

## PFAS 評価書（案）【肝臓】

## IV. 安全性に係る知見の概要

本評価書においては、海外の評価機関等による評価書及び評価値算出の過程で引用された文献、令和4年度食品安全確保総合調査において収集された文献並びにその他の関連文献から、ワーキンググループにおいて重要と判断した科学的知見をもとに評価を行った。

また、評価として取り上げるエンドポイントについては、海外の評価機関等による評価書を踏まえて、主に EPA (2023, Draft) の評価書を参考に選択し、検討された臓器・組織別に整理した。その他のエンドポイントについては、収集された文献に関する検討の結果、評価を行うには知見が不十分であると判断した。

なお、対象物質については、各文献等における研究・調査対象として検討された物質についてはすべてを記載したが、研究・調査結果については、PFOS、PFOA 及び PFHxS の3物質についてのみ記載した。

## 1. 肝臓

## (1) 実験動物

## ①文献情報

## a. PFOS

Sprague Dawley (SD) ラット（雌雄、各群 12 匹）に PFOS（カリウム塩）を 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臓相対重量の増加及び肝臓の脂肪変性が、雌において肝臓相対重量の増加、肝肥大及び肝細胞膨潤が観察された（Kim et al. 2011）（参照 1）。

SD ラット（雌雄、各群 40～65 匹）に PFOS（カリウム塩）を 2 年間経口混餌投与（0、0.5、2、5、20 ppm）した結果、5 ppm 投与群で、肝細胞の肥大を含む小胞体の増殖、空胞化、細胞質の好酸性顆粒の増加を伴う肝細胞肥大が観察された（Butenhoff et al. 2012a）（参照 2）。

カニクイザル（雌雄、各群 4～6 匹）に PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）を 26 週間（182 日間）経口カプセル投与（0、0.03、0.15、0.75

1 mg/kg 体重/日) した結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、雄で 6 匹中  
2 2 匹が死亡し、雌雄で体重増加抑制、肝臓相対重量増加、肝臓の組織変化  
3 (小葉中心性肝細胞脂質空胞化、肥大)、軽度の胆汁うっ滞、脂肪滴蓄積、グ  
4 リコーゲン含量増加、エストラジオール濃度低下、雌で肝臓重量及び肝臓/  
5 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  
6 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、本試験  
7 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  
8 と算出した (Seacat et al. 2002) (参照 3)。

#### 9 10 b. PFOA

11 ICR マウス (雄、各群 10 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以  
12 上) を 21 日間飲水投与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、2 mg/L 以  
13 上で肝臓相対重量増加、10 mg/L 以上で血清 ALT 活性上昇、50 mg/L 以上で  
14 体重増加量減少、血清 AST 活性上昇、好酸性細胞質を含む巨大肝細胞、好酸  
15 性小体を含む二核肝細胞、及び多巣性凝固壊死及び液化壊死による慢性肝  
16 傷害が観察された (Son et al. 2008) (参照 4)。

17  
18 Kunming マウス (雄、各群 4 匹) に PFOA を 14 日間強制経口投与 (0、  
19 2.5、5、10 mg/kg 体重/日) した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上で血清 ALT  
20 活性の上昇とともに肝臓相対重量増加、肝臓中のマロンジアルデヒド濃度の  
21 増加、肝臓の組織変化 (構造の乱れ、重度の浮腫、空胞変性、巣状壊死、炎  
22 症性細胞浸潤)、5.0 mg/kg 体重/日以上で血清 AST、ALP 及び LDH 活性の  
23 上昇及び血清中総胆汁酸濃度の増加、肝臓中過酸化水素濃度の増加、10  
24 mg/kg 体重/日の用量で肝臓の顕著な組織変化、肝臓中 CRP 及び IL-6 濃度  
25 の増加が認められた (Yang et al. 2014) (参照 5)。

26  
27 CrI:CD®BR ラット (雄、各群 55 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度  
28 98%) を 13 週間 (一部は 4 週間又は 7 週間まで) 混餌投与 (0、1、10、  
29 30、100 ppm (0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg 体重/日相当)) した結果、  
30 10 ppm 以上でペルオキシソーム増殖の指標となる肝パルミトイル CoA オキ  
31 シダーゼ (PCO) 活性の用量依存的増加、肝細胞肥大 (最小から軽度) 及び

