



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	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
Author(s)	岡田, 恵美子
Description	配架番号 : 2078
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11206号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11206
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55753
Type	doctoral thesis
File Information	Emiko_Okada.pdf



学 位 論 文

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

(Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids
on allergic diseases in early childhood)

2014 年 3 月

北 海 道 大 学

岡 田 恵 美 子
Emiko OKADA

学 位 論 文

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

(Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids
on allergic diseases in early childhood)

2014 年 3 月

北 海 道 大 学

岡 田 恵 美 子
Emiko OKADA

目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
略語表.....	3
緒言.....	4
第一章	
妊婦における血中有機フッ素化合物の定量法の確立および濃度の経年変化	
1. 緒言.....	8
2. 研究方法.....	9
3. 研究結果.....	26
4. 考察.....	34
第二章	
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	
1. 緒言.....	38
2. 研究方法.....	39
3. 研究結果.....	44
4. 考察.....	67
総括および結論.....	69
謝辞.....	71
引用文献.....	72

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

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, 65:127-134.
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.
3. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, Konishi K, Ito YM, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environmental Research*. 2012, 112: 118-125.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

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.
2. 岡田恵美子, 檜野いく子, 佐々木成子, 宮下ちひろ, 山本潤, 伊藤陽一, 松浦英幸, 松村徹, 玉腰暁子, 岸玲子. 有機フッ素化合物の胎児期曝露による 1 歳までのアレルギー症状との関連. 第 83 回日本衛生学会学術総会. 平成 25 年 3 月. 石川.
3. Okada E, Kashino I, Matsuura H, Yamamoto J, Sasaki S, Miyashita C, Matsuura T, Kishi R. Levels of perfluorinated chemicals in plasma samples of pregnant women from 2003-2011 in Hokkaido Japan. *Birth Cohort Consortium Asia*.

November 2012. Taipei, Taiwan.

4. 岡田恵美子, 檜野いく子, 松浦英幸, 山本潤, 佐々木成子, 宮下ちひろ, 松村徹, 岸玲子. 北海道における妊婦の血中 PFOS/PFOA および類縁化合物濃度. 第 21 回環境化学討論会. 平成 24 年 7 月, 愛媛.
5. Okada E & Kashino I. Perfluorinated Chemical Exposure and Children's Health. International Research Meeting of Japan Eco & Child Study in Hokkaido. February, 2011. Hokkaido University, Japan.

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

BMI	body mass index
C	carbon-chain
CI	confidence interval
IDL	instrumental detection limits
Ig	immunoglobulin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
MDL	method detection limits
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OR	odds ratio
PFAAs	perfluoroalkyl acids
PFCAs	perfluorinated carboxylic acids
PFDA	perfluorodecanoic acid
PFDODA	perfluorododecanoic acid
PFHpA	perfluoroheptanoic acid
PFHxA	perfluorohexanoic acid
PFHxS	perfluorohexane sulfonate
PFNA	perfluorononanoic acid
PFOA	perfluorooctanoic acid
PFOS	perfluorooctane sulfonate
PFSAs	perfluoroalkane sulfonates
PFTeDA	perfluorotetradecanoic acid
PFTTrDA	perfluorotridecanoic acid
PFUnDA	perfluoroundecanoic acid
POPs	persistent organic pollutants
UPLC-MS/MS	ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry

緒言

Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) に代表される有機フッ素化合物 (perfluoroalkyl acids (PFAAs)) は、化学構造の末端にスルホン酸基をもつ perfluoroalkane sulfonates (PFSAs) とカルボン酸基をもつ perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) に大別され、炭素鎖数の長さによって分類される環境化学物質である。表 1 に PFAAs の分類と分子式の一覧を示した。

表 1. PFAAs 11 物質の分類と分子式一覧

	分類	物質名	略号	分子式	炭素鎖数
Perfluoroalkyl acids (PFAAs)	Perfluorinated carboxylic acids (PFCAs)	Perfluorohexanoic acid	PFHxA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4\text{CO}_2^-$	6
		Perfluoroheptanoic acid	PFHpA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CO}_2^-$	7
		Perfluorooctanoic acid	PFOA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{CO}_2^-$	8
		Perfluorononanoic acid	PFNA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CO}_2^-$	9
		Perfluorodecanoic acid	PFDA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_8\text{CO}_2^-$	10
		Perfluoroundecanoic acid	PFUnDA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9\text{CO}_2^-$	11
		Perfluorododecanoic acid	PFDoDA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{10}\text{CO}_2^-$	12
		Perfluorotridecanoic acid	PFTTrDA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{11}\text{CO}_2^-$	13
		Perfluorotetradecanoic acid	PFTeDA	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{12}\text{CO}_2^-$	14
	Perfluoroalkane sulfonates (PFSAs)	Perfluorohexane sulfonate	PFHxS	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{SO}_3^-$	6
		Perfluorooctane sulfonate	PFOS	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{SO}_3^-$	8

PFAAs は親水基と疎水基を併せ持ち安定性が高く、工業的に優れた性質から、界面活性剤、難燃剤、接着剤、衣類、建材などの日用品に汎用されている。大気中に放出されるため、野生生物や河川水をはじめ、公共用水やヒト血液中での存在が明らかになった。主な曝露経路は、飲料水、魚介類や肉類の食品や、食品パッケージや調理器具、ハウスダストなどが報告されている¹。生体内では肝臓や血液に蓄積し、血清タンパクとの結合性が高く²、ヒトでの半減期は PFOS で 5.4 年、PFOA では 3.8 年と長いことから³、環境中および生体内で分解を受けずに蓄積され、人体への健康影響が懸念されている。

1950 年代から 50 年以上 PFOS の製造を続けた大手メーカーのアメリカの 3M 社は、1999 年に自社の工場労働者の血中から高濃度の PFOS が検出されたことを明らかにし、2002 年には製造を廃止することを決定した⁴。また、同じく 50 年以上 PFOA を製造し続けたデュポン社ワシントン工場からの PFOA が、ウェストバージニア州とオハイオ州

地域の飲料水系を汚染したとして、2001年に住民数千人が集団訴訟を起こした。2006年、アメリカ環境保護局（Environmental Protection Agency of the United States: EPA）は、2010年までに2000年のPFOAレベルから95%削減し、2015年までにはPFOAの排出量及び製品含有量のゼロを目指す「2010/15 PFOA 管理プログラム」を発表し、これに企業8社が合意した⁵。欧州連合（EU）では、2008年にPFOS類の生産、輸入、使用が禁止された^{5,6}。これらを受けて、2009年、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（persistent organic pollutants: POPs 条約）第4回締約国会議において、PFOSとその塩基であるPFOSFが当条約の付属書Bに制限物質として新たに追加された^{7,8}。日本では、2002年にPFOSおよびPFOAが「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」の第二種監視化学物質に指定されていたが、POPs条約の動向から、一部代替が困難な用途を除いて、2010年にPFOS, PFOSFが第一種特定化学物質に指定された⁹。

このような背景を踏まえて、2000年頃から欧米諸国をはじめとしてPFOS, PFOAの毒性実験や疫学研究が行われてきた。まず動物実験では、PFOS, PFOAの影響による肝肥大、内分泌障害（甲状腺ホルモン減少や血清コレステロール値減少）、運動機能の低下、神経発達障害、仔の出生体重減少などが報告された。ヒト疫学研究でもPFAAs曝露による健康影響が示され、アメリカのCenters for Disease Control (CDC)が実施した横断研究National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)は、成人のPFOS, PFOA濃度が高いほど甲状腺疾患の現病歴、既往歴のオッズ比（odds ratio; OR）が高いことや¹⁰、PFOS, PFOA, perfluorononanoic acid (PFNA)濃度とTotal cholesterol (TC), High-density lipoprotein (HDL), Non high-density lipoprotein (Non-HDL)レベルとの正の相関¹¹、また子どものPFOS, PFOA, PFNA, PFHxS濃度が高いほどAttention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)のORが高いことを報告した¹²。

これまで先行研究で主に検討されてきたPFOS, PFOAはともに炭素鎖を8個持つ物質であるが、perfluorohexane sulfonate (PFHxS) (carbon-chain (C) 6), perfluorohexanoic acid (PFHxA) (C6), perfluoroheptanoic acid (PFHpA) (C7)などの短鎖のPFAAsや、PFNA (C9), perfluorodecanoic acid (PFDA) (C10), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) (C11), perfluorododecanoic acid (PFDoDA) (C12), perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) (C13), perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA) (C14)などの長鎖のPFCAも存在する。2000年におけるPFAAsの世界の合計排出量は、PFHxA 1トン、PFOA 200トン、PFNA 25トン、PFDA 2トン、PFUnDA 7トン、PFDoDA 0.3トン、PFTrDA 2トンであることが報告されている¹³。PFOAの排出は、1999年から2004年の間に60%削減され、2006年までに75%の削減が計画されたが、PFNAやPFUnDAなどは大規模な規制がなされていないことからヒトへの健康影響が危惧される。動物実験

では、炭素鎖が長くなるほど半減期が長くなり、全身および腎クリアランス値が低くなることが報告された¹⁴。また、炭素鎖が長いほど生物濃縮係数が高いことが報告され¹⁵、長鎖の PFAAs の毒性影響が懸念されるが、世界的にデータが乏しい状況である。そこで、本稿第一章では、超高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置 (ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry: UPLC-MS/MS) を用いた PFAAs 一斉分析により、妊婦の血中 PFAAs の定量法を確立し、北海道の曝露実態を把握することを目的とした。

近年、日本ならびに先進諸国では小児アレルギー疾患の有病率が増加するとともに、発症の低年齢化が進んでおり、その要因として遺伝要因の他に環境要因の急激な変化が関与していることが示唆されている^{16,17}。アレルギー疾患の増加は国の経済的發展と相関し、工業分野の発達による環境化学物質への曝露や衛生環境の変化（微生物の摂取頻度低下、家族構成員の減少、感染頻度の減少）が生体の免疫機構に影響するという衛生仮説などが報告されている¹⁸。環境化学物質の曝露に対して、胎児期は成人期と比較して環境要因に脆弱であることから、子宮内での曝露の影響が懸念される¹⁹。POPs の一つである PFAAs はヒト血液胎盤関門を通過し、母体から胎児へ移行することが明らかにされている^{20,21,22}。次世代への影響を検討した研究では、母の PFOS, PFOA レベルが高いほど出生時体重が減少することが示され^{23,24,25}、北海道札幌市の 1 産科病院を対象とした札幌コホート研究でも PFOS の胎児期曝露と出生時体重との負の関連が認められた⁷。さらに、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動物実験によって示され^{26,27}、炎症と T ヘルパー細胞反応に関連するサイトカインの発現、およびシグナル伝達に変化することが報告された²⁸。先行研究において、アメリカの PFOA 製造工場の近くに居住する地域住民を調査した横断研究 C8 Health Project は、PFOA の血中濃度が高いほど immunoglobulin (Ig) A, IgE, CRP レベルが減少することを示した²⁹。デンマークの Danish National Birth Cohort は、母体血中 PFOS, PFOA 濃度と 5.8 歳～10.7 歳児の感染症による入院のリスクとの関連を検討したが、有意な関連は認められず、量反応関係もみられなかった (N=1,400)³⁰。台湾の Taiwan Birth Panel cohort study では、臍帯血中 PFOS, PFOA, PFNA 濃度と 2 歳児のアトピー性皮膚炎との関連は認められなかったが、PFOS, PFOA 濃度が高いほど臍帯血 IgE レベルが高く、その影響は特に男児で顕著に認められた (N=244)³¹。札幌コホート研究では、母体血 PFOS, PFOA 濃度と 18 ヶ月児のアレルギー疾患および感染症との関連は認められなかったが (N=343)、PFOA 濃度が高いほど臍帯血 IgE レベルが低い結果を示した (N=231)³²。このように、3 つの前向きコホート研究では子どもへの影響が検討されたが、PFOS, PFOA, PFNA の胎児期曝露と児のアレルギー疾患および感染症発症との関連は認められず、臍帯血中の IgE レベルへの影

響は正または負の関連を示し一致した結果が得られていない。また、蓄積性、生物濃縮性が高いとされる PFNA (C9), PFDA (C10), PFUnDA (C11), PFDoDA (C12), PFTrDA (C13) などの長鎖の PFCA_s は報告が極めて少なく、ヒトへの健康影響については未だ不明な点が多い。そこで、本稿第二章では、前向きコホート研究において、長鎖の PFCA_s を含む PFAA_s の胎児期曝露による乳幼児期のアレルギー症状への影響を検討することを目的とした。

第一章

妊婦における血中有機フッ素化合物の定量法の確立および濃度の経年変化

1. 緒言

残留性有機汚染物質である PFAAs は、難分解性、高残留性の特徴をもつことからヒトへの健康影響が懸念されている。PFOS は、2002 年、アメリカの 3M 社が製造を廃止したことをきっかけとして世界各国が製造や流通の規制への対策を講じ始めた⁴。2009 年には、POPs 条約の付属書 B に PFOS が新たに追加された^{8,33}。PFOA も、2006 年にアメリカの EPA によって PFOA 管理プログラムが施行された⁵。

これらの背景を踏まえて、近年では、世界各国において PFAAs 各物質のヒト血中濃度のモニタリング調査が大規模に行われてきた。アメリカの一般集団を対象とした NHANES では、1999 年から 2008 年の間、また 2000 年から 2010 年の間に、血中の PFOS および PFOA 濃度が経年的に減少し、特に PFOS で顕著な減少を示した^{34,35,36}。スウェーデンの女性では、1996 年から 2010 年の間に、PFOS 濃度が 1 年あたり 8.4%、PFOA 濃度が 1 年あたり 3.1%減少した³⁷。日本の京都においても、2002 年から 2009 年の間に、PFOA 濃度が 7.12 ng/mL から 5.28 ng/mL に減少したことが報告された³⁸。

その一方で、PFOS (C8)、PFOA (C8) よりも炭素鎖が長い PFCAs (PFNA (C9)、PFDA (C10)) は、スウェーデンの女性で、1996 年から 2010 年の間に、PFNA 濃度が 1 年あたり 4.3%、PFDA 濃度が 1 年あたり 3.8%上昇したと報告されている³⁷。日本の仙台では、2003 年から 2008 年の間に、PFNA 濃度が 1.01 ng/mL から 1.80 ng/mL、PFDA 濃度が 0.52 ng/mL から 0.72 ng/mL に上昇した³⁸。PFAAs は母体から胎児へ移行し、出生時体重などの出生後アウトカムに負の影響を及ぼすことが報告されているが、血中濃度が上昇している PFNA (C9)、PFDA (C10)をはじめとした PFUnDA (C11)、PFDoDA (C12)、PFTrDA (C13) などの長鎖の PFCAs の影響については未だ不明である。長鎖の PFCAs は蓄積性、生物濃縮係数が高く、PFOS (C8)、PFOA (C8)と同様に次世代への影響が危惧されることから、曝露レベルを把握し、濃度変化を長期的にモニタリングする必要がある。

そこで本稿第一章では、北海道の妊婦における長鎖の PFCAs を含めた PFAAs 11 物質の曝露実態を把握することを目的として、UPLC-MS/MS を用いてヒト血液試料中の PFAAs の定量法を確立し、2003 年から 2011 年の濃度の経年変化についても検討を行った。

2. 研究方法

(1) 研究対象者

2003 年から北海道全域 37 産科病院を受診した妊婦を対象に、「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を実施した^{39,40}。2003 年 2 月から 2011 年 12 月の間に登録された 20,737 名のうち、ベースライン調査票、医療診療録、妊娠 28 週～32 週の血液検体がすべて揃った妊婦から多胎および先天異常を除外した(8,600 名)。効果量 0.37, 有意水準 0.05, 検出力 0.8 として統計解析ソフト R を用いて算出したサンプルサイズに基づき、2003 年, 2005 年, 2007 年, 2009 年, 2011 年から各年 30 名ずつを無作為に抽出し、合計 150 名を PFAAs 測定対象とした (図 1)。

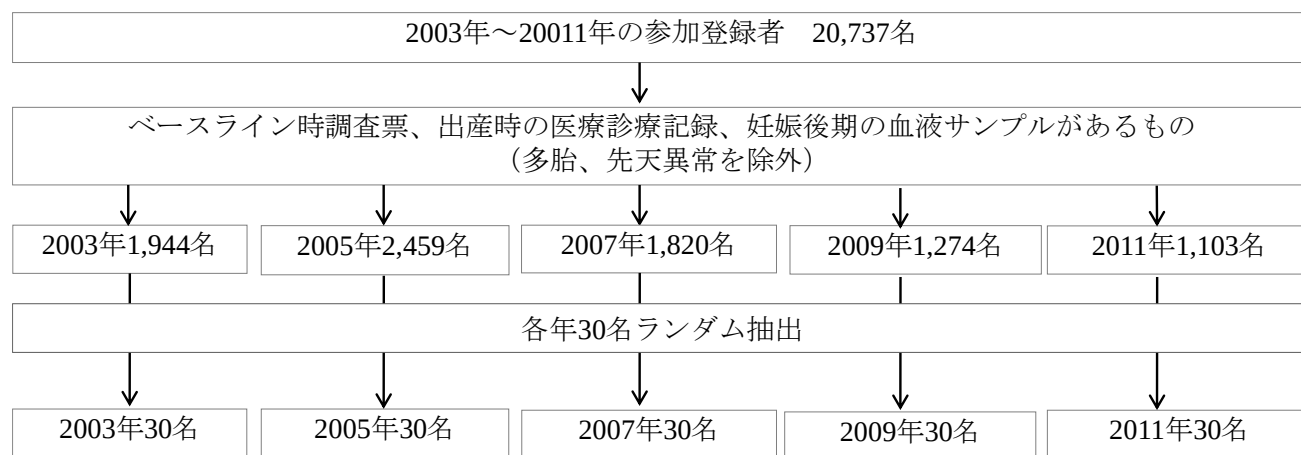


図 1. 対象者の抽出方法

(2) 測定方法

1) 標準品および試薬

PFAAs の標準品 [PFHxS (純度: >98%), PFOS (>98%), mixture of native PFCAs (PFHxA (>98%), PFHpA (>98%), PFOA (>98%), PFNA (>98%), PFDA (>98%), PFUnDA (>98%), PFDODA (>98%), PFTrDA (>98%), PFTeDA (>98%)], および安定同位体標識物質 [$^{13}\text{C}_3$ -labeled PFHxS ($\geq 99\%$), $^{13}\text{C}_4$ -labeled PFOS ($\geq 99\%$), mixture of ^{13}C -labeled PFCAs ($^{13}\text{C}_2$ -PFHxA ($\geq 99\%$), $^{13}\text{C}_4$ -PFOA ($\geq 99\%$), $^{13}\text{C}_5$ -PFNA ($\geq 99\%$), $^{13}\text{C}_2$ -PFDA ($\geq 99\%$), $^{13}\text{C}_2$ -PFUnDA ($\geq 99\%$))] は Wellington Laboratories, Inc. (Guelph, Ontario, Canada) から購入した。PFOS/PFOA 分析用アセトニトリル, PFOS/PFOA 分析用メタノール, 超純水, 1 mol/L 酢酸アンモニウムは和光純薬株式会社 (大阪) から購入した。酢酸は関東化学株式会社 (東京) から, Bulk ENVI-Carb sorbent は Supelco (Bellefonte, PA, USA) から購入した。

2) サンプルの前処理方法

本研究は、サロゲート法で分析を行った。妊婦から 10 mL の採血を行い、サンプルは遠心分離をした後、血漿を -80°C で凍結保存した。血漿 0.5 mL に安定同位体標識物質 [$^{13}\text{C}_3$ -labeled PFHxS, $^{13}\text{C}_4$ -labeled PFOS, mixture of ^{13}C -labeled PFCAs ($^{13}\text{C}_2$ -PFHxA, $^{13}\text{C}_4$ -PFOA, $^{13}\text{C}_5$ -PFNA, $^{13}\text{C}_2$ -PFDA, $^{13}\text{C}_2$ -PFUnDA)] を各 2.5 ng 添加し、アセトニトリル溶液 2 mL を加えて攪拌、15 分間遠心分離した。液相を分取した後、Envi-Carb 25 mg と酢酸 50 μL を添加し、攪拌、遠心分離を 15 分間行った。次に分取した液相を窒素気流下で乾固させ、アセトニトリル/メタノール 0.5 mL に再溶解したものを試料溶液とした。血漿の前処理方法を図 2 に示した。

