

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

汚染が懸念される物質のモニタリング

（２）日本人母乳中の臭素系難燃剤HBCDs、2,4,6-TBP、TBBP-Aの汚染実態の
解明

研究分担者 原口 浩一 第一薬科大学薬学部・教授
研究協力者 藤井 由希子 第一薬科大学薬学部・助教

近年、有機ハロゲン物質のリスクアセスメントの一環として臭素系難燃剤（brominated flame retardants :BFR）のヒトへの曝露評価が注目されている。本研究では BFR の中でヘキサブプロモシクロドデカン類（HBCDs）、トリブプロモフェノール（2,4,6-TBP）、テトラブプロモビスフェノール A（TBBP-A）に焦点を当て、母乳分析によりヒト曝露実態の解明を行なった。日本の 6 地域で採取された母乳 64 検体について LC/MS/MS による定量を行なった結果、HBCDs 濃度の幾何平均は、 α -HBCD で 2.21 ng/g-lipid、 β -HBCD で 0.19 ng/g-lipid、 γ -HBCD で 0.29 ng/g-lipid、2,4,6-TBP で 0.53 ng/g-lipid、TBBP-A で 2.97ng/g-lipid であった。日本の母乳中の HBCDs の汚染はこの 10 年間で増加傾向を示し、他のアジア諸国と比べても高いことが明らかになった。本研究では母乳中 BFR 濃度と年齢、出産回数との強い関係は見られず、母乳中 BFR 濃度は他の要因（食事や使用する電化製品等）の影響を受けていると考えられる。

A．研究目的

最近二十年の間に、POPs モニタリングの範囲は、現在使用中の臭素化合物へと拡大している。特にポリ臭化ジフェニルエーテル（PBDEs）などの臭素系難燃剤（brominated flame retardants :BFR）は、海洋哺乳動物及びヒトで検出されて注目を集めている（Kajiwara et al., 2008; Isobe et al., 2011; Tanabe et al., 2008）。BFR は 2004 年、アジア市場の PBDE 製品の規制を受け、ヘキサブプロモシクロドデカン類（HBCDs）とテトラブプロモビスフェノール A（TBBP-A）のような他の難燃剤の使用へとシフトしてきている（Tanabe et al., 2008; Isobe et al., 2007; Ueno et al., 2010; Law et al., 2006）。

PBDEs については日本における野生生物組織とヒトへの蓄積についていくつかの先行研究があるが（Kajiwara et al., 2008; Isobe et al., 2009; 2011; Lam et al., 2009; Moon et al., 2010）、HBCDs と TBBP-A についての情報は少ない。本研究では現在不足している母乳中 HBCD、TBBP-A、2,4,6-TBP の汚染実態の把握とその濃度に影響を与える要因を解明するために、日本の 6 地域に住む異なる年齢と出産回数の母親から採取した 64 検体の母乳試料の分析を行なった。

B．研究方法

分析母乳試料の詳細を Table 1 に示す。2008 年から 2010 年の間に日本の

6地域(宮城、東京、岐阜、京都、兵庫、長崎)で採取した母乳を用いた(Fig.1)。母乳約5mLに内標準として3種の¹³C₁₂-labelled HBCD異性体、¹³C₁₂-labelled TBBP-A、¹³C₆-labelled 2,4,6-TBPを添加した。次にジクロロメタン/ヘキサン(1:1, v/v)を加え、抽出液を濃縮し脂肪量を測定した。GPC処理後、回収率を見るためにd18-β-HBCDを添加した。LC/MS/MSの詳細設定とクロマトグラムをTable 2とFig. 2に示す。