1 4週目のみで肝臓重量増加（絶対値及び相対値）が、100 ppm 以上で体重増  
2 加抑制が観察された（Perkins et al. 2004）（参照 6）。

3  
4 カニクイザル（雄、各群 4～6 匹）に PFOA（アンモニウム塩）を 26 週間  
5 経口カプセル投与（0、3、10、30/20 mg/kg 体重/日）した結果、3 mg/kg  
6 体重/日以上で肝臓重量の増加が、30/20 mg/kg 体重/日で肝臓相対重量の増  
7 加、肝臓中 DNA 濃度の減少、肝臓中ミトコンドリア増殖の指標となる SDH  
8 活性の上昇及びペルオキシソーム増殖の指標となる PCO 活性の上昇が観察  
9 された（Butenhoff et al. 2002）（参照 7）。

#### 10 11 c. PFHxS

12 SD ラット（雌雄、各群 18 匹）に対して PFHxS（カリウム塩：純度  
13 99.98%）を、雄は 44 日間、雌は 22 日間経口投与（0、0.3、1、3、10  
14 mg/kg 体重/日）した結果、雄ラットでは 3.0 mg/kg 体重/日以上で肝臓/体重  
15 及び肝臓/脳重量比の増加、小葉中心性肝細胞肥大の増加が、10 mg/kg 体重/  
16 日で血漿中トリグリセリド濃度の減少、血漿中アルブミン、BUN、ALP の  
17 増加が観察された（Butenhoff et al. 2009）（参照 8）。

### 18 19 ②海外・国際機関の評価概要

#### 20 a. PFOS

21 Health Canada（2018a）は、Butenhoff ら（2012）でみられたラット 2  
22 年間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  
23 体重/日としている（Health Canada 2018a）（参照 9）。

#### 24 25 b. PFOA

26 Health Canada（2018b）は、Perkins ら（2004）でみられたラット 13 週  
27 間混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOA の BMDL<sub>10</sub> を 0.05 mg/kg 体  
28 重/日と算出している（Health Canada 2018b）（参照 10）。

#### 29 30 c. PFHxS

31 ANSES（2017）は、Butenhoff ら（2009）でみられたラット生殖・発達  
32 毒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

1 加、肝細胞肥大から PFHxS の NOAEL を 1 mg/ kg 体重/日としている  
2 (ANSES 2017) (参照 11)。

### 3 4 ③ワーキンググループの見解

5 PFOS、PFOA 及び PFHxS をラット及びマウスに投与すると、肝重量の増  
6 加、肝肥大及び血清バイオマーカー (ALT) が上昇することが報告されている。  
7 また、高用量の投与では、空胞変性、巣状壊死、炎症性細胞浸潤が観察されて  
8 いる。サルへの高用量の PFOS 投与では、脂肪肝や肝肥大がみられている。  
9 これらの結果から、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、肝障害を誘導する可能性  
10 が示唆された。その機序として、PPAR $\alpha$ 、CAR、PXR カスケードの活性化が  
11 関与する可能性が考察されているが、酸化ストレスの増加も原因と考えられる。  
12 実験動物の結果を用いてヒトの肝毒性への影響を定量的に評価することは困  
13 難であるが、動物実験データはヒトにおける PFAS の毒性作用機序の解明に  
14 寄与すると考えられる。

#### 【委員からのコメント】

論文中著者の考察なのか、WG の考察なのかを明記した方が良いと思います。

## 15 16 (2) 疫学

### 17 ①文献情報

18 米国の国民健康栄養調査 (NHANES) に 1999~2000 年と 2003~2004 年  
19 に参加した 18 歳以上の成人 2,216 名 (男性 1,076 名、女性 1,140 名) を対象  
20 に、血清 PFOA、PFOS、PFHxS 及び PFNA 濃度と肝機能バイオマーカー (血  
21 清 ALT、GGT 及びビリルビン) との関連について調査された。血清濃度の男  
22 性及び女性の平均値 (標準誤差) は、PFOA で 5.05 (1.03) 及び 4.06 (1.04)  
23 ng/mL、PFOS で 27.39 (1.04) 及び 22.20 (1.04) ng/mL 並びに PFHxS で  
24 2.29 (1.05) 及び 1.72 (1.04) ng/mL であった。