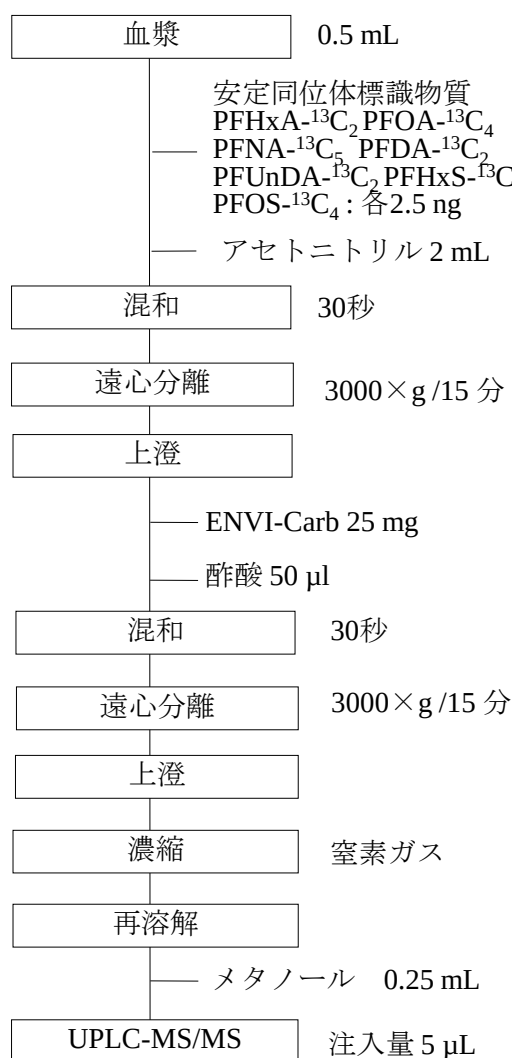


図 2. 血漿の前処理方法

3) UPLC-MS/MS 測定

試料溶液は UPLC-MS/MS を用いて分析を行った．LC 装置は ACQUITY UPLC system (Waters, 東京), 分析カラムは Ethylen-bridged (BEH) C18 column (1.7 μm , 2.1 $\times$ 50 mm) を用いた．さらに, 移動相由来の汚染を防止するために, リテンションギャップ BEH C18 column (1.7 μm , 2.1 $\times$ 100 mm) を設置した．MS/MS 装置は Micromass Quattro Premier tandem quadrupole mass spectrometer (Waters, 東京) を使用した．カラム温度は 55 $^{\circ}\text{C}$, カラムオーブンは 57 $^{\circ}\text{C}$ に設定した．ディソルベーション温度は 350 $^{\circ}\text{C}$, ソース温度は 120 $^{\circ}\text{C}$ に設定し, キャピラリー電圧は 3.5 kV, コーン流速は 50 L/h, ディソルベーション流速は 800 L/h に設定した．移動相は 2 mM 酢酸アンモニウムの水/メタノール混液を用いて, 流量 0.3 mL/min で送液した．試料溶液 5 μL を UPLC-MS/MS に注入した．UPLC グラジエント条件を表 2 に, Mass モニタリングイオンの値を表 3 に示した．

表 2. UPLC グラジエント条件

時間 (分)	水 (%)	メタノール (%)
0.0	90	10
0.2	90	10
9.0	0	100
12.0	0	100
12.1	90	10
15.0	90	10

表 3. Mass モニタリングイオン値

Compound	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)	Cone (V)	Collision (eV)
PFCAs				
PFHxA	313	269	10	9
$^{13}\text{C}_2$ -PFHxA	315	270	10	9
PFHpA	363	319	16	10
PFOA	413	368	17	11
$^{13}\text{C}_4$ -PFOA	417	372	17	11
PFNA	463	419	15	11
$^{13}\text{C}_5$ -PFNA	468	423	15	11
PFDA	513	469	15	13
$^{13}\text{C}_2$ -PFDA	515	470	15	13
PFUnDA	563	519	15	13
$^{13}\text{C}_2$ -PFUnDA	565	520	15	13
PFDODA	613	569	20	13
PFTTrDA	663	619	22	15
PFTeDA	713	669	15	14
PFASs				
PFHxS	399	80	50	30
$^{13}\text{C}_3$ -PFHxS	402	80	50	30
PFOS	499	80	45	40
$^{13}\text{C}_4$ -PFOS	503	80	45	40

4) 精度管理

① 検量線の作成

検量線は、アセトニトリル/メタノール=1:1 溶液に内標準物質 5 ng/mL がそれぞれ添加された 7 つの標準液濃度 (0.1~10 ng/mL) を測定した。検量線の線形回帰は、サロゲート内標準に対する調査対象物質の濃度比 (調査対象物質濃度/サロゲート内標準濃度) とサロゲート内標準に対する標準物質のピーク強度比 (調査対象物質のピーク強度/サロゲート内標準のピーク強度) との関係から作成した。相関係数が 0.995 以上を示した検量線を用いた。

② 装置検出下限値 (IDL: Instrumental Detection Limit)

IDL は検量線に用いる最低濃度 (0.1 ng/mL) の標準液を繰り返し (7 回) 分析し、得られた分析値の標準偏差を用いて算出した。IDL の算出には、Signal/Noise = 3 程度の標準液を用いた。計算式を以下に示した。

$$IDL = t(n-1, 0.05) \times \sigma_{n-1, I} \times 2$$

$t(n-1, 0.05)$: 危険率 5%, 自由度 $n-1$ の t 値 (片側)

$n = 7$ の場合は 1.9432

$\sigma_{n-1, I}$: IDL 算出のための測定値の標本標準偏差

IDL は、0.1 ng/mL (PFCAs) から 0.2 ng/mL (PFSAAs) であった。各物質の IDL および変動係数を表 4 に示した。

③ 分析方法の検出下限値 (MDL: Method Detection Limit)

MDL は定量下限値付近の濃度を持つ血漿試料を用いて、3) に示した試料の前処理操作、試験液の調製を行い、分析値を求めた。この操作を 7 回程度繰り返し、得られた分析値を試料濃度に換算して標本標準偏差から MDL を算出した。MDL の算出には、Signal/Noise = 10 程度の標準液を用いた。計算式を以下に示した。

$$MDL = t(n-1, 0.05) \times \sigma_{n-1, M} \times 2$$

$t(n-1, 0.05)$: 危険率 5%, 自由度 $n-1$ の t 値 (片側)

$n = 7$ の場合は 1.9432

$\sigma_{n-1, M}$: MDL 算出のための測定値の標準偏差

MDL は、0.1 ng/mL (PFHxA, PFHpA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA) から 0.3ng/mL (PFNA, PFOS)であった。各物質の MDL および変動係数を表 4 に示した。

④ 添加回収試験

試料中の対象物質が MDL 以下の場合は、選定した試料に標準物質を MDL の 30 倍程度の濃度となるよう添加したものと無添加のものを用意し、サロゲート内標準 5 ng/mL を添加して、各々の試料を十分に混合し均一化させ、2) 前処理方法に従って試験液の調製を行い、分析値を求めた (n=10)。試料中に対象物質が MDL 以上検出される場合は、試料から検出された濃度の 5~10 倍程度の濃度になるように標準物質 20 ng/mL を添加した試料と無添加試料との回収量の差を添加量で除算して回収率とした (n=10)。各物質の回収率および変動係数を表 4 に示した。

表 4. PFAAs の IDL, MDL および回収率

Compound	IDL ^a		MDL ^b		回収率	
	IDL (ng/mL)	(CV)	MDL (ng/mL)	(CV)	回収率 (%)	CV
PFCAs						
PFHxA	0.1	(8.9)	0.1	(7.7)	94.9	(9.3)
PFHpA	0.1	(13.3)	0.1	(7.1)	93.1	(9.1)
PFOA	0.1	(14.6)	0.2	(7.9)	94.9	(6.4)
PFNA	0.1	(17.8)	0.3	(9.6)	92.9	(5.7)
PFDA	0.1	(17.4)	0.1	(5.8)	94.5	(4.9)
PFUnDA	0.1	(16.0)	0.1	(7.3)	85.8	(4.6)
PFDoDA	0.1	(15.5)	0.1	(8.1)	90.1	(5.6)
PFTTrDA	0.1	(14.4)	0.1	(5.1)	85.7	(5.6)
PFTeDA	0.1	(13.0)	0.1	(6.6)	100.0	(4.2)
PFASs						
PFHxS	0.2	(17.9)	0.2	(9.0)	91.5	(6.1)
PFOS	0.2	(19.6)	0.3	(9.8)	75.2	(4.8)

^aUPLC-MS/MS に 5-μL 注入

^b0.5-mL の血漿サンプルを測定

⑤ 対象物質の定量

試料中の PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxS, PFOS 濃度を定量対象とした。血漿のピーク強度は直鎖と側鎖が分岐して検出され、PFOS については直鎖と側鎖の合計のピーク強度から算出した。定量は、対象物質と構造が最も近いサロゲート内標準のピーク強度の比率を検量線に代入して算出した。計算式を以下に示した。なお、操作ブランクには超純水 0.5 mL を用いた。

$$C_s = C_{ss} \times (A_s / A_{ss} - b) / a$$

C_s : 試料中の調査対象物質の濃度 (又は量)

C_{ss} : サロゲート内標準の濃度 (又は量)

A_s : 試料のピーク強度

A_{ss} : サロゲート内標準のピーク強度

a : 検量線の一次回帰式の傾き

b : 検量線の一次回帰式の y 切片

⑥ 妥当性の確認

世界の研究機関と測定値を比較し、妥当性、信頼性を検証するために、NIST 標準物質 (SRM) 1957 を分析した。NIST SRM 1957 0.5 ng/mL を同様に 2) 前処理方法に従って試料溶液の調製を行い、UPLC-MS/MS で測定した。本研究で得られた測定値と各研究機関の測定値を比較したところ、全ての物質において誤差範囲内の結果を示した^{38, 41, 42}。結果を表 5 に示した。

以上の精度管理の結果から、その妥当性、信頼性を確認し、血漿中 PFASs 11 物質の定量法を確立した。

表 5. 本研究および 6 機関における NIST SRM 1957 の PFAAs 濃度比較

Compound	This study <i>n</i> =11 Mean (SE) (ng/mL)	NIST <i>n</i> =8–23 Mean (1 SD) (ng/g)	CDC <i>n</i> =6 Mean (1 SD) (ng/g)	3M <i>n</i> =6 Mean (1 SD) (ng/g)	U. Toronto <i>n</i> =3 Mean (1 SD) (ng/g)	Env. Canada <i>n</i> =3 Mean (1 SD) (ng/g)	EPA <i>n</i> =6 Mean (1 SD) (ng/g)	Reference value (Expanded uncertainty) ^a (ng/g)
PFCAs								
PFHxA	<0.1	<0.093	-	<0.05	<0.050	-	-	-
PFHpA	0.34 (0.02)	0.279 (0.059)	<0.4	0.277 (0.026)	0.330 (0.025)	<0.61	<1.0	0.305 (0.036)
PFOA	4.76 (0.23)	4.43 (0.58)	4.88 (0.21)	5.36 (0.18)	4.81 (0.41)	5.13 (0.15)	5.86 (0.28)	5.00 (0.40)
PFNA	0.92 (0.05)	0.762 (0.202)	0.833 (0.052)	0.970 (0.042)	-	0.934 (0.024)	0.869 (0.114)	0.880 (0.068)
PFDA	0.27 (0.05)	0.393 (0.249)	<0.2	0.285 (0.018)	0.327 (0.022)	0.530 (0.019)	<1.0	0.39 (0.10)
PFUnDA	0.16 (0.05)	0.176 (0.099)	<0.2	0.159 (0.008)	0.216 (0.011)	0.105 (0.011)	<0.5	0.174 (0.031)
PFDoDA	0.14 (0.01)	<0.073	<0.2	<0.05	<0.025	0.203 (0.042)	<0.25	-
PFTTrDA	0.11 (0.01)	<0.131	-	-	-	-	-	-
PFTeDA	<0.1	<0.448	-	-	-	-	-	-
PFASs								
PFHxS	4.01 (0.27)	3.01 (0.39)	3.22 (0.21)	3.53 (0.05)	3.88 (0.93)	5.15 (0.27)	5.23 (0.14)	4.00 (0.75)
PFOS	20.8 (1.40)	21.0 (1.0)	19.8 (0.5)	23.6 (0.7)	21.0 (2.3)	21.9 (1.7)	19.5 (0.8)	21.1 (1.2)

^a6 機関の基準値

(3) 統計解析

PFAAs 濃度は正規分布を示さなかったため自然対数に変換した。PFAAs 濃度が MDL 未満の場合は、MDL の半値を割り当てた。PFHxA, PFHpA, PFTeDA は検出率が 50%以下であったため、統計解析には含めなかった。先行研究において、妊婦の年齢が高いほど PFAAs 濃度が低く、また初産婦と比較して経産婦で濃度が低いことが報告されていることから^{7, 25, 32}、年齢と出産経歴を調整して解析を行った。2003 年から 2011 年の経年変化をみるために、重回帰分析を用い、1 年当たりの変化率 (Lambda) を算出した。計算方法を以下に示した。

1. 回帰式 $y = ax + b$
2. $\text{Lambda} = \text{傾き } a \text{ (瞬間変化率)} \times e$ (逆自然対数変換をする)
3. $\text{変化率/年} = (\text{Lambda} \times 100) - 100$

例えば、 $\text{Lambda} = 1.12$ ならば 1 年当たり 12%の増加、 $\text{Lambda} = 0.95$ ならば 1 年当たり 5%の減少である。

さらに、PFAAs 全体の濃の度うち各物質の濃度が占める割合の経年変化を評価するために、Cochran-Armitage 検定を行った。各 PFAAs 濃度の相関については、Spearman の順位相関係数を用いた。すべての統計解析には Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows, version 16.0J (Japanese version; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) および JMP 10 Statistical Discovery Software for Windows (S.A.S. Institute Inc., Cary, North Carolina) を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

(4) 倫理的配慮

本研究は、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て実施した。インフォームドコンセントは、疫学研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言に基づき行われ、全対象者から書類による同意を得た。対象者のプライバシーには最大限の配慮をし、データは全て匿名化して解析を実施した。また、データの管理は情報管理室で厳重な配慮をして行った。

3. 研究結果

1) 妊婦の属性

妊婦の年齢（平均±SD）は、 30.3 ± 4.8 歳だった。2003 年から 2011 年の各年の妊婦の年齢および出産経歴（初産婦）の割合を表 6 に示した。平均年齢は、2003 年が 29.7 ± 4.8 歳，2011 年が 32.5 ± 3.9 歳だった。初産婦の割合は、2003 年が 50.0%，2011 年が 30.0%だった。

表 6. 妊婦の属性（n=150）

年	n	年齢（歳）			出産経歴（初産婦）
		Mean	(SD ^a)	Range	n (%)
2003	30	29.7	(4.8)	23–39	15 (50.0)
2005	30	29.2	(4.8)	19–37	17 (56.7)
2007	30	30.6	(3.8)	24–37	18 (60.0)
2009	30	29.6	(5.8)	19–38	16 (53.3)
2011	30	32.5	(3.9)	25–40	9 (30.0)

^aSD: 標準偏差

2) 血漿中 PFAAs のクロマトグラム (UPLC-MS/MS 測定)

血漿サンプルおよび対応する内標準のクロマトグラムを図 3 に示した. PFOA, PFNA, PFOS, PFDA, PFUnDA は測定時間 6 分～8 分の間にピークが検出された. PFOS は側鎖と直鎖が綺麗に分離して検出され, ピーク強度を正確に定量することができた.

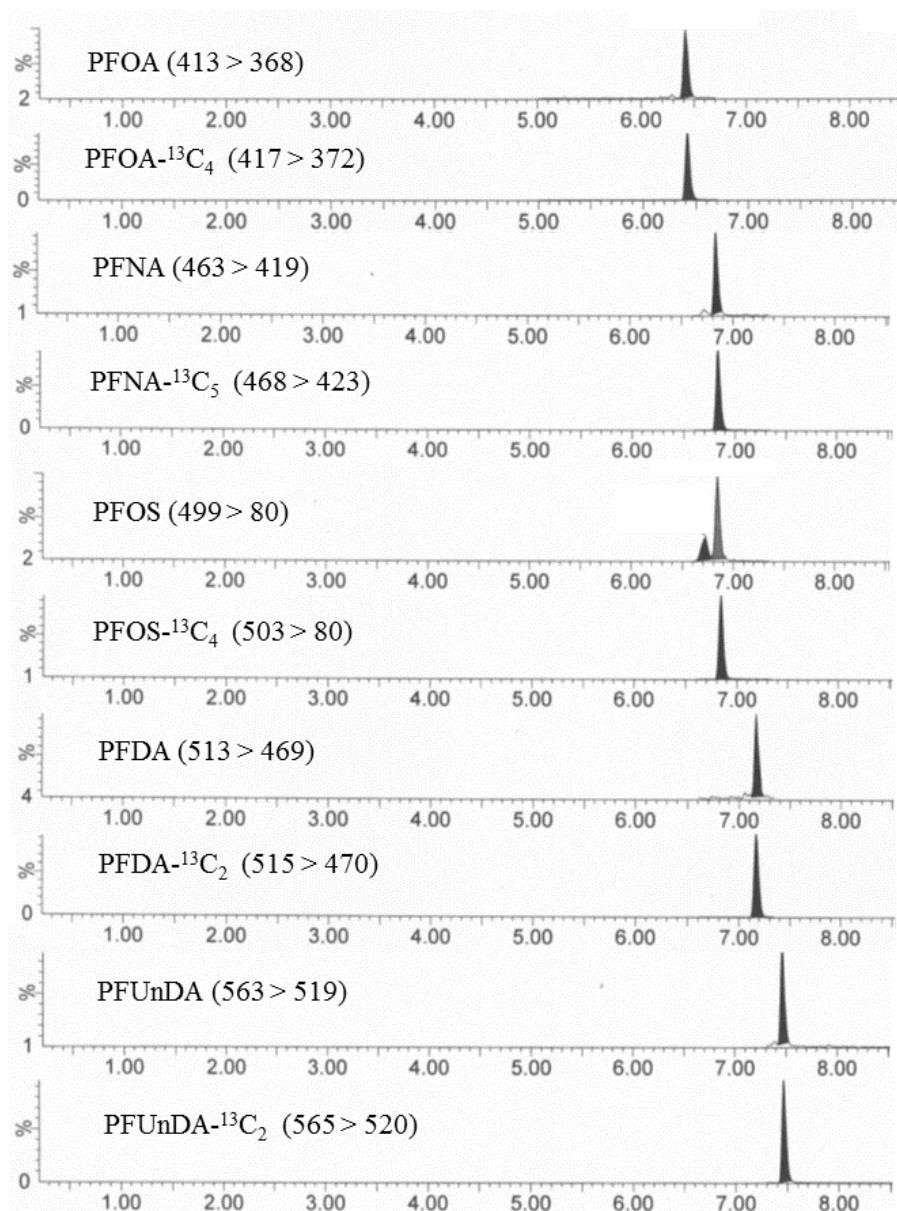


図 3. 妊婦の血漿中 PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA のクロマトグラム
(カッコ内は, UPLC-MS/MS 測定時の Precursor ion > Product ion の数値を示す)

3) 妊婦の血漿中 PFAAs 11 物質の濃度

PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFOS はすべてのサンプルから検出されたが, PFHxA, PFHpA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxS の検出率はそれぞれ 13.3%, 23.3%, 73.3%, 97.3%, 28.0%, 80.7%だった. 2011 年における年齢および出産経歴を調整した血漿中濃度は, PFOA (1.35 ng/mL), PFNA (1.26 ng/mL), PFDA (0.66 ng/mL), PFUnDA (1.29 ng/mL), PFDoDA (0.25 ng/mL), PFTrDA (0.33 ng/mL), PFHxS (0.28 ng/mL), PFOS (3.86 ng/mL)であり, PFAAs 11 物質の合計濃度 (Σ PFAAs) は 10.13 ng/mL だった (表 7).