C. 研究結果・考察

64検体の母乳試料に含まれる脂質は0.8~2.9%、幾何平均で12%であった。分析結果をTable 3に示す。全試料中でHBCD異性体のα-HBCDs、β-HBCDsおよびγ-HBCDsはそれぞれ100%、91%、64%の割合で検出された。α-HBCDの幾何平均値は2.2ng/g lipidであり、全HBCD異性体合計の平均値の83%(24-100%)を占めた。一方β-HBCDとγ-HBCDはそれぞれ9.6%(0.08-51%)と7.0%(0.12-75%)であった。HBCD合計では幾何平均値で2.2ng/g lipidであった。フェノール性BFRのうち、2,4,6-TBPとTBBP-Aは90%と97%で検出され、それぞれ幾何平均値で0.9と2.9ng/g lipidであった。HBCDsの異性体の中で、α-HBCDの割合が高いことは先行研究と一致している(Abdallah and Harrad, 2011, Kakimoto et al., 2008; Polder et al., 2008, Shi et al., 2009, Eljarrat et al., 2009)。今回のα-HBCDの平均濃度(2008-2010年の母乳試料)は先行研究(Kakimoto et al., 2008: 1988-2006年の母乳試料)よりも高く、日本の環境中におけるHBCDの濃度の増加を示している。現在の日本のHBCDsの濃度はスウェーデン、ロシア、フィリピン、ノルウェー(0.25-0.86ng/g lipid)よりも高く、中国、ベルギー、カ

ナダ、ベトナム、イギリス(1.0-3.8ng/g lipid)と同程度であった(Carignan et al., 2012; Abdallah and Harrad, 2011; Polder et al., 2008; Shi et al., 2009; 2013; Eljarrat et al., 2009; Malarvannan et al., 2009; Thomsen et al., 2010; Colles et al., 2008; Tue et al., 2010; Harrad et al., 2009)。試料収集や分析方法は一部で異なるものの、HBCDsがアメリカにくらべ、アジアやヨーロッパで高い傾向は先行研究と一致している(Watanabe et al., 2003; Law et al., 2008)。Isobe et al. (2009)は日本人の脂肪組織中のHBCDs(0.85-39 ng/g lipid)がアメリカのものより高いことを報告している(Johnson-Restrepo et al., 2008)。母乳中のHBCDsとTBBP-Aは先行研究のPBDEsと同程度の濃度であった(Haraguchi et al., 2009)。TBBP-Aはα-HBCDとPBDEsと同レベルで検出された。TBBP-Aは日本での先行研究が少なく比較はできないが、本研究でのTBBP-A(幾何平均, 2.9 ng/g lipid)は中国の都市部居住者の母乳中濃度(平均 0.4 ng/g lipid)(Shi et al., 2013)よりも高く、イギリスやフランスと同程度であった(Abdallah and Harrad, 2011; Cariou et al., 2008)。本研究では3検体において非常に高濃度のTBBP-A(>100 ng/g lipid)が検出された。これは職業曝露によるものと思われる。2,4,6-TBPの日本人中濃度についての研究は妊娠中女性についてのみ報告されており(130 pg/g lipid, Kawashiro et al., 2008)、本研究の分析結果はそれと同程度であった。また、ノルウェーの母乳試料の分析結果(0.077-26 pg/g wet, Thomsen et al., 2002)とも同程度であった。

各測定物質と年齢、出産回数の相関関係をTable 4とFig. 3に示す。2,4,6-TBPおよびTBBP-Aの間には正

の相関が見られ($r = 0.286$, $p < 0.05$)、これら 2 つのフェノール性 BFR が類似の動態を示すことが示唆された。HBCD 異性体の β -HBCD と α 及び γ -HBCD との間に相関は見られなかったが、 β -HBCD とフェノール性 BFR との間には相関が見られた($r = 0.44$, $p < 0.01$)。年齢との相関関係は γ -HBCD においてのみ見られた($r = 0.278$, $p < 0.01$)。出産回数との関連は、 γ -HBCD においてのみ正の相関が見られた。Table 3 において、TBBP-A、 γ -HBCD は経産婦で初産婦より高い傾向が見られたが有意差はなかった ($p > 0.05$)。

D . 結論

本研究では 2008 ~ 2010 年の母乳試料中に同程度の HBCDs と TBBP-A の検出が確認された。本研究では日本の母乳中 HBCDs 濃度は先行研究と比較して、上昇傾向を示すことを明らかにした。HBCDs の中で α -HBCD が最も高濃度であったが、 β -HBCD はフェノール性 BFR と相関を示し、 γ -HBCD は年齢との相関がみられた。日本国内のフェノール性 BFR の経年変化については先行研究がないことから現在も不明である。本研究は BFR の体内負荷量は出産回数や年齢とは無関係であることを示唆し、別の要因、例えば食事内容や使用する電化製品等の個々人のライフスタイルとの関連が考えられる。