25 常用対数変換した血清中濃度で直線回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、生  
26 活スタイル (喫煙、飲酒、教育) 及び測定データ (BMI、インスリン抵抗性  
27 (HOMA-IR)、メタボリックシンドローム、鉄飽和状態) で調整) を行った結  
28 果、血清 PFOA 濃度が 1 単位増加すると、血清 ALT は 1.86 単位 (95%CI:  
29 1.24~2.48, p=0.005) 増加し、血清  $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)  
30 は 0.08 単位 (95%CI: 0.05~0.11, p=0.019) 増加した。また、BMI が 30 kg/m<sup>2</sup>

1 以上の参加者に限定し、血清 PFOA 濃度により四分位群に分けて解析（年齢、  
2 性別、人種/民族性、生活スタイル（喫煙、飲酒、教育）及び測定データ（メタ  
3 ボリックシンドローム、鉄飽和状態）で調整）を行った結果、第 1 四分位群（  
4 2.90 ng/mL）に対する第 3 四分位群（ $\leq 5.95$  ng/mL）以上の ALT 値が高かつ  
5 た（ $p=0.003$ ）。（Lin et al. 2010）（参照 12）。

6  
7 NHANES に 2007～2008 年と 2009～2010 年に参加した 12 歳以上の 4,333  
8 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 濃度と肝機能バイオマーカ  
9 ー（血清尿酸、ALT、GGT、AST、ALP 及び総ビリルビン）との関連につい  
10 て調査された。血清濃度の幾何平均値（95%CI）及び中央値（四分位範囲<sup>1</sup>）  
11 は、PFOS で 11.0（10.2, 11.8）及び 11.3（7.0, 18.0） $\mu\text{g/L}$ 、PFOA で 3.5（3.4,  
12 3.7）及び 3.7（2.5, 5.2） $\mu\text{g/L}$ 、並びに PFHxS で 1.8（1.7, 1.9）及び 1.4（1.0,  
13 2.1） $\mu\text{g/L}$  であった。血清 PFOA 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析  
14 （年齢、性別、人種/民族性、BMI、貧困度、喫煙及び/又は飲酒で調整）を行  
15 った結果、第 1 四分位群（血清濃度不明）に対する第 2 四分位群（血清濃度不  
16 明）以上で尿酸のオッズ比が上昇し（第 2 四分位群：1.46（95%CI：1.16～  
17 1.85）、第 3 四分位群：1.74（95%CI：1.35～2.25）、第 4 四分位群：1.88（95%CI：  
18 1.37～2.58））、ALT のオッズ比も第 2 四分位群から上昇した（ $p\text{value}=0.007$ ）。  
19 血清 PFOS 濃度との解析において、総ビリルビンのオッズ比が第 2 四分位群  
20 から上昇した（第 2 四分位群：1.44（95%CI：1.12～1.84）、（第 3 四分位群：  
21 1.65（95%CI：1.25～2.18）、（第 4 四分位群：1.51（95%CI：1.06～2.15））  
22 （Gleason et al. 2015）（参照 13）。

23  
24 NHANES に 2011～2014 年に参加した 20 歳以上の 2,883 名を肥満者 1,082  
25 名（男性 479 名、女性 603 名）及び非肥満者 1,801 名（男性 950 名、女性 851  
26 名）に分け、血清 PFOA、PFOS、PFDA、PFHxS、PFNA 濃度と肝機能バイ  
27 オマーカ（血清 AST、ALT、GGT、ALP 及び総ビリルビン）との関連につ  
28 いて調査された。血清濃度の肥満者及び非肥満者の幾何平均値（95%CI）は、  
29 PFOA で 2.0（1.8～2.1）及び 2.2（2.0～2.3）ng/mL、PFOS で 5.5（5.0～6.0）  
30 及び 6.3（5.8～6.8）ng/mL、並びに PFHxS で 1.24（1.13～1.37）、1.41（1.29