表 7. 2003 年から 2011 年の妊婦の PFAAs 濃度

Compound	年	検出		濃度 (ng/mL)						調整濃度		<i>p</i> for
		No.	(%)	Range	Mean	(SD ^b)	25th	50th	75th	Mean	(95%CI)	trend ^c
PFCAs												
PFHxA (C6)	2003	8	(26.7)	<0.1–0.16	<0.1	-	<0.1	<0.1	0.11	<0.1	-	-
	2005	5	(16.7)	<0.1–0.14	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2007	1	(3.3)	<0.1–0.12	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2009	0	(0)	<0.1–<0.1	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2011	6	(20)	<0.1–0.13	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
PFHpA (C7)	2003	17	(56.7)	<0.1–0.26	<0.1	-	<0.1	0.11	0.16	<0.1	-	-
	2005	1	(3.3)	<0.1–0.11	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2007	0	(0)	<0.1–<0.1	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2009	2	(6.7)	<0.1–0.14	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2011	15	(50.0)	<0.1–0.20	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
PFOA (C8)	2003	30	(100)	0.71–6.88	2.05	(1.26)	1.33	1.93	2.18	1.77	1.51–2.08	0.023
	2005	30	(100)	0.70–2.35	1.25	(0.44)	0.88	1.16	1.56	1.15	0.98–1.35	
	2007	30	(100)	0.55–4.89	1.56	(0.78)	1.09	1.44	1.71	1.36	1.16–1.60	
	2009	30	(100)	0.30–5.45	1.36	(0.99)	0.72	1.19	1.68	1.09	0.93–1.27	
	2011	30	(100)	0.54–2.93	1.42	(0.63)	0.98	1.27	1.77	1.35	1.13–1.61	
PFNA (C9)	2003	30	(100)	0.41–3.14	1.13	(0.66)	0.72	0.92	1.14	0.98	0.84–1.13	<0.00
	2005	30	(100)	0.49–1.52	0.81	(0.25)	0.65	0.74	0.91	0.75	0.64–0.86	
	2007	30	(100)	0.57–6.74	1.31	(1.06)	0.90	1.19	1.33	1.11	0.96–1.28	
	2009	30	(100)	0.42–3.57	1.32	(0.59)	0.98	1.24	1.45	1.20	1.04–1.39	
	2011	30	(100)	0.60–2.54	1.34	(0.57)	0.82	1.26	1.73	1.26	1.07–1.48	
PFDA (C10)	2003	30	(100)	0.41–1.20	0.60	(0.18)	0.49	0.56	0.68	0.58	0.52–0.65	0.016
	2005	30	(100)	0.26–0.66	0.42	(0.09)	0.36	0.40	0.48	0.41	0.36–0.46	
	2007	30	(100)	0.25–1.25	0.54	(0.20)	0.40	0.52	0.61	0.50	0.45–0.56	
	2009	30	(100)	0.28–1.24	0.57	(0.20)	0.42	0.51	0.67	0.53	0.48–0.60	
	2011	30	(100)	0.29–1.27	0.71	(0.26)	0.50	0.69	0.89	0.66	0.59–0.75	
PFUnDA (C11)	2003	30	(100)	0.71–2.22	1.34	(0.41)	1.09	1.26	1.64	1.27	1.10–1.47	0.876
	2005	30	(100)	0.55–1.64	1.08	(0.31)	0.79	1.13	1.30	1.03	0.89–1.19	
	2007	30	(100)	0.47–2.28	1.37	(0.52)	0.84	1.44	1.87	1.24	1.08–1.44	
	2009	30	(100)	0.42–2.90	1.19	(0.53)	0.77	1.21	1.46	1.09	0.95–1.26	
	2011	30	(100)	0.43–3.40	1.45	(0.70)	0.90	1.30	1.80	1.29	1.10–1.52	

PFDoDA (C12)	2003	30	(100)	0.17–0.35	0.24	(0.05)	0.21	0.23	0.27	0.24	0.21–0.29	0.913
	2005	14	(46.7)	<0.1–0.15	0.08	(0.04)	<0.1	<0.1	0.13	<0.1	-	
	2007	19	(63.3)	<0.1–0.30	0.12	(0.06)	<0.1	0.11	0.16	<0.1	<0.1–0.12	
	2009	18	(60.0)	<0.1–0.21	0.11	(0.06)	<0.1	0.12	0.15	<0.1	<0.1–0.11	
	2011	29	(96.7)	<0.1–0.51	0.25	(0.08)	0.22	0.24	0.30	0.25	0.21–0.30	
PFTrDA (C13)	2003	30	(100)	0.25–0.81	0.41	(0.12)	0.32	0.40	0.47	0.40	0.35–0.47	0.055
	2005	29	(96.7)	<0.1–0.40	0.24	(0.08)	0.18	0.24	0.29	0.23	0.20–0.27	
	2007	29	(96.7)	<0.1–0.80	0.27	(0.14)	0.18	0.25	0.34	0.25	0.21–0.29	
	2009	28	(93.3)	<0.1–0.48	0.25	(0.11)	0.17	0.25	0.34	0.23	0.20–0.27	
	2011	29	(96.7)	<0.1–0.78	0.36	(0.14)	0.28	0.33	0.44	0.33	0.28–0.39	
PFTeDA (C14)	2003	16	(53.3)	< 0.1–0.16	<0.1	-	<0.1	0.11	0.12	<0.1	-	-
	2005	0	(0)	<0.1–<0.1	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2007	0	(0)	<0.1–<0.1	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2009	0	(0)	<0.1–<0.1	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	
	2011	4	(13.3)	<0.1–0.15	0.11	(0.03)	0.11	0.12	0.13	<0.1	-	
PFSA _s												
PFHxS (C6)	2003	29	(96.7)	<0.2–0.60	0.40	(0.11)	0.34	0.40	0.49	0.37	0.30–0.45	0.106
	2005	22	(73.3)	<0.2–0.53	0.27	(0.13)	<0.2	0.26	0.35	0.22	0.18–0.27	
	2007	24	(80)	<0.2–0.61	0.28	(0.13)	0.22	0.27	0.35	0.24	0.20–0.29	
	2009	23	(76.7)	<0.2–0.77	0.30	(0.16)	<0.2	0.29	0.39	0.25	0.21–0.30	
	2011	23	(76.7)	<0.2–0.78	0.33	(0.18)	<0.2	0.33	0.46	0.28	0.22–0.35	
PFOS (C8) ^d	2003	30	(100)	3.53–14.1	7.76	(2.46)	5.72	7.66	9.50	7.66	6.92–8.39	<0.001
	2005	30	(100)	3.17–13.1	6.20	(2.24)	4.84	5.37	7.37	5.99	5.25–6.74	
	2007	30	(100)	3.11–10.8	6.23	(2.05)	4.37	6.30	7.59	6.08	5.34–6.81	
	2009	30	(100)	2.43–9.69	4.54	(1.48)	3.31	4.48	5.30	4.43	3.70–5.16	
	2011	30	(100)	1.31–8.46	3.90	(1.87)	2.49	3.52	5.05	3.86	3.04–4.68	
ΣPFAAs												
	2003	-	-	7.51–24.33	14.19	(3.90)	11.3	13.9	16.1	14.05	12.90–15.	<0.001
	2005	-	-	6.40–18.01	10.51	(2.73)	8.78	9.65	12.2	10.18	9.01–11.3	
	2007	-	-	6.15–23.30	11.83	(3.29)	9.60	11.7	13.4	11.52	10.36–12.	
	2009	-	-	5.23–18.83	9.80	(2.92)	8.03	9.21	11.1	9.64	8.50–10.7	
	2011	-	-	4.42–18.22	10.02	(3.57)	7.37	9.07	12.7	10.13	8.85–11.4	

^a 母の年齢，出産経歴で調整

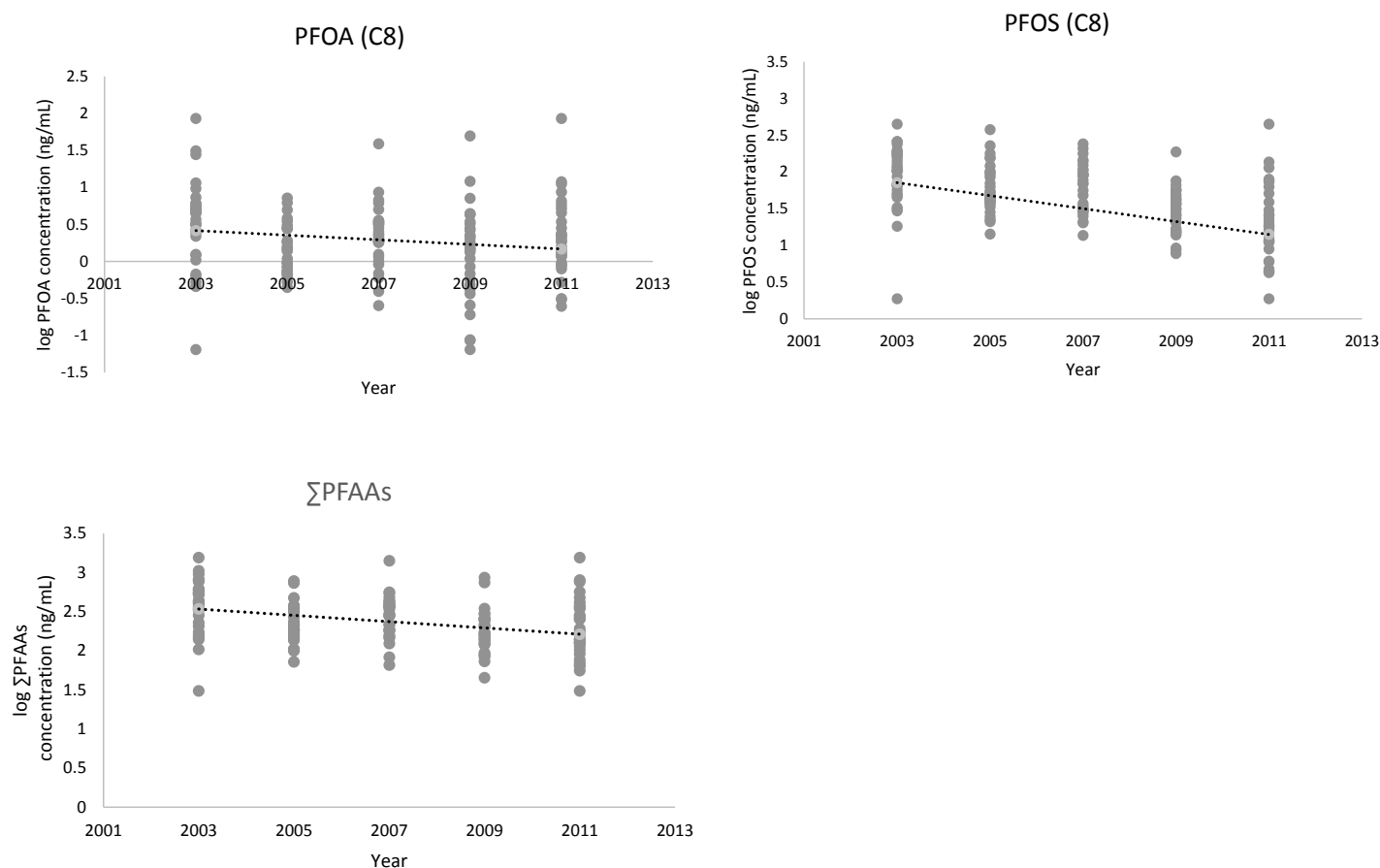
^bSD: 標準偏差

^c2003 年から 2011 年の経年変化を線形回帰で評価

^dPFOS は直鎖と側鎖の合計ピーク強度から濃度を算出

4) 2003 年から 2011 年の PFAAs 濃度の経年変化

2003 年から 2011 年の血漿中濃度の経年変化を評価した結果、PFOA は 1 年当たり -3.1% (p for trend = 0.023), PFOS は -8.4% (p for trend = <0.001) 減少し, Σ PFAAs は -4.0% (p for trend = <0.001) の有意な減少を示した. 反対に, PFNA は 1 年当たり 4.7% (p for trend = <0.001), PFDA は 2.4% (p for trend = 0.016) 有意に上昇していた. PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFHxS は経年変化を認めなかった (表 7, 図 4).



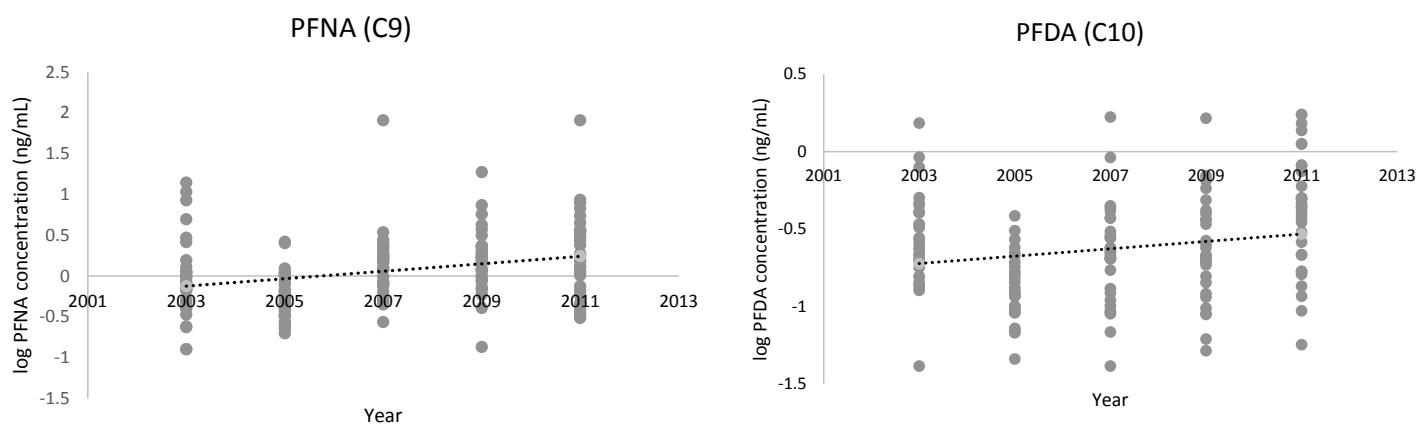


図 4. 2003 年から 2011 年の妊婦における PFOA, PFOS, Σ PFAA, PFNA, PFDA 濃度の経年変化（年齢および出産経歴を調整した重回帰分析）

5) 2003 年から 2011 年の Σ PF_{AA} に占める各物質濃度の割合の変化

Σ PF_{AA} に占める各物質濃度の 2003 年の割合と 2011 年の割合を比較した結果、PFOS は 57.1% から 40.7% に減少していたものの、統計学的な有意差は認めなかった。また、他の PF_{AA}s の割合についても有意な経年変化を認めなかったが、2003 年の割合と 2011 年の割合を比較すると、PFNA は 7.3% から 13.3%, PFDA は 4.3% から 7.0%, PFUnDA は 9.5% から 13.6% 増加していた (図 5)。

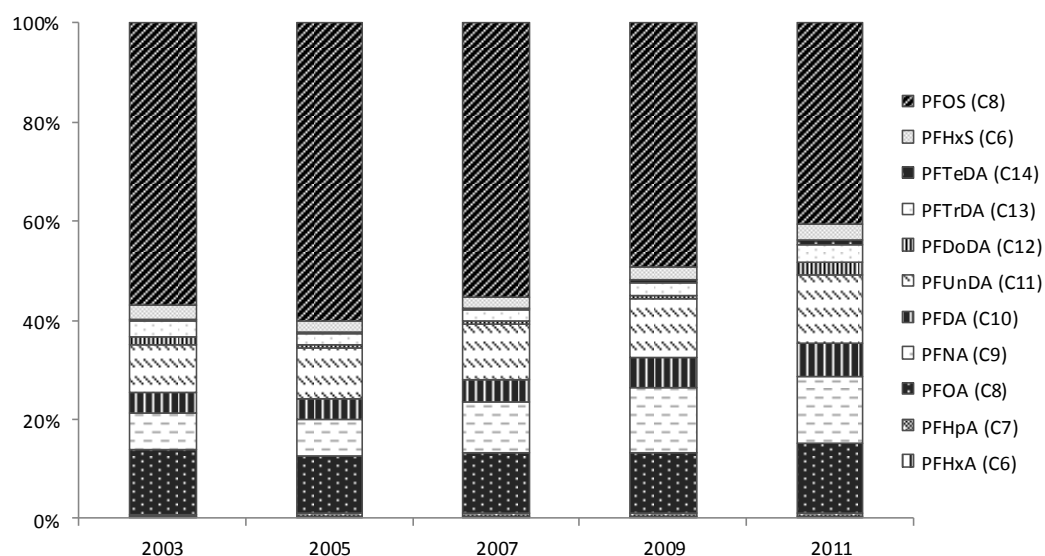


図 5. 2003 年から 2011 年の Σ PF_{AA} に占める各物質濃度の割合
(Σ PF_{AA} 濃度を 100%とする)

6) PF_{AA}s の物質間の相関

すべての年のサンプルの PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFHxS, PFOS 濃度は互いに有意に相関していた。特に、PFNA と PFDA (0.702), PFDA と PFUnDA (0.698), PFDA と PFDoDA (0.616), PFUnDA と PFTrDA (0.675), PFDoDA と PFTrDA (0.707) は高い相関係数 (ρ) を認めた。全体に、炭素鎖の長さが近い物質間で高い相関性が示された (表 8)。

表 8. PFAs の物質間の相関係数

	PFOA (C8)		PFNA (C9)		PFDA (C10)		PFUnDA (C11)		PFDoDA (C12)		PFTrDA (C13)		PFHxS (C6)		PFOS (C8)	
	ρ		ρ		ρ		ρ		ρ		ρ		ρ		ρ	
PFCAs																
PFOA (C8)	1.00															
PFNA (C9)	0.492	***	1.00													
PFDA (C10)	0.480	***	0.702	***	1.00											
PFUnDA (C11)	0.201	*	0.482	***	0.698	***	1.00									
PFDoDA (C12)	0.288	***	0.271	***	0.616	***	0.459	***	1.00							
PFTrDA (C13)	0.128		0.227	**	0.548	***	0.675	***	0.707	***	1.00					
PFSAAs																
PFHxS (C6)	0.268	***	0.202	*	0.239	**	0.291	***	0.264	**	0.329	***	1.00			
PFOS (C8)	0.404	***	0.128		0.166	*	0.273	***	0.043		0.202	*	0.408	***	1.00	

ρ : スピアマンの順位相関係数

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

4. 考察

本研究で、北海道における妊婦の血漿中 PFASs 11 物質の濃度を測定したところ、PFNA, PFDA, PFUnDA, PFOS はすべてのサンプルから検出された。2003 年から 2011 年の間に、血漿中の PFOS 濃度が 1 年当たり -8.4%, PFOA 濃度が -3.1% 経年的に減少した一方で、PFNA 濃度は 4.7%, PFDA 濃度は 2.4% 上昇した。本研究は、日本において妊婦の PFASs 11 物質濃度ならびにその経年変化を検討した初めての報告である。

1) PFOS (C8), PFOA (C8) 濃度の経年変化および国際比較

ヒト血中における PFOS, PFOA 濃度の経年的な減少は、諸外国および国内の先行研究と一致した結果であった^{35, 38, 43, 44}。本研究ではさらに Σ PFAS に占める PFOS, PFOA 濃度割合の減少も確認された。これは、2002 年にアメリカの 3M 社が 50 年以上続いた PFOS の製造、流通を廃止したことが反映された結果であることが示唆される⁴。2009 年には、PFOS が POPs 条約の付属書 B に新たに追加され³³、日本では 2010 年に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」の第一種特定化学物質に指定された⁹。PFOS の製造、流通の廃止や規制によって環境中の蓄積が低減し、ヒトへの曝露量も減少したことから、他の物質と比較して血中濃度が大幅に減少したと考えられる。また、PFOA については、2006 年にアメリカ環境保護庁が「2010/2015 PFOA 管理プログラム」を施行し、2010 年までに PFOA の環境への放出および製品中の含有量を 95% 削減、2015 年までに全廃を目標に企業 8 社が合意した⁵。PFOS と同様、PFOA 血中濃度の経年的な減少も、企業の自主削減や規制に起因するものと推測される。

本研究の対象妊婦の PFOS, PFOA 濃度は、欧米諸国で実施された前向きコホート研究の妊婦と比較して低かった。アメリカの NHANES は、幾何平均値 PFOS 12.29 ng/mL, PFOA 2.6 ng/mL⁴⁵、デンマークの Danish National Birth Cohort study は、平均値 PFOS 35.3 ng/mL, PFOA 5.6 ng/mL²⁵、カナダの Family Study は、平均値 PFOS 18.31 ng/mL, PFOA 2.54 ng/mL と報告している²²。また、札幌コホート研究では、PFOS 5.2 ng/mL, PFOA 1.3 ng/mL であったことから、北海道はヒトの PFASs 曝露が比較的低い地域であることが示唆される^{7, 32}。しかし、妊娠中は血液循環量が増え希釈効果があることから、PFASs 濃度に採血時期が影響した可能性も考えられ、比較の上では留意が必要である。先行研究の採血時期は、NHANES (妊娠第 I 期～III 期)、Danish National Birth Cohort study (妊娠 4 週～14 週)、Family Study (妊娠 24 週～28 週)、札幌コホート研究 (妊娠 23 週～35 週) であり、本研究 (妊娠 28 週～32 週) は欧米の研究と比較して遅い採血時期だった。

2) 短鎖の PFCAs (PFHpA (C6), PFHxA (C7)) の検出

炭素鎖が短い PFHpA (C6), PFHxA (C7) の全体の検出率は、それぞれ 13.3%, 23.3% であり、ほとんど検出されなかった。PFAAs は炭素鎖が長いほど生体内に蓄積されやすく^{15,46}, 炭素鎖を 8 個もつ PFOA よりも短鎖の PFCAs は生物濃縮性が低いことから毒性影響も低いことが示唆されている²。したがって、C6, C7 といった炭素鎖が短い PFCAs は PFOS, PFOA と比較して血中にもほとんど存在しないことが示された。