E . 健康危険情報

なし

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表・その他

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H . 文献

- Abdallah, M. A. E.; Harrad, S., Tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and its degradation products in UK human milk: Relationship to external exposure. *Environment International* **2011**, *37*: 443-448.
- Carignan, C. C.; Abdallah, M. A. E.; Wu, N.; Heiger-Bernays, W.; McClean, M. D.; Harrad, S.; Webster, T. F., Predictors of tetrabromobisphenol-A (TBBP-A) and hexabromocyclododecanes (HBCD) in milk from Boston mothers. *Environmental Science and Technology* **2012**, *46*: 12146-12153.
- Colles, A.; Koppen, G.; Hanot, V.; Nelen, V.; Dewolf, M. C.; Noël, E.; Malisch, R.; Kotz, A.; Kypke, K.; Biot, P.; Vinkx, C.; Schoeters, G., Fourth WHO-coordinated survey of human milk for persistent organic pollutants (POPs): Belgian results. *Chemosphere* **2008**, *73*: 907-914.
- Cariou, R.; Antignac, J. P.; Zalko, D.; Berrebi, A.; Cravedi, J. P.; Maume, D.; Marchand, P.; Monteau, F.; Riu, A.; Andre, F.; Le Bizec, B., Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A: occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Chemosphere* **2008**, *73*: 1036-1041.
- Eljarrat, E.; Guerra, P.; Martínez, E.; Farré, M.; Alvarez, J. G.;

- López-Teijón, M.; Barceló, D., Hexabromocyclododecane in Human Breast Milk: Levels and Enantiomeric Patterns. *Environmental Science & Technology* **2009**, *43*: 1940-1946.
- Harrad, S.; de Wit, C. A.; Abdallah, M. A.-E.; Bergh, C.; Björklund, J. A.; Covaci, A.; Darnerud, P. O.; de Boer, J.; Diamond, M.; Huber, S.; Leonards, P.; Mandalakis, M.; Östman, C.; Haug, L. S.; Thomsen, C.; Webster, T. F., Indoor Contamination with Hexabromocyclododecanes, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Perfluoroalkyl Compounds: An Important Exposure Pathway for People? *Environmental Science & Technology* **2010**, *44*: 3221-3231.
- Haraguchi, K.; Koizumi, A.; Inoue, K.; Harada, K. H.; Hitomi, T.; Minata, M.; Tanabe, M.; Kato, Y.; Nishimura, E.; Yamamoto, Y.; Watanabe, T.; Takenaka, K.; Uehara, S.; Yang, H. R.; Kim, M. Y.; Moon, C. S.; Kim, H. S.; Wang, P.; Liu, A.; Hung, N. N., Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environment International* **2009**, *35*: 1072-1079.
- Isobe, T.; Oda, H.; Takayanagi, N.; Kunisue, T.; Komori, H.; Arita, N.; Ueda, N.; Nose, M.; Yamada, T.; Takahashi, S.; Tanabe, S., Hexabromocyclododecanes in human adipose tissue from Japan. *Environmental Chemistry* **2009**, *6*: 328-333.
- Isobe, T.; Oshihoi, T.; Hamada, H.; Nakayama, K.; Yamada, T. K.; Tajima, Y.; Amano, M.; Tanabe, S., Contamination status of POPs and BFRs and relationship with parasitic infection in finless porpoises (*Neophocaena phocaenoides*) from Seto Inland Sea and Omura Bay, Japan. *Marine Pollution Bulletin* **2011**, *63*: 564-571.
- Isobe, T.; Ramu, K.; Kajiwara, N.; Takahashi, S.; Lam, P. K. S.; Jefferson, T. A.; Zhou, K.; Tanabe, S., Isomer specific determination of hexabromocyclododecanes (HBCDs) in small cetaceans from the South China Sea - Levels and temporal variation. *Marine Pollution Bulletin* **2007**, *54*: 1139-1145.
- Lam, J. C.; Lau, R. K.; Murphy, M. B.; Lam, P. K., Temporal trends of hexabromocyclododecanes (HBCDs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and detection of two novel flame retardants in marine mammals from Hong Kong, South China. *Environmental Science & Technology* **2009**, *43*: 6944-6949.
- Law RJ, Bersuder P, Allchin CR, Barry J. Levels of the flame retardants hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A in the blubber of harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded or bycaught in the U.K., with evidence for an increase in HBCD concentrations in recent years. *Environmental Science & Technology* **2006**, *40*: 2177-2183.
- Law RJ, Herzke D, Harrad S, Morris S, Bersuder P, Allchin CR. Levels and trends of HBCD and BDEs in the European and Asian environments, with some information for other BFRs. *Chemosphere* **2008**, *73*: 223-241.
- Malarvannan, G.; Kunisue, T.; Isobe, T.; Sudaryanto, A.; Takahashi, S.; Prudente, M.; Subramanian, A.; Tanabe, S., Organohalogen compounds in human breast milk from mothers living in Payatas and Malate, the Philippines: Levels, accumulation kinetics and infant health risk. *Environmental Pollution* **2009**, *157*: 1924-1932.
- Moon, H. B.; Kannan, K.; Choi, M.; Yu,