---

<sup>1</sup> 四分位範囲（IQR / Interquartile range）：25 パーセンタイル値（第 1 四分位値、Q1），  
75 パーセンタイル値（第 3 四分位値、Q3）

1 ~1.54) ng/mL であった。

2 常用対数変換した PFAS 濃度を用いた解析では、肥満者においてのみ、  
3 PFOA と ALT ( $\beta=0.070653$ 、 $p<0.01$ )、GGT ( $\beta=0.074422$ 、 $p=0.03$ ) 及び  
4 総ビリルビン( $\beta=0.060232$ 、 $p=0.01$ )、PFHxS と ALT( $\beta=0.051349$ 、 $p<0.01$ )  
5 の関連がみられた (Jain and Ducatman 2019) (参照 14)。

6  
7 米国のウエストバージニア州ミッドオハイオバレー地域で 2005~2006 年  
8 に参加登録した C8 健康プロジェクト参加者のうち 18 歳以上の成人を対象者  
9 (46,452 名) として横断研究が行われた。血清濃度の中央値 (四分位範囲)  
10 は、PFOA で 28.0 (13.5, 70.8) ng/mL 及び PFOS で 20.3 (13.7, 29.4)  
11 ng/mL であった。血清 PFOA 及び PFOS 濃度で 10 群に分け、ロジスティック  
12 回帰分析 (年齢、性別、飲酒、社会経済的地位、採血時の空腹状態、採血  
13 時期、喫煙、BMI、身体活動、血清鉄濃度及びインスリン抵抗性で調整) を  
14 行った結果、第 1 十分位群 (血清濃度不明) に対して、PFOA では第 3 十分  
15 位群 (血清濃度不明) 以上で、PFOS では第 5 十分位群 (血清濃度不明) 以  
16 上で ALT 増加のオッズ比が上昇した (Trend<0.001)。この関連のうち、低  
17 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  
18 ることが示された (Gallo et al. 2012) (参照 15)。

19  
20 また、C8 健康プロジェクト参加者のうち、肝機能バイオマーカーの測定者  
21 を対象者 (31,571 名) として横断研究が行われた。血清 PFOA 濃度の中央  
22 値は、男性で 17.1 ng/mL、女性で 16.0 ng/mL であった。血清 PFOA 濃度  
23 (①2005~2006 年測定時の血清 PFOA 濃度、②居住歴や業務歴などからモ  
24 デルによって推定された推定累積血清 PFOA 濃度) で 5 群に分け、直線回帰  
25 分析 (年齢、性別、BMI、飲酒、身体活動、喫煙、教育、インスリン抵抗  
26 性、採血時の空腹状態、DuPont plant での職歴及び人種で調整) を行った結  
27 果、第 1 五分位群 (①2.6~<5.8 ln ng/mL、②50.3~<191.2 ln y-ng/mL) に  
28 対して、①では第 3 五分位群 (11.4~<26.7 ln ng/mL) 以上で、②では第 2  
29 五分位群 (191.2~<311.3 ln y-ng/mL) 以上で ALT 濃度と正の関連がみられ  
30 た (Trend<0.0001) (第 2 五分位群以上で ALT 高値のオッズ比がおよそ 1.1  
31 ~1.2 倍に上昇)。一方で、GGT 濃度との関連はみられなかった。PFOA に

1 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 (Darrow et  
2 al. 2016) (参照 16)。

