



1 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  
2 心性肝細胞空胞化（centrilobular vacuolation）、肥大、軽度の胆汁うっ滞、脂  
3 肪滴蓄積（lipid-droplet accumulation）、グリコーゲン含量増加、雄で 6 匹中  
4 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  
5 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  
6 ても有意な毒性学的影響が観察されなかったことから、本試験条件下における  
7 カニクイザルの無毒性量（NOAEL）を 0.15 mg/kg 体重/日と算出した  
8 （Seacat et al. 2002）。

9  
10 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  
11 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、  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 唆された（Son et al. 2008）。

17 PFOA を雄 Kunming マウスに 14 日間経口投与（0、2.5、5、10 mg/kg 体  
18 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  
19 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、  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 応に関与している可能性が示唆された（Yang et al. 2014）。

25  
26 PFOA（アンモニウム塩：純度 98%）を雄 CrI:CD®BR ラットに 13 週間経  
27 口混餌投与（0、1、10、30、100 ppm（0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg 体  
28 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  
29 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  
30 ppm 体重/日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  
31 PFOA 毒性の標的であることが明らかとなった（Perkins et al. 2004）。

32

1 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  
2 （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  
3 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  
4 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  
5 （Butenhoff et al. 2002）。

6  
7 PFHxS（カリウム塩：純度 99.98%）を雌雄 SD ラットに、雄は 44 日間、  
8 雌は 22 日間経口投与（0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日）した結果、す  
9 べての用量の親ラットと児ラットで血清総コレステロールの低下、雄ラットに  
10 おける 3.0 mg/kg 体重/日以上で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成の増加  
11 が観察されたが、生殖毒性と発達毒性は認められなかった（Butenhoff et al.  
12 2009）。

## 13 14 ②海外・国際機関の評価情報

15 PFOS 及び PFOA について、動物実験におけるコレステロール値を POD と  
16 した国際機関はないが、ヒトにおける血清総コレステロール値をエンドポイン  
17 トとしている。

18  
19 ATSDR（2021）は、PFHxS について、ラット生殖発生毒性試験でみられた  
20 甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成に関する NOAEL をヒト等価用量（HED）に  
21 換算した NOAEL<sub>HED</sub> を、Butenhoff ら（2009）の報告から 0.0047 mg/kg 体  
22 重/日としている。

## 23 24 ③ワーキンググループの見解（実験動物の代謝）

25 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、  
26 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  
27 代謝に及ぼす PFOS、PFOA の影響を精査してきた。

### 28 29 a. 脂質・コレステロール代謝

30 血清総コレステロールに関しては、PFOS、PFOA について、いずれも動物実  
31 験ではなく疫学調査におけるヒトの値がエンドポイントとなっている。~~一方、~~  
32 ~~総血清コレステロールの増加等を評価値導出の根拠とすることについては、国~~  
33 ~~際的な合意が多く得られている状況ではない。オランダ国立公衆衛生環境研究~~

- 1 ~~(RIVM)、デンマーク環境保護庁 (Danish EPA) やドイツ連邦リスタアセス~~  
2 ~~メント研究所 (BfR) は、EFSA の設定した評価値の科学的根拠 (TWI の導出~~  
3 ~~に用いたヒト疫学研究のエンドポイントの選択やデータ解析手法) に疑問を投~~  
4 ~~げかけている。~~

【事務局より】

エンドポイントとしてまとめていただいた「脂質・コレステロール代謝」と、代謝としてまとめていただいた「c. 実験動物の代謝のまとめ」を統合して、代謝としてのまとめの作成をお願いいたします。

なお、「血清コレステロールが評価値導出の根拠として国際的な合意が多く得られている状況ではない。」記載は最後のまとめに移動しました。

5

打合せ会でのコメント：

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

6

7 b. 甲状腺

【事務局より】

内分泌については、実験動物の文献から取り上げるべきものは選定されておらず、国際機関でも内分泌の文献から評価値は算出されておりません。

しかし、甲状腺については、ATSDR (2021) が、PFHxS について、ラットの甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成をもとに評価値を算出しております。打合せ会では、[Redacted] より、

