

有機フッ素化合物の胎児期曝露が乳幼児期のアレルギー症状に及ぼす影響

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
研究分担者 池野 多美子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師
研究分担者 宮下 ちひろ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任助教
研究分担者 松浦 英幸 北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門生命有機化学分野
生物有機化学研究室 教授
研究分担者 松村 徹 いであ株式会社環境創造研究所 取締役・環境創造研究所副所長

研究要旨

有機フッ素化合物（PFCs）は、難分解性、高残留性の環境化学物質である。妊娠中の曝露により、胎児へ移行することが報告されているが、児の免疫アレルギーへの影響は、臍帯血 IgE と正または負の関連を示した、あるいはアレルギー疾患・感染症との関連はなかったなど、まだ一致した見解が得られていない。また、PFOS、PFOA 以外の PFCs についてはほとんど報告がない。そこで本研究では、胎児期の PFCs 曝露と 2 歳までのアレルギー症状発症との関連を検討した。2003 年～2009 年に登録した母児 2,062 名について、独立変数を母体血中 PFCs 濃度、従属変数を児のアレルギー症状（湿疹・喘鳴）とし、交絡因子で調整後、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、女兒のみにおいて母体血中 PFUnDA、PFTrDA 濃度は高いほど 2 歳児の湿疹の発症リスクが量反的に低下することを示した。長鎖の PFCs の胎児期曝露は児の免疫アレルギーに対して抑制的に作用し、性特異的な影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、炭素鎖の長い PFCs が生体に及ぼす影響に関しては、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ことから、一般集団を対象に長鎖の PFCs 曝露の影響を詳細に検討し、免疫毒性および性差について明らかにする必要がある。

研究協力者

岡田 恵美子、伊藤 久美子
（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）
榎野 いく子
（東京大学大学院医学系研究科
公共健康医学専攻疫学保健学分野）
山本 潤
（いであ株式会社環境創造研究所）

面特性を有する環境化学物質である。界面活性剤、難燃剤、接着剤、半導体など幅広い分野で汎用されている。末端にもつスルホン酸またはカルボン酸によって分類され、炭素鎖の長さにより物質が異なる。生物学的半減期は PFOS 5.4 年、PFOA 3.8 年と長く（Olsen et al. 2009）、難分解性・高残留性の物質であることから体内蓄積によるヒトへの健康影響が危惧される。

A. 研究目的

有機フッ素化合物（PFCs）は、絶縁性、撥水撥油性をはじめとする優れた表

動物実験では、PFOS、PFOA 曝露が免疫系に与える影響として免疫抑制、抗体産生抑制、胸腺重量の減少、リンパ重

量の減少が認められた（Peden-Adams et al. 2007; Dewitt et al. 2009）。ヒトでは PFOS、PFOA が血液胎盤関門を通過し胎児へ移行することが報告された（Inoue et al. 2004; Midasch et al. 2007; Monroy et al. 2008）。胎児期は成人と比較して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ことが示唆されていることから（Luster et al. 2003）、環境要因の一つである PFCs の胎児期曝露影響を評価する必要がある。

児の免疫アレルギーへの影響は、PFOS、PFOA 濃度と臍帯血 IgE との間に正または負の関連を示した、アレルギー疾患・感染症との関連はなかったなど（Okada et al. 2012; Wang et al. 2011; Fei et al. 2010）、まだ一致した見解が得られていない。

これまで先行研究では主に PFOS、PFOA 曝露の影響について検討されてきたが、PFCs は PFOS、PFOA 以外にも炭素鎖が長い PFNA、PFDA、PFUnDA、PFTrDA など多く存在する。長鎖の PFCs は生物濃縮性が高く半減期が長いことが示唆されている（Martin et al. 2003; Ohmori et al. 2003）。さらに、近年、ヒト血液中 PFNA、PFDA 濃度は経年して上昇していることが報告され（Calafat et al. 2007; Glynn et al. 2012; Harada et al. 2011）、「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」においても、妊婦の PFOS、PFOA 濃度は経年して減少した一方で、PFNA、PFDA 濃度は上昇したことが明らかとなった（Okada et al. 2013）。したがって、PFOS、PFOA だけではなく、その他の PFCs、特に長鎖の PFCs が免疫アレルギーに及ぼす影響において疫学的に評価する必要があるが、これらの曝露による報告はほとんどない。

