

を行った。

統計解析について、多変量解析の独立変数は、母体血中各 PFCs 濃度とし、四分位に分類した。なお、検出限界未満の場合は検出限界値の半値を用いた。従属変数は、児の 2 歳時のアレルギー症状・湿疹・喘鳴・アレルギー性鼻結膜炎発症の有無とし、母の年齢、教育歴、両親のアレルギー疾患既往歴、児の性別、母乳栄養期間、年上の兄姉の数、集団保育歴、2 歳時の受動喫煙曝露で調整後、多重ロジスティック回帰分析を行った。さらに、性別による影響の違いを検討するため、サブグループ解析および交互作用の検討を行った。統計解析には JMP 10 Statistical Discovery Software for Widows を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

### C. 研究結果

対象者の属性を表 1 に示した。母親の年齢は  $30.4 \pm 4.5$  歳、母親のアレルギー疾患既往歴があるものは 31.6% だった。男児は 1,044 名 (50.6%)、女児は 1,018 名 (49.4%) だった。また、2 歳時の受動喫煙曝露があるものは 45.9% だった。

PFCs の検出率は、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA が 90% 以上、PFHxS が 82% だった。PFHxA は 47%、PFHpA は 35%、

PFTeDA は 13% の検出率であり、50% 未満の検出率だったため、これらの物質はその後の解析から除外した。母体血中 PFCs 濃度は、中央値 PFOS 5.04 ng/mL; PFOA 2.01 ng/mL; PFUnDA 1.40 ng/mL; PFNA 1.15 ng/mL の順であり、 $\Sigma$ PFCs は 11.9 ng/mL だった (表 2)。また、PFOS が外れ値 (312 ng/mL) であった 1 名を除外し、最終解析対象者を 2,062 名とした。

2 歳のアレルギー症状の発症割合は、湿疹 (17.8%)、喘鳴 (19.3%)、アレルギー性鼻結膜炎 (4.4%)、これらいずれかの症状があるアレルギー症状 (34.6%) だった (表 3)。アレルギー症状と湿疹は男児の割合が有意に高かった。アレルギー性鼻結膜炎は、ケースの数が少なく十分な検出力が得られないことから、症状別の解析は行わなかった。

母体血中 PFCs 濃度と 2 歳のアレルギー症状発症との関連についてロジスティック回帰を行った結果を表 4 に示した。男児と女児を合わせた解析において、Crude モデルの PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFTrDA で濃度が高い群ほどアレルギー症状の発症 OR が低下し、有意な量反応関係を認めたが、交絡因子を調整すると、PFOS、PFDA では有意差は消失した。PFTrDA は、第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の調整 OR は 0.71 (95%CI: 0.55、0.92) から 0.73 (95%CI: 0.56、0.94) であり、量反应的に低下した ( $p$  for trend = 0.032)。児の性別でサブグループ解析をした結果、女児において PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA の濃度が高いほどアレルギー症状発症の調整 OR が低下する傾向を示した。第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の調整 OR は、PFNA: 0.59 (95%CI: 0.40、0.88) から 0.55 (95%CI: 0.36、0.82) ( $p$  for trend = 0.010)、PFUnDA: 0.65

(95%CI: 0.44、0.96) から 0.58 (95%CI: 0.39、0.86) (p for trend = 0.004)、PFDoDA: 0.45 (95%CI: 0.30、0.67) から 0.58 (95%CI: 0.39、0.85) (p for trend = 0.030)、PFTrDA: 0.51 (95%CI: 0.34、0.75) から 0.51 (95%CI: 0.35、0.75) (p for trend = 0.001) だった。男児では PFCs 8 物質の濃度とアレルギー症状発症との間に一定の傾向をもつ有意な関連は認めなかった。各 PFCs と性別の交互作用の検討の結果、PFNA は男児と比較して女児でアレルギー症状発症リスクが 0.92 倍 (95%CI: 0.85、1.00) (p = 0.050) 低く、PFUnDA は 0.90 倍 (95%CI: 0.83、0.98) (p = 0.018)、PFTrDA は 0.90 倍 (95%CI: 0.83、0.98) (p = 0.014) 低かった。

表 5 に、母体血中 PFCs 濃度と 2 歳の湿疹発症との関連についてロジスティック回帰を行った結果に示した。湿疹の発症 OR は、男児と女児を合わせた解析において、PFTrDA の第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の Crude OR は 0.71 (95%CI: 0.52、0.97) から 0.64 (95%CI: 0.47、0.88) であり、量反動的に低下した (p for trend = 0.008)。調整 OR は 0.69 (95%CI: 0.50、0.94) から 0.62 (95%CI: 0.45、0.86) (p for trend = 0.005) と有意な結果だった。児の性別でサブグループ解析をした結果、女児において PFTrDA の第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の調整 OR は、0.60 (95%CI: 0.37、0.95) から 0.39 (95%CI: 0.23、0.64) (p for trend = <0.001) だった。また、女児の PFUnDA の調整 OR は、0.52 (95%CI: 0.31、0.85) から 0.50 (95%CI: 0.30、0.81) (p for trend = 0.016) だった。一方、男児では PFCs 8 物質の濃度と湿疹発症との間に有意な関連は認められなかった。各 PFCs と性別の交互作用の検討の結果、PFUnDA は男児と比較して女児で湿疹

発症リスクが 0.89 倍 (95%CI: 0.80、0.99) (p = 0.033) 低く、PFTrDA は 0.88 (95%CI: 0.79、0.97) (p = 0.014) 低かった。

喘鳴に関しては、母体血中 PFCs 8 物質の濃度との関連は認められず、児の性別で層化しても結果に変化はなかった (表なし)。

#### D. 考察

本研究は、一般環境レベルの PFCs 胎児期曝露が 24 ヶ月齢児のアレルギー症状 (湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎のいずれか一つ以上) の発症リスクを低下させる結果を示した。札幌 (小規模) コーホート研究では、女児のみで PFOA 濃度が高い母親で出生児の臍帯血 IgE 濃度が低いことを報告した (Okada et al. 2012)。高濃度の PFOA に曝露された地域住民を対象としたアメリカの横断研究 C8 Health Project では、女性の PFOA 濃度が高いほど IgE 濃度が低かった (Fletcher et al. 2009)。また、PFCs 曝露とワクチン抗体価との関連も報告されている。フェロー諸島の前向きコーホート研究では、母親の PFOS 濃度と 5 歳児のジフテリア抗体価が負の相関を示し、5 歳児の PFCs 濃度と 5 歳・7 歳児の破傷風およびジフテリアワクチン抗体価が負の相関を示した (Grandjean et al. 2012)。ノルウェーの前向きコーホート研究では、母体血中 PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS 濃度が高いほど 3 歳児の麻疹ワクチン抗体価が減少した (Granum et al. 2013)。これらの先行研究は、PFOA、PFOS 曝露が液性免疫機能に及ぼす負の影響を認めた動物実験の証拠によって支持されている (Keil et al. 2008; Peden-Adams et al. 2007)。本研究の結果も同様に、PFCs 曝露による免疫抑制や IgM 抗体産生抑制の結果に基づく可能性があるが、免疫毒性作用

