令和　7　年度
厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

労働者を対象とした、ペルフルオロオクタン酸（PFOA）およびペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）の疫学研究に係る文献調査

分担研究者
山本健也、中野真規子、小林健一、緒方裕子
化学物質情報管理研究センター

【研究要旨】

本研究では、PFAS 関連物質のうちその有害性の懸念が高い PFOA および PFOS について、職業ばく露におけるばく露の可能性が高い知見について、その血清中濃度と健康影響との関連にかかる疫学研究知見について検討することを目的とした。

先行研究以降の労働者の職業性ばく露の可能性がある知見として抽出された 26 文献のうち、健康影響にかかるエンドポイントとの関連が記述されている 13 文献を対象とした。その結果、当該物質の製造または取扱いによる高濃度ばく露による知見でのがんや循環器疾患にかかる SMR の増加やがん罹患率の HR の増加にかかる長期コホート研究にかかる知見が 2 件、それらのリスク要因と考えられる脂質代謝異常やエピジェネティックバイオマーカーとの関連にかかる知見が 10 件、また新たなエンドポイントとしての間質性肺炎の知見が 1 件収集された。特にコホート研究による知見は、当該物質群の生涯影響にかかる重要な知見と考えられた。

一方で、比較的低濃度の血清中濃度、特にそれが一般住民と同等の濃度帯であっても、がんや循環器疾患のリスク要因である項目（エピジェネティックバイオマーカーや脂質代謝異常等）の増悪との関連を示す知見が得られている。これらのばく露の背景には、職業性要因以外の関与もあると考えられるが、必ずしもそれらの交絡要因の調整がされているとは限らないこと、横断研究が全体の多数を占めており因果関係の検討が困難であることなど、現時点でのヒトへの影響の根拠とすることは時期尚早と考えられた。

ヒトの疫学知見については、エンドポイントを説明可能な知見がまだ十分とは言えないが、今回 2 件収集された長期コホートの結果等が今後もさらに蓄積されると考えられ、引き続き知見の集積による評価を継続することが必要と考えられた。

A:研究目的

有機フッ素化合物であるペルフルオロアルキル化合物およびポリフルオロアルキル化合物（以下、「PFAS」という。）類については、その環境中の安定性等から食物連鎖等における生体内蓄積による健康への影響等からが近年懸念され、「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs 条約）」ではペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）を 2009 年の第 4 回締約国会議において、またペルフルオロオクタン酸（PFOA）を 2019 年の第 9 回締約国会議において、それぞれ制限・廃絶の対象としている。また、これらの動向を受け国内外のリスク評価にかかる各機関等において、発がんを含む健康有害性にかかるリスク評価が進められており 1)、国内においても有害性情報として政府の GHS 分類 2)や環境省のリスク評価書 3)、食品安全委員会による評価 4）等のほか、水道水における暫定目標値 5)が設定され、また化審法では第一種特定化学物質に指定されている 6)。

本物質は環境中での難分解性に基づく生体内への取り込みが主に懸念されている一方、業種により職業ばく露の可能性も指摘されており 1)7)、国内外の職業性ばく露限界値（以下、「OEL」という。）の勧告においても当該物質およびその類縁物質にかかる OEL の勧告をしている機関がある 8)9)10）が、PFAS 類の職業ばく露による健康影響の量反応関係については、現時点では最新の知見に基づく国際的に整合がとれた評価が必ずしも確立されていない。また、従来の職業ばく露の知見等に基づく国内での該当職種やその取扱量などに係る整理は現時点では十分に行われていないことから、職業ばく露に係る論文を調査し、ばく露シナリオの整理や健康障害との関連、および国内での職業ばく露に係る可能性等に係る検討を早急に行う必要がある。

本研究では、PFAS 関連物質のうちその有害性の懸念が高い PFOA および PFOS について、職業ばく露におけるばく露の可能性が高い知見について、その血清中濃度と職種との関連を検討することを目的とした。

B:研究方法

1)　網羅的検索

職業性の PFOA および PFOS ばく露については先行研究 24）により網羅的に検索されていることから、当該研究以降の期間を条件として、Pubmed 等の文献情報データベースを用いて PFOA および PFOS の職業ばく露に関する知見を網羅的に収集整理を行った。

文献の収集に際して、研究班のうち疫学および情報収集に習熟した医師 2 名で検索式を検討のうえ、それぞれが検索した文献情報を総合評価のうえ収集対象とする文献を抽出、確定した。なお、抽出した文献は外部委託により収集し、内容の検討を行った。