そこで本研究では、一般生活環境レベ

ルでの PFCs 11 物質の胎児期曝露が及ぼす 2 歳までのアレルギー症状発症への影響を検討することを目的とした。

B . 研究方法

2003 年から前向き出生コーホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を実施中である。2003 年～2009 年に参加登録した母児 17,869 名のうちベースライン調査票、医療診療録、妊娠後期の血液検体があるもの 12,849 名から死産・流産、先天異常、多胎を除外した。さらに、児の 4 ヶ月・1 歳・2 歳時の調査票があるもの 6,335 名から各年 300 名をランダム抽出し（2009 年のみ 295 名）、2,095 名を PFCs 測定対象者とした。そのうち本研究では、先天異常、検体採取が妊娠 26 週未満であったものを除外した 2,063 名を解析対象者とした。

ベースライン時の自記式調査票から妊婦とその配偶者の既往歴、教育歴、世帯収入、喫煙状況などの属性を調査し、医療診療録から児の性別、出生時体重、出産経歴などを収集、2 歳時の調査票から児の健康状態、母乳栄養状況などを親の回答により収集した。

アウトカムは、2 歳時の調査票から国際的に疫学研究で用いられている ISACC を基準とし、湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎を評価した。本研究では、これら 3 つの症状のうちいずれか 1 つがある場合を「アレルギー症状あり」と定義した。

曝露評価は、母体血中の PFCs 11 物質（PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA、PFHxS、PFOS）とした。妊娠 28～31 週の母体血血漿 0.5 mL の前処理操作を行い、超高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置（UPLC-MS/MS）を用いて一斉分析

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、年上の兄弟の数、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 ± 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、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、量反応的に低下した（ 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関わらず、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と同機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

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

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 chemicals exposures on pediatric atopy. *Environ Res.* 2011;111:785–791.
- 10) Fei, C., McLaughlin, J.K.,

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

- 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
- 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

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

- 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，齊藤貢一，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.	(%)
Parental characteristics			
Maternal age (years) (mean ± SD)		30.4 ± 4.5	
Annual household income (million yen) ^a	<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)
Infant characteristics			
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) ^a	<6	420	(20.4)
	≥6	1,640	(79.6)
Day care attendance at 24 months	Yes	583	(28.3)
ETS exposure at 24 months ^b	Yes	947	(45.9)

^aMissing data: annual household income (267), breast-feeding period (2).

^bETS: 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 ^a	Detection		Concentration (ng/mL)						
		No.	(%)	Geometric mean	Mean	Minimum	25 th	50 th	75 th	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

^aMDL: 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		Male infants		Female infants		<i>p</i> ^a
	(n = 2,062)		(n = 1,044)		(n = 1,018)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Allergic diseases ^b	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

^aFisher's exact test.

^bAllergic 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

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	0.60	(0.41, 0.88)	0.70	(0.47, 1.04)
p for trend		0.044		0.149			0.915		0.894			0.003		0.039	
Interaction^a		0.91	(0.84, 0.99)	0.92	(0.85, 1.00)		-		-			-		-	
Interaction p-value		0.026		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)	0.65	(0.44, 0.96)
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	0.63	(0.44, 0.91)	0.57	(0.39, 0.83)
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	0.61	(0.42, 0.89)	0.58	(0.39, 0.86)
p for trend		0.136		0.092			0.594		0.642			0.008		0.004	
Interaction^a		0.91	(0.84, 0.99)	0.90	(0.83, 0.98)		-		-			-		-	
Interaction p-value		0.020		0.018											
PFDoDA (C12)															
Quartile 1	202	1.00		1.00		100	1.00		1.00		102	1.00		1.00	
Quartile 2	158	0.69	(0.53, 0.89)	0.66	(0.51, 0.86)	99	0.88	(0.62, 1.25)	0.89	(0.62, 1.27)	59	0.51	(0.34, 0.74)	0.45	(0.30, 0.67)
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)	0.67	(0.46, 0.97)
Quartile 4	163	0.73	(0.56, 0.94)	0.74	(0.57, 0.96)	92	0.89	(0.62, 1.27)	0.93	(0.65, 1.34)	71	0.59	(0.41, 0.85)	0.58	(0.39, 0.85)
p for trend		0.101		0.132			0.818		0.996			0.038		0.030	
Interaction^a		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	0.74	(0.57, 0.95)	0.71	(0.55, 0.92)	98	0.91	(0.64, 1.29)	0.93	(0.64, 1.33)	71	0.58	(0.40, 0.84)	0.51	(0.34, 0.75)
Quartile 3	174	0.77	(0.60, 0.99)	0.75	(0.58, 0.98)	100	0.95	(0.67, 1.35)	1.01	(0.70, 1.45)	74	0.61	(0.42, 0.88)	0.54	(0.37, 0.79)
Quartile 4	166	0.73	(0.56, 0.94)	0.73	(0.56, 0.94)	95	0.99	(0.69, 1.42)	1.01	(0.70, 1.46)	71	0.54	(0.37, 0.77)	0.51	(0.35, 0.75)
p for trend		0.026		0.032			0.989		0.834			0.002		0.001	
Interaction^a		0.91	(0.84, 0.99)	0.90	(0.83, 0.98)		-		-			-		-	
Interaction p-value		0.022		0.014											