はPFCsの物質のタイプ、また評価されるエンドポイントに依存して変化することが示唆されている（Dewitt et al. 2012）。胎児期は成人と比較してPFCsなどの環境化学物質に対する感受性が高く、免疫機能は胎児期および出生後初期の発達段階で決定される（Luster et al. 2003）。胎児がPFCsに曝露されたことによる抗体価の減少は免疫抑制に繋がる可能性が示唆されたことから（Granum et al. 2013）、本研究では胎児期のPFCs曝露が出生後の児の免疫発達を抑制した結果として、アレルギー症状の発症リスクが低下した可能性が考えられる。このような機序に基づいてアレルギー症状発症が低下したと仮定すれば、免疫機能不全、抗原受容体の変化、免疫細胞動員の低下を引き起こす可能性が示唆された。

本研究において、胎児期のPFCs曝露による児のアレルギー症状発症リスクの低下は、女兒で顕著な関連を認めた一方で男児では関連が認められず、性差を示した。同じ対象集団（「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」）において、女兒のみで母体血中PFUnDA、PFTrDA濃度と出生時体重との間に負の関連が認められた（Kashino et al. 2013）。韓国の先行研究では、PFTrDA濃度が高いとT4、TSHレベルが低く、特に女性でその関連が顕著であったことが報告されている（Ji et al. 2012）。また中国の先行研究では、他のPFCsと比較して臍帯血中PFTrDA濃度が母体血中濃度よりも高いことが示された（Liu et al. 2011）。PFCsは胎盤関門を通過して母親から児へ移行するが、PFTrDAは特に女兒において移行率が高い可能性がある。したがって、胎児期のPFUnDA、PFTrDA曝露は女兒に特異的に作用しアレルギー症状の発症に対して感受性が高い可能性が考えられる。

PFUnDA（C11）、PFDoDA（C12）、

PFTrDA（C13）のような長鎖のPFCsの母体血中濃度は、日本の他地域よりは低い濃度だったものの諸外国よりも比較的高い濃度だった（Harada et al. 2011; Gützkow et al. 2012）。PFNA（C9）、PFUnDA（C11）、PFTrDA（C13）は、フッ素テロマーオレフィンの合成物として主に日本で製造されていることから、これらのPFCsの産業応用が東アジア特有に認められる血中への蓄積に起因したかもしれない（Prevedouros et al. 2006）。また、これらの長鎖のPFCsはPFOS（C8）、PFOA（C8）よりも低濃度であったにもかかわらず、湿疹発症リスクを低下させた。PFCsの炭素鎖が長いほど生体内への蓄積性が高く（Martin et al. 2003）、半減期が長いことが示唆されている（Ohmori et al. 2003）。さらにPFCsの毒性は炭素鎖の長さや官能基の性質に関連することから（Wolf et al. 2008）、本研究において炭素鎖13の長さをもつPFTrDAの胎児期曝露が特異的に児の湿疹発症の低下に影響した可能性が考えられる。しかし、PFTrDAが生体に及ぼす影響に関しては、動物実験を含めて世界的にデータが乏しく、性差のメカニズムは不明である。長鎖のPFCs、特にPFTrDAのようなPFDAよりも長い炭素鎖をもつPFCsの影響を報告した研究はほとんどないことから、日本を含めた諸外国の一般集団を対象に長鎖のPFCs曝露の影響を詳細に検討し、性差について明らかにする必要がある。

先行研究で主に報告されてきたPFOS、PFOAについて本研究でも検討したところ、出生から24ヶ月齢の湿疹および喘鳴発症との関連を認めなかった。これは、PFOS、PFOAの胎児期曝露と児のアトピー性皮膚炎、湿疹、喘鳴との関連を検討した先行研究と一致した結果であった（Wang et al. 2011; Okada et al. 2012; Granum et al. 2013）。

本研究の限界として、児の湿疹や喘鳴を自記式調査票に基づき評価したため、アウトカムに正確に反映できず、誤分類が生じた可能性が挙げられる。また、免疫毒性を示すIgE レベルなどのバイオマーカーを測定しなかったことから、客観的なアウトカム指標を得られていない。しかし、国際的に標準化された ISAAC の自記式調査票を用いてアレルギー症状の発症を定義したことから、本研究のアウトカムは妥当に評価されているものと考えられる。さらに、PFCs の主な曝露源は食品、飲料水、食品パッケージ、ハウスダストなどがあるが（Fromme et al. 2009）、児の出生後から 24 ヶ月齢までの PFCs の曝露を評価していない。母乳中にも PFCs が存在することが明らかにされており、乳幼児において母乳を介した PFCs 曝露が危惧されていることから（Fujii et al. 2012; 中田ら 2009）、本研究では統計解析において母乳栄養期間を調整することで交絡因子の影響を除外した。本研究では出生後の児の食生活や生活環境における PFCs の曝露は母乳栄養以外を調査していないことから予測困難であり、結果に影響を及ぼしている可能性も考えられる。本研究の強みは、北海道全域を網羅した大規模な一般集団を対象とし、一般環境レベルの PFCs 曝露の影響を前向きに評価したことである。

#### E. 結論

結論として、検討した PFCs 8 物質のうち、女児のみにおいて胎児期の PFUnDA、PFTrDA 曝露が乳幼児期の児の湿疹の発症リスクを低下させることを示した。PFCs の胎児期曝露は児のアレルギー症状に対して、性特異的な影響を及ぼす可能性がある。PFTrDA を含む長鎖の PFCs の免疫毒性および性差についてさらなる検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh K, Ikeno T, Tamakoshi A, Kishi R. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environment International*. 2014, 65C:127-134.
- 2) Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J, Ikeno T, Ito M Y, Matsumura T, Tamakoshi A, Kishi R. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003–2011. *Environment International*. 2013, 60:89-96.

##### 2. 学会発表

- 1) Okada E, Kashino I, Sasaki S, Miyashita C, Ikeno T, Araki A, Yamamoto J, Matsuura H, Matsumura T, Tamakoshi A, Kishi R. Relationship between prenatal exposure to perfluorinated compounds and allergic diseases in infants. *Environment and Health - Bridging South, North, East and West Conference of ISEE, ISES and ISIAQ*. August 2013. Basel, Switzerland.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

3.その他  
なし

参考文献

- 1) Olsen, G.W., Burris, J.M., Ehresman, D.J., Froehlich, J.W., Seacat, A.M., Butenhoff, J.L., et al., 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ. Health Perspect.* 115, 1298–1305.
- 2) Peden-Adams, M.M., EuDaly, J.G., Dabra, S., EuDaly, A., Heesemann, L., Smythe, J., et al., 2007. Suppression of humoral immunity following exposure to the perfluorinated insecticide sulfluramid. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 70, 1130–1141.
- 3) Dewitt, J.C., Shnyra, A., Badr, M.Z., Loveless, S.E., Hoban, D., Frame, S.R., et al., 2009. Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Crit. Rev. Toxicol.* 39, 76–94.
- 4) Inoue, K., Okada, F., Ito, R., Kato, S., Sasaki, S., Nakajima, S., et al., 2004. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 112, 1204–1207.
- 5) Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M.W., Angerer, J., 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 80, 643–648.
- 6) Monroy, R., Morrison, K., Teo, K., Atkinson, S., Kubwabo, C., Stewart, B., et al., 2008. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ. Res.* 108, 56–62.
- 7) Luster, M.I., Dean, J.H., Germolec, D.R., 2003. Consensus workshop on methods to evaluate developmental immunotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 111, 579–583.
- 8) Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012;112:118–125.
- 9) Wang IJ, Hsieh WS, Chen CY, Fletcher T, Lien GW, Chiang HL, et al. The effect of prenatal perfluorinated chemical exposures on pediatric atopy. *Environ Res.* 2011;111:785–791.
- 10) Fei, C., McLaughlin, J.K.,