3) PFNA (C9), PFDA (C10) 濃度の経年変化および国際比較

PFNA, PFDA 濃度は、2003 年から 2011 年の間にそれぞれ 1 年当たり 4.7%, 2.4% 経年的に上昇し、 Σ PFAA に占める PFNA, PFDA 濃度の割合も増加した。これらは、近年の報告と一致した結果であった。スウェーデンの初産の妊婦を対象とした研究では、PFNA 濃度が 1 年当たり 4.3%, PFDA 濃度が 3.8% 上昇したことが報告されている³⁷。アメリカの NHANES の女性では、1999 年～2000 年と 2003 年～2004 年の PFNA 濃度を比較すると、幾何平均値 0.5 ng/mL から 0.9 ng/mL に上昇した⁴³。また、日本の仙台の女性では、2003 年と 2008 年の濃度を比較すると PFNA は 1.01 ng/mL から 1.80 ng/mL, PFDA は 0.52 ng/mL から 0.72 ng/mL の上昇を示した³⁸。一般的に PFAAs は血液に最も多く蓄積し、次いで腎臓、肝臓、胆嚢の順に蓄積される¹⁵。PFOA (C8) よりも炭素鎖が長い PFNA (C9) や PFDA (C10) は、炭素鎖が短い物質と比較して環境中および生体内に残留しやすく生物濃縮係数が高いことから、半減期が長いことが示唆されている^{15,46}。したがって、PFNA, PFDA の血中濃度が経年的に上昇した可能性が示された。

4) 長鎖の PFCAs (PFUnDA (C11), PFDoDA (C12), PFTrDA (C13)) 濃度の経年変化

本研究において、北海道の妊婦の血漿から、より炭素鎖が長い PFUnDA (C11), PFDoDA (C12), PFTrDA (C13) が検出された。日本の他地域では、仙台が中央値 PFUnDA 2.97 ng/mL, PFDoDA 0.19 ng/mL, PFTrDA 0.74 ng/mL, 京都が中央値 PFUnDA 3.15 ng/mL, PFDoDA 0.25 ng/mL, PFTrDA 0.45 ng/mL と報告されており、本研究と比較してわずかに高い濃度であった³⁸。一方、欧州では、ノルウェーが中央値 PFUnDA 0.14 ng/mL, PFDoDA <0.05 ng/mL, PFTrDA 0.071 ng/mL, デンマークが中央値 PFUnDA 0.1 ng/mL, PFDoDA 0.08 ng/mL, PFTrDA <0.1 ng/mL と比較的低い値だった^{47,48}。また、別のノルウェーの研究では、妊婦の濃度が中央値 PFUnDA 0.16 ng/mL, PFTrDA 0.04 ng/mL であり、本研究の妊婦の濃度よりも低かった⁴⁹。ヒトに存在する PFCAs の相対的濃度は、PFOA > PFNA > PFDA ≈ PFUnDA > PFHpA > PFDoDA の順であることが示されている³⁵。本研究では、PFOA > PFNA >

PFUnDA> PFDA> PFTrDA> PFHxA≈ PFHpA≈ PFDoDA の順であり Olsen et al. と同様の濃度順であった。これらの長鎖の PFCA 濃度は、近年日本および韓国において上昇しており、東アジア特有のパターンであることが報告されている。各地域の濃度の変化は、2003 年から 2009 年に日本の仙台で、中央値 PFUnDA 1.79 ng/mL から 2.97 ng/mL, PFDoDA 0.11 ng/mL から 0.19 ng/mL, PFTrDA 0.37 ng/mL から 0.74 ng/mL にそれぞれ上昇し、京都では 2002 年から 2009 年に、中央値 PFUnDA 1.72 ng/mL から 3.15 ng/mL, PFDoDA 0.14 ng/mL から 0.25 ng/mL, PFTrDA 0.30 ng/mL から 0.45 ng/mL に上昇、韓国ソウルでは 1994 年から 2007 年に、中央値 PFUnDA 0.89 ng/mL から 2.37 ng/mL, PFDoDA <0.20 ng/mL から 0.14 ng/mL, PFTrDA <0.20 ng/mL から 0.74 ng/mL に上昇した³⁸。PFOA (C8) はアメリカをはじめ、ベルギー、イタリアの欧米諸国で主に製造されているが、PFNA (C9), PFUnDA (C11), PFTrDA (C13) といった奇数の長さの炭素鎖をもつ PFCA は、主として日本でフッ素テロマーオレフィンの合成物を酸化することにより製造されている¹³。本研究の PFNA 濃度の経年的な上昇や東アジアの集団における生体内への蓄積は、これらの PFCA の産業応用による影響の可能性がある。

5) PFAAs の物質間の相関

PFAAs の物質間の相関では、特に炭素鎖の長さが近い物質間で高い相関性が示された。炭素鎖が短い物質と炭素鎖が長い物質では、曝露源が異なる可能性があるが、PFDA より長い炭素鎖をもつ PFAAs は世界的にデータが不十分である。したがって、日本の集団のみならず、諸外国の集団において長期的に PFAAs レベルをモニタリングするとともに、東アジア特有にみられる長鎖の PFCA の曝露源についても詳細に評価する必要がある。

6) 研究の限界

本研究の限界として、個人の各年のサンプルを収集することができず、個人内の経年変化を調査できなかったことが挙げられる。しかし、対象者は北海道内 37 産科病院を調査期間中に受診した妊婦の母集団より無作為に選出していることから、本対象集団における経年変化の評価が可能であると考えられる。本研究の強みは、大学病院から産科クリニックまで北海道全域を網羅した医療機関を受診した対象者であり、日本の北海道の一般集団を反映していることが挙げられる。

結論として、北海道の妊婦の血漿中 PFOS, PFOA 濃度は、日本および諸外国の妊婦と比較して低い濃度であった。2003 年から 2011 年の間に、PFOS, PFOA 濃度は経年的

に減少した一方で、長鎖の PFNA, PFDA 濃度は上昇した。第二章では、母体血中 PFOS, PFOA 濃度と出生時体重または臍帯血 IgE レベルとの負の関連が認められていることから^{7, 32}, 胎児期の PFAAs 曝露が児の出生後アウトカムに及ぼす影響を検討することである。

第二章

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

1. 緒言

2002 年から 2005 年に北海道札幌市の 1 産科病院を受診した母児を対象とした前向きコホート研究を用いて(「札幌コホート研究」), 環境要因に脆弱な胎児に焦点を当て, PFAAs 曝露が次世代の免疫系へ及ぼす影響を検討した³² (参考論文). 胎児期の PFOS, PFOA 曝露と臍帯血 IgE との関連を解析した結果, 女兒で母体血中 PFOA 濃度が高いと臍帯血 IgE 濃度が有意に低かった(N=231). 男児では PFOS, PFOA とともに関連を示さず, 女兒のみで顕著な負の影響が認められたことから, PFOA の胎児期曝露の影響には性差がある可能性が示された. さらに, 胎児期の PFOS, PFOA 曝露が 18 ヶ月児のアレルギー疾患および感染症に及ぼす影響を検討した結果, 母体血中 PFOS, PFOA 濃度と児の 18 ヶ月までの食物アレルギー, アトピー性皮膚炎, 喘鳴, 中耳炎発症との関連は認められなかった(N=343). この研究は, 胎児期からの前向きコホート研究を用いて PFAAs 曝露の影響を検討した日本で初めての報告であり, 一般生活環境レベルの PFOS, PFOA 曝露が次世代の免疫系へ及ぼす影響に関する新たな知見を提示した. しかし, 研究の限界として 1 産科病院のみを対象としたことから選択バイアスの可能性が考えられた. また, サンプルサイズが小さいためにアレルギー疾患や感染症の症例数が少なく, 検出力が低かったことも課題として挙げられた.

本稿第一章では, 「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」において妊婦の血中 PFAAs 11 物質の濃度を測定した. PFOS, PFOA 濃度は経年して減少した一方で, PFNA, PFDA 濃度は上昇し⁵⁰, この傾向は一般集団を測定した先行研究と一致した結果であった^{34, 35, 36, 37}. 胎児期曝露の影響を検討した札幌コホート研究では, 世界各国において規制の対策が講じられている PFOS および PFOA のみの測定であり, 長鎖の PFCA s は評価していないことも限界の一つであった. また, 同様の先行研究においても, PFOS, PFOA 以外の物質の影響を検討した報告は台湾の研究 1 報のみであることから³¹, 長鎖の PFCA s を含むその他の物質の胎児期曝露が及ぼす児の免疫系への影響についても検討することが必要である.

そこで本稿第二章では, 札幌コホート研究の結果と限界を踏まえ, 北海道全域を対象とした大規模な前向きコホート研究において, 長鎖の PFCA s を含めた PFAAs 11 物質の胎児期曝露が生後の児のアレルギー疾患に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした. さらに, 女兒のみで PFOA と臍帯血 IgE との負の関連が認められたことから, 性差についても検討を行った.

2. 研究方法

(1) 研究対象者

2003 年から北海道全域 37 産科病院を受診した妊婦を対象に、「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を実施した^{39, 40}。研究の流れを図 6 に示した。2003 年 2 月から 2009 年 12 月の間に、33,500 名に研究参加の依頼をし、17,869 名から参加同意を得た（参加率 53.3%）。17,869 名のうち、ベースライン調査票，医療診療録，妊娠 28 週～32 週の血液検体がすべて揃った 12,847 名から流産・死産（n=19），形態異常（n=143），多胎（n=162）を除外した。さらに，追跡後のアウトカムを評価するために，児の 4 ヶ月齢時の調査票，12 ヶ月齢時の調査票，24 ヶ月齢時の調査票がすべて揃った 6,335 名を選出した。本稿第一章で PFAs 濃度が経年変化している結果が示されたことから⁵⁰，その影響を除くために，2003 年から 2009 年の各年 300 名ずつを無作為抽出し（2009 年は 295 名全員），2,095 名を PFAs 分析の対象とした。本研究では，2,095 名のうち，先天奇形，血液採取時期が妊娠 26 週未満の妊婦を除外し，2,063 名を対象とした（図 7）。

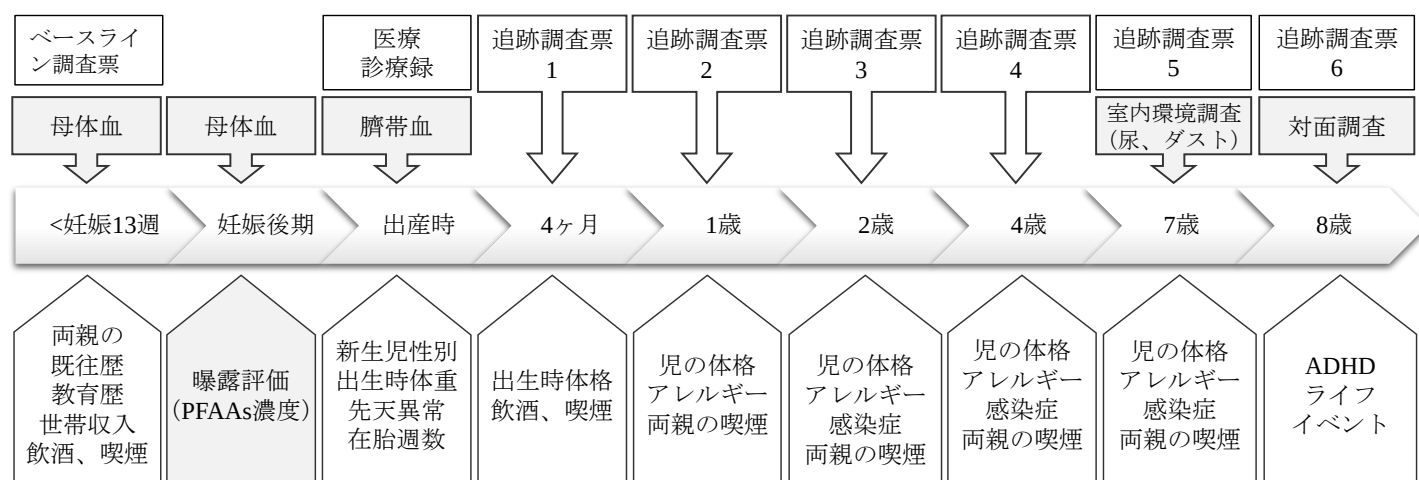


図 6. 「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」研究の流れ

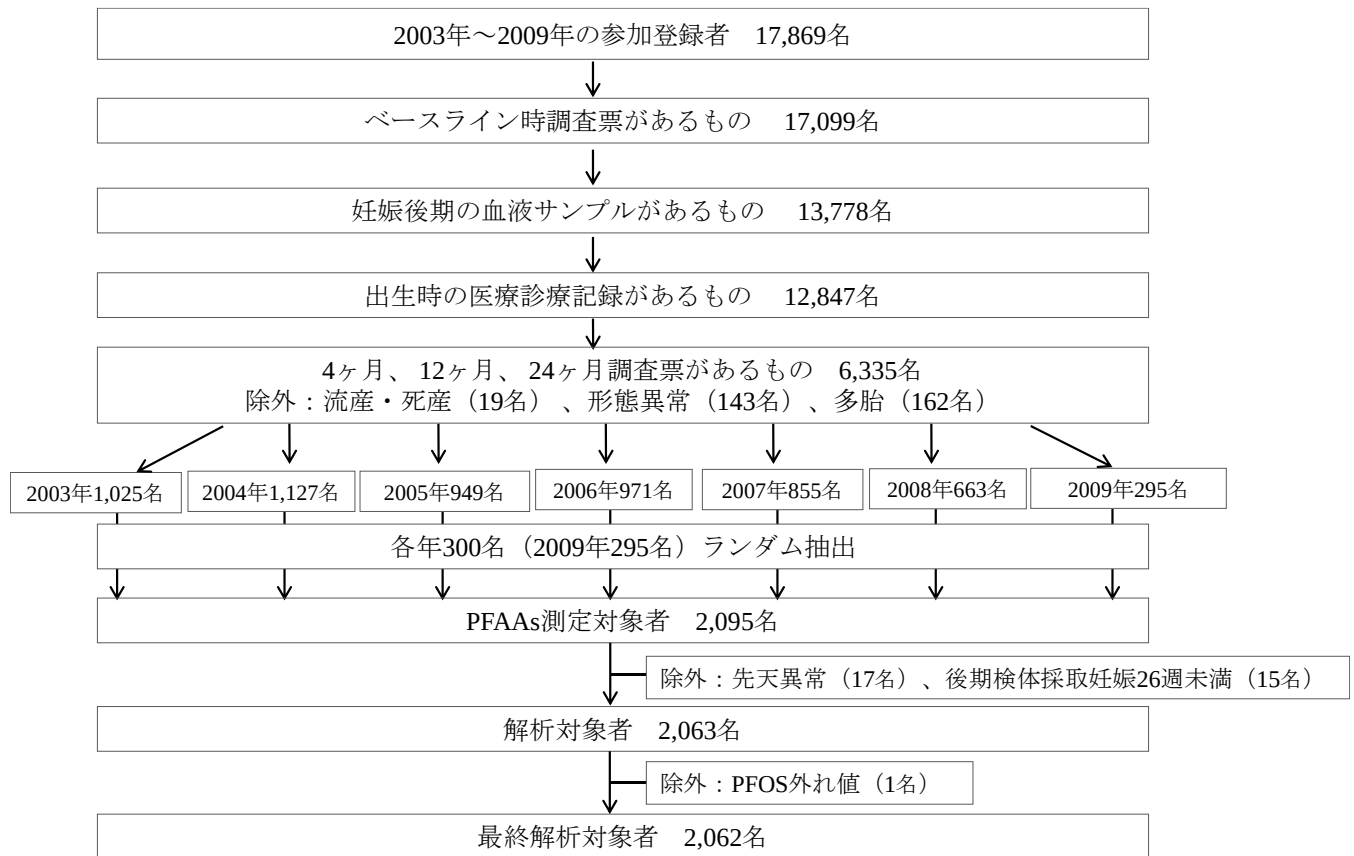


図 7. 対象者の抽出方法

(2) 質問紙調査

対象者は、妊娠初期に本人とその配偶者に関する身長、妊娠前の体重、出産経歴、既往歴、教育歴、世帯収入、喫煙状況、アルコール摂取状況などの自記式のベースライン調査票に回答した。医療機関の医療診療録により、児の性別、出生時体重、児の形態異常、流産および死産、単胎および多胎の出生時の情報を収集した。児が12ヶ月齢と24ヶ月齢になる際にそれぞれ調査票を郵送し、児の体重、身長、頭囲、胸囲、母乳栄養状況、両親の喫煙状況、受動喫煙状況、集団保育歴、予防接種、室内のペット飼育、児のアレルギー症状（湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎）、感染症、その他の疾患に関する現病歴、既往歴について回答を求めた。

(3) アウトカム評価：児のアレルギー症状の評価

出生後から12ヶ月齢および24ヶ月齢までのアレルギー症状は、International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three questionnaireの日本語版を改変して評価した。質問内容は以下の表9の通りである。

表 9. 児のアレルギー症状に関する質問内容

湿疹 1) 今までに湿疹が出たことがありますか. 2) かゆみのある湿疹が 6 ヶ月以上続いたことがありますか. (「かゆみ」というのは、しきりに皮膚を引っかいたりこすったりしていることです. 出たり引いたり繰り返すものも含みます.) 3) そのかゆい湿疹は次のいずれかに出ましたか. (ひじの内側, ひざの裏側, 足首のまわり, 臀部の下面, 首・耳・目・ほほのまわり) 4) お子様の皮膚は全体的に乾燥肌 (カサカサ) になったことがありますか. 5) お子様は今までに医療機関でアトピー性皮膚炎と診断されたことがありますか. 6) 現在, お子様のかゆい湿疹は, 次のいずれかにでていますか. (ひじの内側, ひざの裏側, 足首のまわり, 臀部の下面, 首・耳・目・ほほのまわり)
喘鳴 1) あなたのお子様は今までに, 胸がゼーゼーまたはヒューヒューといったことがありますか. 2) あなたのお子様は最近 12 ヶ月間に, 胸がゼーゼーまたはヒューヒューといったことがありますか. 3) あなたのお子様は最近 12 ヶ月間に, 喘鳴 (息をするときにゼーゼーとかヒューヒューと音がすること) が何回かありましたか. 4) 最近 12 ヶ月間にあなたのお子様は, 喘鳴のため睡眠障害があったのはどのくらい (平均して) ありますか. 5) 最近 12 ヶ月間にあなたのお子様は, 1 回の呼吸の間に一言二言しか会話・発語ができないほど重症な喘鳴 (例えば発語ができない, 言葉が途切れる状態) がありましたか. 6) あなたのお子様は今までに, 喘息といわれたことがありますか. 7) 最近 12 ヶ月間にあなたのお子様は, 走ったり飛び跳ねたりしているとき, またはその後に胸がゼーゼーすることがありますか. 8) 最近 12 ヶ月間にあなたのお子様は, 夜間に乾いた咳 (ただし, カゼや呼吸器感染による咳は除きます) をしたことがありますか.
アレルギー性鼻結膜炎 1) あなたのお子様は, 今までにカゼやインフルエンザにかかっていないときに, くしゃみ, 鼻水, 鼻づまりで困ったことはありますか. 2) 最近 12 ヶ月間にあなたのお子様は, カゼやインフルエンザにかかっていないときに, くしゃみ, 鼻水, 鼻づまりで困ったことはありますか. 3) 最近 12 ヶ月間にこれらの花症状に伴って眼がかゆくなったり, 涙が止まらなくなったりしたことがありますか.

