

1 背景

われわれが食用に用いる魚介類には、微量の汚染物質も含まれている。たとえば、メチル水銀は、地殻や人為起源の無機水銀が水環境で微生物によってメチル化され、さらに食物連鎖などによって魚介類に生物濃縮されたものである。

メチル水銀に関する健康問題は、日本の水俣と新潟における水俣病を始めとし、イラクのメチル水銀禍によって良く知られている (Bakir *et al.*, 1973; Harada, 1995)。日本の水俣病は、工場が排出したメチル水銀に汚染された魚介類を食用して起きた事件で、メチル水銀の代表的な中毒災禍である (Harada, 1995)。胎児性水俣病の事例によって、メチル水銀に曝露した妊婦から生まれた子供が、もっとも感受性が高くかつ脆弱な集団であることが明らかになった。メチル水銀中毒の症状は、神経系の障害が主な症状であり、胎児期の中毒症状としては、脳性麻痺症状や知能障害である。胎児は母親から胎盤を介して成長に必要な栄養成分を吸収するが、母親が魚介類等から取り込んだメチル水銀もまた胎盤を容易に通過し、胎児に蓄積されていく。胎児は成人よりメチル水銀の影響を受け易いことが知られており (NRC, 2000; USEPA, 2001)、胎児期のメチル水銀暴露では、低濃度でも子供の神経系の発達に影響があることが報告されている (Bakir *et al.*, 1973; Myers *et al.*, 2000; USEPA, 2001; Yokoo *et al.*, 2003; Zahir *et al.*, 2005)。

ヒトのメチル水銀の主な暴露源は魚介類であり、または魚介類に含まれる総水銀の 75～100%はメチル水銀であるとされている。このため、魚介類摂取が重要視されている。メチル水銀に感受性の高い特定集団（特に、妊娠中に暴露を受けた胎児）への有害影響を防止するため、メチル水銀の摂取量基準が提案されている (CFIA, 2002; MHLW, 2005a; UKFSA, 2003; USFDA, 2004)。

一方で、ヒト、特に胎児は、 ω -3 脂肪酸の体内合成だけでは、その必要量を満たすことができないと考えられるため、食事から摂取する必要である。魚介類はビタミンD、多価不飽和脂肪酸 (PUFA)、エネルギー、タンパク質などの栄養の源であり、他の食事には十分には含まれていない栄養素を豊富も含む。魚を多く摂取する食事は、栄養学的に優位性があり、魚を習慣的に摂取することにより、心血管系疾患、脳梗塞などをある程度予防できる可能性があると報告されている (Bouzan *et al.*, 2005; Cheatham *et al.*, 2006; Colombo, 2001; Colombo *et al.*, 2004; Iso *et al.*, 2006; Kris-Etherton *et al.*, 2002; MacLean *et al.*, 2006; Wakai *et al.*, 2005a)。ドコサヘキサエン酸 (DHA) は魚介類に含まれる多価不飽和脂肪酸であり、魚介類を通して人体内に入り、母体から胎児へ移行し、胎児の脳発達にも重要と考

えられている (Cohen *et al.*, 2005a; Daniels *et al.*, 2004; Sakamoto *et al.*, 2004)。

健康の維持・増進, エネルギー・栄養素の欠乏症を予防するため, 国際的に脂質を評価している ISSFAL (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids) は, 必須脂肪酸の 1 日あたりの摂取量として, リノール酸の目安摂取量は全カロリーの 2%、 α -リノレン酸の健康的な摂取量は 0.7% と提案し, 冠動脈の患者には EPA と DHA を合計で最低 500 mg 摂取すべきと提案している (Cunnane *et al.*, 2004)。米国心臓協会 (AHA), または米国医学学会 (IOM) も同じく摂取量を提案している (AHA, 2003; IOM, 2002)。