- Lipworth, L., Olsen, J., 2010. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environ. Res.* 110, 773–777.
- 11) Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DCG. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem* 2003;22:196–204.
- 12) Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y. Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 2003;184:135–140.
- 13) Calafat AM, Wong LY, Kuklennyik Z, Reidy JA, Needham LL. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004 and comparisons with NHANES 1999–2000. *Environ Health Perspect* 2007;115:1596–1602.
- 14) Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996–2010. *Environ Sci Technol* 2012;46:9071–9079.
- 15) Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T, et al. Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from Japan, Korea and Vietnam. *Environ Int* 2011;37:1183–1189.
- 16) Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J, et al. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003–2011. *Environment International*. 2013;60:89–96.
- 17) Fletcher T, Steenland K, Savitz D, Status Report: PFOA and immune biomarkers in adults exposed to PFOA in drinking water in the mid Ohio valley 2009: [http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Status\\_Report\\_C8\\_and\\_Immune\\_markers\\_March2009.pdf](http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Status_Report_C8_and_Immune_markers_March2009.pdf)
- 18) Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, et al. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012;307:391–7.
- 19) Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, et al. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol* 2013; doi:10.3109/1547691X.2012.75558

- 0 [Online 25 January 2013].
- 20) Keil DE, Mehlmann T, Butterworth L, Peden-Adams MM. Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2008;103:77–85.
- 21) DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol* 2012;40:300–11.
- 22) Kashino I, Okada E, Sasaki S, Miyashita C, Ikeno T, Araki A, et al. Prenatal Exposure to 11 Perfluorinated Compounds (PFCs) and infant weight in the Hokkaido Study on Environmental and Children's Health. *Environment and Health - Bridging South, North, East and West Conference of ISEE, ISES and ISIAQ*. 19–23 August 2013, Basel, Switzerland. 151.  
<http://ehp.niehs.nih.gov/ehbasel13/wp-content/uploads/2013/09/EHB13-Abstracts.pdf>
- 23) Ji K, Kim S, Kho Y, Paek D, Sakong J, Ha J, et al. Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Environ Int* 2012;45:78–85.
- 24) Liu J, Li J, Liu Y, Chan HM, Zhao Y, Cai Z, et al. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environ Int* 2011;37:1206–12.
- 25) Gützkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg G. Placental transfer of perfluorinated compounds is selective—a Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:216–9.
- 26) Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol* 2006;40:32–44.
- 27) Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicol Sci* 2008;106:162–171.
- 28) Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds—exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212:239–70.
- 29) Fujii Y, Yan J, Harada KH, Hitomi T, Yang H, Wang P, et al. Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere* 2012;86:315–21.
- 30) 中田彩子, 斉藤貢一, 岩崎雄介, 伊藤理恵, 岸玲子, 中澤祐之. 乳汁中

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

ペルフルオロ物質の定量および母体  
血からの移行性. 分析化学.  
2009;58:653-9.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 1. 対象者の属性 (n=2, 062)

		No.	(%)
<b>Parental characteristics</b>			
Maternal age (years) (mean ± SD)		30.4 ± 4.5	
Annual household income (million yen) <sup>a</sup>	<5	1,155	(61.8)
	≥5	640	(34.5)
Maternal educational level (years)	<13	911	(44.2)
	≥13	1,151	(55.8)
Parity (times)	0	944	(45.8)
	≥1	1,118	(54.2)
Maternal smoking status during pregnancy	Nonsmoker	1,912	(92.7)
	Smoker	150	(7.3)
Maternal allergic history	Yes	652	(31.6)
Paternal allergic history	Yes	385	(18.7)
<b>Infant characteristics</b>			
Gender	Male	1,044	(50.6)
	Female	1,018	(49.4)
Older siblings (number)	0	944	(45.8)
	≥1	1,118	(54.2)
Breast-feeding period (months) <sup>a</sup>	<6	420	(20.4)
	≥6	1,640	(79.6)
Day care attendance at 24 months	Yes	583	(28.3)
ETS exposure at 24 months <sup>b</sup>	Yes	947	(45.9)

<sup>a</sup>Missing data: annual household income (267), breast-feeding period (2).

<sup>b</sup>ETS: environmental tobacco smoke.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 2. 母体血血漿中 PFCs 11 物質の濃度 (n=2, 062)

Compound (carbon chain length)	MDL <sup>a</sup>	Detection		Concentration (ng/mL)						
		No.	(%)	Geometric mean	Mean	Minimum	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	Maximum
PFHxS (C6)	0.2	1,688	(81.9)	0.275	0.324	<0.2	0.222	0.296	0.395	3.39
PFHxA (C6)	0.1	970	(47.0)	<0.1	0.104	<0.1	<0.1	<0.1	0.146	0.694
PFHpA (C7)	0.1	719	(34.9)	<0.1	0.096	<0.1	<0.1	<0.1	0.125	1.02
PFOS (C8)	0.3	2,062	(100)	5.01	5.56	1.00	3.71	5.02	6.83	30.3
PFOA (C8)	0.2	2,061	(100.0)	2.08	2.67	<0.2	1.31	2.01	3.26	24.9
PFNA (C9)	0.3	2,059	(99.9)	1.19	1.36	<0.3	0.873	1.15	1.57	13.2
PFDA (C10)	0.1	2,049	(99.4)	0.501	0.563	<0.1	0.382	0.510	0.684	2.43
PFUnDA (C11)	0.1	2,055	(99.7)	1.34	1.50	<0.1	1.02	1.40	1.87	5.89
PFDoDA (C12)	0.1	1,857	(90.1)	0.168	0.188	<0.1	0.138	0.182	0.230	0.729
PFTTrDA (C13)	0.1	2,012	(97.6)	0.312	0.347	<0.1	0.244	0.329	0.424	1.33
PFTeDA (C14)	0.1	271	(13.1)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.303

<sup>a</sup>MDL: method detection limit.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
 分担研究報告書

表 3. 2 歳のアレルギー症状の発症数と割合

Symptoms	Total (n = 2,062)		Male infants (n = 1,044)		Female infants (n = 1,018)		<i>p</i> <sup>a</sup>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Allergic diseases <sup>b</sup>	714	(34.6)	391	(37.5)	323	(31.7)	0.006
Eczema	367	(17.8)	212	(20.3)	155	(15.2)	0.003
Wheezing	397	(19.3)	212	(20.3)	185	(18.2)	0.241
Allergic rhinoconjunctivitis symptoms	91	(4.4)	51	(4.9)	40	(3.9)	0.335

<sup>a</sup>Fisher's exact test.