- J.; Choi, H. G.; An, Y. R.; Choi, S. G.; Park, J. Y.; Kim, Z. G., Chlorinated and brominated contaminants including PCBs and PBDEs in minke whales and common dolphins from Korean coastal waters. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *179*: 735-741.
- Johnson-Restrepo, B.; Adams, D. H.; Kannan, K., Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecanes (HBCDs) in tissues of humans, dolphins, and sharks from the United States. *Chemosphere* **2008**, *70*: 1935-44.
- Kakimoto, K.; Akutsu, K.; Konishi, Y.; Tanaka, Y., Time trend of hexabromocyclododecane in the breast milk of Japanese women. *Chemosphere* **2008**, *71*: 1110-1114.
- Kajiwara, N.; Kamikawa, S.; Amano, M.; Hayano, A.; Yamada, T. K.; Miyazaki, N.; Tanabe, S., Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and organochlorines in melon-headed whales, *Peponocephala electra*, mass stranded along the Japanese coasts: Maternal transfer and temporal trend. *Environmental Pollution* **2008**, *156*: 106-114.
- Kawashiro, Y.; Fukata, H.; Omori-Inoue, M.; Kubonoya, K.; Jotaki, T.; Takigami, H.; Sakai, S.; Mori, C., Perinatal exposure to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in Japan. *Endocr J* **2008**, *55*: 1071-84.
- Law, R. J.; Herzke, D.; Harrad, S.; Morris, S.; Bersuder, P.; Allchin, C. R., Levels and trends of HBCD and BDEs in the European and Asian environments, with some information for other BFRs. *Chemosphere* **2008**, *73*: 223-241.
- Park, J. S.; Bergman, A.; Linderholm, L.; Athanasiadou, M.; Kocan, A.; Petrik, J.; Drobna, B.; Trnovec, T.; Charles, M. J.; Hertz-Picciotto, I., Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere* **2008**, *70*: 1676-84.
- Polder, A.; Gabrielsen, G. W.; Odland, J. Ø.; Savinova, T. N.; Tkachev, A.; Løken, K. B.; Skaare, J. U., Spatial and temporal changes of chlorinated pesticides, PCBs, dioxins (PCDDs/PCDFs) and brominated flame retardants in human breast milk from Northern Russia. *Science of the Total Environment* **2008**, *391*: 41-54.
- Polder, A.; Thomsen, C.; Lindström, G.; Løken, K. B.; Skaare, J. U., Levels and temporal trends of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants in individual human breast milk samples from Northern and Southern Norway. *Chemosphere* **2008**, *73*: 14-23.
- Shi, Z. X.; Wu, Y. N.; Li, J. G.; Zhao, Y. F.; Feng, J. F., Dietary exposure assessment of Chinese adults and nursing infants to tetrabromobisphenol-A and hexabromocyclododecanes: Occurrence measurements in foods and human milk. *Environmental Science and Technology* **2009**, *43*: 4314-4319.
- Shi, Z.; Jiao, Y.; Hu, Y.; Sun, Z.; Zhou, X.; Feng, J.; Li, J.; Wu, Y., Levels of tetrabromobisphenol A, hexabromocyclododecanes and polybrominated diphenyl ethers in human milk from the general population in Beijing, China. *Science of the Total Environment* **2013**, *452-453*: 10-18.
- Tanabe, S.; Ramu, K.; Isobe, T.; Takahashi, S., Brominated flame retardants in the environment of Asia-Pacific: An overview of spatial and temporal trends. *Journal of*