日本では, 魚の消費量は一日当たり約 85 グラムであり, 90 パーセント以上の人は少なくとも週に一度以上魚を食べる (Iso *et al.*, 2006; MHLW, 2001)。したがって, 日本人は魚の多食集団であり, 諸外国に比べてメチル水銀暴露レベルも高くなっている。メチル水銀に関する健康問題は, 日本の水俣病に端を発し, その後世界各地で展開されたコホート研究に繋がり, メチル水銀の暴露評価からリスク評価に研究の重点は移ってきた。日本人は, 魚介類摂取量が比較的多い固有の食文化を有するが, メチル水銀の健康影響に関するリスクについて, どれほどの配慮がなされたのか疑問に思われる。

メチル水銀に健康への有害影響を防止するために, 厚生労働省はメチル水銀の基準摂取量について金目鯛など数種の魚と, いくつかの歯鯨類の摂取制限を妊婦に呼びかけた (2003 年 6 月)。2005 年 11 月には, 妊娠中などの魚介類の摂取に関する注意事項を改訂し, 15 種の魚介類, および歯鯨類を具体的に挙げて, メチル水銀の過剰暴露を防止するための摂取量の目安を公表した。この勧告によって, 一般の消費者は魚の消費量を減らす可能性が高い。しかし他方で, 魚は DHA や EPA (エイコサペンタエン酸) などの不飽和脂肪酸を多く含み, 健康にも良いとされているので, 国民の健康による食事摂取基準も公表された。「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」では, 良好な栄養状態を維持するのに必要な量は, n-3 系脂肪酸 (C18:3, C18:4, C20:4, C20:5 (EPA), C21:5, C22:5 と C22:6 (DHA)) の食事摂取基準について, 性別・年齢階級別の目安量または目標量が提案されている (MHLW, 2005b)。成人では, n-6 系脂肪酸は 1 日に 7~12 グラム以上, n-3 系脂肪酸は, 1 日に 2.0~2.9 グラム以上と示されている。この基準値に従えば, 人々の魚食量は増えると考えられる。

魚の摂取によって, 一方でメチル水銀のリスクがあり, 他方で不飽和脂肪酸によるベネフィットがある。メチル水銀の避けるため魚食を減らせば, 同時に不飽和脂肪酸の減少によるリスクを負うことになる。したがって, 魚食においては, 有害化学物質によるリスクを最小にしつつ, その便益を最大にする摂取パターンを考察する必要がある。

2 目的

本研究の目的は、魚食によるリスクと便益を定量的な評価し、有害化学物質のリスクを最小にしつつ、便益を最大限に得る摂取パターンを提案することである。具体的には、魚食によるメチル水銀によるリスクの削減を目指して、魚介類の摂取に関する注意事項に従って魚の摂取パターンを変更した場合に起こるリスクと便益の変化を QALY (Quality-adjusted life-years, 質調整生存年数) を用いて定量的に評価する。この結果に基づき、便益を最大化する魚介類摂取パターンの提案を目指す。

日本人一般を研究対象として、魚食によるリスクーベネフィットを QALY で定量的に評価する試みはこれまでに存在せず、本研究は新しい知見を提供できる。

3 本研究の手法

3.1 暴露モデルを作成

3.1.1 魚食摂取量の決定

日本人の魚の摂取量データとして、公表された一日当たりの魚摂取データを用い、分布を仮定し、長期の摂取量を予測する。一日魚摂取量データは、国民栄養調査に基づき、ある程度まとめたものが、厚生労働省により公表されている。確率的な評価するために必要な情報が一定程度入手できるものとしては、多少古い 1995 年のデータになる。このデータでは平均値と標準偏差が報告されている。他の年度では、標準偏差まで報告されているものがないのでこのデータを用いる (HNIIDS, 1995)。HNIIDS で、一日摂取量が報告されているのは 13 の魚種群に分けたものである。しかし、魚種による水銀濃度は大きく違うため、この 13 魚種群を市場割合で 58 魚種により細かく分けた。男女別で年齢階級別の平均値と標準偏差に基づいて、分布は対数正規分布を仮定した。