「ラットは甲状腺を結合するたんぱく質が血中にないので、すぐに甲状腺が足りなくなってしまう非常に特殊な動物である。ラットで実験すると、すぐ甲状腺に影響が出るという問題があるので、毒性学の教科書にも、ラットは特殊な動物で、甲状腺のデータは気をつけたほうがよいと書いてある。ラットの甲状腺のデータは要注意。」

とのご意見をいただいております。

日本の評価として、実験動物で甲状腺を評価するには問題があるため、甲状腺は評価の対象としなかった、という見解にしてよろしいでしょうか。

事務局のたたき台の追記・修正をお願いいたします。

1 海外では、ラットを用いて甲状腺への影響を評価しているが、ラットには甲状  
2 腺ホルモンを結合するたんぱく質が血中に存在しないため、甲状腺への影響を  
3 評価するには問題がある。したがって、実験動物を用いた甲状腺への影響は取り  
4 上げることはしなかった。

5

### 6 c. 実験動物の代謝のまとめ

7 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ト~~  
8 ~~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~~  
9 ~~おいて、算出される RID が 2~3 桁異っており、これは PFAS の動態の種差~~  
10 (人では数年、ラットやマウスでは数時間~数日)、~~や~~実際の環境中での曝露濃  
11 度と動物実験における投与濃度の差、~~コレステロール代謝の種差、甲状腺ホルモ~~  
12 ~~ンの種差等、PPAR $\alpha$  や CAR 応答の種差に起因することが指摘されている。そ~~  
13 の為、動物実験データは人における PFAS の毒性作用機序の解明に寄与するも  
14 のの、国際機関の評価において、代謝に関するエンドポイントに関してはヒトの  
15 疫学データを用いる傾向にある。

16

【事務局より】  
最終的な代謝のまとめとして、修正をお願いいたします。

17

打合せ会でのコメント：  
● [Redacted]

18

19

## 20 (2) 疫学

### 21 ①文献情報

打合せ会でのコメント：  
● [Redacted]

22

23

24

1999~2000 年、2003~2004 年、2005~2006 年、2007~2008 年の 8 年間に  
実施された米国・国民健康栄養調査 (NHANES) で 18 歳以上の 815 名を対象  
に、PFAS と脂質異常症との関連を調べるため、血清中 PFOA 及び PFOS 濃度

1 と血清中総コレステロール (TC)、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、  
2 高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 及びトリグリセリド (TG) 濃度との  
3 関連について、各濃度を自然対数変換した値を用いて、多変量ロジスティック回  
4 帰モデルにより解析した。

5 その結果、血清中 PFOA 及び PFOS は、年齢、性別、人種、肥満度、世帯年  
6 収、身体活動、血清コチニン値とは無関係に、血清中総コレステロール及び LDL-  
7 C 高値と正の相関を示した。また、第 1 四分位の被験者と比較して、第 4 四分  
8 位の小児における血清中総コレステロール高値の多変量調整オッズ比は、PFOA  
9 で 1.16 (95% CI: 1.05~2.12)、PFOS で 1.53 (95% CI: 1.11~1.64) であった。  
10 一方、血清中 PFOA および PFOS 濃度は、血清中 HDL-C およびトリグリセリ  
11 ド値の異常とは有意な関連を示さなかった。

12 以上の結果から、米国の一般集団で血清中 PFOA および PFOS が低曝露レベ  
13 ルであっても、青年の脂質異常症と有意に関連することが示唆されたと報告し  
14 ている (Geiger et al. 2014)。