3  
4 カナダ健康調査 (CHMS) の第 1 回 (2007~2009 年)、第 2 回 (2009~2011  
5 年) 及び第 3 回 (2016~2017 年) に参加した 20~74 歳の 4,653 名 (男性  
6 2,288 名、女性 2,365 名) を対象に、血漿 PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA、  
7 PFDA、PFUDA 濃度と肝機能バイオマーカー (血清 AST、GGT、ALP、ALT、  
8 総ビリルビン) との関連について線形回帰を用い、PFAS 混合物解析には分位  
9 数 g 計算 (quantile g-computation) を使用して調査された。また、線形回帰  
10 モデルでは、肝機能バイオマーカーは自然対数変換し、PFUDA 以外の PFAS  
11 は log2 変換した値を使用した。血漿濃度の男性及び女性の幾何平均値 (標準  
12 誤差) は、PFOA で 2.2 (0.06)、1.7 (0.05) µg/L、PFOS で 7.2 (0.26)、4.6  
13 (0.16) µg/L、並びに PFHxS で 2.2 (0.09)、1.1 (0.05) µg/L であった。PFOA、  
14 PFOS、PFHxS 濃度が 2 倍増加するごとに、AST、GGT 及び ALP が上昇し  
15 た。また、PFAS 混合物解析では AST、GGT 及び ALP が上昇した (Borghese  
16 et al. 2022) (参照 17)。

17  
18 スウェーデンウプサラに住む 1,002 名 (2001~2004 年に 70 歳) (その後、  
19 2006~2009 年及び 2011~2014 年にも解析) を対象に、血漿 PFAS (PFHpA、  
20 PFOA、PFOS、PFOSA、PFHxS、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と肝  
21 機能バイオマーカー (血清ビリルビン、ALT、ALP、GGT 及びビリルビン)  
22 との関連について調査された。70 歳時の血漿濃度の中央値 (四分位範囲) は、  
23 PFOA で 3.31 (2.52, 4.39) ng/mL、PFOS で 13.2 (9.95, 17.8) ng/mL、及  
24 び PFHxS で 2.08 (1.6, 3.42) ng/mL であった。ボンフェローニ補正の p 値  
25 が 0.0016 未満を有意とする解析結果では、血漿 PFOA、PFOS 及び PFHxS  
26 濃度とビリルビンに負の関連、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度と ALT に正の関  
27 連、血漿 PFOA 濃度と ALP に正の関連を示した (Salihovic et al. 2018) (参  
28 照 18)。

29  
30 中国の C8 健康プロジェクトのアイソマー研究として、汚染地域である中  
31 国瀋陽市に住む成人 1,605 名 (男性 1,199 名、女性 406 名、平均年齢±標準  
32 偏差: 55.0±16.4 歳) を対象に、血清 PFAS (PFOS (n-PFOS、1m-PFOS、

1 iso-PFOS、 $\Sigma 3+4+5m$ -PFOS、 $\Sigma m_2$ -PFOS、Br-PFOS、 $\Sigma$ PFOS)、PFOA (n-  
2 PFOA、iso-PFOA、Br-PFOA、 $\Sigma$ PFOA)、PFBA、PFPeA、PFHxA、  
3 PFHxS、PFNA、PFDA、PFDS、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFDoDA)  
4 濃度と肝機能バイオマーカー (ALT、AST、ALB、TP、PA、ChE、ALP、  
5 GGT、TB) との関連が調査された。血清濃度の中央値 (四分位範囲) は、  
6  $\Sigma$ PFOA で 6.19 (4.08, 9.31)、n-PFOA で 6.08 (3.98, 9.14)、iso-PFOA で  
7 0.06 (0.06, 0.13)、 $\Sigma$ PFOS で 24.22 (14.62, 37.19)、n-PFOS で 11.37  
8 (7.21, 18.09)、br-PFOS で 12.16 (6.68, 18.43)、1m-PFOS で 1.31 (0.76,  
9 2.00)、iso-PFOS で 2.29 (1.14, 4.26)、 $\Sigma 3+4+5m$ -PFOS で 8.23 (4.22,  
10 11.90)、 $\Sigma m_2$ -PFOS で 0.07 (0.07, 0.16) ng/mL であった。ALT について  
11 は、線形回帰分析 (年齢、性別、職歴、収入、教育、飲酒、喫煙、内臓及び  
12 海産物の摂取量、身体活動及び BMI で調整) を行った結果、n-PFOS、iso-  
13 PFOS 及び  $\Sigma m_2$ -PFOS 以外で正の関連がみられた。また、直鎖型と分岐型  
14 に分けて、血清 PFOS 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (線形回  
15 帰分析と同様の共変量で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (血清濃度不  
16 明) に対する第 2 四分位群 (血清濃度不明) 以上で分岐型のみ有意に ALT の  
17 オッズ比が上昇した (Nian et al. 2019) (参照 19)。