3.1.2 魚介類における水銀濃度の決定

魚介類における水銀濃度は農林水産省または厚生労働省発表した測定データ (MAFF, 2004b; MHLW, 2004) に基づき、正規分布または対数正規分布を当てはめた。水銀濃度のデータが少ない魚種に関しては、正の水銀濃度とするため、正規分布より対数正規分布を仮定した場合が多い。

3.1.3 魚介類におけるn-3 多価不飽和脂肪酸濃度の決定

魚介類におけるn-3 多価不飽和脂肪酸（PUFA），特にEPAとDHA濃度のデータ源としては，日本人の食事摂取基準（2005年版）（MEXT, 2005）を使用した。ある魚種におけるEPAまたはDHA濃度は，調理方法によって異なるため，一つまたはいくつか報告されたデータに基づいて，分布を仮定する。

3.2 暴露評価

暴露評価として，メチル水銀と n-3 多価不飽和脂肪酸の摂取量を推定した。更にメチル水銀については暴露量から体内濃度への換算を行った（図 1）。

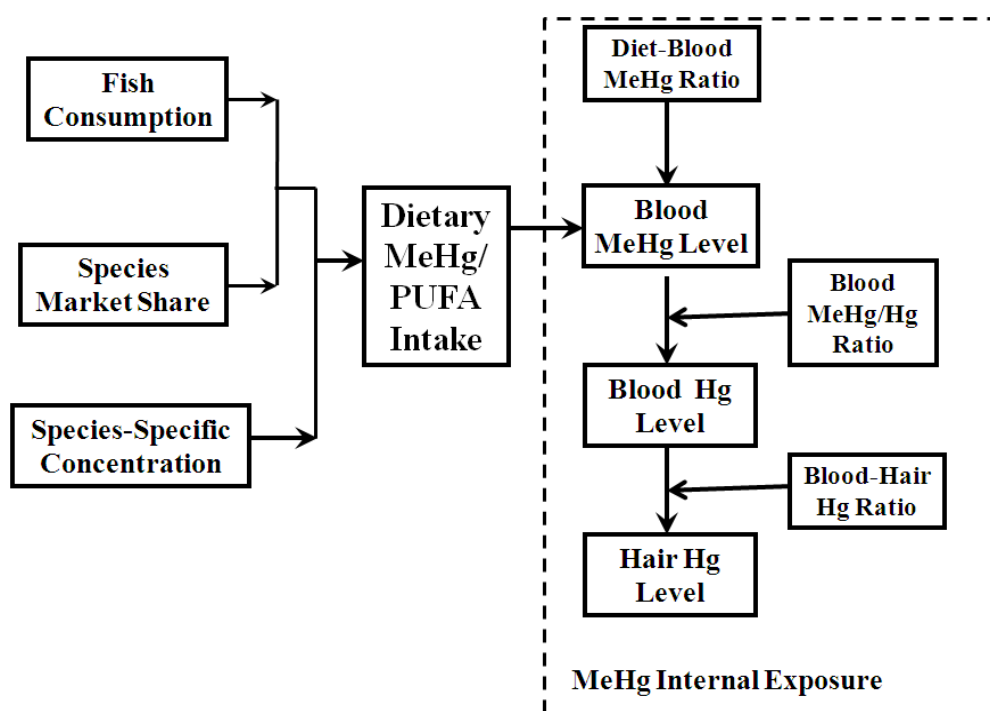


図 1 Schematic of methylmercury (MeHg) and polyunsaturated fatty acid (PUFA) exposure assessment

3.2.1 メチル水銀摂取量の推定

メチル水銀摂取量は，ある魚種の摂取量とメチル水銀濃度を掛け合わせ，各魚種の値の総和をとる（式 1）。

$$D = \sum_i (C_i \times M_i \div F_i) \quad (\text{式 1})$$

式1で、 D は一日メチル水銀の摂取量； C_i は各魚種 (i^{th}) におけるメチル水銀濃度； F_i は各魚種 (i^{th}) が調理による水分の損失に関する係数； M_i は各魚種 (i^{th}) の摂取量，である。