15  
16 2013~2014 年の NHANES で 6~12 歳の 458 名 (男児 247 名、女児 211 名)  
17 を対象に、PFAS と脂質レベルとの関連を調べた。血清中の直鎖型 PFOA 異性  
18 体、直鎖型 PFOA 異性体、分岐型 PFOS 異性体、PFHxS、PFNA 濃度を常用対  
19 数変換した値を独立変数とし、血清中総コレステロール (TC)、高比重リポ蛋白  
20 (HDL) 及び非 HDL コレステロール (TC と HDL の差) 濃度を常用対数変換  
21 した値を従属変数とする回帰モデルを多変量解析に当てはめた。

22 その結果、直鎖型 PFOS 異性体濃度と TC 濃度の間には、統計的に有意な ( $p=$   
23 0.03) 正の関連が観察され、ng/L 単位で測定した直鎖型 PFOS 異性体濃度の  
24 10%上昇は、mg/dL 単位で測定した TC 濃度の 0.03~0.42%上昇を伴うことが  
25 わかった。また、PFNA の第 1 四分位群の女児は、PFNA の第 4 四分位群の女  
26 児よりも TC 濃度の調整値が低く (152.6 vs 164.7mg/dL,  $p<0.01$ )、PFNA の  
27 第 1 四分位群に属する非ヒスパニック系黒人は、PFNA の第 4 四分位群に属す  
28 る非ヒスパニック系黒人よりも TC 濃度の調整値が低い (143.4 vs 160.5mg/dL,  
29  $p=0.04$ ) ことがわかった。さらに、分岐型 PFOS 異性体濃度と非 HDL コレス  
30 テロール濃度との間にも負の関連が観察され ( $\beta=-0.0066$ ,  $p=0.04$ )、PFAS の第  
31 4 四分位群における非 HDL コレステロール濃度の調整値は、第 2 四分位群より  
32 高いことがわかった (103.0 vs 97.5mg/dL,  $p<0.01$ ) (Jain and Ducatman  
33 2018)。

1

2 2003～2004年にNHANESに登録されたデータを用いて行われた横断研究  
3 において、20～80歳の成人860名について回帰分析した結果、PFOS、PFOA  
4 及びPFNAの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  
5 てTC値が、それぞれ13.4 mg/dL (95%CI : 3.8～23.0)、9.8 (95%CI : -0.2  
6 ～19.7) 及び13.9 (95%CI : 1.9～25.9) と高く、非HDLコレステロール濃度  
7 との間にも正の相関が認められたが、PFHxSばく露集団では、TC値が-7.0  
8 mg/dL (95%CI : -13.2～-0.8) と低く、非HDLコレステロール濃度との間に  
9 は負の相関が認められた (Nelson et al. 2010)。

10 また、NHANESに2003～2014年に登録されたデータを用いて行われた横  
11 断研究において、20～80歳の成人8,948名について、バイオモニタリングに  
12 おけるPFAS濃度の時間的推移とコレステロール値とPFASばく露との関連性  
13 を検討した結果、2003～2004年のPFAS濃度に比べ、2013～2014年のヒト  
14 血清中のPFOS、PFOA、PFHxS及びPFNA濃度の中央値は、それぞれ19.2  
15 ～4.7 ng/mL、3.7～1.8 ng/mL、1.7～1.3 ng/mL、0.8～0.6 ng/mLと減少し、  
16 PFOS、PFOA及びPFNAの単位増加量 (ng/mL) に対する総コレステロール  
17 の増加量は、それぞれ $0.4 \pm 0.2$  mg/dL (95%CI : 0.1～0.6)、 $1.48 \pm 0.7$  mg/dL  
18 (95%CI : 0.2～2.8)、 $4.02$  mg/dL (95%CI : 0.1～7.9) と推測された。総コレ  
19 ステロールの影響に対するPFOS、PFOA及びPFNAのBMDLは、それぞれ  
20 24.1 ng/mL、5.6 ng/mL、2.0 ng/mLと算出され、LDLコレステロールの影響  
21 に対するPFNAのBMDLは、1.3 ng/mLと推定された (Dong et al. 2019)。