2）既存の職業ばく露情報との比較

上記 1 ）の網羅的検索結果について先行研究との比較を行い、当該情報との差異について検討のうえ、今後の情報更新に係る課題を整理することとした。

調査対象期間は、先行研究 24）の対象期間後の 2021 年 1 月 1 日から 205 年 11 月 1 日とし、以下の検索式に基づく文献リストを作成した。

(((“PFOA”[Title/Abstract] OR “PFOS”[Title/Abstract]) AND (worker* OR industrial facility OR chemical industry OR textile* OR manufacturing OR occupation OR occupational OR fire fighters OR electroplating OR fluorochemical OR skiing OR waxes OR fire*))) AND (("2021/1/1"[Date - Entry] : "2025/11/1"[Date - Entry]))

このうち除外条件は、総説論文、調査対象者が労働者ではないもの、研究対象フィール

ドおよび調査対象者が同一のもの、調査結果にかかる記述がないもの、飲料水・飲食物等地域環境がばく露要因であると考えられるものとした。

なお、本研究はすでに公開された文献を対象とした調査であることから、倫理面の配慮の問題はないと判断した。

C.研究結果

職業性ばく露の可能性がある知見として抽出した 26 文献のうち、疫学研究として 13 文献を調査対象とした。なお、職域労働者を対象としているが業務によるばく露ではない文献は除外した。血清中 PFAS 類濃度が測定されているのは 12 文献、測定値はないが業務歴等との関連が評価されているのが 1 文献であった。

1）死亡率およびがん罹患率のコホート研究

PFAS 類の高濃度ばく露群における死亡率およびがん罹患率のコホート研究の報告がある。POSF 製造事業場（先行研究（24）において既報）従業員 4,124 人を 1961 年まで遡って追跡した後ろ向きコホート研究において、ヒトへのばく露後に体内で PFOS に代謝される PFAS 類（POSF、PFOS、MeFOSE、EtFOSE、MeFOSA、EtFOSA、MeFOSAC）を「PFOS 等量」に換算した値をばく露指標として、がん、循環器疾患の死亡率およびがん罹患率を評価した結果、累積勤務日数が 365 日以上のサブコホート群（n=2,659）のラグ期間 20 年の解析において、膀胱がんおよび脳血管障害の SMR が第 4 四分位（カットオフ値；710.03mg/m3-day）で 3.91 および 2.42 と有意な増加を認め、また全コホートでは肺がんおよび膀胱がん、サブコホートでは肺がんおよび大腸がん罹患率の HR の有意な増加を認めた 11)。

また、フッ素化学品製造事業場で 1970 年以降に在籍した 218 名を対象とした死亡率調査では、がん、神経疾患、循環器疾患、呼吸器疾患等の死亡率の SMR をラグ期間 0 及び 15 年で解析をした結果、死亡リスクの有意な上昇は認められなかったとしている 12)。なお、本調査対象者の血清中 PFOA／PFOS 濃度は、1977 年の測定値（n=66）は 100／151ng/ml であったが、2022 年(n=218)には 1.5/10.4 ng/ml に低下した。

2）がんを対象とした症例対象研究

血清中の PFAS 濃度と精巣胚細胞腫瘍（TGCT）との関連性を評価するために、米国空軍兵士 530 組を対象とした症例対照研究（Nested Case-Control Study）の結果、消防活動に従事した軍人は他の兵士と比較して血清中の PFOS 濃度が約 2 倍、PFHxS 濃度が約 3 倍高く、また初回検体から診断まで 5 年以上の間隔があり、かつ複数の保管検体があった 187 組を対象にした解析では、PFOS 濃度の第 4 四分位の群での精巣腫瘍発症の有意な増加（Q4：OR2.6（95%CI：1.1－6.4）を報告している 23)

3）呼吸器疾患に関する横断研究

国内の機械製造業の元および現役従業員 7 人を対象とした横断研究において、高濃度の血清中 PFOA 濃度が認められ（中央値 192.6（最小 8.3 –最大 779.1）ng/ml)、また対照群との比較で CT による間質性肺炎の OR の上昇が認められた(OR:472.4、95%CI：36.7、6087.5）21)。

4）代謝異常

脂質代謝異常を主体に知見が報告されている。

Bashir らは、NHANES2007–2014 に含まれるデータを 22 の広範な職種に層化した解析を行い、血清中 PFOA／PFOS

の濃度をばく露要因として、慢性ストレス指標（アロスタティック負荷（AL））との関連をポアソン回帰モデルで評価した結果、PFOS では有意な関連は認められないが PFOA では有意な関連を認め、業種では公共行政、芸術・娯楽・レクリエーション業、運輸・倉庫業などの職業グループにおいて、血清中 PFOA 濃度の上昇と AL 負荷の増加との有意な関連を報告している 13)。