集団におけるメチル水銀摂取量分布は，モンテカルロシミュレーションを用い，各パラメーターの属する分布から無作為に抽出した値を 10 万回繰り返しサンプリングして掛け合わせ，各魚種の値の総和をとり，総暴露量とした。

3.2.2 n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量の推定

n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量は，ある魚種の摂取量と n-3 多価不飽和脂肪酸濃度を掛け合わせ，各魚種の値の総和をとる (式2)。

$$D = \sum_i (C_i \times M_i) \quad (\text{式2})$$

式2で、 D は一日 n-3 多価不飽和脂肪酸の摂取量； C_i は各魚種 (i^{th}) における n-3 多価不飽和脂肪酸濃度； M_i は各魚種 (i^{th}) の摂取量，である。

集団における n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量分布は，メチル水銀と同様にモンテカルロシミュレーションを用い，各パラメーター属する分布から無作為に抽出した値を掛け合わせ，各魚種の値の総和をとった。これを 10 万回繰り返し，総暴露量とした。

3.2.3 メチル水銀体内濃度の推定

メチル水銀は体内に取り込まれた後，各組織に分布して毒性を発現する。メチル水銀の毒性に関する用量—反応関係は，多くの文献で血液中濃度もしくは毛髪中濃度と毒性の関係として報告されている。さらに毛髪中と血液中濃度の比率も報告されている。そこで，ここでは毛髪中濃度の推定モデルを考えることにする。本研究では USEPA と JECFA で用いられている，体内動態を最も簡単に記述するワンコンパートメントモデルを用い，血液中と毛髪中のメチル水銀濃度を推定する。ワンコンパートメントモデルとは人間の体全体又はある組織を一つの箱 (コンパートメント) に見立てて，化学物質 (有害物や薬物) の体内動態を記述するモデルである。まず，メチル水銀摂取量からメチル水銀血液中濃度推定するためのモデル式を，式3のように設定した。

$$C / D = \frac{A \times f \times b_w}{b \times V} \quad (\text{式3})$$

ここで、 C は血液中メチル水銀濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ; D はメチル水銀の 1 日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$) ; A はメチル水銀の吸収率 (単位なし) ; f は血液への分配率 (単位なし) ; bw は体重 (kg) ; b は消失速度 (per day, $0.693 \div T_{1/2}$) ; V は体内血液量 (L), である。

各パラメーターを表 1 のように設定して, モンテカルロシミュレーションを 10 万回繰り返し, 一般集団における血液中メチル水銀の分布を得た。

表 1 Summary of selected parameters' distributions for the one-compartment model

Parameters	Source	Distributions	Probability
A (fraction of dose absorbed)	Stern (2005)	Normal	Mean \pm SD = 0.97 ± 0.02 (min=0.94, max=0.999)
f (Fraction of absorbed in the blood)	Stern (2005)	Normal	Mean \pm SD = 0.052 ± 0.0095
b (rate constant for elimination, 1/d)	Stern (1997)	Normal	Mean \pm SD = 0.014 ± 0.0026
V (blood volume, L)	Stern (1997)	Lognormal	Mean \pm SD = 3.57 ± 0.443 (min= 2.0, max=7.9)

3.3 リスクーベネフィット分析

魚食によるメチル水銀リスクを減少するため, 魚介類の摂取に関する注意事項に従った魚摂取パターンの変更は, 魚食による栄養摂取便益にも影響を与える。

本研究では, 魚介類の摂取に関する注意事項に従ったいくつかの魚摂取パターンの変更を想定し (シナリオ), それに対するメチル水銀暴露評価と n-3 多価不飽和脂肪酸の摂取を評価する。さらに QALY を用いてリスクとベネフィットを定量的な評価する (図 2)。

リスクーベネフィット評価においては, メチル水銀に関するエンドポイントとして脳発達の指標 IQ ポイントを採用し, n-3 多価不飽和脂肪酸に関するエンドポイントとしては心血管疾患による死亡と脳梗塞による発症と死亡と二つのエンドポイントを採用した。

魚摂取パターンを変更して, メチル水銀の暴露量と n-3 多価不飽和脂肪酸の摂取量の変化を推定した。この変化によるリスクとベネフィットを共通の尺度 QALY で評価した。