<sup>b</sup>Allergic diseases” indicates cases with at least one of the listed symptoms.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 4. 2 歳のアレルギー症状発症における母体血中 PFCs 濃度の第 1 四分位に対する第 2 四分位から第 4 四分位のオッズ比

	Overall (n = 2,062)				Male infants (n = 1,044)				Female infants (n = 1,018)						
	n	Crude		Adjusted <sup>b</sup>		n	Crude		Adjusted <sup>b</sup>		n	Crude		Adjusted <sup>b</sup>	
		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
PFHxS (C6)															
Quartile 1	189	1.00		1.00		112	1.00		1.00		77	1.00		1.00	
Quartile 2	193	1.05	(0.81, 1.35)	1.04	(0.80, 1.35)	104	0.95	(0.67, 1.34)	0.93	(0.65, 1.33)	89	1.19	(0.82, 1.73)	1.18	(0.80, 1.74)
Quartile 3	163	0.80	(0.62, 1.04)	0.82	(0.63, 1.07)	83	0.66	(0.46, 0.94)	<b>0.65</b>	<b>(0.45, 0.94)</b>	80	1.01	(0.69, 1.47)	1.10	(0.75, 1.64)
Quartile 4	169	0.86	(0.66, 1.11)	0.93	(0.71, 1.21)	92	0.78	(0.55, 1.11)	0.81	(0.56, 1.16)	77	0.96	(0.66, 1.40)	1.13	(0.75, 1.69)
p for trend		0.078		0.281			0.052		0.085		<b>0.002</b>		0.657		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		1.04	(0.96, 1.13)	1.05	(0.96, 1.14)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.324		0.264											
PFOS (C8)															
Quartile 1	195	1.00		1.00		102	1.00		1.00		93	1.00		1.00	
Quartile 2	185	0.91	(0.71, 1.17)	0.97	(0.75, 1.26)	96	1.03	(0.72, 1.46)	1.12	(0.78, 1.61)	89	0.81	(0.56, 1.17)	0.81	(0.55, 1.18)
Quartile 3	171	<b>0.76</b>	<b>(0.59, 0.98)</b>	0.80	(0.61, 1.04)	106	0.89	(0.63, 1.26)	0.91	(0.64, 1.30)	65	<b>0.63</b>	<b>(0.43, 0.93)</b>	0.68	(0.46, 1.01)
Quartile 4	163	<b>0.77</b>	<b>(0.59, 0.99)</b>	0.86	(0.66, 1.13)	87	0.90	(0.63, 1.29)	0.95	(0.65, 1.37)	76	<b>0.66</b>	<b>(0.45, 0.95)</b>	0.79	(0.53, 1.17)
p for trend		<b>0.018</b>		0.139			0.432		0.535		0.629		0.183		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		0.93	(0.86, 1.01)	0.93	(0.86, 1.01)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.090		0.092											
PFOA (C8)															
Quartile 1	197	1.00		1.00		102	1.00		1.00		95	1.00		1.00	
Quartile 2	199	1.01	(0.79, 1.30)	1.05	(0.81, 1.37)	110	1.09	(0.77, 1.54)	1.11	(0.77, 1.60)	89	0.94	(0.65, 1.35)	1.01	(0.69, 1.47)
Quartile 3	162	<b>0.74</b>	<b>(0.57, 0.95)</b>	0.80	(0.61, 1.06)	87	0.77	(0.54, 1.10)	0.82	(0.56, 1.20)	75	0.71	(0.49, 1.02)	0.77	(0.52, 1.15)
Quartile 4	156	<b>0.70</b>	<b>(0.54, 0.91)</b>	0.79	(0.59, 1.04)	92	0.85	(0.60, 1.22)	0.93	(0.63, 1.37)	64	<b>0.56</b>	<b>(0.38, 0.82)</b>	<b>0.64</b>	<b>(0.42, 0.97)</b>
p for trend		<b>0.001</b>		<b>0.030</b>			0.151		0.402		<b>0.001</b>		<b>0.017</b>		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		0.94	(0.87, 1.02)	0.93	(0.86, 1.01)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.164		0.093											
PFNA (C9)															
Quartile 1	203	1.00		1.00		99	1.00		1.00		104	1.00		1.00	
Quartile 2	152	0.79	(0.61, 1.03)	0.81	(0.62, 1.06)	89	1.10	(0.76, 1.59)	1.10	(0.75, 1.60)	63	<b>0.55</b>	<b>(0.38, 0.81)</b>	<b>0.59</b>	<b>(0.40, 0.88)</b>
Quartile 3	201	0.81	(0.63, 1.03)	0.82	(0.63, 1.05)	107	0.94	(0.67, 1.33)	0.96	(0.67, 1.37)	94	<b>0.69</b>	<b>(0.48, 0.98)</b>	0.71	(0.49, 1.02)
Quartile 4	158	<b>0.68</b>	<b>(0.53, 0.88)</b>	<b>0.73</b>	<b>(0.55, 0.95)</b>	96	0.93	(0.65, 1.32)	0.95	(0.66, 1.38)	62	<b>0.48</b>	<b>(0.32, 0.69)</b>	<b>0.55</b>	<b>(0.36, 0.82)</b>
p for trend		<b>0.006</b>		<b>0.028</b>			0.522		0.658		<b>0.001</b>		<b>0.010</b>		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		<b>0.92</b>	<b>(0.85, 1.00)</b>	<b>0.92</b>	<b>(0.85, 1.00)</b>		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		<b>0.043</b>		<b>0.050</b>											