22

23 2011～2012年と2013～2014年の4年間に実施されたNHANESで20歳以  
24 上の成人1,067名を対象に、血清脂質濃度に対する複数のPFASの複合効果を  
25 評価するため、血清中PFOA、PFOS、PFHxS及びPFNA濃度と血清中の高比  
26 重リポ蛋白 (HDL)、低比重リポ蛋白 (LDL)、総コレステロール (TC) 及びト  
27 リグリセリド (TG) 濃度との関連について解析した。ここで、PFAS及びTG濃  
28 度は自然対数変換して解析し、単一PFASばく露と血清脂質プロファイルとの  
29 関連性には線形回帰モデル、血清脂質プロファイルに対する多重PFASばく露  
30 の影響評価には、重み付き分位数和 (WQS) 回帰モデルとベイズカーネル機械  
31 回帰 (BKMR) モデル、アルブミンがこれらの影響をどのように媒介するかの評  
32 価には、媒介効果モデルを用いて解析した。

33 その結果、PFASは、HDL、LDL、TCを含む血清脂質レベルと有意な関連が

1 あることがわかった。まず、WQS 指数では、HDL 濃度 ( $\beta=2.03$ 、95% CI: 0.74  
2  $\sim 3.32$ 、 $p=0.002$ )、LDL 濃度 ( $\beta=4.16$ 、95% CI: 1.07 $\sim 7.24$ 、 $p=0.008$ ) 及び  
3 TC 濃度 ( $\beta=6.54$ 、95% CI: 3.00 $\sim 10.1$ 、 $p<0.001$ ) と有意な相関があった。次  
4 に、BKMR 分析では、血清脂質に対する PFASs の影響は、PFASs 濃度が 50 パ  
5 ーセンタイルの場合と比較して、60 パーセンタイル以上の場合に有意に増加す  
6 ることが示された。さらに、仲介分析 (mediation analysis) では、トリグリセ  
7 リド (TG) を除き、血清脂質濃度に関して、選択された PFASs の影響をアルブ  
8 ミンが仲介していることがわかった。

9 以上の結果から、PFAS ばく露は、血清脂質濃度と相関し、この相関はアルブ  
10 ミンによって媒介されることが示されたと報告している (Fan et al. 2020)。

11

12 米国オハイオ州及びウエストバージニア州で、水中 PFOA 濃度が 0.05  
13 ng/mL 以上の汚染地域を対象として、2005 $\sim 2006$  年に少なくとも 1 年以上居  
14 住、勤務または通学していた 18 歳以上の成人 46,294 名について行われた横断  
15 研究では、連続ばく露変数を用いた線形回帰解析 (Unlogged 及び Logged) の  
16 結果、非対数変換の HDL コレステロール (Logged、PFOS :  $t = -0.4$ ) を除  
17 き、血清 PFOS 濃度及び PFOA 濃度と総コレステロール濃度 (Logged、  
18 PFOS :  $t = 14.5$ 、PFOA :  $t = 19.0$ )、LDL コレステロール濃度 (Logged、  
19 PFOS :  $t = 12.4$ 、PFOA :  $t = 18.9$ )、トリグリセリド濃度 (Logged、PFOS :  
20  $t = 7.7$ 、PFOA :  $t = 5.0$ )、総コレステロール濃度/HDL コレステロール比  
21 (Logged、PFOS :  $t = 7.5$ 、PFOA :  $t = 11.3$ ) 及び非 HDL コレステロール濃  
22 度 (Logged、PFOS :  $t = 13.6$ 、PFOA :  $t = 18.3$ ) の間に、対数変換の有無に  
23 かかわらず、すべて正の相関がみられたと報告されている (Steenland et al.  
24 2009)。

