バイオマーカー量との関  
17 連性について評価した。ここで、単一のPFASと肝機能との相関を調べるため、  
18 制限付き3次スプライン関数による回帰モデルを適用し、また、PFAS混合物の  
19 肝臓への複合作用を調べるためには、ベイズカーネル機械回帰(BKMR)を適用  
20 した。また、血清中のPFAS濃度及び肝機能バイオマーカー量は自然対数変換  
21 した値を評価に利用した。

22 その結果、PFASと肝機能バイオマーカーとの間には、ALPを除いて正の相  
23 関があることがわかった。例えば、ALTにおいて、PFAS濃度の25パーセンタ  
24 イルと比較して、75パーセンタイルは、 $\ln$ (6:2 Cl-PFESA)で12.36% (95%CI :  
25 7.91~16.98)、 $\ln$ (8:2 Cl-PFESA)で5.59% (95%CI : 2.35~8.92)、 $\ln$ (PFHxA)  
26 は3.56% (95%CI : -0.39~7.68)、 $\ln$ (PFOA)は13.91% (95%CI : 8.93~19.13)、  
27  $\ln$ (PFOS)は14.25% (95%CI : 9.91~18.77)であった。また、血清中のPFAS  
28 ばく露量が多いほど、肝機能異常のオッズ比が高いことがわかった。BKMRモ  
29 デルによる解析でも、PFAS混合物と肝機能との間に有害な関連が示された。さ  
30 らに、PFAS混合物の複合作用は非相互作用的であり、PFOSが全体的な作用の  
31 主因であることがわかったと報告している (Liu et al. 2022)。

32

## ②海外・国際機関の評価概要

EPA (2023, Draft) は、PFOS について、ALT 上昇に関する  $BMDL_{5RD}$  を Gallo ら (2012) の報告から 56.8 ng/mL 及び Nian ら (2019) の報告から 15.1 ng/mL と算出している。PFOA について、PFOS と同様に ALT 上昇に関する  $BMDL_{5RD}$  を Gallo ら (2012) の報告から 17.9 ng/mL、Nian ら (2019) の報告から 3.76 ng/mL、及び Darrow ら (2016) の報告から 66.0 ng/mL と算出している。

## ③ワーキンググループの見解（疫学の肝臓）

### a. 文献情報

米国の汚染地域の住民で行われた横断研究 (Gallo et al. 2012) で、PFOA や PFOS について血中濃度十分位で ALT との関連が検討され、低用量では用量依存的に ALT が増大し、高用量では ALT の増加が頭打ちになる様が明かに示されている。やはり米国の汚染地域で居住歴や業務歴などからモデルによって推定された推定血中濃度と ALT との関連を検討した研究 (Darrow et al. 2016) では、正の用量反応関係 (第 2 五分位以上で ALT 高値が 1.12~1.20 倍に増加) が示されている。中国の汚染地域の住民で行われた横断研究 (Nian et al. 2019) でも血漿中の各種 PFAS と肝機能の関係が検討され、PFOS 第 2 四分位以上で ALT 高値がほぼ同程度に増加していることが示されている。10 年間の PFAS の変化と ALT の変化を対比した研究 (Salihovic et al. 2018) も正の関連を得ているが、解析方法は通常の横断研究と同じく同時点での対比である。

米国の一般住民を対象とした国民栄養調査 (NHANES) を用いた横断研究 (Lin et al. 2010) では、PFOA の血中濃度が第 3 四分位以上で補正後 ALT 値が増大すること示されている。血中 PFOA 値が全体に低下したその後の NHANES データを用いた研究 (Gleason et al. 2015) では、第 2 四分位から ALT 高値の割合が増大している。肥満者では正関連を認めるが非肥満者ではみられないとする研究もある (Jain et al. 2019)。他にも類似の研究がある (Liu et al. 2022, Borghese et al. 2022) が、当初から全体をモデル化して分析しているので、詳細な用量反応関係は不明である。

なお、PFAS と肝疾患の発生の関連を示した疫学研究はない。

### b. 海外評価機関の評価

EPA(2023)は、肝障害の信頼できる指標として ALT を挙げ、Gallo ら (2012)、

1 Darrow ら (2016)、Nian ら (2019) の研究を引用して POD 算定の候補資料に  
2 挙げている。しかし、不確実性が残存しているともしている。

3 EFSA (2018 及び 2020) は、いくつかの研究を引用して (特に Salihovic ら  
4 (2018) の研究を重視して) PFAS 血中濃度と ALT の関係を肯定している。し  
5 かし、関連が軽微で基準範囲外への逸脱や肝疾患との関連が認められないこと  
6 から、POD の算定には肝指標を用いていない。

7 WHO (2022) は、PFOS や PFOA へのばく露と ALT 増加との関連は認めら  
8 れるが、ALT が基準範囲以外に出ることは滅多になく、肝疾患との関連を示す  
9 証拠はないとしている。

### 11 c. まとめ

12 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  
13 パク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  
14 ALT が用いられている。γGTP も検討されているが、それは酵素誘導による産  
15 生 (刺激に対する反応) であって細胞傷害や機能障害を直接表さないので、健康  
16 影響評価には用いない。

17 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  
18 地域住民を対象としたものが数編ずつある。ただし、多くが横断研究であって因  
19 果の逆転 (肝障害のため PFAS の処理が低下または遅延する) があり得る (変  
20 化量どうしを検討した研究でも同じ)。一部に居住歴や業務歴から調査時点の血  
21 中濃度を推定している研究もあるが、間接的である。また、得られた効果サイズ  
22 が小さく、食事・飲酒や肝炎ウイルスの影響 (潜在的な脂肪肝や肝炎) の変動の  
23 範囲に埋没する水準である。PFAS により肝臓の疾患が招来されることも示され  
24 ていない。

25 以上より、PFAS と肝臓バイオマーカーとの関連に関する疫学研究は、PFAS  
26 の健康影響を評価する資料として十分ではない。

27 打合せ会でのコメント：

- [Redacted comment text]

- [Redacted]

1

2

3 (3) 肝臓のまとめ

打合せ会でのコメント（実験動物及びヒトにまたがる意見）：

- [Redacted]

4

5