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

PFDA (C10)														
Quartile 1	187	1.00		1.00		96	1.00		1.00		91	1.00		1.00
Quartile 2	197	1.10	(0.85, 1.42)	1.12	(0.86, 1.44)	107	1.30	(0.91, 1.85)	1.31	(0.92, 1.89)	90	0.92	(0.64, 1.33)	0.94 (0.65, 1.37)
Quartile 3	166	0.84	(0.65, 1.09)	0.84	(0.64, 1.09)	92	1.01	(0.71, 1.44)	0.98	(0.68, 1.41)	74	0.69	(0.48, 1.01)	0.73 (0.50, 1.08)
Quartile 4	164	0.83	(0.64, 1.07)	0.89	(0.69, 1.17)	96	1.11	(0.78, 1.58)	1.13	(0.78, 1.64)	68	<b>0.60</b>	<b>(0.41, 0.88)</b>	0.70 (0.47, 1.04)
p for trend		<b>0.044</b>		0.149			0.915		0.894			<b>0.003</b>		<b>0.039</b>
Interaction <sup>a</sup>		<b>0.91</b>	<b>(0.84, 0.99)</b>	0.92	(0.85, 1.00)		—		—			—		—
Interaction p-value		<b>0.026</b>		0.060										
PFUnDA (C11)														
Quartile 1	190	1.00		1.00		93	1.00		1.00		97	1.00		1.00
Quartile 2	184	0.95	(0.74, 1.22)	0.92	(0.71, 1.19)	108	1.23	(0.87, 1.75)	1.22	(0.85, 1.74)	76	0.70	(0.48, 1.02)	<b>0.65</b> ( <b>0.44, 0.96</b> )
Quartile 3	169	0.83	(0.64, 1.08)	0.80	(0.62, 1.04)	90	1.11	(0.77, 1.59)	1.11	(0.76, 1.62)	79	<b>0.63</b>	<b>(0.44, 0.91)</b>	<b>0.57</b> ( <b>0.39, 0.83</b> )
Quartile 4	171	0.85	(0.66, 1.10)	0.82	(0.63, 1.07)	100	1.15	(0.81, 1.64)	1.13	(0.79, 1.63)	71	<b>0.61</b>	<b>(0.42, 0.89)</b>	<b>0.58</b> ( <b>0.39, 0.86</b> )
p for trend		0.136		0.092			0.594		0.642			<b>0.008</b>		<b>0.004</b>
Interaction <sup>a</sup>		<b>0.91</b>	<b>(0.84, 0.99)</b>	<b>0.90</b>	<b>(0.83, 0.98)</b>		—		—			—		—
Interaction p-value		<b>0.020</b>		<b>0.018</b>										
PFDoDA (C12)														
Quartile 1	202	1.00		1.00		100	1.00		1.00		102	1.00		1.00
Quartile 2	158	<b>0.69</b>	<b>(0.53, 0.89)</b>	<b>0.66</b>	<b>(0.51, 0.86)</b>	99	0.88	(0.62, 1.25)	0.89	(0.62, 1.27)	59	<b>0.51</b>	<b>(0.34, 0.74)</b>	<b>0.45</b> ( <b>0.30, 0.67</b> )
Quartile 3	191	0.91	(0.71, 1.17)	0.87	(0.67, 1.13)	100	1.08	(0.76, 1.54)	1.10	(0.76, 1.58)	91	0.77	(0.54, 1.10)	<b>0.67</b> ( <b>0.46, 0.97</b> )
Quartile 4	163	<b>0.73</b>	<b>(0.56, 0.94)</b>	<b>0.74</b>	<b>(0.57, 0.96)</b>	92	0.89	(0.62, 1.27)	0.93	(0.65, 1.34)	71	<b>0.59</b>	<b>(0.41, 0.85)</b>	<b>0.58</b> ( <b>0.39, 0.85</b> )
p for trend		0.101		0.132			0.818		0.996			<b>0.038</b>		<b>0.030</b>
Interaction <sup>a</sup>		0.95	(0.87, 1.03)	0.94	(0.86, 1.02)		—		—			—		—
Interaction p-value		0.178		0.119										
PFTrDA (C13)														
Quartile 1	205	1.00		1.00		98	1.00		1.00		107	1.00		1.00
Quartile 2	169	<b>0.74</b>	<b>(0.57, 0.95)</b>	<b>0.71</b>	<b>(0.55, 0.92)</b>	98	0.91	(0.64, 1.29)	0.93	(0.64, 1.33)	71	<b>0.58</b>	<b>(0.40, 0.84)</b>	<b>0.51</b> ( <b>0.34, 0.75</b> )
Quartile 3	174	<b>0.77</b>	<b>(0.60, 0.99)</b>	<b>0.75</b>	<b>(0.58, 0.98)</b>	100	0.95	(0.67, 1.35)	1.01	(0.70, 1.45)	74	<b>0.61</b>	<b>(0.42, 0.88)</b>	<b>0.54</b> ( <b>0.37, 0.79</b> )
Quartile 4	166	<b>0.73</b>	<b>(0.56, 0.94)</b>	<b>0.73</b>	<b>(0.56, 0.94)</b>	95	0.99	(0.69, 1.42)	1.01	(0.70, 1.46)	71	<b>0.54</b>	<b>(0.37, 0.77)</b>	<b>0.51</b> ( <b>0.35, 0.75</b> )
p for trend		<b>0.026</b>		<b>0.032</b>			0.989		0.834			<b>0.002</b>		<b>0.001</b>
Interaction <sup>a</sup>		<b>0.91</b>	<b>(0.84, 0.99)</b>	<b>0.90</b>	<b>(0.83, 0.98)</b>		—		—			—		—
Interaction p-value		<b>0.022</b>		<b>0.014</b>										

<sup>a</sup>Interaction terms that set the reference as male infants for each PFAA.

<sup>b</sup>Adjusted for maternal age, maternal educational level, parental allergic history, breast-feeding period, number of siblings, day care attendance, and ETS exposure at 24 months in infancy.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 5. 2 歳の湿疹発症における母体血中 PFCs 濃度の第 1 四分位に対する第 2 四分位から第 4 四分位のオッズ比