- 4) 最近 12 ヶ月間のどの時期にそのような鼻症状（くしゃみ，鼻水，鼻づまり）が occurred したか．

5) 最近 12 ヶ月間にあなたのお子様は，これらの鼻症状のためにどのくらい日常生活に支障をきたしましたか．

湿疹は，湿疹に関する質問 1) 2) 3) すべてに肯定回答があった場合を症例と定義した．喘鳴は喘鳴に関する質問 1) 2) すべてに肯定回答があった場合，アレルギー性鼻結膜炎は，アレルギー性鼻結膜炎に関する質問 1) 2) 3) すべてに肯定回答があった場合を症例と定義した⁵¹．なお，アレルギー性鼻結膜炎は 2 歳時のみ評価した．児のアレルギー症状は，湿疹，喘鳴，アレルギー性鼻結膜炎のいずれかの症状がある場合を症例と定義した．

(4) 曝露評価：母体血中 PFAAs 濃度の測定

妊娠 28 週～32 週の妊婦から 10 mL の採血を行い， -80°C で凍結保存した．血漿 0.5 mL の前処理操作をし，UPLC-MSMS を用いて PFAAs 11 物質（PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxS, PFOS）を分析した．MDL は 0.1 ng/mL ～ 0.3 ng/mL だった．PFAAs 分析の詳細は，本稿第一章 2. 研究方法に既述した．

(5) 統計解析

PFAAs 濃度が MDL 未満の場合は，MDL の半値を割り当てた．PFAAs 濃度と対象者の属性との関連は，Spearman の順位相関係数，Mann-Whitney U 検定，Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した．アレルギー症状発症の性別による違いを検討するため，Fisher の正確検定（両側検定）を用いた．対象者の属性と児のアレルギー症状との関連の検討には Student's *t* 検定，Chi-square 検定を用いた．母体血中 PFAAs 濃度と児のアレルギー症状発症との関連を検討するために，単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った．対象者を PFAAs 濃度の四分位に基づき 4 群に分類した．ロジスティック回帰分析では，各 PFAAs 濃度の第 1 四分位（リファレンス）に対する第 2 四分位から第 4 四分位のアレルギー症状発症リスクの OR および 95%信頼区間（confidence interval: CI）を算出した．量反応関係を検討するために，PFAAs 濃度の四分位を順序変数として重回帰分析に投入し，傾向性 *p* 値（*p* for trend）を求めた．PFAAs 濃度および児のアレルギー症状に関与する交絡因子の候補として，母の年齢，母の教育歴，世帯収入，両親のアレルギー疾患既往歴，児の性別，在胎週数，出生季節，母乳栄養状況，年上の兄弟の数，受動喫煙曝露，室内のペットの飼育，集団保育歴を挙げた．

その中で、単変量解析で有意に関連した変数、先行研究で関連要因として示唆された変数を共変量として多変量ロジスティック回帰分析に投入し、交絡を調整した。湿疹の検討では、母の年齢（連続変数）、母の教育歴（9 年以下、10～12 年、13～16 年、17 年以上）、両親のアレルギー疾患既往歴（両親ともあり、母のみあり、父のみあり、両親ともなし）、児の性別、母乳栄養状況（6 ヶ月未満、6 ヶ月以上）、受動喫煙曝露（あり、なし）を共変量として投入し、喘鳴では、母の年齢、母の教育歴、両親のアレルギー疾患既往歴、児の性別、年上の兄弟の数（連続変数）、集団保育歴（あり、なし）、受動喫煙曝露を投入した。アレルギー症状では、母の年齢、母の教育歴、両親のアレルギー疾患既往歴、児の性別、母乳栄養状況、年上の兄弟の数、集団保育歴、受動喫煙曝露を共変量とした。さらに、先行研究において、PFASs 胎児期曝露が出生児体重および臍帯血 IgE レベルに及ぼす影響に関して性差が認められたことから^{7,32}、本研究においても児の性別でサブグループ解析を実施し、性差の検討を行った。すべての統計解析には JMP 10 Statistical Discovery Software for Windows (S.A.S. Institute Inc., Cary, North Carolina) を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

(6) 倫理的配慮

本研究は、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て実施した。インフォームドコンセントは、疫学研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言に基づき行われ、全対象者から書類による同意を得た。対象者のプライバシーには最大限の配慮をし、データは全て匿名化して解析を実施した。また、データの管理は情報管理室で厳重な配慮をして行った。

3. 研究結果

1) 母体血血漿中 PFAAs 11 物質の濃度

母体血中の PFAAs 11 物質の濃度分布を表 10 に示した. PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFHxS, PFOS は 80%以上の母体血漿サンプルから検出された. PFHxA, PFHpA, PFTeDA は 50%未満の検出率だったため, その後の統計解析には含めなかった. 血漿中濃度の中央値は, PFOA (2.01 ng/mL), PFNA (1.15 ng/mL), PFDA (0.510 ng/mL), PFUnDA (1.40 ng/mL), PFDoDA (0.182 ng/mL), PFTrDA (0.329 ng/mL), PFHxS (0.296 ng/mL), PFOS (5.02 ng/mL), Σ PFAAs (11.9 ng/mL)だった. PFOS 濃度が 464.8 ng/mL を示した者が 1 名いたが, この値は本研究の PFOS 中央値よりも 93 倍, 日本の PFOS 濃度が高い地域と比較して 51 倍高かったため⁵², 外れ値としてこの対象者を解析から除外した. 最終的に 2,062 名を統計解析の対象とした.

表 10. 母体血血漿中 PFAs 11 物質の濃度

	MDL ^a	Detection		Concentrations						
		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
ΣPFAs	-	-	-	11.9	12.8	3.31	9.22	11.9	15.0	46.5

^aMDL: 分析方法の検出下限値

2) 両親および児の基本属性と母体血中 Σ PFAAs 濃度との関連

母親の年齢（平均 $\pm$ SD）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 652 名（31.6%），父親のアレルギー疾患既往歴があるものは 385 名（18.7%）だった．男児は 1,044 名（50.6%），女児は 1,018 名（49.4%）だった．属性と母体血中 Σ PFAAs 濃度との関連について単変量解析を行った結果，母の年齢が高く，妊娠前 body mass index (BMI) が高いほど Σ PFAAs 濃度が有意に低かった．出産回数が多いほど，また妊娠中の喫煙がある群はない群に比べ，反対に妊娠中の飲酒がない群である群と比べ， Σ PFAAs 濃度は低い値を示した．一方，世帯収入が高く，母親の教育歴が高いほど Σ PFAAs 濃度が高い結果であった（表 11）．

表 11. 両親および児の属性と母体血中 Σ PFAs 濃度との関連

		No.	(%)	ΣPFAAs (ng/mL)		
				Median	Range	p-value ^b
両親の属性						
母の年齢（歳）（Mean±SD）		30.4 ± 4.5		r = -0.055		0.013
妊娠前 BMI (kg/m ²) (Mean±SD)		20.8 ± 3.7		r = -0.107		<0.001
世帯収入（百万円） ^a	< 3	356	(17.3)	11.18	(4.46 , 31.44)	<0.001
	3 - 4.99	799	(44.5)	11.74	(3.52 , 43.20)	
	5 - 7.99	480	(26.7)	11.94	(4.52 , 46.54)	
	≥ 8	160	(7.8)	13.17	(4.38 , 41.88)	
母の教育歴（年）	≤ 9	60	(2.9)	10.89	(4.46 , 25.45)	<0.001
	10 - 12	851	(41.3)	11.40	(3.31 , 40.43)	
	13 - 16	909	(44.1)	11.97	(3.69 , 46.54)	
	≥ 17	242	(11.7)	13.45	(4.94 , 43.20)	
出産経歴（回）	0	944	(45.8)	13.22	(4.38 , 43.20)	<0.001
	1	793	(38.5)	11.21	(3.52 , 46.54)	
	≥ 2	325	(15.8)	10.14	(3.31 , 23.97)	
妊娠中のコチニン濃度 (ng/mL)		9.68 ± 37.76		r = 0.005		0.824
妊娠中の喫煙	なし	1912	(92.7)	11.97	(3.31 , 46.54)	0.007
	あり	150	(7.3)	10.53	(4.46 , 31.44)	
妊娠中の飲酒	なし	1789	(86.8)	11.72	(3.31 , 46.54)	0.003
	あり	273	(13.2)	12.63	(3.55 , 39.51)	
母のアレルギー疾患既往歴	なし	1410	(68.4)	11.91	(3.31 , 46.54)	0.864
	あり	652	(31.6)	11.75	(4.33 , 43.20)	
父のアレルギー疾患既往歴	なし	1677	(81.3)	-		-
	あり	385	(18.7)	-		
児の属性						
性別	男児	1044	(50.6)	11.92	(3.31 , 42.67)	0.458
	女児	1018	(49.4)	11.77	(3.52 , 46.54)	
出生時体重 (g) (Mean±SD)		3060.6 ± 381.3		r = -0.055		0.012
母乳栄養期間（月） ^a	< 6	420	(20.4)	-		-
	≥ 6	1640	(79.6)	-		
集団保育歴（12 ヶ月齢）	なし	1740	(84.4)	-		-
	あり	322	(15.6)	-		
集団保育歴（24 ヶ月齢）	なし	1,479	(71.7)	-		-
	あり	583	(28.3)	-		
受動喫煙曝露（12 ヶ月齢）	なし	1056	(51.2)	-		-
	あり	1006	(48.8)	-		
受動喫煙曝露（24 ヶ月齢）	なし	1,115	(54.1)	-		-
	あり	947	(45.9)	-		

^a 欠損値：世帯収入 (267)，母乳栄養期間 (2)

^b Spearman の相関係数，Mann-Whitney U 検定，Kruskal-Wallis 検定

3) 出生後から 12 ヶ月齢および 24 ヶ月齢の児のアレルギー症状の発症数と割合

出生後から 12 ヶ月齢および 24 ヶ月齢の児のアレルギー症状の発症数 (%) は、それぞれ湿疹：12 ヶ月齢 215 名 (10.4%)、24 ヶ月齢 367 名 (17.8%)、喘鳴：12 ヶ月齢 217 名 (10.5%)、24 ヶ月齢 397 名 (19.3%)、アレルギー性鼻結膜炎：24 ヶ月齢 91 名 (4.4%)、これらいずれかのアレルギー症状をもつ症例：12 ヶ月齢 566 名 (27.4%)、24 ヶ月齢 714 名 (34.6%) だった (表 12)。24 ヶ月齢のアレルギー性鼻結膜炎は症例数が少なく、十分な検出力が確保できないためその後の統計解析は行わなかった。12 ヶ月齢、24 ヶ月齢とも、湿疹およびいずれかのアレルギー症状をもつ症例の発症数は、男児が多かった。同様に、12 ヶ月齢の喘鳴の発症数も、男児の方が多かった。

表 12. 出生後から 12 ヶ月齢および 24 ヶ月齢の児のアレルギー症状の発症数と割合

症状	全体		男児		女児		p-value ^a
	(n = 2,062)		(n = 1,044)		(n = 1,018)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
アレルギー症状 (12 ヶ月齢)	566	(27.4)	314	(30.1)	252	(24.8)	0.008
湿疹	215	(10.4)	133	(12.7)	82	(8.1)	0.001
喘鳴	217	(10.5)	124	(11.9)	93	(9.1)	0.045
アレルギー症状 (24 ヶ月齢)	714	(34.6)	391	(37.5)	323	(31.7)	0.006
湿疹	367	(17.8)	212	(20.3)	155	(15.2)	0.003
喘鳴	397	(19.3)	212	(20.3)	185	(18.2)	0.241
アレルギー性鼻結膜炎	91	(4.4)	51	(4.9)	40	(3.9)	0.335

^aFisher の正確検定 (両側検定)

4) 両親および児の基本属性と児のアレルギー症状との関連

対象者の属性と児のアレルギー症状との関連について単変量解析を行った結果、母のアレルギー疾患既往歴がある群、父のアレルギー疾患既往歴がある群、集団保育歴がある群で 12 ヶ月齢のアレルギー症状の割合が高かった。母のアレルギー疾患既往歴がある群、母乳栄養期間が 6 ヶ月以上の群で 12 ヶ月齢の湿疹の割合が高かった。出産回数が多い群、妊娠中の喫煙がある群、母のアレルギー疾患既往歴がある群、12 ヶ月齢時の集団保育歴がある群、12 ヶ月齢時の受動喫煙曝露がある群で 12 ヶ月齢の喘鳴の割合が高かった（表 13）。

また、出産回数が多い群、母のアレルギー疾患既往歴がある群、24 ヶ月齢時の集団保育歴がある群で 24 ヶ月齢のアレルギー症状の割合が高かった。母のアレルギー疾患既往歴がある群、父のアレルギー疾患既往歴がある群、母乳栄養期間が 6 ヶ月以上の群で 24 ヶ月齢の湿疹の割合が高かった。出産回数が多い群、妊娠中のコチニン濃度が高い、妊娠中の喫煙がある群、24 ヶ月齢時の集団保育歴がある群で 24 ヶ月齢の喘鳴の割合が高かった（表 14）。

表 13. 両親および児の属性と 12 ヶ月齢のアレルギー症状との関連

		アレルギー症状 (12 ヶ月齢)				湿疹 (12 ヶ月齢)				喘鳴 (12 ヶ月齢)						
		なし		p-value ^b	なし		p-value ^b	なし		p-value ^b	あり					
		No.	(%)		No.	(%)		No.	(%)		No.	(%)				
両親の属性																
母の年齢 (歳)	(Mean±SD)	30.5 ± 4.47		30.08 ± 4.59	0.042	30.5 ± 4.50		30.1 ± 4.61	0.214	30.5 ± 4.45		29.9 ± 4.92	0.106			
妊娠前 BMI (kg/m ²)	(Mean±SD)	21.0 ± 2.89		21.08 ± 3.22	0.510	21.0 ± 3.01		21.0 ± 2.79	0.661	21.0 ± 2.94		21.2 ± 3.36	0.310			
世帯収入 (百万円) ^a	< 3	262	(73.6)	94	(26.4)	0.496	321	(90.2)	35	(9.8)	0.653	320	(89.9)	36	(10.1)	0.689
	3 - 4.99	586	(73.3)	213	(26.7)		709	(88.7)	90	(11.3)		711	(89.0)	88	(11.0)	
	5 - 7.99	335	(69.8)	145	(30.2)		429	(89.4)	51	(10.6)		423	(88.1)	57	(11.9)	
	≥ 8	118	(73.8)	42	(26.3)		147	(91.9)	13	(8.1)		146	(91.3)	14	(8.8)	
母の教育歴 (年)	≤ 9	40	(66.7)	20	(33.3)	0.004	53	(88.3)	7	(11.7)	0.373	52	(86.7)	8	(13.3)	0.025
	10 - 12	652	(76.6)	199	(23.4)		770	(90.5)	81	(9.5)		776	(91.2)	75	(8.8)	
	13 - 16	629	(69.2)	280	(30.8)		803	(88.3)	106	(11.7)		794	(87.3)	115	(12.7)	
	≥ 17	175	(72.3)	67	(27.7)		221	(91.3)	21	(8.7)		223	(92.1)	19	(7.9)	
出産経歴 (回)	0	692	(73.3)	252	(26.7)	0.175	848	(89.8)	96	(10.2)	0.599	865	(91.6)	79	(8.4)	0.001
	1	582	(73.4)	211	(26.6)		713	(89.9)	80	(10.1)		705	(88.9)	88	(11.1)	
	≥ 2	222	(68.3)	103	(31.7)		286	(88.0)	39	(12.0)		275	(84.6)	50	(15.4)	
妊娠中のコチニン濃度 (ng/mL)	(Mean±SD)	10.1 ± 40.2		8.66 ± 30.5	0.452	10.1 ± 39.0		6.23 ± 24.3	0.042	9.19 ± 37.5		13.9 ± 39.6	0.099			
妊娠中の喫煙	なし	1390	(72.7)	522	(27.3)	0.635	1709	(89.4)	203	(10.6)	0.404	1720	(90.0)	192	(10.0)	0.018
	あり	106	(70.7)	44	(29.3)		138	(92.0)	12	(8.0)		125	(83.3)	25	(16.7)	
妊娠中の飲酒	なし	1292	(72.2)	497	(27.8)	0.423	1599	(89.4)	190	(10.6)	0.524	1600	(89.4)	189	(10.6)	1.000
	あり	204	(74.7)	69	(25.3)		248	(90.8)	25	(9.2)		245	(89.7)	28	(10.3)	
母のアレルギー疾患既往歴	なし	1064	(75.5)	346	(24.5)	<0.001	1282	(90.9)	128	(9.1)	0.004	1275	(90.4)	135	(9.6)	0.045
	あり	432	(66.3)	220	(33.7)		565	(86.7)	87	(13.3)		570	(87.4)	82	(12.6)	
父のアレルギー疾患既往歴	なし	1239	(73.9)	438	(26.1)	0.005	1513	(90.2)	164	(9.8)	0.052	1503	(89.6)	174	(10.4)	0.646
	あり	257	(66.8)	128	(33.2)		334	(86.8)	51	(13.2)		342	(88.8)	43	(11.2)	
児の属性																
出生時体重 (g)	(Mean±SD)	3063.7±384.1		3052.6 ± 374.0	0.557	3060.7 ± 379.7		3060.0 ± 394.9	0.980	3064.2 ± 382.4		3030.2 ± 371.2	0.214			
母乳栄養期間 (月) ^a	< 6	312	(74.3)	108	(25.7)	0.391	391	(93.1)	29	(6.9)	0.007	374	(89.0)	46	(11.0)	0.721
	≥ 6	1183	(72.1)	457	(27.9)		1454	(88.7)	186	(11.3)		1470	(89.6)	170	(10.4)	
集団保育歴 (12 ヶ月齢)	なし	1293	(74.3)	447	(25.7)	<0.001	1553	(89.3)	187	(10.7)	0.321	1596	(91.7)	144	(8.3)	<0.001
	あり	203	(63.0)	119	(37.0)		294	(91.3)	28	(8.7)		249	(77.3)	73	(22.7)	
受動喫煙曝露 (12 ヶ月齢)	なし	780	(73.9)	276	(26.1)	0.183	953	(90.2)	103	(9.8)	0.314	960	(90.9)	96	(9.1)	0.031
	あり	716	(71.2)	290	(28.8)		894	(88.9)	112	(11.1)		885	(88.0)	121	(12.0)	

^a 欠損値：世帯収入 (267)，母乳栄養期間 (2)。^b Student's t 検定，Chi-square 検定。

表 14. 両親および児の属性と 24 ヶ月齢のアレルギー症状との関連

		アレルギー症状 (24 ヶ月齢)				湿疹 (24 ヶ月齢)				喘鳴 (24 ヶ月齢)						
		なし		あり		p-value ^b	なし		あり		p-value ^b	なし		あり		p-value ^b
		No.	(%)	No.	(%)		No.	(%)	No.	(%)		No.	(%)	No.	(%)	
両親の属性																
母の年齢 (歳)	(Mean±SD)	30.5 ± 4.55		30.3 ± 4.44		0.507	30.4 ± 4.51		30.3 ± 4.49		0.697	30.5 ± 4.53		30.3 ± 4.43		0.436
妊娠前 BMI (kg/m ²)	(Mean±SD)	21.0 ± 2.98		21.1 ± 2.99		0.598	21.0 ± 3.01		21.0 ± 2.85		0.883	21.0 ± 2.97		21.1 ± 3.05		0.510
世帯収入 (百万円) ^a	< 3	228	(64.0)	128	(36.0)	0.830	290	(81.5)	66	(18.5)	0.939	291	(81.7)	65	(18.3)	0.439
	3 - 4.99	516	(64.6)	283	(35.4)		653	(81.7)	146	(18.3)		649	(81.2)	150	(18.8)	
	5 - 7.99	311	(64.8)	169	(35.2)		397	(82.7)	83	(17.3)		374	(77.9)	106	(22.1)	
	≥ 8	109	(68.1)	51	(31.9)		133	(83.1)	27	(16.9)		130	(81.3)	30	(18.8)	
	母の教育歴 (年)	≤ 9	38	(63.3)	22		(36.7)	0.044	52	(86.7)		8	(13.3)	0.074	47	
	10 - 12	578	(67.9)	273	(32.1)	718	(84.4)		133	(15.6)	709	(83.3)	142		(16.7)	
	13 - 16	565	(62.2)	344	(37.8)	726	(79.9)		183	(20.1)	710	(78.1)	199		(21.9)	
	≥ 17	167	(69.0)	75	(31.0)	199	(82.2)		43	(17.8)	199	(82.2)	43		(17.8)	
出産経歴 (回)	0	656	(69.5)	288	(30.5)	0.001	790	(83.7)	154	(16.3)	0.237	789	(83.6)	155	(16.4)	0.007
	1	489	(61.7)	304	(38.3)		639	(80.6)	154	(19.4)		627	(79.1)	166	(20.9)	
	≥ 2	203	(62.5)	122	(37.5)		266	(81.8)	59	(18.2)		249	(76.6)	76	(23.4)	
妊娠中のコチニン濃度 (ng/mL)	(Mean±SD)	8.83 ± 33.57		11.3 ± 44.59		0.198	10.4 ± 38.54		6.39 ± 33.77		0.045	8.31 ± 33.79		15.4 ± 50.81		0.008
妊娠中の喫煙	なし	1258	(65.8)	654	(34.2)	0.155	1564	(81.8)	348	(18.2)	0.096	1558	(81.5)	354	(18.5)	0.004
	あり	90	(60.0)	60	(40.0)		131	(87.3)	19	(12.7)		107	(71.3)	43	(28.7)	
妊娠中の飲酒	なし	1168	(65.3)	621	(34.7)	0.891	1467	(82.0)	322	(18.0)	0.610	1449	(81.0)	340	(19.0)	0.459
	あり	180	(65.9)	93	(34.1)		228	(83.5)	45	(16.5)		216	(79.1)	57	(20.9)	
母のアレルギー疾患既往歴	なし	955	(67.7)	455	(32.3)	0.001	1187	(84.2)	223	(15.8)	0.001	1146	(81.3)	264	(18.7)	0.368
	あり	393	(60.3)	259	(39.7)		508	(77.9)	144	(22.1)		519	(79.6)	133	(20.4)	
父のアレルギー疾患既往歴	なし	1109	(66.1)	568	(33.9)	0.138	1403	(83.7)	274	(16.3)	<0.001	1350	(80.5)	327	(19.5)	0.616
	あり	239	(62.1)	146	(37.9)		292	(75.8)	93	(24.2)		315	(81.8)	70	(18.2)	
児の属性																
出生時体重 (g)	(Mean±SD)	3062.6 ± 365.7		3057.0 ± 409.2		0.751	3058.6 ± 383.1		3070.2 ± 373.1		0.598	3068.6 ± 380.3		3027.2 ± 384.0		0.052
母乳栄養期間 (月) ^a	< 6	284	(67.6)	136	(32.4)	0.301	361	(86.0)	59	(14.0)	0.026	335	(79.8)	85	(20.2)	0.579
	≥ 6	1063	(64.8)	577	(35.2)		1333	(81.3)	307	(18.7)		1329	(81.0)	311	(19.0)	
集団保育歴 (24 ヶ月齢)	なし	1024	(69.2)	455	(30.8)	<0.001	1218	(82.4)	261	(17.6)	0.798	1270	(85.9)	209	(14.1)	<0.001
	あり	324	(55.6)	259	(44.4)		477	(81.8)	106	(18.2)		395	(67.8)	188	(32.2)	
受動喫煙曝露 (24 ヶ月齢)	なし	742	(66.5)	373	(33.5)	0.228	925	(83.0)	190	(17.0)	0.355	910	(81.6)	205	(18.4)	0.287
	あり	606	(64.0)	341	(36.0)		770	(81.3)	177	(18.7)		755	(79.7)	192	(20.3)	

^a 欠損値：世帯収入 (267) , 母乳栄養期間 (2) . ^b Student's t 検定, Chi-square 検定.