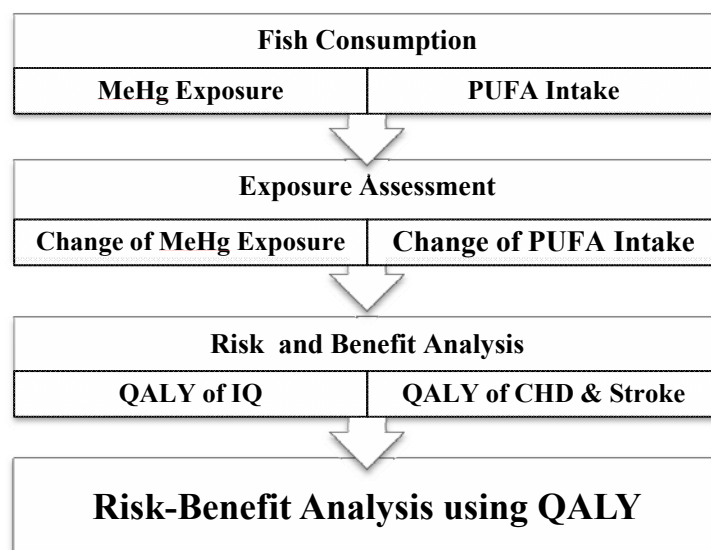


図 2 魚食によるリスクーベネフィット評価

具体的には、メチル水銀によるリスクは、脳発達の指標 IQ ポイント変化を金銭で評価した後 (式 3), QALY 当たりの金銭価値で、QALY に換算した。他方、n-3 多価不飽和脂肪酸によるベネフィットは直接に QALY に換算した (式 4)。

3.3.1 QALY の計算モデル

(1) 脳発達に与える影響について :

$$IQ_{\text{loss}} = IQ\$ \times \sum_{\text{age}} [N\text{Births}_{\text{age}} \times [(\beta_{IQ-\text{MeHg}} \times \Delta\text{MeHg}_{\text{age}}) + (\beta_{IQ-\text{DHA}} \times \Delta\text{DHA}_{\text{age}})]] \quad (\text{式 3})$$

まず、式 3 により母親のメチル水銀暴露の変化量 ($\Delta\text{MeHg}_{\text{age}}$) と DHA 摂取の変化量 ($\Delta\text{DHA}_{\text{age}}$) は用量一反応係数 ($\beta_{IQ-\text{MeHg}}$ と $\beta_{IQ-\text{DHA}}$) で IQ ポイントに換算する。用量一反応係数は Cohen らが推定したデータを用いた (Cohen *et al.*, 2005a; Cohen *et al.*, 2005b)。そして、この一人当たりの IQ ポイントは子供の数 ($N\text{Births}_{\text{age}}$, MHLW, 1995) を掛けて、IQ ポイントあたりの価値と QALY あたりの価値 (Cohen *et al.*, 2005c) で、QALY に換算する。

(2) 心血管疾患による死亡と脳梗塞に与える影響について :

$$\Delta\text{QALY} = \sum_{\text{age}=0}^{100} \{(\Delta\text{RR}_{\text{age}} \times N_{\text{age}}) \times \sum_{i=\text{age}}^{\text{LE}_{\text{age}}} (\text{QALY}_i \times \frac{1}{(1+r)^{i-\text{age}}})\} \quad (\text{式 4})$$

ここで、 $\Delta\text{RR}_{\text{age}}$ は各年齢の心血管疾患及び脳梗塞に関する相対危険度の変化量で、Guevel らの用量一反応の係数 (Guevel *et al.*, 2008) と EPA & DHA 摂取の変化量をかけて算出した。