	Overall (n = 2,062)				Male infants (n = 1,044)				Female infants (n = 1,018)						
	n	Crude		Adjusted <sup>b</sup>		n	Crude		Adjusted <sup>b</sup>		n	Crude		Adjusted <sup>b</sup>	
		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
PFHxS (C6)															
Quartile 1	107	1.00		1.00		57	1.00		1.00		40	1.00		1.00	
Quartile 2	92	0.84	(0.61, 1.14)	0.82	(0.60, 1.13)	53	0.76	(0.50, 1.15)	0.75	(0.49, 1.13)	40	0.97	(0.60, 1.56)	0.90	(0.55, 1.47)
Quartile 3	80	0.70	(0.51, 0.97)	<b>0.69</b>	<b>(0.50, 0.95)</b>	50	<b>0.55</b>	<b>(0.35, 0.84)</b>	<b>0.55</b>	<b>(0.35, 0.85)</b>	40	0.96	(0.60, 1.55)	0.93	(0.57, 1.52)
Quartile 4	88	0.80	(0.58, 1.09)	0.79	(0.57, 1.08)	52	0.78	(0.52, 1.18)	0.78	(0.51, 1.19)	35	0.83	(0.50, 1.35)	0.82	(0.49, 1.36)
p for trend		0.085		0.080			0.107		0.118		0.473		0.497		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		1.03	(0.93, 1.14)	1.02	(0.92, 1.13)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.598		0.668											
PFOS (C8)															
Quartile 1	94	1.00		1.00		59	1.00		1.00		41	1.00		1.00	
Quartile 2	99	1.06	(0.77, 1.45)	1.06	(0.77, 1.46)	53	0.96	(0.62, 1.48)	1.00	(0.64, 1.55)	50	1.18	(0.75, 1.88)	1.13	(0.71, 1.81)
Quartile 3	90	0.94	(0.69, 1.30)	0.93	(0.67, 1.29)	56	1.32	(0.87, 1.99)	1.33	(0.87, 2.04)	27	<b>0.58</b>	<b>(0.34, 0.97)</b>	<b>0.56</b>	<b>(0.32, 0.94)</b>
Quartile 4	84	0.87	(0.63, 1.20)	0.89	(0.64, 1.24)	44	0.93	(0.60, 1.44)	0.98	(0.63, 1.53)	37	0.81	(0.50, 1.32)	0.84	(0.51, 1.38)
p for trend		0.311		0.372			0.833		0.706		0.093		0.124		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		0.93	(0.84, 1.03)	0.93	(0.83, 1.03)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.161		0.146											
PFOA (C8)															
Quartile 1	100	1.00		1.00		50	1.00		1.00		42	1.00		1.00	
Quartile 2	102	1.02	(0.75, 1.39)	1.03	(0.75, 1.41)	58	1.05	(0.70, 1.59)	1.11	(0.73, 1.69)	40	0.97	(0.60, 1.56)	0.98	(0.60, 1.58)
Quartile 3	90	0.88	(0.64, 1.20)	0.86	(0.62, 1.19)	50	0.76	(0.49, 1.17)	0.76	(0.49, 1.19)	43	1.03	(0.65, 1.65)	0.99	(0.61, 1.61)
Quartile 4	75	<b>0.71</b>	<b>(0.51, 0.98)</b>	0.72	(0.51, 1.00)	54	0.73	(0.47, 1.13)	0.75	(0.48, 1.18)	30	0.67	(0.40, 1.11)	0.65	(0.39, 1.09)
p for trend		<b>0.025</b>		<b>0.032</b>			0.071		0.092		0.184		0.144		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		1.01	(0.91, 1.12)	1.00	(0.90, 1.11)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.836		0.944											
PFNA (C9)															
Quartile 1	97	1.00		1.00		54	1.00		1.00		50	1.00		1.00	
Quartile 2	82	0.97	(0.70, 1.34)	0.97	(0.70, 1.35)	44	1.54	(1.00, 2.40)	1.56	(1.00, 2.44)	26	<b>0.53</b>	<b>(0.31, 0.87)</b>	0.55	(0.32, 0.91)
Quartile 3	107	0.97	(0.71, 1.31)	0.94	(0.69, 1.29)	56	1.20	(0.79, 1.83)	1.24	(0.81, 1.93)	46	0.77	(0.49, 1.19)	0.74	(0.47, 1.16)
Quartile 4	81	0.80	(0.58, 1.11)	0.77	(0.55, 1.08)	58	1.01	(0.65, 1.57)	0.96	(0.61, 1.52)	33	<b>0.62</b>	<b>(0.38, 1.00)</b>	0.63	(0.38, 1.02)
p for trend		0.224		0.145			0.756		0.643		0.127		0.122		
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		0.95	(0.86, 1.05)	0.95	(0.86, 1.06)		—		—		—		—		
<b>Interaction p-value</b>		0.345		0.348											
PFDA (C10)															
Quartile 1	104	1.00		1.00		43	1.00		1.00		47	1.00		1.00	

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Quartile 2	86	0.80	(0.58, 1.10)	0.80	(0.58, 1.10)	63	1.00	(0.66, 1.52)	1.03	(0.67, 1.59)	32	<b>0.60</b>	<b>(0.37, 0.98)</b>	<b>0.60</b>	<b>(0.36, 0.97)</b>
Quartile 3	86	0.80	(0.58, 1.09)	0.78	(0.57, 1.08)	49	0.90	(0.59, 1.38)	0.92	(0.59, 1.43)	36	0.69	(0.43, 1.11)	0.68	(0.41, 1.09)
Quartile 4	91	0.85	(0.62, 1.17)	0.85	(0.62, 1.17)	57	0.94	(0.62, 1.44)	0.93	(0.60, 1.44)	40	0.77	(0.48, 1.22)	0.78	(0.49, 1.25)
p for trend		0.334		0.331			0.685		0.640			0.360		0.398	
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		0.98	<b>(0.88, 1.08)</b>	0.99	<b>(0.89, 1.09)</b>		—		—			—		—	
<b>Interaction p-value</b>		0.674		0.793											
PFUnDA (C11)															
Quartile 1	100	1.00		1.00		47	1.00		1.00		51	1.00		1.00	
Quartile 2	88	0.85	(0.62, 1.17)	0.82	(0.60, 1.14)	57	1.21	(0.79, 1.85)	1.20	(0.78, 1.86)	30	<b>0.54</b>	<b>(0.33, 0.88)</b>	<b>0.52</b>	<b>(0.31, 0.85)</b>
Quartile 3	93	0.91	(0.67, 1.25)	0.87	(0.63, 1.19)	51	1.16	(0.75, 1.80)	1.12	(0.71, 1.77)	43	0.72	(0.46, 1.12)	0.67	(0.42, 1.06)
Quartile 4	86	0.83	(0.60, 1.14)	0.78	(0.56, 1.08)	57	1.18	(0.77, 1.81)	1.16	(0.75, 1.81)	31	<b>0.54</b>	<b>(0.33, 0.88)</b>	<b>0.50</b>	<b>(0.30, 0.81)</b>
p for trend		0.341		0.185			0.526		0.607			<b>0.036</b>		<b>0.016</b>	
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		<b>0.90</b>	<b>(0.81, 1.00)</b>	<b>0.89</b>	<b>(0.80, 0.99)</b>		—		—			—		—	
<b>Interaction p-value</b>		<b>0.046</b>		<b>0.033</b>											
PFDoDA (C12)															
Quartile 1	100	1.00		1.00		53	1.00		1.00		47	1.00		1.00	
Quartile 2	83	0.80	(0.58, 1.10)	0.77	(0.56, 1.07)	58	0.92	(0.60, 1.40)	0.91	(0.59, 1.41)	30	0.65	(0.39, 1.06)	0.62	(0.37, 1.02)
Quartile 3	95	0.93	(0.68, 1.28)	0.90	(0.65, 1.23)	52	1.09	(0.71, 1.67)	1.07	(0.69, 1.66)	41	0.80	(0.50, 1.26)	0.71	(0.44, 1.14)
Quartile 4	89	0.88	(0.64, 1.21)	0.87	(0.63, 1.19)	49	0.99	(0.64, 1.52)	1.00	(0.64, 1.55)	37	0.76	(0.47, 1.22)	0.73	(0.45, 1.18)
p for trend		0.633		0.567			0.833		0.830			0.371		0.260	
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		0.96	<b>(0.87, 1.06)</b>	0.96	<b>(0.86, 1.06)</b>		—		—			—		—	
<b>Interaction p-value</b>		0.418		0.401											
PFTTrDA (C13)															
Quartile 1	114	1.00		1.00		44	1.00		1.00		56	1.00		1.00	
Quartile 2	87	<b>0.71</b>	<b>(0.52, 0.97)</b>	<b>0.69</b>	<b>(0.50, 0.94)</b>	57	0.77	(0.50, 1.17)	0.77	(0.49, 1.18)	37	0.65	(0.41, 1.02)	<b>0.60</b>	<b>(0.37, 0.95)</b>
Quartile 3	87	<b>0.71</b>	<b>(0.52, 0.97)</b>	<b>0.68</b>	<b>(0.50, 0.94)</b>	60	0.83	(0.55, 1.27)	0.86	(0.56, 1.32)	34	<b>0.58</b>	<b>(0.36, 0.92)</b>	<b>0.51</b>	<b>(0.32, 0.83)</b>
Quartile 4	79	<b>0.64</b>	<b>(0.47, 0.88)</b>	<b>0.62</b>	<b>(0.45, 0.86)</b>	51	0.87	(0.57, 1.34)	0.89	(0.58, 1.38)	28	<b>0.44</b>	<b>(0.27, 0.71)</b>	<b>0.39</b>	<b>(0.23, 0.64)</b>
p for trend		<b>0.008</b>		<b>0.005</b>			0.627		0.744			<b>0.001</b>		<b>&lt; 0.001</b>	
<b>Interaction<sup>a</sup></b>		<b>0.89</b>	<b>(0.80, 0.99)</b>	<b>0.88</b>	<b>(0.79, 0.97)</b>		—		—			—		—	
<b>Interaction p-value</b>		<b>0.028</b>		<b>0.014</b>											

<sup>a</sup>Interaction terms that set the reference as male infants for each PFAA.