5) 母体血中 PFAAs 濃度の四分位におけるアレルギー症状発症リスク

母体血中 PFAAs 濃度に対する 12 ヶ月齢のアレルギー症状発症の OR を検討した結果、交絡因子を調整後、全体および児の性別いずれにおいても PFAAs 8 物質と一定の傾向をもつ関連を認めなかった (表 15)。

24 ヶ月齢では、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 PFAAs 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 (表 16)。

表 15. 12 ヶ月齢のアレルギー症状発症における母体血中 PFAAs 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

	全体 (n = 2,062)					男児 (n = 1,044)					女児 (n = 1,018)				
	n	Crude		Adjusted ^a		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	63	1.00		1.00		34	1.00		1.00		29	1.00		1.00	
Quartile 2	55	0.87	(0.66 , 1.15)	0.83	(0.63 , 1.10)	32	0.81	(0.56 , 1.18)	0.75	(0.51 , 1.11)	23	0.96	(0.64 , 1.45)	0.95	(0.63 , 1.45)
Quartile 3	51	0.92	(0.70 , 1.21)	0.90	(0.68 , 1.19)	30	0.82	(0.56 , 1.18)	0.79	(0.54 , 1.15)	21	1.06	(0.71 , 1.59)	1.10	(0.73 , 1.67)
Quartile 4	48	0.96	(0.73 , 1.26)	0.98	(0.74 , 1.30)	28	0.91	(0.63 , 1.32)	0.90	(0.61 , 1.32)	20	1.03	(0.69 , 1.54)	1.15	(0.75 , 1.76)
p for trend		0.848		0.985			0.635		0.611			0.781		0.418	
PFOS (C8)															
Quartile 1	65	1.00		1.00		35	1.00		1.00		30	1.00		1.00	
Quartile 2	55	0.88	(0.67 , 1.16)	0.91	(0.68 , 1.21)	37	0.99	(0.69 , 1.44)	1.08	(0.73 , 1.58)	18	0.77	(0.50 , 1.17)	0.75	(0.49 , 1.16)
Quartile 3	51	1.08	(0.83 , 1.42)	1.15	(0.87 , 1.52)	25	0.94	(0.64 , 1.36)	0.97	(0.65 , 1.42)	26	1.29	(0.87 , 1.92)	1.40	(0.93 , 2.12)
Quartile 4	46	0.97	(0.74 , 1.27)	1.03	(0.78 , 1.38)	27	0.97	(0.67 , 1.40)	0.99	(0.67 , 1.47)	19	0.99	(0.66 , 1.49)	1.10	(0.72 , 1.69)
p for trend		0.800		0.468			0.787		0.835			0.451		0.181	
PFOA (C8)															
Quartile 1	63	1.00		1.00		35	1.00		1.00		28	1.00		1.00	
Quartile 2	56	0.99	(0.76 , 1.29)	0.98	(0.74 , 1.30)	33	0.91	(0.63 , 1.32)	0.87	(0.59 , 1.29)	23	1.08	(0.72 , 1.60)	1.16	(0.77 , 1.75)
Quartile 3	44	0.75	(0.56 , 0.98)	0.74	(0.55 , 1.00)	23	0.74	(0.50 , 1.07)	0.67	(0.45 , 1.01)	21	0.76	(0.50 , 1.14)	0.85	(0.55 , 1.31)
Quartile 4	54	0.93	(0.71 , 1.21)	0.96	(0.71 , 1.29)	33	0.89	(0.61 , 1.29)	0.83	(0.55 , 1.25)	21	0.97	(0.65 , 1.45)	1.15	(0.75 , 1.78)
p for trend		0.251		0.428			0.339		0.236			0.518		0.850	
PFNA (C9)															
Quartile 1	56	1.00		1.00		26	1.00		1.00		30	1.00		1.00	
Quartile 2	46	1.06	(0.79 , 1.40)	1.09	(0.82 , 1.46)	30	1.61	(1.09 , 2.38)	1.65	(1.10 , 2.47)	16	0.65	(0.42 , 0.99)	0.69	(0.44 , 1.06)
Quartile 3	63	1.12	(0.86 , 1.47)	1.13	(0.86 , 1.48)	35	1.39	(0.96 , 2.02)	1.39	(0.95 , 2.05)	28	0.90	(0.61 , 1.31)	0.94	(0.63 , 1.39)
Quartile 4	52	0.99	(0.75 , 1.31)	1.03	(0.77 , 1.37)	33	1.10	(0.75 , 1.62)	1.07	(0.71 , 1.62)	19	0.89	(0.59 , 1.32)	1.04	(0.68 , 1.58)
p for trend		0.918		0.786			0.793		0.922			0.874		0.635	
PFDA (C10)															
Quartile 1	56	1.00		1.00		33	1.00		1.00		23	1.00		1.00	
Quartile 2	61	0.93	(0.71 , 1.22)	0.92	(0.69 , 1.21)	30	1.06	(0.73 , 1.53)	1.06	(0.72 , 1.55)	31	0.80	(0.53 , 1.20)	0.78	(0.52 , 1.18)
Quartile 3	50	0.92	(0.70 , 1.21)	0.92	(0.70 , 1.22)	28	0.95	(0.65 , 1.37)	0.93	(0.63 , 1.37)	22	0.91	(0.61 , 1.36)	0.91	(0.61 , 1.37)
Quartile 4	50	0.90	(0.68 , 1.18)	0.93	(0.70 , 1.24)	33	0.91	(0.63 , 1.33)	0.87	(0.59 , 1.29)	17	0.89	(0.60 , 1.33)	0.99	(0.65 , 1.49)
p for trend		0.456		0.646			0.529		0.391			0.735		0.869	
PFUnDA (C11)															
Quartile 1	55	1.00		1.00		34	1.00		1.00		21	1.00		1.00	

Quartile 2	49	1.03	(0.78 , 1.36)	1.01	(0.76 , 1.34)	27	1.16	(0.80 , 1.69)	1.15	(0.78 , 1.69)	22	0.87	(0.56 , 1.33)	0.82	(0.53 , 1.26)
Quartile 3	61	1.33	(1.01 , 1.74)	1.31	(0.99 , 1.73)	30	1.26	(0.87 , 1.85)	1.26	(0.85 , 1.88)	31	1.42	(0.96 , 2.11)	1.35	(0.91 , 2.01)
Quartile 4	52	1.01	(0.76 , 1.34)	1.00	(0.75 , 1.33)	33	1.00	(0.69 , 1.46)	1.03	(0.70 , 1.53)	19	1.02	(0.68 , 1.55)	0.98	(0.64 , 1.50)
p for trend		0.508		0.552			0.890		0.787			0.367		0.472	
PFDoDA (C12)															
Quartile 1	51	1.00		1.00		30	1.00		1.00		21	1.00		1.00	
Quartile 2	57	1.10	(0.83 , 1.45)	1.08	(0.81 , 1.43)	34	1.05	(0.72 , 1.52)	1.04	(0.71 , 1.53)	23	1.14	(0.75 , 1.73)	1.11	(0.73 , 1.69)
Quartile 3	62	1.25	(0.95 , 1.65)	1.22	(0.92 , 1.61)	31	1.31	(0.90 , 1.91)	1.30	(0.88 , 1.92)	31	1.22	(0.82 , 1.82)	1.13	(0.75 , 1.71)
Quartile 4	47	1.07	(0.81 , 1.41)	1.09	(0.82 , 1.45)	29	1.00	(0.68 , 1.46)	1.03	(0.69 , 1.53)	18	1.16	(0.77 , 1.74)	1.16	(0.77 , 1.76)
p for trend		0.455		0.405			0.716		0.617			0.445		0.487	
PFTrDA (C13)															
Quartile 1	64	1.00		1.00		35	1.00		1.00		29	1.00		1.00	
Quartile 2	43	0.73	(0.56 , 0.96)	0.72	(0.54 , 0.95)	24	0.62	(0.43 , 0.91)	0.64	(0.43 , 0.94)	19	0.86	(0.58 , 1.29)	0.83	(0.55 , 1.24)
Quartile 3	56	0.87	(0.67 , 1.14)	0.86	(0.66 , 1.14)	35	0.92	(0.64 , 1.33)	0.98	(0.67 , 1.43)	21	0.79	(0.53 , 1.19)	0.74	(0.49 , 1.11)
Quartile 4	54	0.81	(0.61 , 1.06)	0.81	(0.61 , 1.06)	30	0.76	(0.52 , 1.10)	0.78	(0.53 , 1.16)	24	0.86	(0.58 , 1.28)	0.84	(0.56 , 1.26)
p for trend		0.268		0.281			0.463		0.632			0.413		0.335	

^a 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，年上の兄弟数，12 ヶ月齢の集団保育歴，12 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整

^b 調整 ^a から児の性別を除いた共変量で調整

表 16. 24 ヶ月齢のアレルギー症状発症における母体血中 PFAAs 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

	全体 (n = 2,062)					男児 (n = 1,044)					女児 (n = 1,018)				
	n	Crude		Adjusted ^a		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	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)	0.65	(0.45 , 0.94)	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			0.002		0.657	
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	0.76	(0.59 , 0.98)	0.80	(0.61 , 1.04)	106	0.89	(0.63 , 1.26)	0.91	(0.64 , 1.30)	65	0.63	(0.43 , 0.93)	0.68	(0.46 , 1.01)
Quartile 4	163	0.77	(0.59 , 0.99)	0.86	(0.66 , 1.13)	87	0.90	(0.63 , 1.29)	0.95	(0.65 , 1.37)	76	0.66	(0.45 , 0.95)	0.79	(0.53 , 1.17)
p for trend		0.018		0.139			0.432		0.535			0.629		0.183	
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	0.74	(0.57 , 0.95)	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	0.70	(0.54 , 0.91)	0.79	(0.59 , 1.04)	92	0.85	(0.60 , 1.22)	0.93	(0.63 , 1.37)	64	0.56	(0.38 , 0.82)	0.64	(0.42 , 0.97)
p for trend		0.001		0.030			0.151		0.402			0.001		0.017	
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	0.55	(0.38 , 0.81)	0.59	(0.40 , 0.88)
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	0.69	(0.48 , 0.98)	0.71	(0.49 , 1.02)
Quartile 4	158	0.68	(0.53 , 0.88)	0.73	(0.55 , 0.95)	96	0.93	(0.65 , 1.32)	0.95	(0.66 , 1.38)	62	0.48	(0.32 , 0.69)	0.55	(0.36 , 0.82)
p for trend		0.006		0.028			0.522		0.658			0.001		0.010	
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	
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	
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	
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	

^a 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，年上の兄弟数，24 ヶ月齢の集団保育歴，24 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整

^b 調整 ^a から児の性別を除いた共変量で調整

6) 母体血中 PFAAs 濃度の四分位における湿疹，喘鳴発症リスク

次に，アレルギーの症状別に検討した．男児と女児を合わせた解析において，母体血中 PFAAs 濃度と 12 ヶ月齢の湿疹発症の間に有意な関連は認めなかった．児の性別で層化すると，Crude モデルの女児において PFTrDA では量反応関係を示し (p for trend = 0.001)，OR が低下する傾向を認めたが，交絡因子を調整後はその関連は消失した (表 17)．

24 ヶ月齢の湿疹の発症 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 PFAAs 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．図 8 に，母体血中 PFTrDA 濃度に対する湿疹発症の調整 OR を示した (表 18)．

喘鳴に関しては，12 ヶ月齢，24 ヶ月齢とも母体血中 PFAAs 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 19，表 20)．

表 17. 12 ヶ月齢の湿疹発症における母体血中 PFAAs 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

	全体 (n = 2,062)					男児 (n = 1,044)					女児 (n = 1,018)				
	n	Crude		Adjusted ^a		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	62	1.00		1.00		42	1.00		1.00		20	1.00		1.00	
Quartile 2	43	0.87	(0.59 , 1.27)	0.67	(0.44 , 1.01)	25	0.58	(0.34 , 0.98)	0.56	(0.33 , 0.96)	18	0.87	(0.44 , 1.68)	0.92	(0.47 , 1.79)
Quartile 3	48	0.79	(0.53 , 1.17)	0.75	(0.50 , 1.12)	25	0.57	(0.34 , 0.97)	0.57	(0.33 , 0.96)	23	1.13	(0.60 , 2.12)	1.15	(0.61 , 2.18)
Quartile 4	62	0.75	(0.50 , 1.11)	1.04	(0.71 , 1.53)	41	1.03	(0.64 , 1.64)	1.04	(0.64 , 1.68)	21	1.02	(0.54 , 1.95)	1.13	(0.59 , 2.17)
p for trend		0.840		0.752			0.956		0.918			0.473		0.579	
PFOS (C8)															
Quartile 1	44	1.00		1.00		30	1.00		1.00		14	1.00		1.00	
Quartile 2	53	1.22	(0.80 , 1.86)	1.25	(0.82 , 1.92)	30	1.05	(0.61 , 1.81)	1.11	(0.64 , 1.92)	23	1.60	(0.81 , 3.26)	1.62	(0.82 , 3.33)
Quartile 3	62	1.46	(0.97 , 2.20)	1.53	(1.02 , 2.33)	38	1.38	(0.83 , 2.31)	1.46	(0.87 , 2.48)	24	1.69	(0.86 , 3.43)	1.75	(0.89 , 3.58)
Quartile 4	56	1.30	(0.86 , 1.98)	1.42	(0.93 , 2.17)	35	1.28	(0.76 , 2.17)	1.39	(0.82 , 2.37)	21	1.43	(0.72 , 2.94)	1.57	(0.77 , 3.27)
p for trend		0.149		0.067			0.224		0.140			0.093		0.236	
PFOA (C8)															
Quartile 1	63	1.00		1.00		40	1.00		1.00		23	1.00		1.00	
Quartile 2	58	0.87	(0.60 , 1.28)	0.93	(0.63 , 1.36)	33	0.78	(0.47 , 1.27)	0.81	(0.48 , 1.34)	25	1.13	(0.62 , 2.05)	1.19	(0.65 , 2.19)
Quartile 3	46	0.67	(0.45 , 1.00)	0.70	(0.47 , 1.06)	33	0.79	(0.48 , 1.30)	0.79	(0.47 , 1.31)	13	0.54	(0.26 , 1.08)	0.58	(0.28 , 1.17)
Quartile 4	48	0.84	(0.57 , 1.24)	0.77	(0.51 , 1.15)	27	0.64	(0.38 , 1.07)	0.66	(0.38 , 1.13)	21	0.90	(0.48 , 1.68)	0.99	(0.52 , 1.86)
p for trend		0.067		0.101			0.114		0.141			0.184		0.519	
PFNA (C9)															
Quartile 1	52	1.00		1.00		27	1.00		1.00		25	1.00		1.00	
Quartile 2	57	0.94	(0.62 , 1.42)	1.36	(0.91 , 2.04)	43	2.09	(1.25 , 3.55)	2.16	(1.28 , 3.71)	14	0.60	(0.30 , 1.17)	0.64	(0.31 , 1.25)
Quartile 3	61	0.99	(0.68 , 1.45)	1.06	(0.71 , 1.58)	36	1.21	(0.72 , 2.08)	1.26	(0.73 , 2.17)	25	0.86	(0.48 , 1.54)	0.88	(0.48 , 1.59)
Quartile 4	45	0.92	(0.62 , 1.37)	0.87	(0.57 , 1.34)	27	0.98	(0.56 , 1.73)	1.02	(0.57 , 1.82)	18	0.71	(0.37 , 1.33)	0.76	(0.39 , 1.44)
p for trend		0.315		0.361			0.464		0.544			0.127		0.567	
PFDA (C10)															
Quartile 1	62	1.00		1.00		37	1.00		1.00		25	1.00		1.00	
Quartile 2	50	1.11	(0.76 , 1.63)	0.83	(0.56 , 1.24)	37	1.06	(0.65 , 1.74)	1.13	(0.68 , 1.88)	13	0.47	(0.23 , 0.93)	0.48	(0.23 , 0.95)
Quartile 3	52	0.89	(0.59 , 1.33)	0.87	(0.58 , 1.29)	34	0.96	(0.58 , 1.58)	1.04	(0.62 , 1.74)	18	0.67	(0.35 , 1.25)	0.66	(0.34 , 1.23)
Quartile 4	51	0.89	(0.59 , 1.33)	0.85	(0.57 , 1.27)	25	0.69	(0.40 , 1.18)	0.71	(0.40 , 1.23)	26	0.98	(0.55 , 1.76)	1.04	(0.58 , 1.87)
p for trend		0.332		0.479			0.178		0.229			0.360		0.716	
PFUnDA (C11)															

Quartile 1	54	1.00		1.00		32	1.00		1.00		22	1.00		1.00
Quartile 2	49	0.88	(0.58 , 1.32)	0.88	(0.58 , 1.33)	37	1.16	(0.70 , 1.93)	1.16	(0.69 , 1.95)	12	0.53	(0.25 , 1.08)	0.50 (0.24 , 1.03)
Quartile 3	61	1.12	(0.76 , 1.65)	1.18	(0.79 , 1.75)	36	1.28	(0.77 , 2.15)	1.35	(0.80 , 2.31)	25	1.03	(0.57 , 1.89)	0.96 (0.52 , 1.77)
Quartile 4	51	0.94	(0.63 , 1.40)	0.95	(0.63 , 1.43)	28	0.88	(0.51 , 1.50)	0.90	(0.52 , 1.57)	23	1.03	(0.56 , 1.91)	1.03 (0.55 , 1.94)
p for trend		0.923		0.839			0.752		0.861			0.036		0.535
PFDoDA (C12)														
Quartile 1	49	1.00		1.00		26	1.00		1.00		23	1.00		1.00
Quartile 2	55	1.14	(0.76 , 1.70)	1.13	(0.75 , 1.71)	37	1.38	(0.81 , 2.36)	1.41	(0.82 , 2.44)	18	0.84	(0.44 , 1.59)	0.84 (0.44 , 1.61)
Quartile 3	58	1.24	(0.84 , 1.84)	1.20	(0.80 , 1.82)	40	1.73	(1.03 , 2.96)	1.76	(1.03 , 3.04)	18	0.72	(0.38 , 1.37)	0.71 (0.37 , 1.36)
Quartile 4	53	0.93	(0.61 , 1.40)	1.15	(0.76 , 1.74)	30	1.19	(0.68 , 2.09)	1.25	(0.71 , 2.21)	23	1.01	(0.55 , 1.86)	1.06 (0.57 , 1.96)
p for trend		0.595		0.479			0.403		0.326			0.371		1.000
PFTrDA (C13)														
Quartile 1	68	1.00		1.00		44	1.00		1.00		24	1.00		1.00
Quartile 2	51	0.64	(0.43 , 0.96)	0.71	(0.48 , 1.05)	27	0.53	(0.31 , 0.88)	0.55	(0.32 , 0.91)	24	1.07	(0.59 , 1.94)	1.02 (0.56 , 1.86)
Quartile 3	44	0.86	(0.58 , 1.25)	0.61	(0.40 , 0.91)	32	0.65	(0.39 , 1.06)	0.69	(0.42 , 1.14)	12	0.50	(0.24 , 1.00)	0.47 (0.22 , 0.95)
Quartile 4	52	0.83	(0.57 , 1.23)	0.76	(0.51 , 1.12)	30	0.66	(0.39 , 1.08)	0.69	(0.41 , 1.15)	22	0.91	(0.49 , 1.66)	0.89 (0.48 , 1.65)
p for trend		0.084		0.110			0.148		0.241			0.001		0.324