- Environmental Monitoring* **2008**, *10*: 188-197.
- Thomsen, C.; Leknes, H.; Lundanes, E.; Becher, G., A new method for determination of halogenated flame retardants in human milk using solid-phase extraction. *J Anal Toxicol* **2002**, *26*: 129-37.
- Thomsen, C.; Stigum, H.; Frøshaug, M.; Broadwell, S. L.; Becher, G.; Eggesbø, M., Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environment International* **2010**, *36*: 68-74.
- Tue, N. M.; Sudaryanto, A.; Minh, T. B.; Isobe, T.; Takahashi, S.; Viet, P. H.; Tanabe, S., Accumulation of polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants in breast milk from women living in Vietnamese e-waste recycling sites. *Science of the Total Environment* **2010**, *408*: 2155-2162.
- Ueno, D.; Isobe, T.; Ramu, K.; Tanabe, S.; Alaei, M.; Marvin, C.; Inoue, K.; Someya, T.; Miyajima, T.; Kodama, H.; Nakata, H., Spatial distribution of hexabromocyclododecanes (HBCDs), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and organochlorines in bivalves from Japanese coastal waters. *Chemosphere* **2010**, *78*: 1213-1219.
- Watanabe, I.; Sakai, S. I., Environmental release and behavior of brominated flame retardants. *Environment International* **2003**, *29*: 665-682.