18  
19 中国広州市に住む 1,303 名 (平均年齢±標準偏差: 55.5±15.0 歳) を対象に  
20 2018~2019 年、血清 PFOS 及び PFOA 濃度、及びこれらの代替物である  
21 6:2Cl-PFESA、8:2Cl-PFESA 及び PFHxA 濃度と、肝機能バイオマーカー  
22 (ALB、ALT、AST、GGT、ALP、DBIL) との関連について調査された。単  
23 一の PFAS と肝機能との関連を調べるため、制限付き 3 次スプライン関数に  
24 よる回帰モデルを適用し、また、PFAS 混合物の肝臓への複合影響を調べるた  
25 めには、ベイズカーネル機械回帰 (BKMR) を適用した。また、血清中の PFAS  
26 濃度及び肝機能バイオマーカーは自然対数変換した値を評価に利用した。肝機  
27 能バイオマーカーと肝機能バイオマーカーの間には、ALP を除いて正の関  
28 連があった ( $P < 0.001$ )。また、BKMR モデルによる解析でも、血清 PFAS 濃  
29 度が高いほど、肝機能バイオマーカーのオッズ比が高かった。著者らは、PFAS  
30 混合物の複合影響は非相互作用的であり、PFOS が作用の主因であるとしてい  
31 る (Liu et al. 2022) (参照 20)。

32

## ②海外・国際機関の評価概要

EPA (2023, Draft) は、肝障害の信頼できる指標として ALT を挙げ、PFOS について、ALT 上昇に関する BMDL<sub>5RD</sub> 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。また、PFOA について、PFOS と同様に ALT 上昇に関する BMDL<sub>5RD</sub> 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。しかし、不確実性が残存しているともしている (US EPA 2023a、2023b) (参照 21, 22)。

EFSA (2018 及び 2020) は、複数の報告を引用し、特に Salihovic ら (2018) の報告を重視して、PFAS 血中濃度と ALT の関係を肯定している。しかし、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から、POD の算定には肝指標は用いられていない (EFSA 2018、2020) (参照 23, 24)。

WHO (2022) は、PFOS や PFOA へのばく露と ALT 増加との関連は認められるが、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証拠はないとしている (WHO 2022) (参照 25)。

## ③ワーキンググループの見解

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 が用いられている。γGTP も検討されているが、γGTP 単体での上昇は酵素誘導による産生 (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ため、今回の健康影響評価には用いないこととした。

ヒトが PFOS、PFOA 及び PFHxS にばく露されると血清 ALT が上昇することが報告されている。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果の逆転 (肝障害のため PFAS の処理が低下又は遅延する) があり得る。一部に居住歴や業務歴から調査時点の血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が小さく、

1 食事・飲酒や肝炎ウイルスの影響（潜在的な脂肪肝や肝炎）の変動の範囲に埋  
2 没する水準である。職業ばく露などの高用量では ALT が上昇していないなど、  
3 明確な用量-反応関係はみられず、低用量で起きる影響と高用量で起きる影響  
4 は違うものをみている可能性もあり、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露によ  
5 る ALT 上昇の臨床的意義は不明である。また、PFOS、PFOA 及び PFHxS ば  
6 く露による ALT 上昇が肝疾患（肝硬変、肝がん）に繋がることも示されてい  
7 ない。

8 以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露はヒトの肝臓に影響を  
9 与えうるが、因果関係や用量反応関係が不明確であり、肝疾患の発生を示した  
10 研究もないことから、肝臓のバイオマーカーを POD の導出に用いることには  
11 疑問が残る。