N_{age} は各年齢での心血管疾患及び脳梗塞による死亡又は罹病の人数で，日本の国民統計データベース（MHLW, 1997a; 1999）に報告されたデータを用いた。 LE_{age} は各年齢の平均寿命であり，日本の人口統計データベース（MHLW, 1997b）で報告されたデータを用いた。 r は割引率である。 $QALY_i$ は，死亡の場合：年齢 i の平均生活の質に相当する；有病の場合：年齢 i の病気による生活の質と平均の生活の差に相当する。ある年齢の生活の質のデータは Mittmann ら報告したデータを用いた（Mittmann *et al.*, 1999）。

3.3.2 関連する人数

性別・年齢階級ごとの心血管疾患と脳梗塞による死亡数，または脳梗塞による発症人数を図3に示す。

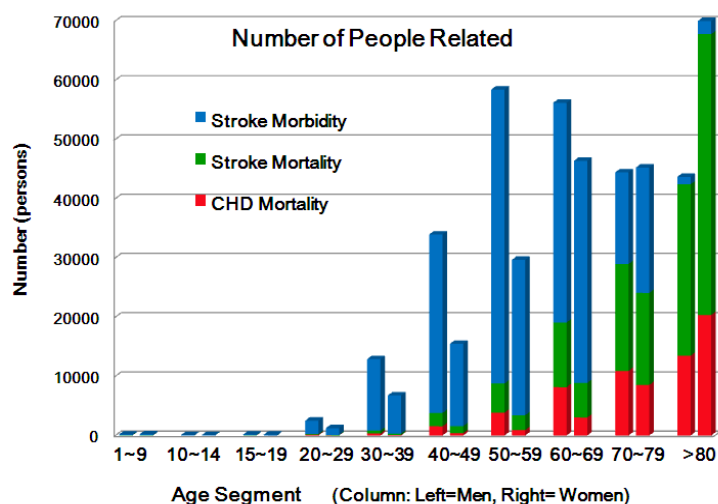


図 3 Number of people related to stroke morbidity, stroke mortality and CHD mortality
Data source: Population statistics from MHLW (1997a) and non-fatal stroke number from MHLW (1999).

子供の数は表2に示す。

表 2 Number of birth at mother age segments

Mother Age	15~19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49
No. of Birth	16,075	193,514	492,714	371,773	100,053	12,472	414

Data source: MHLW (1995).

3.3.3 用量—反応関係の検討

本研究では、魚の摂取量よりメチル水銀の暴露量または EPA & DHA の摂取量と、エンドポイントの関係を検討した。用いたデータは表 3 に示す。

表 3 Summary of dose-response relationships

Health Effect	Relationship	Central estimate	Uncertainty	Data source
MeHg exposure and cognitive development	△IQ per µg/g total mercury in maternal hair	-0.7 pts	Bounds: 0 to 1.5 pts	Cohen et al. (2005b)
DHA intake and cognitive development	△IQ per g/day maternal intake of DHA	1.3 pts	Bounds: 0.8 to 1.8 pts	Cohen et al. (2005a)
EPA+DHA intake and CHD mortality	△RR per g/day maternal intake of EPA+DHA	-0.63	Bounds: -0.8 to -0.2	Guevel et al. (2008)
EPA+DHA intake and stroke mortality and morbidity	△RR per g/day maternal intake of EPA+DHA	-0.25	Bounds: -0.6 to 0.2	Guevel et al. (2008)

3.3.4 不確実性分析

QALY の計算には、数多くの係数が使用される。この係数の中には、結果に大きい影響を与える。係数の分布を仮定することではなく、係数のうちにいくつかを選択し感度分析も行った。SA1, SA2 と SA5 は IQ ポイントに関する QALYs への影響要因として、SA3 と SA4 は心脳疾患に関する QALYs への影響要因として、感度分析した:

SA1: Value of per QALY is half of base case assumption;

SA2: MeHg: IQ dose-response relationship: Central value is 0.18 rather than 0.7 pts;

SA3: (EPA+DHA)-CHD & Stroke: Exponential, rather than linear;

SA4: (EPA+DHA) - CHD & Stroke: Log-linear, rather than linear;

SA5: MeHg ratio of Blood/Dietary: Carrington ratios rather than one-compartment model.