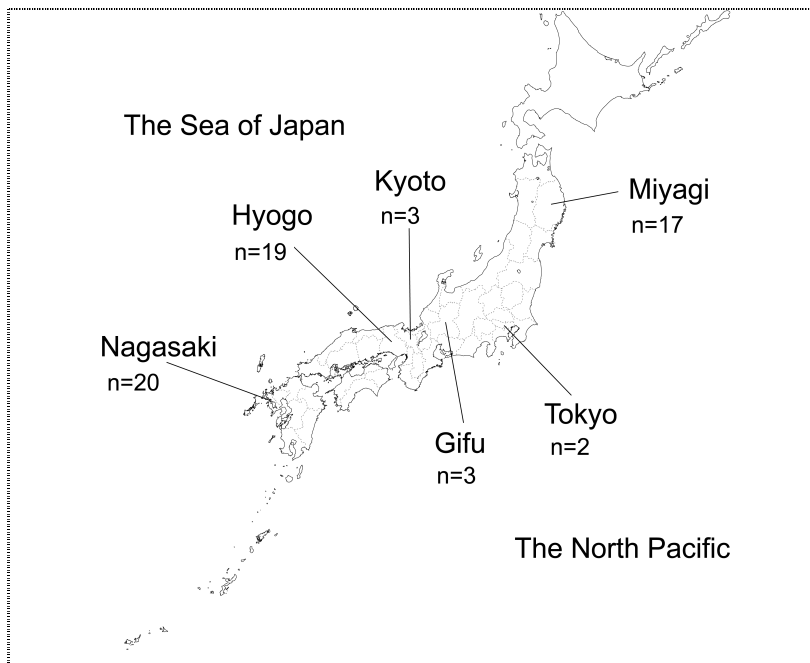


Fig. 1 Sampling site of breast milk in Japan

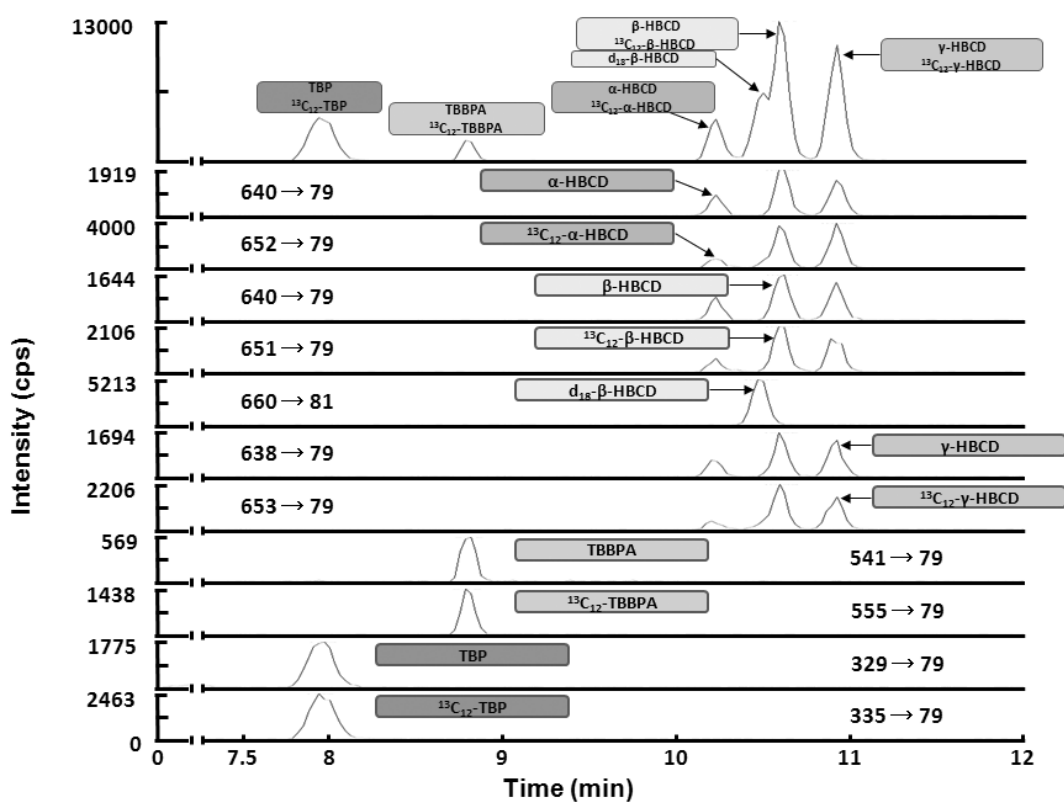


Fig. 2 Chromatograms of (A) TBP, (B) TBBPA, (C) α -HBCD, (D) d_{18} - β -HBCD, (E) β -HBCD, (F) γ -HBCD in matrix match calibration standard (milk) at concentration 0.5 ng/mL.