^a 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，12 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整

^b 調整 ^a から児の性別を除いた共変量で調整

表 18. 24 ヶ月齢の湿疹発症における母体血中 PFAAs 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

	全体 (n = 2,062)					男児 (n = 1,044)					女児 (n = 1,018)				
	n	Crude		Adjusted ^a		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	
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	
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	
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	
PFDA (C10)															
Quartile 1	104	1.00		1.00		43	1.00		1.00		47	1.00		1.00	
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	
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
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
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

^a 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，24 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整

^b 調整 ^a から児の性別を除いた共変量で調整

表 19. 12 ヶ月齢の喘鳴発症における母体血中 PFAAs 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

	全体 (n = 2,062)					男児 (n = 1,044)					女児 (n = 1,018)				
	n	Crude		Adjusted ^a		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	63	1.00		1.00		34	1.00		1.00		29	1.00		1.00	
Quartile 2	55	0.87	(0.59 , 1.27)	0.81	(0.54 , 1.21)	32	0.98	(0.58 , 1.64)	0.90	(0.53 , 1.53)	23	0.75	(0.42 , 1.33)	0.68	(0.37 , 1.24)
Quartile 3	51	0.79	(0.53 , 1.17)	0.78	(0.52 , 1.17)	30	0.90	(0.53 , 1.52)	0.86	(0.50 , 1.48)	21	0.68	(0.37 , 1.21)	0.70	(0.38 , 1.30)
Quartile 4	48	0.75	(0.50 , 1.11)	0.83	(0.54 , 1.25)	28	0.85	(0.49 , 1.44)	0.92	(0.53 , 1.61)	20	0.64	(0.35 , 1.16)	0.70	(0.37 , 1.33)
p for trend		0.126		0.337			0.496		0.735			0.131		0.299	
PFOS (C8)															
Quartile 1	65	1.00		1.00		35	1.00		1.00		30	1.00		1.00	
Quartile 2	55	0.82	(0.56 , 1.20)	0.92	(0.62 , 1.37)	37	1.12	(0.68 , 1.85)	1.31	(0.78 , 2.21)	18	0.53	(0.28 , 0.97)	0.50	(0.26 , 0.94)
Quartile 3	51	0.76	(0.51 , 1.12)	0.88	(0.58 , 1.32)	25	0.72	(0.41 , 1.23)	0.79	(0.44 , 1.38)	26	0.80	(0.46 , 1.40)	0.98	(0.55 , 1.77)
Quartile 4	46	0.68	(0.45 , 1.01)	0.80	(0.53 , 1.22)	27	0.80	(0.47 , 1.36)	0.95	(0.54 , 1.66)	19	0.56	(0.30 , 1.01)	0.62	(0.32 , 1.17)
p for trend		0.050		0.301			0.200		0.455			0.147		0.428	
PFOA (C8)															
Quartile 1	63	1.00		1.00		35	1.00		1.00		28	1.00		1.00	
Quartile 2	56	0.87	(0.60 , 1.28)	0.91	(0.60 , 1.35)	33	0.91	(0.54 , 1.51)	0.92	(0.54 , 1.57)	23	0.83	(0.46 , 1.47)	0.85	(0.45 , 1.56)
Quartile 3	44	0.67	(0.45 , 1.00)	0.77	(0.49 , 1.19)	23	0.62	(0.35 , 1.07)	0.67	(0.37 , 1.22)	21	0.73	(0.40 , 1.32)	0.90	(0.47 , 1.71)
Quartile 4	54	0.84	(0.57 , 1.24)	1.02	(0.67 , 1.56)	33	0.94	(0.56 , 1.56)	1.09	(0.62 , 1.92)	21	0.72	(0.40 , 1.31)	0.94	(0.49 , 1.80)
p for trend		0.211		0.902			0.518		0.999			0.251		0.893	
PFNA (C9)															
Quartile 1	56	1.00		1.00		26	1.00		1.00		30	1.00		1.00	
Quartile 2	46	0.94	(0.62 , 1.42)	0.97	(0.63 , 1.49)	30	1.42	(0.81 , 2.49)	1.48	(0.83 , 2.64)	16	0.57	(0.29 , 1.06)	0.57	(0.29 , 1.09)
Quartile 3	63	0.99	(0.68 , 1.45)	1.03	(0.69 , 1.54)	35	1.23	(0.72 , 2.12)	1.29	(0.74 , 2.27)	28	0.79	(0.46 , 1.37)	0.83	(0.47 , 1.49)
Quartile 4	52	0.92	(0.62 , 1.37)	1.08	(0.71 , 1.65)	33	1.29	(0.75 , 2.23)	1.44	(0.81 , 2.57)	19	0.61	(0.33 , 1.11)	0.76	(0.39 , 1.45)
p for trend		0.765		0.685			0.495		0.312			0.209		0.564	
PFDA (C10)															
Quartile 1	56	1.00		1.00		33	1.00		1.00		23	1.00		1.00	
Quartile 2	61	1.11	(0.76 , 1.63)	1.07	(0.72 , 1.59)	30	0.95	(0.56 , 1.61)	0.92	(0.53 , 1.58)	31	1.34	(0.76 , 2.38)	1.28	(0.71 , 2.35)
Quartile 3	50	0.89	(0.59 , 1.33)	0.87	(0.57 , 1.32)	28	0.88	(0.51 , 1.50)	0.83	(0.47 , 1.44)	22	0.91	(0.49 , 1.69)	0.97	(0.51 , 1.84)
Quartile 4	50	0.89	(0.59 , 1.33)	0.98	(0.64 , 1.48)	33	1.08	(0.64 , 1.81)	1.09	(0.63 , 1.87)	17	0.68	(0.35 , 1.30)	0.85	(0.43 , 1.66)
p for trend		0.367		0.673			0.867		0.861			0.134		0.478	
PFUnDA (C11)															

Quartile 1	55	1.00		1.00		34	1.00		1.00		21	1.00		1.00
Quartile 2	49	0.88	(0.58 , 1.32)	0.85	(0.56 , 1.29)	27	0.76	(0.44 , 1.29)	0.70	(0.40 , 1.22)	22	1.07	(0.57 , 2.01)	1.06 (0.55 , 2.04)
Quartile 3	61	1.12	(0.76 , 1.65)	1.11	(0.74 , 1.66)	30	0.97	(0.57 , 1.64)	0.97	(0.56 , 1.69)	31	1.38	(0.77 , 2.50)	1.30 (0.71 , 2.41)
Quartile 4	52	0.94	(0.63 , 1.40)	0.98	(0.65 , 1.49)	33	0.98	(0.59 , 1.64)	1.06	(0.62 , 1.82)	19	0.88	(0.46 , 1.69)	0.84 (0.42 , 1.65)
p for trend		0.923		0.759			0.832		0.576			0.967		0.833
PFDoDA (C12)														
Quartile 1	51	1.00		1.00		30	1.00		1.00		21	1.00		1.00
Quartile 2	57	1.14	(0.76 , 1.70)	1.15	(0.76 , 1.73)	34	1.06	(0.63 , 1.80)	1.10	(0.64 , 1.91)	23	1.21	(0.65 , 2.27)	1.16 (0.61 , 2.22)
Quartile 3	62	1.24	(0.84 , 1.84)	1.26	(0.84 , 1.89)	31	1.10	(0.64 , 1.88)	1.15	(0.66 , 2.01)	31	1.45	(0.82 , 2.63)	1.34 (0.73 , 2.50)
Quartile 4	47	0.93	(0.61 , 1.40)	0.98	(0.64 , 1.50)	29	0.98	(0.57 , 1.68)	1.07	(0.61 , 1.87)	18	0.86	(0.44 , 1.65)	0.85 (0.43 , 1.68)
p for trend		0.859		0.936			0.957		0.793			0.870		0.823
PFTrDA (C13)														
Quartile 1	64	1.00		1.00		35	1.00		1.00		29	1.00		1.00
Quartile 2	43	0.64	(0.43 , 0.96)	0.64	(0.42 , 0.97)	24	0.61	(0.35 , 1.05)	0.67	(0.37 , 1.17)	19	0.67	(0.36 , 1.22)	0.59 (0.31 , 1.10)
Quartile 3	56	0.86	(0.58 , 1.25)	0.87	(0.58 , 1.28)	35	0.94	(0.57 , 1.56)	1.05	(0.62 , 1.78)	21	0.74	(0.40 , 1.32)	0.65 (0.35 , 1.19)
Quartile 4	54	0.83	(0.57 , 1.23)	0.86	(0.58 , 1.28)	30	0.86	(0.51 , 1.45)	0.91	(0.53 , 1.57)	24	0.81	(0.45 , 1.42)	0.80 (0.44 , 1.44)
p for trend		0.618		0.755			0.944		0.866			0.515		0.497

^a 母の年齢，教育歴，両親のアレルギー疾患既往歴，児の性別，年上の兄弟数，12 ヶ月齢の集団保育歴，12 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整

^b 調整 ^a から児の性別を除いた共変量で調整

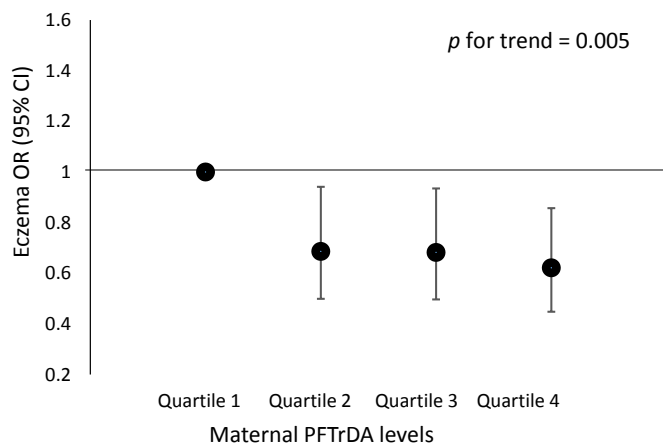
表 20. 24 ヶ月齢の喘鳴発症における母体血中 PFAs 濃度の第 1 四分位に対する第 2 四分位から第 4 四分位のオッズ比

	全体 (n = 2,062)					男児 (n = 1,044)					女児 (n = 1,018)				
	n	Crude		Adjusted ^a		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	96	1.00		1.00		57	1.00		1.00		39	1.00		1.00	
Quartile 2	105	1.13	(0.83 , 1.54)	1.11	(0.81 , 1.53)	53	0.96	(0.63 , 1.46)	0.91	(0.59 , 1.41)	52	1.37	(0.87 , 2.18)	1.40	(0.88 , 2.27)
Quartile 3	100	1.05	(0.77 , 1.44)	1.11	(0.81 , 1.53)	50	0.89	(0.58 , 1.35)	0.88	(0.56 , 1.36)	50	1.30	(0.82 , 2.07)	1.56	(0.96 , 2.53)
Quartile 4	96	1.01	(0.74 , 1.39)	1.11	(0.80 , 1.55)	52	0.94	(0.62 , 1.44)	0.95	(0.61 , 1.48)	44	1.12	(0.70 , 1.80)	1.42	(0.86 , 2.35)
p for trend		0.808		0.534			0.704		0.768			0.743		0.155	
PFOS (C8)															
Quartile 1	111	1.00		1.00		59	1.00		1.00		52	1.00		1.00	
Quartile 2	104	0.91	(0.68 , 1.23)	1.03	(0.76 , 1.41)	53	0.92	(0.61 , 1.40)	1.09	(0.70 , 1.69)	51	0.90	(0.59 , 1.40)	0.99	(0.63 , 1.56)
Quartile 3	94	0.81	(0.59 , 1.10)	0.93	(0.68 , 1.29)	56	0.99	(0.65 , 1.49)	1.08	(0.70 , 1.67)	38	0.64	(0.40 , 1.01)	0.79	(0.49 , 1.27)
Quartile 4	88	0.75	(0.55 , 1.02)	0.88	(0.64 , 1.23)	44	0.75	(0.49 , 1.16)	0.83	(0.52 , 1.32)	44	0.74	(0.48 , 1.16)	0.97	(0.60 , 1.56)
p for trend		0.047		0.379			0.275		0.492			0.091		0.656	
PFOA (C8)															
Quartile 1	101	1.00		1.00		50	1.00		1.00		51	1.00		1.00	
Quartile 2	115	1.18	(0.87 , 1.59)	1.24	(0.90 , 1.69)	58	1.17	(0.76 , 1.79)	1.16	(0.74 , 1.82)	57	1.19	(0.78 , 1.82)	1.35	(0.86 , 2.11)
Quartile 3	87	0.83	(0.60 , 1.14)	0.95	(0.68 , 1.34)	50	0.99	(0.64 , 1.53)	1.07	(0.66 , 1.72)	37	0.68	(0.43 , 1.08)	0.82	(0.50 , 1.34)
Quartile 4	94	0.92	(0.67 , 1.25)	1.08	(0.77 , 1.52)	54	1.11	(0.72 , 1.70)	1.23	(0.76 , 1.98)	40	0.74	(0.47 , 1.17)	0.94	(0.57 , 1.55)
p for trend		0.221		0.956			0.846		0.490			0.049		0.408	
PFNA (C9)															
Quartile 1	110	1.00		1.00		54	1.00		1.00		56	1.00		1.00	
Quartile 2	81	0.81	(0.59 , 1.12)	0.82	(0.59 , 1.14)	44	0.95	(0.61 , 1.48)	0.88	(0.55 , 1.39)	37	0.69	(0.43 , 1.09)	0.74	(0.46 , 1.19)
Quartile 3	114	0.89	(0.67 , 1.20)	0.90	(0.66 , 1.22)	56	0.91	(0.60 , 1.38)	0.86	(0.56 , 1.34)	58	0.88	(0.58 , 1.33)	0.95	(0.62 , 1.47)
Quartile 4	92	0.80	(0.59 , 1.09)	0.87	(0.63 , 1.21)	58	1.07	(0.71 , 1.63)	1.05	(0.67 , 1.64)	34	0.56	(0.35 , 0.88)	0.69	(0.41 , 1.13)
p for trend		0.238		0.503			0.812		0.867			0.047		0.287	
PFDA (C10)															
Quartile 1	94	1.00		1.00		43	1.00		1.00		51	1.00		1.00	
Quartile 2	113	1.27	(0.94 , 1.73)	1.26	(0.92 , 1.73)	63	1.72	(1.12 , 2.66)	1.71	(1.09 , 2.69)	50	0.93	(0.60 , 1.44)	0.95	(0.60 , 1.49)
Quartile 3	95	1.02	(0.74 , 1.40)	1.01	(0.73 , 1.39)	49	1.24	(0.79 , 1.95)	1.12	(0.70 , 1.80)	46	0.84	(0.54 , 1.30)	0.95	(0.60 , 1.50)
Quartile 4	95	1.02	(0.74 , 1.40)	1.12	(0.81 , 1.56)	57	1.53	(0.99 , 2.39)	1.56	(0.98 , 2.48)	38	0.65	(0.41 , 1.04)	0.80	(0.50 , 1.30)
p for trend		0.238		0.832			0.191		0.242			0.066		0.408	
PFUnDA (C11)															

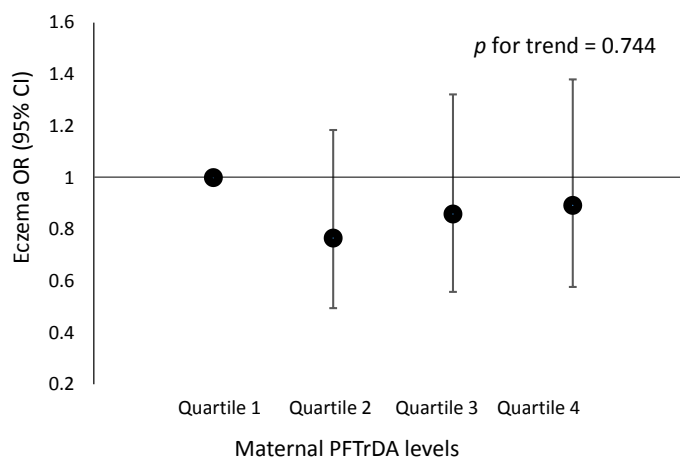
Quartile 1	94	1.00		1.00		47	1.00		1.00		47	1.00		1.00	
Quartile 2	107	1.17	(0.86 , 1.60)	1.13	(0.83 , 1.56)	57	1.24	(0.81 , 1.91)	1.18	(0.76 , 1.85)	50	1.10	(0.71 , 1.72)	1.07	(0.67 , 1.69)
Quartile 3	94	1.00	(0.73 , 1.37)	0.97	(0.70 , 1.34)	51	1.24	(0.81 , 1.91)	1.28	(0.81 , 2.04)	43	0.80	(0.50 , 1.25)	0.74	(0.46 , 1.19)
Quartile 4	102	1.11	(0.81 , 1.51)	1.11	(0.80 , 1.53)	57	1.30	(0.84 , 2.00)	1.27	(0.81 , 2.00)	45	0.93	(0.59 , 1.46)	0.97	(0.61 , 1.56)
p for trend		0.737		0.782			0.266		0.279			0.450		0.532	
PFDoDA (C12)															
Quartile 1	108	1.00		1.00		53	1.00		1.00		55	1.00		1.00	
Quartile 2	91	0.81	(0.60 , 1.11)	0.79	(0.57 , 1.09)	58	1.03	(0.67 , 1.56)	1.08	(0.70 , 1.66)	33	0.60	(0.37 , 0.95)	0.53	(0.32 , 0.86)
Quartile 3	106	0.97	(0.72 , 1.31)	0.93	(0.68 , 1.27)	52	1.04	(0.67 , 1.59)	1.08	(0.69 , 1.69)	54	0.91	(0.60 , 1.39)	0.80	(0.52 , 1.25)
Quartile 4	92	0.83	(0.61 , 1.13)	0.86	(0.63 , 1.19)	49	0.92	(0.60 , 1.42)	1.00	(0.64 , 1.58)	43	0.75	(0.48 , 1.16)	0.76	(0.48 , 1.20)
p for trend		0.783		0.581			0.733		0.986			0.475		0.501	
PFTrDA (C13)															
Quartile 1	101	1.00		1.00		44	1.00		1.00		57	1.00		1.00	
Quartile 2	92	0.89	(0.65 , 1.22)	0.86	(0.62 , 1.19)	57	1.28	(0.83 , 1.98)	1.36	(0.86 , 2.15)	35	0.59	(0.37 , 0.94)	0.51	(0.31 , 0.82)
Quartile 3	105	1.04	(0.77 , 1.42)	1.07	(0.78 , 1.46)	60	1.38	(0.89 , 2.13)	1.52	(0.97 , 2.40)	45	0.79	(0.51 , 1.22)	0.74	(0.47 , 1.17)
Quartile 4	99	0.99	(0.72 , 1.34)	1.03	(0.74 , 1.41)	51	1.24	(0.79 , 1.94)	1.33	(0.83 , 2.12)	48	0.80	(0.52 , 1.23)	0.84	(0.54 , 1.31)
p for trend		0.449		0.581			0.328		0.203			0.516		0.720	

^a 母の年齢，教育歴，両親のアレルギー疾患既往歴，児の性別，年上の兄弟数，24 ヶ月齢の集団保育歴，24 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整

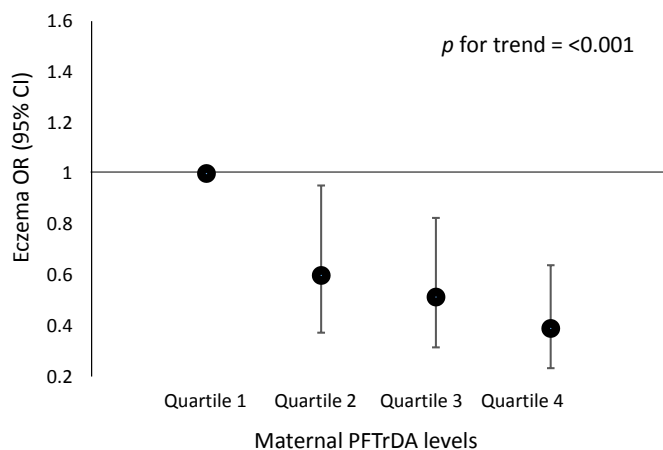
^b 調整 ^a から児の性別を除いた共変量で調整



全体



男児



女児

図 8. 母体血中 PFTTrDA 濃度に対する 24 ヶ月齢の湿疹発症の調整オッズ比
(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，24 ヶ月齢の受動喫煙曝露で調整)