Batzella らはフッ素化学品製造での従事歴がある 232 人の男性従業員について、血清中 PFAS および PFAS 混合物（WQS インデックス）と脂質および血圧との関連を線形混合モデルおよび加重分位和回帰を用いて評価した結果、すべての PFAS（PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA）においてその濃度が高くなるほど総コレステロール（TC）および LDL-C は上昇し、また PFOA、PFOS、PFHxS の血清濃度上昇と SBP の上昇との間に有意な関連を認めた。WQS 混合物指標での解析では四分位間の変化により TC および LDL-C の上昇を認めたが、これらは主に PFNA と PFHxS が主要な決定因子であり、また SBP の上昇については PFOA と PFOS が主要な寄与物質と評価されている 14)。また、同じ事業場での調査ではあるが、化学工場および研究センターの労働者 814 名（男性 698 人、女性 116 人）を対象として 2013〜2022 年に実施された反復横断研究において、血清中 PFOA 濃度と総コレステロール（+1.1%）およびアポリポタンパク質 B（+1.4%）と正の相関が認められている 17)。

スキーワックスを使用するスキー選手及びプロコーチ計 30 人を対象とした調査では、NASEM PFAS（全米科学工学医学アカデミーの定義による総 PFAS 濃度）の IQR（6.3 ng/ml）増加と総コレステロール、LDL コレステロール、sdLDL-C の上昇との有意な関連が認められた 16)。

5）エピジェネティック領域にかかる横断研究

女性消防士 84 人を対象に、尿中 PFAS 類濃度とテロメア長の関連を多重線形回帰モデルでの評価した研究において、PFOA および PFOS 濃度の上昇は、白血球テロメア長（TL）の伸長と有意に関連しており、年齢調整モデルにおける β（95%CI）は PFOA：0.57(0.12, 1.02)、PFOS：0.44（0.05, 0.83)、PFDA：0.43（0.02, 0.84）との間で正の相関を認めた。この結果より、著者らは発がんリスクに関わるバイオマーカーに与える影響を示唆している 15)が、測定されていない他の化学物質（ベンゼン、PAH、難燃剤など）への職業ばく露が PFOA などの影響を修飾している可能性がある。

また、米国の現役消防士 303 名を対象にした横断研究では、対数変換した 9 種類の PFAS 濃度と 798 種類のマイクロ RNA(miRNA)発現の関連性を線形回帰分析により推定した結果、血清中 n-PFOA、n-PFOS、Sm-PFOS 濃度は一般人口と大差はないものの、n-PFOS は miR-128-1-5p 発現と負の相関を、Sm-PFOS は let-7d-5p、let-7a-5p、miR-423-5p、let-7b-5p、miR-629-5p と負の相関が認められるなど、神経変性疾患、自己免疫疾患に関連する miRNA との関連が認められた 18)。なお、この相関においては、一般人口より血中濃度が高かった PFHxS との関連が指摘されており、PFOA/PFOS のばく露が米国の一般人口と同水準の背バックグラウンドレベルのばく露であっても、消防士の健康（エピジェネティックな変化）に影響を及ぼして

いる可能性があることを示唆している。なお、消防業務における他のばく露要因（熱ストレス等）による miRNA への影響が完全には除外されていない。

また、米国の消防士 197 名を対象とした横断研究では、9 種類の血清中 PFAS 濃度、血液白血球 DNA メチル化、EPIC アレイによるエピジェネティック年齢指標を定量し、多変量線形回帰モデルで、PFAS とエピジェネティック年齢、部位・領域特異的 DNA メチル化との関連性を検討した結果、n-PFOA では GrimAge（死亡率や健康寿命の予測指標）を除く 6 つのクロックにおいて、血清濃度の上昇とエピジェネティック年齢の加速との間に統計的に有意な正の関連を認め、また Sm-PFOS では IEAA（内在的エピジェネティック年齢加速）および Horvath クロックにおいて有意な正の関連を認めるなど、「エピジェネティックな老化」の加速と有意に関連していた 19)