<sup>b</sup>Adjusted for maternal age, maternal educational level, parental allergic history, infant gender, breast-feeding period, and ETS exposure at 24 months in infancy.

## 母体血中 PFCs 濃度と脂肪酸との関連

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

研究分担者 佐々木 成子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 助教

### 研究要旨

有機フッ素化合物（PFCs）は代謝されにくく生体内への蓄積が懸念されている化学物質で、現在までの疫学研究で胎児期曝露による出生時体重の減少などが報告されている。一方、脂肪酸は胎児の発育にとって重要であり、動物実験では妊娠中の PFOS・PFOA 曝露による血清中の TG およびコレステロールの減少が示され、PFCs 曝露による脂質量の減少、およびその胎児発育への負の影響が考えられる。そこで、本研究では、妊娠中の PFCs 曝露が母親の TG・脂肪酸組成に与える影響について検討した。2002 年～2005 年に登録した母児のうち、390 名について LC/MS/MS にて母体血中 PFOS・PFOA 濃度、GC-MS にて母体血中の 9 種類の脂肪酸濃度の測定を行った。独立変数を PFCs 濃度、従属変数を母体血中脂肪酸濃度とし、共変量で調整後、重回帰分析を行った。その結果、母体血中 PFOS 濃度（log10 変換）とトリグリセリド・パルミチン酸・パルミトオレイン酸・オレイン酸・リノール酸・ $\alpha$ -リノレン酸・アラキドン酸・DHA との間にそれぞれ有意な負の相関が認められた（ $p < 0.05$ ）。PFOA 曝露については、パルミチン酸との間に弱い正の相関が認められたが、その他の脂肪酸との間には有意な関連は認められなかった。この結果から、妊娠中の PFOS 曝露による脂肪酸の減少が示唆され、またそれによる次世代への発育・発達への影響が懸念される。

### 研究分担者

宮下 ちひろ、池野 多美子、荒木 敦子  
（北海道大学環境健康科学研究教育センター）

### 研究協力者

那須 民江（中部大学生命健康科学部  
スポーツ保健医療学科）

Houman Goudarzi、伊藤 佐智子、小林 祥子  
（北海道大学環境健康科学研究教育センター）

岡田 恵美子  
（北海道大学大学院医学部研究科  
予防医学講座公衆衛生学分野）

中澤 裕之、岩崎 雄介  
（星薬科大学薬品分析化学教室）

にくく生体内への蓄積が懸念されている化学物質で、現在までの疫学研究で胎児期曝露による出生時体重の減少などが報告されており、本研究と同じ集団での研究でも、PFOS 曝露による女児の出生時体重の減少が報告された（Washino et al. 2009）。また、動物実験では、妊娠中のラットに PFOS を経口投与した結果、母体血清中のコレステロールに変化は見られなかったが、トリグリセリド（TG）の有意な減少が報告された（Thibodeaux et al. 2003）。胎児の発育には脂肪酸、特に必須脂肪酸と長鎖多価不飽和脂肪酸（LCPUFA）が重要であり、母の血中の TG と脂肪酸は胎児発育と相関を示すことが報告されている（Kitajima et al. 2001; Schaefer-Graf et al. 2008）。脂肪酸は母の血液中からリ

### A. 研究目的

有機フッ素化合物（PFCs）は代謝され

ポロタン受容体を介して胎児へと移行すると考えられており（Jones et al. 2007; Koletzko et al. 2007）、母の脂肪酸の組成・量の変化は胎児発育へ影響を及ぼす。これらのことから、PFCs 曝露による脂質量の減少、およびその胎児発育への影響が懸念される。そこで、本研究では、出生コーホートの集団を用いて、妊娠中のPFCs 曝露が母親のTG・脂肪酸組成に与える影響について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

札幌の1産科病院で2002年7月から2005年10月までにリクルートし、同意を得た妊婦514名のうち、初期調査票・出産時カルテ情報・母体血中PFCs濃度・脂肪酸測定濃度がそろそろ母児から、妊娠高血圧症（n=11）、糖尿病（n=1）、胎児心疾患（n=1）、双胎（n=7）、早産（妊娠<37週）（n=43）を除外した390名を対象とした。

### 2. 方法

母体血中トリグリセリドはTG-IE kits（Wako, Osaka, Japan）を用いて測定した。母体血中の9種類の脂肪酸（パルミチン酸・ステアリン酸・パルミトオレイン酸・オレイン酸・リノール酸・アラキドン酸・ $\alpha$ -リノレン酸・EPA・DHA）はガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）により測定した。母体血清中のPFOS・PFOA濃度はLC/MS/MS法で測定した。

統計解析は重回帰分析を行い、PFOS・PFOAおよび脂肪酸は $\log_{10}$ 変換した値を使用した。また、測定下限値以下の場合には半値を代入した。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究

教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

## C. 研究結果

妊婦390名からなる本集団における母体血中PFCs濃度は中央値でPFOS 5.3 ng/mL（1.4 to 16.2 ng/mL）、PFOA 1.3 ng/mL（0.25 to 5.3 ng/mL）であった。また、母体血でのTGの平均値は95.8 mg/dL（ $\pm$  48.9）、脂肪酸の平均値はパルミチン酸 2,064.7  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 819.7）、ステアリン酸 575.7  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 217.2）、パルミトオレイン酸 129.3  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 77.5）、オレイン酸 1,232.7  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 552.0）、リノール酸 743.6  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 421.2）、アラキドン酸 70.0  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 40.7）、 $\alpha$ -リノレン酸 12.1  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 9.8）、EPA 10.4  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 8.3）、DHA 29.4  $\mu$ g/mL（ $\pm$ 21.0）であった。

表1にPFOS・PFOA濃度と母児の属性との関連について示した。PFOS濃度と母の年齢・出産歴・妊娠中喫煙・母体血採血時期・出産方法・在胎週数との間に有意な関連がみられた（ $p<0.05$ ）。PFOA濃度とは、母の年齢・出産歴・妊娠中カフェイン摂取・母体血採血時期・出産方法・在胎週数と有意な関連がみられた（ $p<0.05$ ）。