### 12 13 (3) 肝臓のまとめ

【事務局より】

実験動物と疫学のまとめについて、ご議論をお願いいたします。

14  
15  
16

1 <参照>

- 2 1. Kim H S, Jun Kwack S, Sik Han E, Seok Kang T, Hee Kim S, and Young Han S:  
3 Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed  
4 to low doses of perfluorooctane sulfonate. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 201-10
- 5 2. Butenhoff J L, Chang S C, Olsen G W, and Thomford P J: Chronic dietary  
6 toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in  
7 Sprague Dawley rats. *Toxicology* 2012a; 293: 1-15
- 8 3. Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, Olsen G W, Case M T, and Butenhoff J  
9 L: Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in  
10 cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2002; 68: 249-64
- 11 4. Son H Y, Kim S H, Shin H I, Bae H I, and Yang J H: Perfluorooctanoic acid-  
12 induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice. *Arch Toxicol*  
13 2008; 82: 239-46
- 14 5. Yang B, Zou W, Hu Z, Liu F, Zhou L, Yang S et al.: Involvement of oxidative  
15 stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid  
16 exposure in mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 409837
- 17 6. Perkins R G, Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., and Palazzolo M J: 13-week  
18 dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats.  
19 *Drug Chem Toxicol* 2004; 27: 361-78
- 20 7. Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H et al.: Toxicity of  
21 ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing  
22 for 6 months. *Toxicol Sci* 2002; 69: 244-57
- 23 8. Butenhoff J L, Chang S C, Ehresman D J, and York R G: Evaluation of potential  
24 reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate  
25 in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2009; 27: 331-41
- 26 9. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline  
27 Technical Document Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2018a
- 28 10. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline  
29 Technical Document Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2018b
- 30 11. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de  
31 l'environnement et du travail). OPINION of the French Agency for Food,  
32 Environmental and Occupational Health & Safety on the "development of

- 1 chronic reference values by the oral route for four perfluorinated compounds:  
2 perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS),  
3 perfluorobutanoic acid (PFBA), and perfluorobutane sulfonic acid (PFBS)" 2017
- 4 12. Lin C Y, Lin L Y, Chiang C K, Wang W J, Su Y N, Hung K Y et al.: Investigation  
5 of the associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver  
6 enzymes in US adults. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1354-63
- 7 13. Gleason J A, Post G B, and Fagliano J A: Associations of perfluorinated  
8 chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in  
9 the US population (NHANES), 2007-2010. *Environ Res* 2015; 136: 8-14
- 10 14. Jain R B and Ducatman A: Selective Associations of Recent Low Concentrations  
11 of Perfluoroalkyl Substances With Liver Function Biomarkers: NHANES 2011  
12 to 2014 Data on US Adults Aged  $\geq 20$  Years. *J Occup Environ Med* 2019; 61: 293-  
13 302
- 14 15. Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa M J, Frisbee S J, Karlsson L et  
15 al.: Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS)  
16 concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated  
17 PFOA exposure. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 655-60
- 18 16. Darrow L A, Groth A C, Winquist A, Shin H M, Bartell S M, and Steenland K:  
19 Modeled Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure and Liver Function in a Mid-  
20 Ohio Valley Community. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1227-33
- 21 17. Borghese M M, Liang C L, Owen J, and Fisher M: Individual and mixture  
22 associations of perfluoroalkyl substances on liver function biomarkers in the  
23 Canadian Health Measures Survey. *Environ Health* 2022; 21: 85
- 24 18. Salihovic S, Stubbleski J, Kärrman A, Larsson A, Fall T, Lind L et al.: Changes  
25 in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances -  
26 A longitudinal study. *Environ Int* 2018; 117: 196-203
- 27 19. Nian M, Li Q Q, Bloom M, Qian Z M, Syberg K M, Vaughn M G et al.: Liver  
28 function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids  
29 in adults: Isomers of C8 Health Project in China. *Environ Res* 2019; 172: 81-88
- 30 20. Liu J J, Cui X X, Tan Y W, Dong P X, Ou Y Q, Li Q Q et al.: Per- and  
31 perfluoroalkyl substances alternatives, mixtures and liver function in adults: A  
32 community-based population study in China. *Environ Int* 2022; 163: 107179

- 1 21. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC  
2 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant  
3 Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
- 4 22. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC  
5 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant  
6 Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
- 7 23. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the  
8 presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food  
9 2018; (2018)16(12):5194
- 10 24. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the  
11 presence of perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
- 12 25. WHO: (World Health Organization). PFOS and PFOA in Drinking-water  
13 Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water  
14 Quality 29 September 2022 Version for public review 2022  
15