4. 考察

1) 胎児期の PFAAs 曝露が 24 ヶ月齢のアレルギー症状発症リスクに及ぼす影響

本研究は、一般環境レベルの PFAAs 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³²。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²⁹。また，PFAAs 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 PFAAs 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⁵³。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⁵⁴。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^{27, 55}。本研究の結果も同様に，PFAAs 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 PFAAs 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²⁸。胎児期は成人と比較して PFAAs 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¹⁹。胎児が PFAAs 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⁵⁴，本研究では胎児期の PFAAs 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。しかしながら，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あるため，一般的な免疫抑制は必ずしも有益であるとはいえない。

2) PFAAs が及ぼす影響の性差

本研究において，胎児期の PFAAs 曝露による児のアレルギー症状発症リスクの低下は，女児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，女児のみで母体血中 PFUnDA，PFTrDA 濃度と出生時体重との間に負の関連が認められた⁵⁶。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⁵⁷。また中国の先行研究では，他の PFAAs 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⁵⁸。PFAAs 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。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 PFCAs, 特に PFTrDA のような PFDA よりも長い炭素鎖をもつ PFCAs 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 PFCAs 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。

3) 長鎖の PFCAs 曝露の影響

本稿第一章で既述したように、本対象集団において PFUnDA (C11), PFDoDA (C12), PFTrDA (C13) のような長鎖の PFCAs 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^{38,49}。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 PFCAs 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¹³。また、これらの長鎖の PFCAs 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。PFCAs の炭素鎖が長いほど生体内への蓄積性が高く¹⁵、半減期が長いことが示唆されている⁴⁶。さらに PFCAs の毒性は炭素鎖の長さと官能基の性質に関連することから^{59,60}、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。

4) PFOS, PFOA 曝露の影響

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^{31,32,54}。10 歳～15 歳の子どもを対象とした台湾の Genetic and Biomarkers study for Childhood Asthma では、PFAAs 濃度が高いほどケース群の喘息の OR が高く、また PFAAs 濃度と IgE レベル、好酸球数、好酸球陽イオンタンパクとの正の相関が示された⁶¹。Genetic and Biomarkers study for Childhood Asthma は、PFAAs 10 物質 (PFHpA, PFHxA, PFOA, PFNA, PFDA, PFDoDA, PFTeDA, PFBS, PFHxS, PFOS) を検討しているが、本研究で湿疹発症リスクの低下を認めた PFTrDA および

PFUnDA は報告されず、PFAAs の血中濃度は児から得られたものであった。各アレルギー症状との関連が認められなかった本研究および先行研究と、Genetic and Biomarkers study for Childhood Asthma との結果の相違は、前向きコホート研究とケースコントロール研究による研究デザインの違いによるものかもしれない。

5) 研究の限界

本研究の限界として、第一に、児の湿疹や喘鳴を母親の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。第二に、児の出生後から 24 ヶ月齢までの PFAAs の曝露を評価していないことである。PFAAs の主な曝露源は食品、飲料水、食品パッケージ、ハウスダストなどである¹。母乳中にも PFAAs 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 PFAAs 曝露が危惧されていることから^{62,63}、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。また、室内のハウスダスト中の PFOS, PFOA を分析した研究では、幼児は成人と比較してハウスダストが溜まる床面での滞在時間が長いために、重要な曝露源であることを報告している^{64,65}。本研究では出生後の児の食生活や生活環境における PFAAs 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。第三に、PFAAs 以外の環境化学物質の影響を考慮していないことである。食品由来の PFAAs 曝露源の一つである魚介類は、ダイオキシン類、PCBs、水銀の曝露源でもある。日本では諸外国と比較して海産物の摂取が多いことから、PFAAs の曝露と同様にダイオキシン類、PCBs、水銀などの環境化学物質が交絡した可能性が考えられる。ダイオキシン類の胎児期曝露とアレルギー疾患および感染症との関連を検討した研究では、42 ヶ月時の喘鳴発症リスクの低下や、再発性中耳炎と水痘発症リスクの増加^{66,67}、5 歳までのアレルギー症状発症の低下が報告された⁶⁸。札幌コホート研究でも、母体血中ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE レベルとの負の関連、18 ヶ月児の中耳炎発症リスクの増加が示された^{69,70}。そこで、札幌コホート研究を用いた PFOS, PFOA 胎児期曝露と児のアレルギー疾患および感染症との関連を検討する際は、ダイオキシン類、PCBs も調整して解析を行ったが結果に変化はなかったことを確認している³²。したがって、本研究結果にも影響を及ぼすレベルではない可能性が推測される。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 PFAAs 曝露の影響を前向きに評価したことである。

結論として、検討した PFAAs 8 物質のうち、女兒のみにおいて胎児期の 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．PFCA_s 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 PFCA_s 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．

総括および結論

1) 本研究から得られた知見

- I. 北海道における妊婦の血漿中 PFOS, PFOA 濃度は低く, 曝露レベルが低い地域であることが示唆された.
- II. 2003 年から 2011 年の間に, 妊婦の PFOS, PFOA 濃度は経年的に減少した一方で, 長鎖の PFNA, PFDA 濃度は上昇した.
- III. PFTrDA の胎児期曝露は 24 ヶ月児の湿疹の発症リスクを低下させた.
- IV. PFCAs の胎児期曝露によるアレルギー症状発症リスクの低下が女兒で顕著な影響を認めたことから, 性特異的な影響を及ぼす可能性が示唆された.

2) 新知見の意義

本研究は, 日本において妊婦の PFAAs 11 物質の曝露レベルを測定し, 胎児期曝露が児のアレルギー症状に及ぼす影響を検討した初めての報告である. 世界的にも規制の対策が講じられている PFOS, PFOA については経時的に濃度が減少していることが明らかとなり, 2000 年以降の製造や流通の制限によってヒトへの蓄積も減少した結果と考えられた. 一方で, 蓄積性, 濃縮性が高い長鎖の PFNA, PFDA 濃度は経年して上昇しており, 毒性データやモニタリングデータが乏しく大規模な規制がなされていない結果であると考えられた. また, PFOS, PFOA 濃度よりも低濃度であったにもかかわらず, 長鎖の PFUnDA, PFTrDA の胎児期曝露が児の免疫機能に負の影響を及ぼす可能性が示され, 性差が認められた. これらの長鎖の PFAAs は, 東アジアにおいて比較的濃度が高く健康影響も危惧されるが, 世界的に報告が乏しい現状であることから, まずは環境モニタリング調査を実施しデータを蓄積していくことが重要である.

PFAAs は, 主に食品や飲料水, ハウスダストから日常的に曝露される. 本研究で得られた知見により, 一般生活環境レベルの PFAAs 胎児期曝露は出生後の児の健康に対して安全なレベルではない可能性が示唆されたことから, 妊婦の体内負荷量を増加させない, または低減させることが必要であると考えられる. そのために, PFAAs の製造や流通をさらに規制することで環境への排出を抑制し, 生体内に蓄積させないことが重要である. 本研究は, 一般生活環境レベルにおける PFAAs の影響を大規模な前向きコホート研究で疫学的に調査した点で大変意義深く, 日本のみならず世界各国の規制に資する PFAAs の次世代影響のデータを提示した.

3) 今後の研究展開と課題

本研究では、PFAsの胎児期曝露による24ヶ月齢までのアレルギー症状発症への影響を検討したが、学童期にはアレルギー疾患の診断がより明確になることから、長期的な追跡調査を実施する。具体的には、4歳時、7歳時にアレルギーに関する調査票を郵送しているため、4歳、7歳時のアトピー性皮膚炎、気管支喘息などの疾患をアウトカムとして統計解析を行う。また、PFAs曝露が及ぼす児の免疫アレルギーへの影響をより明らかにするため、児（臍帯血）の免疫機能に関連するバイオマーカーを測定する。さらに、免疫系のみならず、PFAsの胎児期曝露による次世代への総合的なリスク評価を行うため、生後の体格、神経行動発達、内分泌機能、先天異常などへの健康影響を検討する必要がある。子どもは成人よりも環境化学物質に対する感受性が高いことから、母児の健康を維持するために、これらの研究成果を政策へと反映させ規制の施策を講じていくことが重要である。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、御指導と御助言を賜りました、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 玉腰暁子教授、北海道大学環境健康科学研究教育センター 岸玲子特任教授、生殖・発達医学講座小児科学分野 有賀正教授、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 佐々木成子助教に深甚なる謝意を表します。また、有機フッ素化合物の測定に関して御指導と御助言を賜りました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講座生物有機化学研究室 松浦英幸准教授、ならびにいであ株式会社環境創造研究所所長 荳木洋一氏、副所長 松村徹氏、山本潤氏に深く感謝申し上げます。また、研究デザインや統計解析に関して御助言を賜りました北海道大学医学研究科先端医学講座臨床統計学分野 伊藤陽一准教授に深く感謝申し上げます。また、御助言と御協力を賜りました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 鵜川重和助教、旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 吉岡英治准教授、京都大学医学研究科社会健康医学系専攻健康要因学講座環境衛生学 原田浩二准教授、北海道大学大学院医学研究科第一内科 今野哲講師に深く感謝申し上げます。また、「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」研究グループで貴重な御助言と御協力を賜りました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大学院生 樫野いく子氏（現 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講座社会予防疫学分野日本学術振興会特別研究員）、小林澄貴氏、伊藤久美子氏、北海道大学環境健康科学研究教育センター 宮下ちひろ特任助教、ならびに研究の遂行に御助力と御支援をいただきました北海道大学環境健康科学研究教育センター 荒木敦子特任講師、池野多美子特任講師、伊藤佐智子学術研究員、Thamar Ayo Yila 氏、Titilola Braimoh 氏、すべての学術研究員および研究支援員、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教室員の皆様に深謝いたします。そして、本研究に御参加くださり貴重な研究資料を御提供いただきました研究参加者の皆様、御多忙の折に本研究に御協力いただきました医療機関の関係者の皆様に心より感謝の意を表します。最後に、研究生活を支えてくれた家族に感謝いたします。

引用文献

- 1 Fromme, H., Tittlemier, S. A., Volkel, W., Wilhelm, M. & Twardella, D. Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *International journal of hygiene and environmental health* **212**, 239-270 (2009).
- 2 Conder, J. M., Hoke, R. A., De Wolf, W., Russell, M. H. & Buck, R. C. Are PFCA's bioaccumulative? A critical review and comparison with regulatory criteria and persistent lipophilic compounds. *Environmental science & technology* **42**, 995-1003 (2008).
- 3 Olsen, G. W. *et al.* Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environmental health perspectives* **115**, 1298-1305 (2007).
- 4 Renner, R. Scotchgard scotched--following the fabric protector's slippery trail to a new class of pollutant. *Sci Am* **284**, 18 (2001).
- 5 United States, E. P. A. 2010/15 PFOA Stewardship Program: <<http://www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/stewardship/index.html>>. (2006).
- 6 European, C. DIRECTIVE 2006/122/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Off J Europ Commun. L 372/32, 27.12.2006. (2006).
- 7 Washino, N. *et al.* Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environmental health perspectives* **117**, 660-667 (2009).
- 8 UNEP. POPRC3: Development of Risk Management Evaluation; UNEP/POPS/POPRC. 3/20: <<http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/poprc3/UNEP-POPSPOPRC.3-POPRC-3-5.English.PDF>>. (2007).
- 9 厚生労働省・経済産業省・環境省. 平成 21 年化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律施行令: <http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/hourei/seirei_H21_1st.pdf>. (2010).
- 10 Nolan, L. A., Nolan, J. M., Shofer, F. S., Rodway, N. V. & Emmett, E. A. The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* **27**, 231-238 (2009).

- 11 Melzer, D., Rice, N., Depledge, M. H., Henley, W. E. & Galloway, T. S. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental health perspectives* **118**, 686-692 (2010).
- 12 Hoffman, K., Webster, T. F., Weisskopf, M. G., Weinberg, J. & Vieira, V. M. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age. *Environmental health perspectives* **118**, 1762-1767 (2010).
- 13 Prevedouros, K., Cousins, I. T., Buck, R. C. & Korzeniowski, S. H. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environmental science & technology* **40**, 32-44 (2006).
- 14 Kudo, N., Suzuki-Nakajima, E., Mitsumoto, A. & Kawashima, Y. Responses of the liver to perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in male and female mice: in relation to induction of hepatomegaly, peroxisomal beta-oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase. *Biological & pharmaceutical bulletin* **29**, 1952-1957 (2006).
- 15 Martin, J. W., Mabury, S. A., Solomon, K. R. & Muir, D. C. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* **22**, 196-204 (2003).
- 16 Eder, W., Ege, M. J. & von Mutius, E. The asthma epidemic. *The New England journal of medicine* **355**, 2226-2235 (2006).
- 17 文部科学省. 平成 24 年度学校保健統計調査:
<http://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2013/03/29/1331750_3.pdf>. (2012).
- 18 Bach, J. F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England journal of medicine* **347**, 911-920 (2002).
- 19 Luster, M. I., Dean, J. H. & Germolec, D. R. Consensus workshop on methods to evaluate developmental immunotoxicity. *Environmental health perspectives* **111**, 579-583 (2003).
- 20 Inoue, K. *et al.* Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environmental health perspectives* **112**, 1204-1207 (2004).

- 21 Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M. W. & Angerer, J. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *International archives of occupational and environmental health* **80**, 643-648 (2007).
- 22 Monroy, R. *et al.* Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environmental research* **108**, 56-62 (2008).
- 23 Apelberg, B. J. *et al.* Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environmental health perspectives* **115**, 1670-1676 (2007).
- 24 Chen, M. H. *et al.* Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PloS one* **7**, e42474 (2012).
- 25 Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E. & Olsen, J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environmental health perspectives* **115**, 1677-1682 (2007).
- 26 DeWitt, J. C. *et al.* Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Critical reviews in toxicology* **39**, 76-94 (2009).
- 27 Peden-Adams, M. M. *et al.* Suppression of humoral immunity following exposure to the perfluorinated insecticide sulfluramid. *Journal of toxicology and environmental health. Part A* **70**, 1130-1141 (2007).
- 28 DeWitt, J. C., Peden-Adams, M. M., Keller, J. M. & Germolec, D. R. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicologic pathology* **40**, 300-311 (2012).
- 29 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.
<http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Status_Report_C8_and_Immune_markers_March2009.pdf>. (2009).
- 30 Fei, C., McLaughlin, J. K., Lipworth, L. & Olsen, J. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environmental research* **110**, 773-777 (2010).
- 31 Wang, I. J. *et al.* The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environmental research* **111**, 785-791 (2011).

- 32 Okada, E. *et al.* Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environmental research* **112**, 118–125 (2012).
- 33 Wang, T., Wang, Y., Liao, C., Cai, Y. & Jiang, G. Perspectives on the inclusion of perfluorooctane sulfonate into the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. *Environmental science & technology* **43**, 5171–5175 (2009).
- 34 Kato, K., Wong, L. Y., Jia, L. T., Kuklennyik, Z. & Calafat, A. M. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population: 1999–2008. *Environmental science & technology* **45**, 8037–8045 (2011).
- 35 Olsen, G. W. *et al.* Temporal trends of perfluoroalkyl concentrations in American Red Cross adult blood donors, 2000–2010. *Environmental science & technology* **46**, 6330–6338 (2012).
- 36 Wang, M., Park, J. S. & Petreas, M. Temporal changes in the levels of perfluorinated compounds in California women's serum over the past 50 years. *Environmental science & technology* **45**, 7510–7516 (2011).
- 37 Glynn, A. *et al.* Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996–2010. *Environmental science & technology* **46**, 9071–9079 (2012).
- 38 Harada, K. H. *et al.* Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from Japan, Korea and Vietnam. *Environment international* **37**, 1183–1189 (2011).
- 39 Kishi, R. *et al.* Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *International journal of epidemiology* **40**, 611–618 (2011).
- 40 Kishi, R. *et al.* Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile--updated 2013. *Environmental health and preventive medicine* **18**, 429–450 (2013).
- 41 Keller, J. M. *et al.* Determination of perfluorinated alkyl acid concentrations in human serum and milk standard reference materials. *Analytical and bioanalytical chemistry* **397**, 439–451 (2010).
- 42 National Institute of Standards & Technology, C. o. A., Standard Reference Material® 1957.
<<https://www-s.nist.gov/srmors/certificates/1957.pdf?CFID=2513237&CFTOKEN=708251641b55516a-B7AE059E-EB51-FE1C-4B719AAC9CBA4868&jsessionid=f0>>

3031ca8f83c8c7883f2b7337674f79323f>.

- 43 Calafat, A. M., Wong, L. Y., Kuklenyik, Z., Reidy, J. A. & Needham, L. L. 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. *Environmental health perspectives* **115**, 1596–1602 (2007).
- 44 Olsen, G. W. *et al.* Decline in perfluorooctanesulfonate and other polyfluoroalkyl chemicals in American Red Cross adult blood donors, 2000–2006. *Environmental science & technology* **42**, 4989–4995 (2008).
- 45 Woodruff, T. J., Zota, A. R. & Schwartz, J. M. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environmental health perspectives* **119**, 878–885 (2011).
- 46 Ohmori, K., Kudo, N., Katayama, K. & Kawashima, Y. Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* **184**, 135–140 (2003).
- 47 Haug, L. S., Thomsen, C. & Becher, G. Time trends and the influence of age and gender on serum concentrations of perfluorinated compounds in archived human samples. *Environmental science & technology* **43**, 2131–2136 (2009).
- 48 Joensen, U. N. *et al.* Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environmental health perspectives* **117**, 923–927 (2009).
- 49 Gutzkow, K. B. *et al.* Placental transfer of perfluorinated compounds is selective—a Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International journal of hygiene and environmental health* **215**, 216–219 (2012).
- 50 Okada, E. *et al.* Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003–2011. *Environment international* **60**, 89–96 (2013).
- 51 Asher, M. I. *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* **368**, 733–743 (2006).
- 52 Harada, K. H. *et al.* Levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid in female serum samples from Japan in 2008, Korea in 1994–2008 and Vietnam in 2007–2008. *Chemosphere* **79**, 314–319 (2010).
- 53 Grandjean, P. *et al.* Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA : the journal of the American*

Medical Association **307**, 391–397 (2012).

- 54 Granum, B. *et al.* Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *Journal of immunotoxicology* **10**, 373–379 (2013).
- 55 Keil, D. E., Mehlmann, T., Butterworth, L. & Peden-Adams, M. M. Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* **103**, 77–85 (2008).
- 56 Kashino, I. *et al.* Prenatal Exposure to 11 Perfluorinated Compounds (PFCs) and infant weight in the Hokkaido Study on Environmental and Children's Health.
<<http://ehp.niehs.nih.gov/ehbasel13/wp-content/uploads/2013/09/EHB13-Abstracts.pdf>>. *Environment and Health – Bridging South, North, East and West Conference of ISEE, ISES and ISIAQ, Basel, Switzerland*. (August 2013).
- 57 Ji, K. *et al.* Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Environment international* **45**, 78–85 (2012).
- 58 Liu, J. *et al.* Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environment international* **37**, 1206–1212 (2011).
- 59 Liao, C. *et al.* Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environmental science & technology* **43**, 2099–2104 (2009).
- 60 Wolf, C. J., Takacs, M. L., Schmid, J. E., Lau, C. & Abbott, B. D. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* **106**, 162–171 (2008).
- 61 Dong, G. H. *et al.* Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environmental health perspectives* **121**, 507–513 (2013).
- 62 Fujii, Y. *et al.* Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia.

Chemosphere **86**, 315-321 (2012).

- 63 中田彩子 *et al.* 乳汁中ペルフルオロ化合物の定量および母体血からの移行性.
分析化学 **58**, 653-659 (2009).
- 64 Bjorklund, J. A., Thuresson, K. & De Wit, C. A. Perfluoroalkyl compounds (PFCs) in indoor dust: concentrations, human exposure estimates, and sources. *Environmental science & technology* **43**, 2276-2281 (2009).
- 65 Shoeib, M., Harner, T., Wilford, B. H., Jones, K. C. & Zhu, J. Perfluorinated sulfonamides in indoor and outdoor air and indoor dust: occurrence, partitioning, and human exposure. *Environmental science & technology* **39**, 6599-6606 (2005).
- 66 Weisglas-Kuperus, N. *et al.* Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environmental health perspectives* **108**, 1203-1207 (2000).
- 67 Weisglas-Kuperus, N., Vreugdenhil, H. J. & Mulder, P. G. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicology letters* **149**, 281-285 (2004).
- 68 ten Tusscher, G. W. *et al.* Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environmental health perspectives* **111**, 1519-1523 (2003).
- 69 Miyashita, C. *et al.* Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environmental research* **111**, 551-558 (2011).
- 70 Washino, N. *et al.* The Effect of Prenatal Exposure to Dioxins on Cord Serum IgE. . *27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. Tokyo* (September 2007).