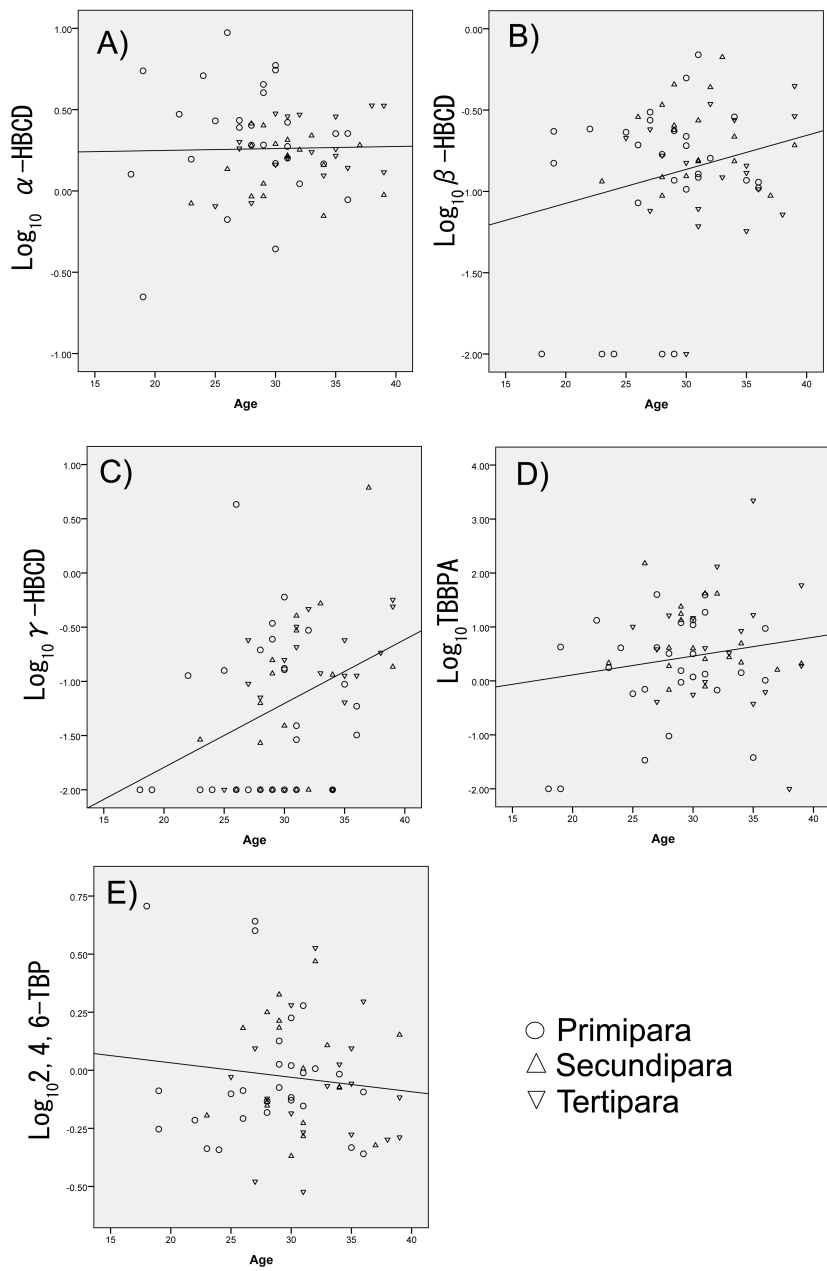


Fig. 3 Relationship between the age of mothers and concentrations of analytes
 Gamma HBCD $r=0.278$, $p=0.002$.

Table 1. Sample information of human breast milk in Japan

Region	N	Sampling year	Number of births			Mean age
			1st	2nd	3rd	
Miyagi	17	2009	10	4	3	29.7
Tokyo	2	2010	-	-	2	28.5
Gifu	3	2009	-	-	3	32.0
Kyoto	3	2009	-	-	3	33.3
Hyogo	19	2008-2009	10	6	3	30.9
Nagasaki	20	2009-2010	8	8	4	28.9

Table 2. List of analytes and parameters of LC-MS/MS detection

Compound	Abbreviation	Formula	t _R (min)	MRM-transition (m/z)	DP (V)	CP (V)	DEP (V)	CE (V)	CXP (V)
2,4,6-tribromophenol	2,4,6-TBP	C ₆ H ₂ Br ₃ O	7.9	328.6—78.8	50	3.0	14	52	2
Tetrabromobisphenol A	TBBP-A	C ₁₅ H ₁₂ Br ₄ O ₂	8.8	540.5—78.9	80	7.0	32	86	0
α-hexabromocyclododecane	α-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.2	640.4—78.7	25	8.5	30	48	2
β-hexabromocyclododecane	β-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.6	640.4—79.0	40	6.0	28	30	2
γ-hexabromocyclododecane	γ-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.9	638.4—78.9	45	4.0	48	56	0
¹³ C-2,4,6-tribromophenol	¹³ C-2,4,6-TBP	C ₆ H ₂ Br ₃ O	7.9	334.6—78.7	55	11.5	32	54	2
¹³ C- Tetrabromobisphenol A	¹³ C-TBBP-A	C ₁₅ H ₁₂ Br ₄ O ₂	8.8	554.6—79.6	80	7.5	50	86	0
¹³ C-α-hexabromocyclododecane	¹³ C-α-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.2	652.5—78.7	30	6.0	26	32	2
¹³ C-β-hexabromocyclododecane	¹³ C-β-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.6	650.5—78.8	30	9.5	25	32	2
¹³ C-γ-hexabromocyclododecane	¹³ C-γ-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.9	652.5—78.7	35	8.0	26	28	2
d ₁₈ -β-hexabromocyclododecane	d ₁₈ -β-HBCD	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	10.4	659.5—81.0	40	7.0	26	50	0

API 3200 MS/MS parameters of declustering potential (DP), entrance potential (EP), collision cell entrance potential (CEP), collision energy (CE), collision cell exit potential (CXP), and the retention times were also presented for all targeted analytes and internal standards.