25 米国の糖尿病予防プログラムのアウトカム研究 (Diabetes Prevention  
26 Program Outcomes Study; DPPOS) において、2 型糖尿病及び高脂血症を発  
27 症するリスクが高い 25 歳以上の成人を対象に、1996 $\sim 1999$  年に採取された血  
28 液サンプルおよび血漿中コレステロール濃度データを用いた横断研究を行った。  
29 調査参加者 888 名のベースライン時の血漿中の PFOS、PFOA、PFHxS、  
30 EtFOSAA、MeFOSAA 及び PFNA とコレステロール濃度について多変量線形  
31 回帰を行った結果、血漿 PFOA 濃度が 2 倍になるごとに、総コレステロールは  
32 6.09 mg/dL (95%CI : 3.14 $\sim 9.04$ )、トリグリセリドは 17.75 mg/dL  
33 (95%CI : 9.77 $\sim 25.74$ )、LDL コレステロールは 2.93 mg/dL (95%CI : 0.22

1 ~5.63)、VLDLは 3.66 mg/dL (95%CI : 2.18~5.15) 高い値を示した。同様  
2 に、血漿 PFOS 濃度では、トリグリセリドが 7.75 mg/dL (95%CI : 0.63~  
3 14.88)、VLDLが 1.57 mg/dL (95%CI : 0.24~2.89)、血漿 PFHxS 濃度で  
4 は、総コレステロールが 2.24 mg/dL (95%CI : 0.15~4.33)、血漿 PFNA 濃度  
5 では、総コレステロールが 2.86 mg/dL (95%CI : 0.70~5.01)、LDLが 2.09  
6 mg/dL (95%CI : 0.13~4.05) といずれも高い値を示したが、血漿 PFAS 濃度  
7 と高コレステロール血症リスクの相関は認められなかったと報告している  
8 (Lin et al. 2019)。

9  
10 1990~2003 年 (ベースライン) と 2001~2013 年 (フォローアップ) の 10  
11 年間で北スウェーデン健康疾病調査 (Northern Sweden Health and Disease  
12 Study) のサブコホートであるヴェステルボッテン介入プログラム (VIP) の内、  
13 40 歳、50 歳、60 歳の中年女性および男性の 187 名のデータを用いたコホート  
14 内症例対照研究の対照群で行った縦断的研究において、血漿中の PFOA、PFOS、  
15 PFNA、PFHxS、PFDA、PFUnDA 濃度の反復測定値と総コレステロール (TC)  
16 とトリグリセリド (TG) 濃度および高血圧との関連を評価した。統計的検出力  
17 を向上させ、PFAS ばく露とアウトカムに時間依存変数を考慮できるようにする  
18 ため、サンプリング時の測定値に基づいて、反復測定分析を行った。

19 その結果、血漿中の PFAS 濃度、心臓代謝リスク因子及び交絡因子の反復測  
20 定では、血漿中の PFAS 濃度の第 3 三分位群と第 1 三分位群を比較した場合、  
21 TG 濃度の平均減少が、PFOA で -0.16 mM (95% CI: -0.33~0.02)、PFOS で  
22 0.29 mM (95% CI: -0.50~-0.08) であった。また、平均的な PFAS 測定値と追  
23 跡調査の TG に基づく関連も、弱いと同様の逆相関を示した。一方、TC と高血  
24 圧に関する推定値は一貫性がなく、ほとんど例外なく有意ではなかった。

25 以上の結果から、PFAS と TG との間に逆相関が認められたが、TC や高血圧  
26 との間には明確な関連性は認められなかったと報告している (Donat-Vargas et  
27 al. 2019)。

28  
29 デンマークの食事、がん及び健康 (DCH) コホート研究において 1993~  
30 1997 年に採取された血液を用いて行われた横断研究では、50~65 歳の中年層  
31 753 名について一般線形モデルによる解析の結果、PFOS 及び PFOA 濃度と総  
32 コレステロール濃度との間に統計的に有意な正の相関が認められ、性調整モデ  
33 ルでは、血漿 PFOS の四分位範囲あたり総コレステロール (mg/dL) 濃度が

1 4.5 (95%CI : 0.8~8.3)、PFOA では 4.2 (95%CI : 0.7~7.7) と高いことが示  
2 された (Eriksen et al. 2013)。