6 価クロム関連産業に従事する労働者 138 人を対象にした横断研究では、血液中の 8-ヒドロキシ-2′-デオキシ-グアノシン（8-OHdG）、ミトコンドリア DNA コピー数（mtDNA-cn）、テロメア長（TL）、および O6-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼプロモーター（MGMT）メチル化などの影響バイオマーカーと血清中 PFAS 類との関連を調査した結果、本研究のばく露群ではメッキ工で比較的高濃度の血清中 PFOS 濃度が確認され、単解析では mtDNA-cn やテロメア長との関連が見られたものの、混合ばく露系においては PFDA やクロムほどの影響はもたらさないとされている 20)

6）その他

783 名の消防士を対象とした横断研究および縦断研究（反復測定混合モデル）において、横断研究では血清中 PFAS（PFHxS, PFHpS, PFOS）濃度と脂質（TC, LDL）および腎機能指標（尿酸）に有意な正の相関が認められた一方で、5 年間の縦断解析では血清 PFAS の変化（減少）に伴う健康指標の有意な改善は確認されなかった。

D.考察

本研究の調査対象期間において抽出された PFOA/PFOS 類の職業性ばく露の可能性がある知見から、ヒト疫学研究を概観した。がんおよび循環器疾患というハードエンドポイントにかかる知見のほか、それらのリスク要因であるエピジェネティックな変化または代謝異常等についての研究が多くを占めた。なお、血清中 PFOA 濃度と肺の間質性変化の関連にかかる知見が新たに報告されたが、サンプル数が少ないこと、先行事例がみられないことから、メカニズムの研究を含めた今後の知見の蓄積が必要である。

これらの研究について、PFOA/PFOS の取扱いがあった化学工場等従事者の高ばく露職域集団を対象とした大規模なコホート研究から導き出された関連は非常に重要である一方で、比較的低濃度のばく露による影響バイオマーカーにかかる知見がみられていることは興味深い。がんのリスク要因としてのエピジェネティックなマーカーのみならず、循環器疾患のリスクにおいても従来の脂質代謝異常や血圧値等のリスクマーカー以外に epigenetic aging や慢性ストレス指標としての AL 負荷など分子レベルでの潜在的影響を評価した研究成果が報告されたことは、当該健康影響リスクのより早期の把握および対応等に大きく貢献することが期待される。なお、ばく露指標として PFAS 類単体での評価と併せて、PFOS 等量や WQS 混合物指標といった指標を用いることで、ばく露

物質の有害性の定量においてより適正な評価に基づくリスク評価モデルの提示が試みられている。

その一方で、多くの研究が横断的デザインに基づいているため、ばく露と健康アウトカムの因果関係や時間的順序の立証には限界がある。一部の研究ではサンプルサイズが限定的であり、統計的検出力の不足や結果の一般化可能性に課題を残している。また、便宜的抽出に伴う選択バイアスや、自己申告データに基づく記憶想起の誤り、未測定の交絡因子の影響も否定できない。さらに、職業的ばく露と環境由来のばく露を厳密に分離できていない点も、知見の解釈を制約する主要な要因となっており、当該物質群のヒトへの健康影響の評価には今後さらなる知見の築盛が必要と考えられる。

E. 結論

労働者の職業性ばく露の可能性がある知見のうち疫学研究について、先行研究以降の知見について整理をした。当該物質の製造または取扱いによる高濃度ばく露による知見でのがんや循環器疾患にかかる SMR の増加やがん罹患率の HR の増加にかかる知見がみられたことは、当該物質群の生涯影響にかかる重要な知見と考えられた。なお、今回新たに高濃度ばく露による呼吸器異常（間質性肺炎）の知見が得られているが、この知見についてもそのメカニズムにかかる知見が十分ではなく、またばく露濃度との量反応関係を検討可能な対象者数ではないことなどから、今後の知見の集積が必要と考えられた。

一方で、比較的低濃度の血清中濃度、特にそれが一般住民と同等の濃度帯であっても、がんや循環器疾患のリスク要因である項目（エピジェネティックバイオマーカーや脂質代謝異常等）の増悪との関連を示す知見が得られている。これらのばく露の背景には、職業性要因以外の関与もあると考えられるが、必ずしもそれらの交絡要因の調整がされているとは限らないこと、横断研究が全体の多数を占めており因果関係の検討が困難であることなど、現時点でのヒトへの影響の根拠とすることは時期尚早と考えられた。

ヒトの疫学知見については、エンドポイントを説明可能な知見がまだ十分とは言えないが、今回 2 件収集された長期コホートの結果等が今後もさらに蓄積されると考えられ、引き続き知見の集積による評価を継続することが必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