^aInteraction terms that set the reference as male infants for each PFAA.

^bAdjusted 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 ^b		n	Crude		Adjusted ^b		n	Crude		Adjusted ^b	
		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)	0.69	(0.50, 0.95)	50	0.55	(0.35, 0.84)	0.55	(0.35, 0.85)	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		
Interaction^a		1.03	(0.93, 1.14)	1.02	(0.92, 1.13)		-		-		-		-		
Interaction p-value		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	0.58	(0.34, 0.97)	0.56	(0.32, 0.94)
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		
Interaction^a		0.93	(0.84, 1.03)	0.93	(0.83, 1.03)		-		-		-		-		
Interaction p-value		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	0.71	(0.51, 0.98)	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		0.025		0.032			0.071		0.092		0.184		0.144		
Interaction^a		1.01	(0.91, 1.12)	1.00	(0.90, 1.11)		-		-		-		-		
Interaction p-value		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	0.53	(0.31, 0.87)	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	0.62	(0.38, 1.00)	0.63	(0.38, 1.02)
p for trend		0.224		0.145			0.756		0.643		0.127		0.122		
Interaction^a		0.95	(0.86, 1.05)	0.95	(0.86, 1.06)		-		-		-		-		
Interaction p-value		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	0.60	(0.37, 0.98)	0.60	(0.36, 0.97)
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	
Interaction^a		0.98	(0.88, 1.08)	0.99	(0.89, 1.09)		-		-			-		-	
Interaction p-value		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	0.54	(0.33, 0.88)	0.52	(0.31, 0.85)
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	0.54	(0.33, 0.88)	0.50	(0.30, 0.81)
p for trend		0.341		0.185			0.526		0.607			0.036		0.016	
Interaction^a		0.90	(0.81, 1.00)	0.89	(0.80, 0.99)		-		-			-		-	
Interaction p-value		0.046		0.033											
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	
Interaction^a		0.96	(0.87, 1.06)	0.96	(0.86, 1.06)		-		-			-		-	
Interaction p-value		0.418		0.401											
PFTrDA (C13)															
Quartile 1	114	1.00		1.00		44	1.00		1.00		56	1.00		1.00	
Quartile 2	87	0.71	(0.52, 0.97)	0.69	(0.50, 0.94)	57	0.77	(0.50, 1.17)	0.77	(0.49, 1.18)	37	0.65	(0.41, 1.02)	0.60	(0.37, 0.95)
Quartile 3	87	0.71	(0.52, 0.97)	0.68	(0.50, 0.94)	60	0.83	(0.55, 1.27)	0.86	(0.56, 1.32)	34	0.58	(0.36, 0.92)	0.51	(0.32, 0.83)
Quartile 4	79	0.64	(0.47, 0.88)	0.62	(0.45, 0.86)	51	0.87	(0.57, 1.34)	0.89	(0.58, 1.38)	28	0.44	(0.27, 0.71)	0.39	(0.23, 0.64)
p for trend		0.008		0.005			0.627		0.744			0.001		< 0.001	
Interaction^a		0.89	(0.80, 0.99)	0.88	(0.79, 0.97)		-		-			-		-	
Interaction p-value		0.028		0.014											

^aInteraction terms that set the reference as male infants for each PFAA.

^bAdjusted for maternal age, maternal educational level, parental allergic history, infant gender, breast-feeding period, and ETS exposure at 24 months in infancy.