3  
4 イタリアで行われた PFAS 製造に従事した作業員 (232 名) を対象とした職  
5 業ばく露に関するコホート研究では、血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、  
6 PFNA) 濃度と血清コレステロール (総コレステロール (TC)、HDL コレステ  
7 ロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)) 及び血圧 (収縮期血圧  
8 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)) について重み付き分位和 (WQS) 回帰モデル  
9 による解析を行った。血清 PFAS 濃度は PFOA (幾何平均 : 87.4 ng/ml) が最  
10 も高いレベルで、次いで PFOS (幾何平均 : 8.91 ng/ml)、PFHxS (幾何平  
11 均 : 7.99 ng/ml)、PNFA (幾何平均 : 0.84 ng/ml) の順であった。TC ( $\beta$  8.41  
12 (95%CI : 0.78~16.03))、LDL-C ( $\beta$  8.02 (95%CI : 1~15.04))、SBP ( $\beta$   
13 3.21 (95%CI : 0.82~5.6)) において血清 PFAS 濃度との相関がみられたとし  
14 ている。また、分子種ごとの寄与度について解析したところ、TC 及び LDL-C  
15 では、血清 PFOA 濃度が最も高かったにもかかわらず、PFHxS (TC : 0.38、  
16 LDL-C : 0.25) 及び PFNA (TC : 0.48、LDL-C : 0.65) の寄与が高かった一  
17 方、SBP では PFOA (0.31) 及び PFOS (0.56) の寄与が高かった (Batzella  
18 et al. 2022)。

19  
20 英国の標準的な抗がん剤治療に抵抗性あるいは標準的な治療法が存在しな  
21 い、組織学的又は細胞学的に確認された進行性固形がん患者で、18 歳以上で余  
22 命 3 カ月以上かつ血液学的機能が十分な 49 名のがん患者を対象とした PFOA  
23 の投与試験において、50~1200 mg/kg 体重/週の PFOA (アンモニウム塩 ~~純~~  
24 ~~度不明~~) を 6 週間投与した結果、一般集団で観察されるレベルよりも 4 桁以上  
25 高い PFOA 濃度では、PFOA 血漿濃度の増加に対して、HDL を除く総コレス  
26 テロール濃度の減少及び TSH (thyroid stimulating hormone) を除く fT4  
27 (free thyroxine) 濃度の増加が認められた (Convertino et al. 2018)。

## 28 29 ②海外・国際機関の評価概要

30 EPA (2023, Draft) は、PFOS について、血清総コレステロールの上昇に関  
31 する BMDL<sub>5RD</sub> を Dong ら (2019) の報告から 9.34 ng/mL、及び Steenland  
32 ら (2009) の報告から 9.52 ng/mL と算出している。また、PFOA について、  
33 同様の 2 報から BMLD<sub>5RD</sub> を 2.29 ng/mL 及び 4.25 ng/mL と算出している。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

EFSA (2018) は、PFOS について、成人における血清総コレステロール上昇の BMLD<sub>5</sub> を Steenland ら (2009)、Eriksen ら (2013) 及び Nelson ら (2010) の報告から 21~25 ng/mL と算出している。また、PFOA について、血清総コレステロール上昇の BMLD<sub>5</sub> を Steenland ら (2009) 及び Eriksen ら (2013) の報告から 9.2~9.4 ng/mL と算出している。2020 年の評価においては、PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種について、いくつかの知見では心血管系疾患 (リスクファクターとして血清コレステロールを含む) と PFAS 分子種ばく露に関連を示唆しているものの、HBGV の根拠とするには不十分であるとしている。