9　引用文献一覧

1）IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS vol.135, (2025). PERFLUOROOCTANOIC ACID (PFOA) AND PERFLUOROOCTANESULFONIC ACID (PFOS)

2）GHS 政府分類結果 （2026 年 3 月 1 日アクセス）

・ペルフルオロオクタン酸
https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/ghs/m-nite-335-67-1.html

・ペルフルオロ（オクタン－１－スルホン酸）
https://www.chem-ifo.nite.go.jp/chem/ghs/m-nite-1763-23-1.html

3）化学物質の環境リスク初期評価書第 6 巻（2009）および第 9 巻（2011）

４）食品安全委員会評価書「有機フッ素化合物（PFAS)」令和６年（2024 年）６月
５）水道法　水質管理目標設定項目
６）化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律施行令第一条第一項第三十五号ハの規定に基づき化学物質を定める省令
７）CDC-site　PFAS and Worker Health. https://www.cdc.gov/niosh/pfas/about/index.html（2026 年 3 月 1 日アクセス）
８）ACGIH-TLV documentation, Ammonium perfluorooctanoate (1994).
９）日本産業衛生学会　許容濃度の勧告（2024）　パーフルオロオクタン酸（許容濃度(2008 勧告)、発がん性物質(2017 勧告、生殖毒性物質）
10）Deutsche Forschungsgemeinschaft,
11) Alexander, B. H., et al. (2024). "Mortality and cancer incidence in perfluorooctanesulfonyl fluoride production workers." Am J Ind Med 67(4): 321–333.(JNIOSH-code4)
12) Andres, K. L., et al. (2024). "An investigation of 3M Cordova, IL production worker's per- and polyfluoroalkyl substances biomonitoring results and mortality experience." Int J Hyg Environ Health 256: 114321. (JNIOSH-code13)
13) Bashir, T. and E. Obeng-Gyasi (2022). "Interaction of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Allostatic Load among Adults in Various Occupations." Diseases 10(2). (JNIOSH-code33)
14) Batzella, E., et al. (2022). "Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach." Environ Res 212(Pt A): 113225. (JNIOSH-code36)
15) Clarity, C., et al. (2021). "Associations between polyfluoroalkyl substance and organophosphate flame retardant exposures and telomere length in a cohort of women firefighters and office workers in San Francisco." Environ Health 20(1): 97. (JNIOSH-code89)
16) Claus Henn, B., et al. (2024). "Serum per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) levels and health-related biomarkers in a pilot study of skiers in New England." Environ Res 263(Pt 2): 120122. (JNIOSH-code91)
17) Consonni, D. and S. Fustinoni (2024). "Biochemical and haematological effects of serum PFOA, ADV and cC(6)O(4) in workers of a chemical company producing fluoropolymers, Italy, 2013-2022." Int J Hyg Environ Health 262: 114440. (JNIOSH-code96)
18) Furlong, M. A., et al. (2025). "Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and microRNA: An epigenome-wide association study in firefighters." Environ Res 279(Pt 2): 121766. (JNIOSH-code153)
19) Goodrich, J. M., et al. (2021). "Per- and polyfluoroalkyl substances, epigenetic age and DNA methylation: a cross-sectional study of firefighters." Epigenomics 13(20): 1619–1636. (JNIOSH-code175)
20) Jiang, Z., et al. (2025). "Per- and polyfluoroalkyl substances exposure in hexavalent chromium exposed workers and the effects of exposure mixtures on oxidative stress and genomic instability." Environ Pollut 387: 127255. (JNIOSH-code225)
21) Kanetani, K., et al. (2025). "High serum perfluorooctanoic acid (PFOA) concentrations and interstitial lung disease in former and current workers in a fluorochemical company." Ind Health 63(5): 490–502. (JNIOSH-code235)
22) Nilsson, S., et al. (2022). "Associations

between serum perfluoroalkyl acid (PFAA) concentrations and health related biomarkers in firefighters." Environ Res 215(Pt 3): 114370. (JNIOSH-code379)
23) Purdue, M. P., et al. (2023). "A Nested Case-Control Study of Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Testicular Germ Cell Tumors among U.S. Air Force Servicemen." Environ Health Perspect 131(7): 77007. (JNIOSH-code421)
24)Christensen BT, Calkins MM. Occupational exposure to per- and polyfluoroalkyl substances: a scope review of the literature from 1980-2021. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2023 Sep;33(5):673-686. doi: 10.1038/s41370-023-00536-y. Epub 2023 Mar 28.

図1：収集文献の抽出フロー