4 結果と考察

4.1 暴露モデルの検証

本研究で作成したモデルを用い、日本人における魚食によるメチル水銀の暴露または n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量を推定した。

Yasutake らの研究は、10ヶ所にわたる 8,000 名以上の日本人毛髪中水銀濃度の測定をまとめた結果として報告された (Yasutake *et al.*, 2004)。毛髪中水銀濃度に関する研究としては、これまでで最も大規模の研究であり、日本人の毛髪中水銀濃度の代表値と考えられる。Okuda らの研究では、1,000 人以上の食事調査に基づいて、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量を性別で報告している (Okuda *et al.*, 2005)。

本研究による推定結果は、以上の研究結果と比較して (図 4 と表 4)、よい一致を示したと言える。よって、本研究で作成したモデルは、魚介からのメチル水銀摂取による毛髪中水銀濃度、および魚介からの n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量を推定するのに有効であると考えられる。

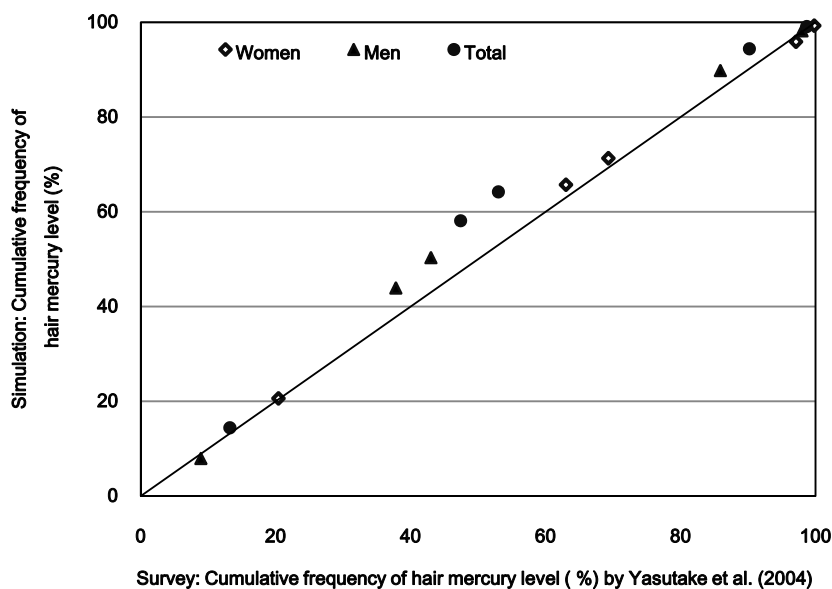


図 4 Comparison of cumulative frequencies of hair mercury levels by the simulation and by the survey data

表 4 PUFA intake: Comparison with INTERMAP study

PUFA (g/day)	Data	Women (Mean (S.D.))	Men (Mean (S.D.))
n-3 PUFA	This study	1.07 (0.80)	1.28 (0.95)
	INTERMAP (Okuda et al., 2005)	0.97 (0.60)	1.32 (0.80)
EPA+DHA	This study	0.85 (0.70)	1.02 (0.77)
	INTERMAP (Okuda et al., 2005)	0.88 (0.56)	1.20 (0.73)
DHA	This study	0.51 (0.38)	0.62 (0.47)
	INTERMAP (Okuda et al., 2005)	0.56 (0.33)	0.75 (0.43)

4.2 シナリオに対する暴露評価

魚介類摂取注意事項では、女性（特に妊娠可能な女性）を対象として勧告がなされている。この勧告により、魚介類の摂取パターンが変わると想定される。ここでは、女性を研究対象とし、5つの摂取パターンの変化を想定して、毛髪中水銀濃度（図5）とn-3多価不飽和脂肪酸摂取量（図6）を作成したモデルを用いて推定した。