### ③ワーキンググループの見解 (疫学の代謝)

#### a. 文献情報

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 (Dong et al. 2019) では、血清中の PFOA 及び PFOS がそれぞれ 1 ng/mL 増加あたり血清総コレステロールがそれぞれ 1.5 mg/dL 及び 0.4 mg/dL 増加し、BMD はそれぞれ 10.5 (BMDL は 5.6) 及び 44.2 (BMDL は 24.1) と試算している。デンマークの一般中年者の横断研究 (Eriksen et al. 2013) でも、PFOA 濃度が 4 分位中 1 分位増加するごとに 4.4 mg/dL 増加するとしている。他にも同様の栄養調査を基盤とした血液中の PFAS とコレステロールとの関連を論じた研究は少なくなく (Nelson et al. 2010、Geiger et al. 2021、Fan et al. 2020、Jain et al. 2018 など)、おおむね正の関連を見出している。一方、スウェーデンの一般住民における症例対照研究の対照群で行った縦断的研究 (Donat-Vargas et al. 2019) では、PFAS 濃度とその後 10 年の血清総コレステロール値変化との有意な関連は認められなかった。

汚染地域の住民で PFOA 及び PFOS 濃度と血清コレステロール分画との関係を横断的に解析した研究 (Steenland et al. 2009) では、PFOA の第 1 四分位に対する第 4 四分位の高コレステロール (240 mg/dL 以上) オッズ比は 1.4 になるとしている。他に、PFAS 製造工場従業員において各種 PFAS と総コレステロールおよび LDL コレステロールとの間に正の関連を認め、四分位で表示した研究 (Batzella et al. 2022) がある。

糖尿病進展防止のランダム化試験に参加した前糖尿病段階の患者で偽薬もしくは生活指導に割り付けられた対象者において、ベースライン段階の 6 種の

1 PFAS の血漿濃度とその後の血中脂質濃度を対比したコホート研究 (Lin et al.  
2 2019) は、高コレステロール血症 (総コレステロール $\geq$ 240 mg/dL、LDL コレ  
3 ステロール $\geq$ 160 mg/dL、高脂血症治療薬開始のいずれか) の発生率が、偽薬群  
4 においては PFAS 濃度と関連したが、生活指導群では関連しなかったと報告し  
5 ている。

6 癌患者に対して APFO を人為的に単回もしくは反復投与した研究  
7 (Convertino et al. 2018) では、PFOA 濃度と血中コレステロールとの間に動  
8 物実験と同様の負の関連が見出されている。ただし、通常的环境曝露に比べて著  
9 しく高用量であることに留意すべきである。

#### 11 b. 海外評価機関の評価

12 EPA (2023) は、PFAS と血清コレステロール値との関連について多数の研究  
13 を対象者の特性 (小児、妊婦、一般成人、職業性ばく露者) によって分けて検討  
14 し、職業性ばく露者を除いて PFOS と総コレステロールにはおおむね一貫して  
15 正の関連が得られているが、PFOA について結果が必ずしも一貫していないと  
16 している。最終的には、Dong ら (2019)、Lin ら (2019)、Steenland ら (2009)  
17 を POD 算定の候補資料として挙げている。

18 EFSA (2020) は、多数の研究で血漿中の PFOS や PFOA の濃度と血清コレ  
19 ステロール値の関連は認められるものの、因果関係は (2018 年の報告とは異な  
20 り) 不確実としている。

21 WHO (2022) は、PFOS や PFOA へのばく露と総コレステロールや LDL コ  
22 レステロールの増加との関連は認められるが、個人差の影響が大きいこと、  
23 PFAS が一定レベルに達するとコレステロールが頭打ちになることを述べてい  
24 る。

#### 26 c. まとめ

27 ヒトにおける PFAS と血清コレステロール値との関連を検討した論文は多数  
28 存在するが、社会的規制の根拠として用いるにはいくつかの問題点がある。

29 第一に、コレステロールはその値が高いほどアテローム硬化に基づく疾患を  
30 惹起しやすくするが、全がん及び脳出血とは負の関連を示す。また、低コレステ  
31 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  
32 ある。そのため、血清総コレステロール値と生命予後全体との関係は、虚血性心  
33 疾患が多い西欧では右方が高い J カーブを描くが、虚血性心疾患が相対的に少

