

パーフルオロオクタン酸 (PFOA)



[CAS No.335-67-1]

生殖毒性 第 1 群

多数のヒトの疫学報告がある。また、動物では発達毒性に関する多くの報告がある。

米国での研究¹⁾は、ボルチモア市内の病院ベースの横断研究であり、2004年11月から翌年の3月にかけて行われた。参加者は293名で出産時に臍帯血を採取しパーフルオロオクタン酸(PFOA)を測定した。参加者のPFOAの臍帯血濃度の中央値は、1.6 μg/l (範囲: 0.3 ~ 7.1 μg/l)であった。種々の交絡因子で調整した後においても、PFOAでは2.7倍の増加により109gの有意な出生体重の減少が予測された。この研究では在胎週数との相関は認められなかった。

デンマークの研究²⁾は、一般妊婦1,400名を対象にした大規模コホート研究である。妊娠4~14週に採取した妊婦の血清中PFOA濃度は、算術平均で5.6 μg/lであった。PFOA濃度と新生児の出生児体重との間に有意な負の相関が認められた(1 μg/lの血清中濃度増加により10.63gの体重の減少)。しかし早産、出産時低体重、あるいは在胎期間に比して体重が小さい児等の頻度の増加とPFOAの濃度の増加との相関は認められなかった。また、妊娠初期のPFOA濃度は出生児の身長と腹囲の低減化と関連していた³⁾が、アプガースコアの低下および18ヶ月時点における発達遅延と関連していなかった⁴⁾。授乳期間への影響をみるため、電話面接により授乳期間の聞き取りをした結果、経産婦においては妊娠時のPFOA濃度の上昇に伴い授乳期間が短縮し、調整オッズ比はPFOA 1 ng/ml上昇について1.23 (95% CI: 1.13-1.33)であったが、初産婦においてはその関係はみられなかった⁵⁾。さらに、出生児が7歳になった時点で発達障害に関する質問紙調査が行動異常について787名および協調運動について537名に実施された結果、先天性行動異常や協調運動障害とPFOA濃度との関連はみられなかった⁶⁾。

我が国においても、514名の妊婦の参加により出生児体重と母体血中のPFOA、PFOS濃度との関係が2002年7月から2005年10月までの前向きコホート研究として報告されている^{7,8)}。母体血清中PFOA濃度は平均1.4 (範囲: <0.5-5.3) ng/mlであった。本研究では、双胎、妊娠中毒症、糖尿病、高血圧、胎盤機能不全、胎児心不全を除く428例を解析した。交絡因子を調整した結果、母体血中のPFOA濃度と新生児体重との間には有意な相関が認められなかった。また、臍帯血中IgEを231例で測定し、新生児のアレルギーと感染症について

自記式質問調査を343例で実施した結果、妊婦の血清中PFOA濃度が高値の群では、臍帯血中IgE濃度は有意に低下していたが、交絡因子を調整した結果、血清中PFOA濃度と18ヶ月児における食事アレルギー、失神、喘鳴および中耳炎との関連は見られなかった⁹⁾。

英国のAvon親子長期研究(ALSPAC)に参加した母子447対における妊娠血清中PFOA濃度 (med: 3.7 ng/ml) は出産時体重の低下と関連していたが、20ヶ月時点では低下はなかった¹⁰⁾。また、ALSPAC参加者のうち、女兒の初潮年齢が11.5歳未満を症例(218児)とし、残りの女兒から無作為に230児をコントロールとして母親のPFOA濃度を比較したが差は見られなかった¹¹⁾。

1950-1990年代にかけて大気中と表層水にPFOAが放出された地域において2005-2006年に測定した血清中PFOA濃度から、半減期を3.5年として1990-2006年における11,737例の出産時の血清中PFOA濃度を算出し、流産、死産、子癩前症、未熟児出産、満期出産時低体重および先天性異常のオッズ比を計算した結果、死産のオッズ比は5分位の第4位(16.6 ≤ < 63.1 ng/ml)で1.7 (95% CI: 1.0-2.8)と上昇していたが、他の出産異常の増加は全ての群において見られなかった¹²⁾。また、同地域における2003年1月-2005年9月に生まれた新生児(単胎)1548例(男児773例、女児775例)について、飲料水のPFOA汚染程度により4群に分けて先天奇形の発生率をロジスティック回帰分析した結果、最高汚染群においても交絡因子(出産時年齢、出産回数、妊娠前のBMI、飲酒量、喫煙、採血時の妊娠週齢)で調整したオッズ比は1.4 (95% CI: 0.34-3.3)と有意な増加は見られなかった¹³⁾。