表2にPFOS・PFOA曝露によるTG・脂肪酸への影響を重回帰分析で検討した結果を示した。母の年齢、妊娠中の喫煙・飲酒、世帯収入、出産歴、母体血採血時期（EPA・DHAの場合はさらに近海魚・遠

海魚摂取)で調整後の Model 2 で、母体血中 PFOS 濃度 ( $\log_{10}$  変換) とトリグリセリド・パルミチン酸・パルミトオレイン酸・オレイン酸・リノール酸・ $\alpha$ -リノレン酸・アラキドン酸・DHA ( $\log_{10}$  変換) との間にそれぞれ有意な負の相関が認められた ( $p < 0.05$ )。また、PFCs 濃度を四分位にわけ重回帰分析を行った結果、連続値で解析した場合と同様の結果が得られ、PFOS 濃度の増加に伴い脂肪酸濃度の有意な減少が認められた ( $p$  for trend  $< 0.01$ ) (図 1)。PFOA については、パルミチン酸との間に正の相関が認められたが、その他の TG・脂肪酸との間には有意な関連は認められなかった (表 2)。

#### D. 考察

本研究により、妊娠中の PFOS 曝露により母親の TG・脂肪酸 (パルミチン酸・パルミトオレイン酸・リノール酸・アラキドン酸・ $\alpha$ -リノレン酸・DHA) が減少することが示された。この結果は疫学研究において、妊婦の PFCs 曝露と脂肪酸との関連を調べた初めての報告となる。また、PFOS と異なり、PFOA 曝露と TG・脂肪酸との間には強い相関は見られず、濃度への影響は少なかった。

本研究での PFOS・PFOA の曝露レベルは、PFOS 5.67 ng/mL、PFOA 1.4 ng/mL と、アメリカやヨーロッパ諸国での報告や韓国の出生コホートでの報告に比べ低かった。また台湾のコホート研究での臍帯血 PFCs 濃度よりも低かった。現在までの疫学先行研究では、職業曝露など、非妊婦集団において PFCs と脂肪酸との関連を調べたものが主であった。妊娠中の PFCs 曝露の TG への影響は現在までに 2 報の報告があり、Baltimore THREE Study では、横断研究により PFOS・PFOA

の濃度と出生時体重、ボンデラル指数、頭囲との間に負の相関が示されたものの、PFCs 濃度と TG・コレステロールとの間に関連は見られず、また、PFCs 曝露による出生時体重への影響は臍帯血中脂質濃度とは関連がなかった (Apelberg et al. 2007)。また、ノルウェーで行われた横断研究においても、母親の PFOS・PFOA 濃度と妊娠中の TG との間には関連は見られなかった (Starling et al. 2014)。

本研究では、妊婦の母体血中 PFOS 濃度と TG との間に強い負の相関がみられた。動物実験では、妊娠中のラットへの PFOS 経口投与による母体血清中 TG の低下、雄ラットへの PFCs 経口投与による血清中コレステロールおよび TG の低下が報告されており (Thibodeaux et al. 2003; Haugom and Spydevold. 1992)、本研究の結果と一致する。

今回の結果と疫学先行研究結果の不一致は、日本人と欧米人の PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ) の多型などの遺伝的背景の違いも考えられる。環境遺伝相互作用を含めたさらなる疫学研究により、PFCs 曝露の脂質プロファイルへの影響が解明されることが期待される。

本研究の限界として、妊娠中の採血時期により脂肪酸濃度の変動があることが言われているなか、妊婦の血清中の脂質濃度を一時期でしか測定していない点が挙げられる。さらに、 $n=105$  では出産後の母体血を PFCs、脂肪酸の測定に用いた。重回帰分析の際、採血時期による調整は行ったものの、その影響が結果に影響を及ぼした可能性も考えられる。また、本研究集団は札幌市の 1 産科病院でリクルートを行ったため、それによる選択バイアスが生じる可能性もあるが、全道の 37 医療機関で

リクルートを行った 20,929 名からなる北海道（大規模）コーホートの母児属性との間で大きな違いは見られなかったため、その影響は少ないと考えられる。

デンマークでの出生コーホート研究により、胎児期の PFOA 曝露が高い女兒において 20 才時の肥満リスクの増加が認められた（Halldorsson et al. 2012）。本研究では、妊娠中の PFCs 曝露による脂肪酸の低下が示されたが、この曝露による低栄養状態が引き金となり、胎児の「節約型」体質への移行、またそれに起因する将来の肥満リスクへとつながる可能性も十分考えられる。妊娠中の PFCs 曝露とそれによる脂肪酸の低下が、児の発育や肥満にどのような影響を及ぼすか、長期にわたる追跡が不可欠である。

また、脂肪酸、特に  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 脂肪酸は胎児発育だけでなく、神経発達にも重要である。これらは脳内でミエリン化、細胞接着、シナプス小胞輸送、シグナル伝達に関わる遺伝子発現を活性化し、学習や記憶、神経発達障害への影響も報告されている（Kitajka et al. 2004; Sorgi et al. 2007; Birch et al. 2000）。今後、胎児期の PFCs 曝露が神経発達に与える影響についても解析する必要がある。

## E. 結論

本研究により、妊娠中の PFOS 曝露による脂質への影響が検討され、妊娠中の PFOS 曝露により母親の TG・脂肪酸（パルミチン酸・パルミトオレイン酸・リノール酸・アラキドン酸・ $\alpha$ -リノレン酸・DHA）が減少することが示された。この結果は疫学研究において、妊婦の PFCs 曝露と脂肪酸との関連を調べた初めての報告となる。この結果から、妊娠中の PFOS 曝露による脂肪酸の減少が示唆され、またそれによ

る次世代への発育・発達への影響が懸念される。

## F. 研究発表

該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

- 1) Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. 2001. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 97:776-80.
- 2) Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. 2008. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31:1858-1863.
- 3) Jones HN, Powell TL, Jansson T. 2007. Regulation of placental nutrient transport – a review. *Placenta* 28:763-774.
- 4) Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. 2007. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (lc-pufa). *Journal of Perinatal Medicine* 35 Suppl 1:S5-11.
- 5) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. 2009. Correlations between prenatal

- exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environmental Health Perspectives* 117:660-667.
- 6) Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Barbee BD, Richards JH, et al. 2003. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: Maternal and prenatal evaluations. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 74:369-381.
- 7) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, et al. 2007. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (pfos) and perfluorooctanoate (pfoa) in relation to weight and size at birth. *Environmental Health Perspectives* 115:1670-1676.
- 8) Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, Richardson DB, Stuebe AM, Daniels JL, et al. 2014. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int.* 62:104-12.
- 9) Haugom and Spydevold. 1992. The mechanism underlying the hypolipemic effect of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulphonic acid (PFOSA) and clofibrilic acid. *Biochim Biophys Acta.* 1128(1):65-72.
- 10) Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, et al. 2012. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect.* 120(5):668-73.
- 11) Kitajka K, Sinclair AJ, Weisinger RS, Weisinger HS, Mathai M, Jayasooriya AP, et al. 2004. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101(30):10931-6.
- 12) Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. 2007. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J.* 6:16.
- 13) Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. 2000. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.* 42(3):174-81.