1 ない本邦におけるいくつもの大規模コホートでは左方が高い J カーブもしくは  
2 右下がりの一方向性の用量反応関係を示し、西欧と異なってコレステロール低  
3 値の方が生命影響が大きい。そもそもコレステロールは細胞膜やホルモンの材  
4 料となるなど生体にとって不可欠の成分であり、500 人に一人の頻度で存在す  
5 る遺伝性の家族性高コレステロール血症を除いて臨床的に大きな問題にならな  
6 い。

7 第二に、血清脂質値は心血管疾患の代理指標 (surrogate marker) であって、  
8 それ自体はヒトにとって重要な転帰 (patient-centered outcomes) ではなく、  
9 (高値であれ低値であれ) 重要な健康事象を予知・予防するために参照する一つ  
10 の要素にとどまる。また、臨床的には総コレステロールもしくはリポ蛋白分画と  
11 しての血中濃度の絶対値以上に分画間のバランス (LDL コレステロール/HDL  
12 コレステロール比、非 HDL コレステロール/HDL コレステロール比) が重視さ  
13 れる。

14 第三に、PFAS の脂質代謝への影響の程度 (寄与リスク) が小さいことも問題  
15 である。血中脂質をエンドポイントとする多くの疫学研究では食事中の獣肉摂  
16 取量や各種脂肪酸摂取量を交絡因子として調整することが多いが、一日の記録  
17 法や思い出し法並びに食品頻度調査法ではその補正を十分に行うことは難しく、  
18 相対的に影響の小さい PFAS の寄与は食事中の脂肪酸摂取量の推定誤差に紛れ  
19 てしまうおそれ大きい。

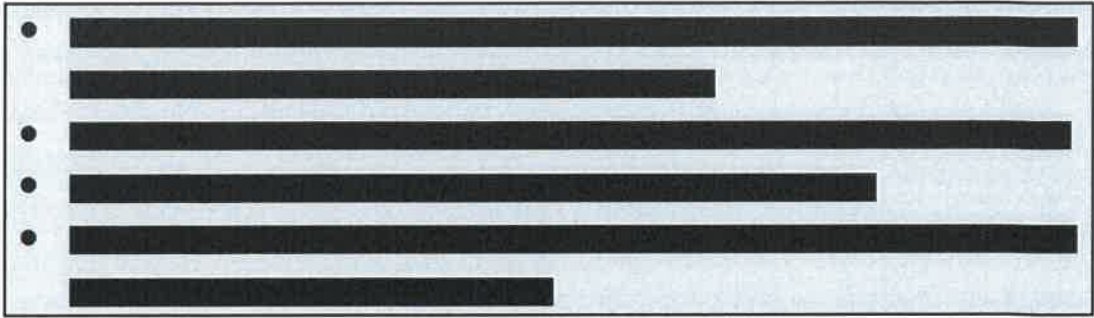
20 第四に、PFAS と血清コレステロール値との関係を扱った論文の多くが横断研  
21 究である。横断研究では因果の逆転もあり得るため、因果関係を論じることは困  
22 難である。前糖尿病患者や職業性ばく露者を対象としたコホート研究もあるが、  
23 一般にコホート研究においても関連 (association) は因果関係 (causal relation)  
24 とは限らない (ばく露要因も転帰事象も別の共通因子によってもたらされた可  
25 能性がある) ので、因果推論の種々の留意点に基づいて解釈する必要がある。

26 以上より、PFAS と血中脂質との関連に関する研究は、PFAS の健康影響を評  
27 価する資料として適切ではない。

### (3) 代謝のまとめ

実験動物及びヒトにまたがる意見をこちらに記載しました。

●



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

一方で、総血清コレステロールの増加等を評価値導出の根拠とすることについては、国際的な合意が多く得られている状況ではない。オランダ国立公衆衛生環境研究 (RIVM)、デンマーク環境保護庁 (Danish EPA) や ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR) は、EFSA の設定した評価値の科学的根拠 (TWI の導出に用いたヒト疫学研究のエンドポイントの選択やデータ解析手法) に疑問を投げかけている。