廃棄電子製品のリサイクル地域において夫がその作業をし、住宅が作業場になっていてPFOA曝露を受けている妊婦108名(26.62 ± 5.12歳)とそこから11.6km南のコントロール地域の妊婦59名(25.95 ± 4.01歳)の血清中PFOA濃度を測定した結果、前者の中央値が16.95 (範囲: 5.5-58.5) ng/mlに対し後者は8.7 (範囲: 4.4-30.0) ng/mlとリサイクル地域が有意に高値であった。また、未熟児(n = 8, 21.88 ± 1.51 ng/ml)、低体重児(n = 12, 17.78 ± 1.74 ng/ml)、および死産(n = 8, 26.30 ± 1.38 ng/ml)の妊婦の血清中PFOA濃度は正常出産(n = 138, 12.60 ± 1.66 ng/ml)に比べ有意に高かった(対数値を変換した濃度で表示)。交絡因子を調整した結果、PFOA濃度は妊娠期間、出生児体重、出生児身長、およびアプガースコアと有意な負の相関があったが、体重指数との関連はなかった¹⁴⁾。

有機フッ素化合物(PFC)曝露による男性生殖能への影響をみるため、グリーンランド、ポーランド、およびウクライナに居住する男性607名を対象として血清中PFOA、PFOS、パーフルオロヘキサンスルホン酸

(PFHxS), およびパーフルオロノナン酸 (PFNA) 濃度を測定し, 彼らの精液量, 精子濃度, 総精子数, 運動性との関係を調べた結果, 血清中 PFOA 濃度 (med: 3.8 ng/ml) と精液量, 精子濃度, 総精子数および正常精子割合との関連はみられなかった¹⁵⁾. また, 彼らの精液中の X 染色体と Y 染色体を蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法により分析し, 血清中 PFOA 濃度と精液中の Y : X 割合との関連を検討したが, 直線モデルでは $p = 0.825$, 非直線モデルでは $p = 0.296$ といずれも有意ではなかった¹⁶⁾.

PFOS・PFOA 曝露による次世代男性不妊を検討するために, 妊娠 30 週における母体血中 PFOA 濃度 (med: 3.8, 25-75 % tile: 2.8-4.7 ng/ml) とその男子 169 名 (19-21 歳) の精液を採取し, 精子濃度, 全精子数, 運動性および形態を調べた. 同時に採取した男子の血液は黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモンを測定した. 多変量回帰分析の結果, PFOA の子宮内曝露は精子濃度および全精子数を低下させる傾向があり, 黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモンを有意に上昇させていた¹⁷⁾.

PFOA 胎内曝露による思春期後の体脂肪蓄積の前向きコホート研究として, 1988-1989 年に 665 名の妊娠女性を募り, その子供達を 20 年間追跡した. 妊娠 30 週の血清中 PFOA 濃度 (med: 3.7 ng/ml) を測定し, 665 名の子供の BMI と胴囲, 422 名については体脂肪蓄積のバイオマーカーを測定した結果, PFOA 胎内曝露と子供達の 20 歳時体脂肪蓄積は女性では正の相関が得られ, 最低位に対する最高位の調整後相対リスクは肥満 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) が 3.1 (95 % CI: 1.4-6.9), 胴囲 (>88 cm) が 3.0 (95 % CI: 1.3-6.8) だったが, 男性では関連はなかった¹⁸⁾.