Table 3. Concentrations of α -HBCD, β -HBCD, γ -HBCD, TBBPA and 2,4,6,-TBP in Japanese breast milk

		Concentration (ng/g-lipid wt)					
		α -HBCD	β -HBCD	γ -HBCD	TBBPA	2,4,6-TBP	Σ HBCD
Primipara	n>LOQ (%)	28 (100)	23 (82)	15 (54)	27(96)	28(100)	28(100)
	Mean±SD	2.8 ± 2.1	0.18 ± 0.15	0.24 ± 0.80	6.7±10.6	0.71±0.44	3.17 ± 2.67
	Median (Range)	2.3 (0.22-9.4)	0.15 (<LOQ-0.7)	0.031 (4.3-0.01)	1.65(39.9-0.01)	0.73(1.90)	2.48(0.46-13.9)
	GM (GSD)	2.1 (0.00)	n 0.1 (0.00)	n 0.034 (0.04)	n 1.56(0.94)	n 0.44 (0.00)	n 2.44(0.00)
Secundip	n>LOQ (%)	18 (100)	18 (100)	12(67)	18(100)	18(100)	18(100)
	Mean±SD	1.6 ± 0.6	0.24 ± 0.15	0.45 ± 1.42	17.6±35.7	0.80 ±0.54	2.27±1.62
	Median (Range)	1.6 (0.7-2.6)	0.20 (0.09-0.7)	0.051 (6.1-0.01)	3.37(151-0.7)	0.72(1.78)	1.95(0.86-8.12)
	GM (GSD)	1.5 (0.0)	n 0.2 (0.0)	n 0.055 (0.1)	n 5.34(0.0)	n 0.44(0.0)	n 1.95(0.0)
Tertipara	n>LOQ (%)	18(100)	17(94)	15(83)	17(94)	18(100)	18(100)
	Mean±SD	2.0 ± 0.8	0.17 ± 0.12	0.19 ± 0.17	138±517	1.02±0.75	2.36±0.92
	Median (Range)	1.8 (0.8-3.4)	0.14 (<LOQ-0.4)	0.14 (0.57-0.0)	3.96(2209-0.0)	0.81(3.36-0.30)	2.01(1.02-4.28)
	GM (GSD)	1.8 (0.0)	n 0.1 (0.0)	n 0.11 (0.0)	n 4.47(4.7)	n 0.84(0.0)	n 2.19(0.0)
Total	n>LOQ (%)	64(100)	58(91)	42(66)	62(97)	64(100)	64(100)
	Mean±SD	2.2 ± 1.5	0.19 ± 0.14	0.29 ± 0.92	46.7±276	0.82±0.57	2.69±2.04
	Median (Range)	1.9 (0.2-9.4)	0.15 (<LOQ-0.7)	0.08 (6.1-0.0)	3.20(2209-0.0)	0.75(3.36)	2.20(0.46-13.9)
	GM (GSD)	1.8 (0.0)	0.13 (0.0)	0.06 (0.0)	2.97(0.9)	0.53(0.0)	2.22(0.0)

LOQ: Limit of quantification, SD: standard deviation; GM: geometric mean; GSD: geometric standard deviation. Concentrations lower than the detection limits were considered to be equal to half of the detection limit for statistical analyses. ^aMeans and GMs with different letters differ significantly ($p<0.05$, Tukey–Kramer HSD test). For example, the letters A and B indicate that the corresponding values differ significantly at $p<0.05$, while A and AB or AB and B indicate that the corresponding values do not differ significantly

Table 4. Spearman's rank correlation coefficients between analytes (N=64).

	Age	Parity	α -HBCD	β -HBCD	γ -HBCD	TBBP-A	TBP
Parity	0.374**						
α -HBCD	-0.039	-0.144					
β -HBCD	0.05	0.005	0.000				
γ -HBCD	0.378**	0.263*	0.171	0.161			
TBBP-A	0.057	0.169	0.059	0.440**	-0.103		
2,4,6-TBP	0.188	0.147	0.000	0.320**	0.185	0.286*	
Σ HBCD	0.040	-0.108	0.960**	0.096	0.296*	0.111	0.031

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).