マウスを用いた検討が報告されている. 投与量は 5, 10, 20 および 40 mg/kg PFOA を妊娠 1 日から 17 日まで連続的に経口投与したところ, 40 mg/kg では, 100% の児の吸収が認められた. その他の投与群に外表奇形は認められなかったが, 5 mg/kg 以上の群で投与量に依存した成長抑制と開眼の有意な遅延が見られた¹⁹⁾. Butenhoff ら²⁰⁾ は交配前の両性ラットに, 日齢 70 日より 1, 3, 10, 30 mg/kg を経口で投与し, 性周期, 精子数および質, 交配, 妊娠, 自然分娩, 児の生存, 発達, 臓器の重量等について 2 世代試験で評価した. この結果, 生殖に関わる指標では, 交配率, 妊娠率, 分娩数は 2 世代とも影響は認められなかった. 児への影響については, 生存率, 体重の減少, 性的成熟の遅れが, 30 mg/kg で認められ, 肝重量の絶対的増加を伴う肝重量の体重比の増加が, 1 mg/kg で認められた. 以上から LOAEL は 1 mg/kg であった.

0.58 または 8.70 mg/kg bw の PFOA を出産後 10 日のマウス新生児に 1 回経口投与した結果, 8.70 mg/

kg bw 群では 2 および 4 ヶ月時における自発行動 (移動行動量, 立ち上がり, 全活動) の乱れ, 馴化の低下/消失, およびニコチン投与試験時の活動性の有意な低下が見られ²¹⁾, 正常な脳の発達に重要な蛋白であるカルモジュリンキナーゼ II (CaMKII), 成長関連蛋白質 43 (GAP-43) およびシナプトフィジンが海馬において有意に増加していた²²⁾.

ICR マウスの妊娠 0-17 日に 1, 5, 10 mg/kg の PFOA を毎日経口投与し, 出生前評価のため妊娠 18 日に 1 群 5-9 匹を帝王切開し, 残りの 10 匹は出生させた結果, 5 および 10 mg/kg 群の胎児体重および出生後の生存率の低下が見られ, 10 mg/kg 群では生後 6 時間以内に全てが死亡し, その群では催奇性として, 胸骨と指節骨の骨化遅延と門歯の発生遅延が見られた²³⁾.

ヒトの疫学報告では胎児毒性, 動物では胎児毒性および発達毒性が明白な事から PFOA を第 1 群とする. なお, 現行の許容濃度は「妊娠可能な女性には適用しない」とされており注意が必要である.

許容濃度

日本産業衛生学会 (2009 年) 0.005 mg/m³ (妊娠可能な女性には適用しない)

DFG 0.005 mg/m³ (Skin), Cancer: 4, Pregnancy: B

文 献

- 1) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, et al. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1677-82.
- 2) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, et al. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1670-6.
- 3) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, et al. Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 66-72.
- 4) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1391-5.
- 5) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 413-21.
- 6) Fei C, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 573-8.
- 7) 鷲野孝揚, 小西早苗, 加藤静恵. 母体血有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響. *J Epidemiol* 2007; 17: 145.

- 8) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, et al. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 660-7.
- 9) Okada E, Sasaki S, Saijo Y, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25.
- 10) Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA, et al. Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1432-7.
- 11) Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, et al. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Int* 2011; 37: 129-35.
- 12) Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, et al. Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology* 2012; 23: 386-92.
- 13) Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, et al. Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol* 2010; 29: 147-55.
- 14) Wu K, Xu X, Peng L, et al. Association between maternal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) from electronic waste recycling and neonatal health outcomes. *Environ Int* 2012; 48: 1-8.
- 15) Toft G, Jonsson BA, Lindh CH, et al. Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in Arctic and European populations. *Hum Reprod* 2012; 27: 2532-40.
- 16) Kvist L, Giwercman YL, Jonsson BA, et al. Serum levels of perfluorinated compounds and sperm Y:X chromosome ratio in two European populations and in Inuit from Greenland. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 644-50.
- 17) Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, et al. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 453-8, 458e451-5.
- 18) Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 668-73.
- 19) Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, et al. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 2006; 90: 510-8.
- 20) Butenhoff JL, Kennedy GL, Jr., Frame SR, et al. The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology* 2004; 196: 95-116.
- 21) Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology* 2008; 29: 160-9.
- 22) Johansson N, Eriksson P, Viberg H. Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain. *Toxicol Sci* 2009; 108: 412-8.
- 23) Yahia D, El-Nasser MA, Abedel-Latif M, et al. Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction. *J Toxicol Sci* 2010; 35: 527-33.