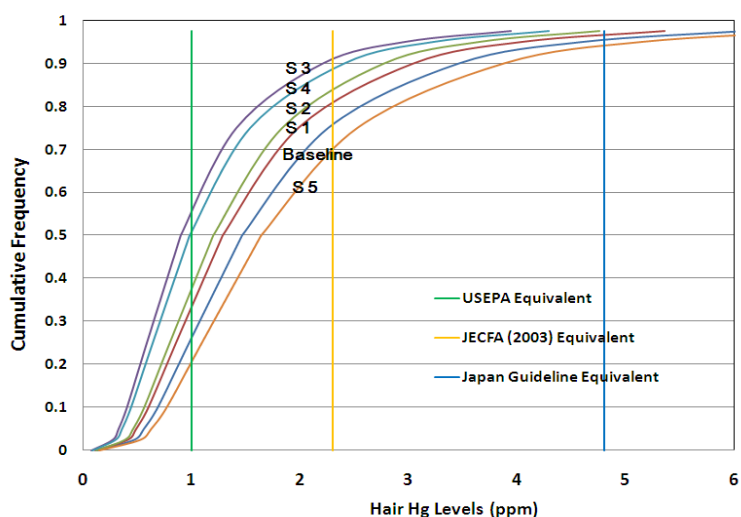


図 5 The cumulative frequency of women hair mercury levels under different scenarios

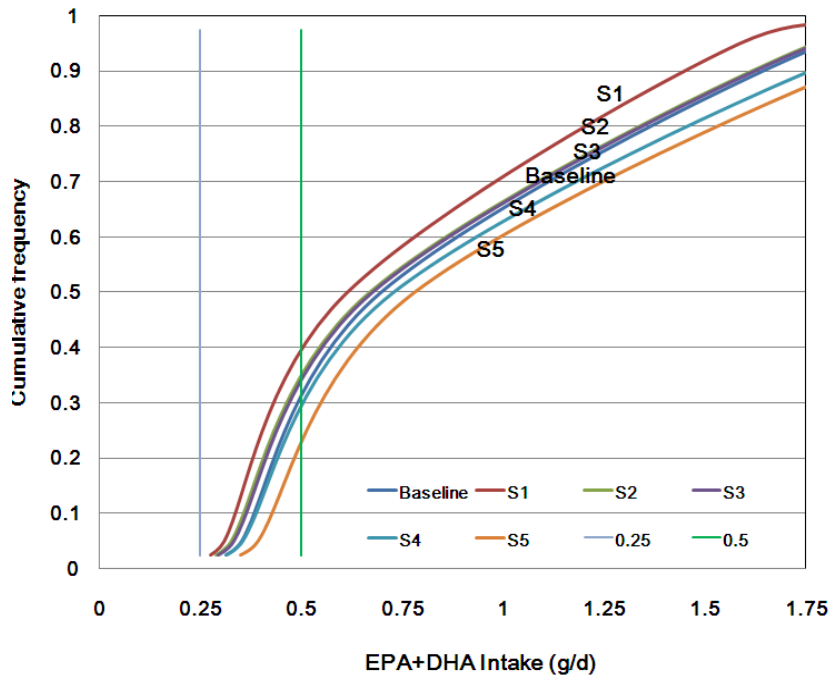


図 6 EPA+DHA intake by women under different scenarios

S1: Reduction of 12% of overall fish consumption;

S2: No intake of fish species with MeHg > 0.4 µg/g;

S3: Only fish species with MeHg < 0.14 µg/g;

S4: Replace fish species with MeHg > 0.4 µg/g with those with MeHg < 0.14µg/g;

S5: Increment of 12% of overall fish consumption.

この結果では、水銀の摂取を減らすシナリオの下でも n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量の変化は小さく、しかも摂取量も高めである。この理由としては以下が考えられる：

- ① 高濃度メチル水銀を含有し、かつ高濃度 n-3 多価不飽和脂肪酸を含有する魚種が少ないためであること (図 7)
- ② 日本人における魚介類の摂取量は他国と比較して高いので、n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量も高めること。

更に、メチル水銀の暴露量を減少するため、魚種を選択して、より多く n-3 多価不飽和脂肪酸摂取することができる。例えば、図 7 の左上部分にある魚が選択すると、メチル水銀暴露量が減少させながら、n-3 多価不飽和脂肪酸が多く摂取できる。

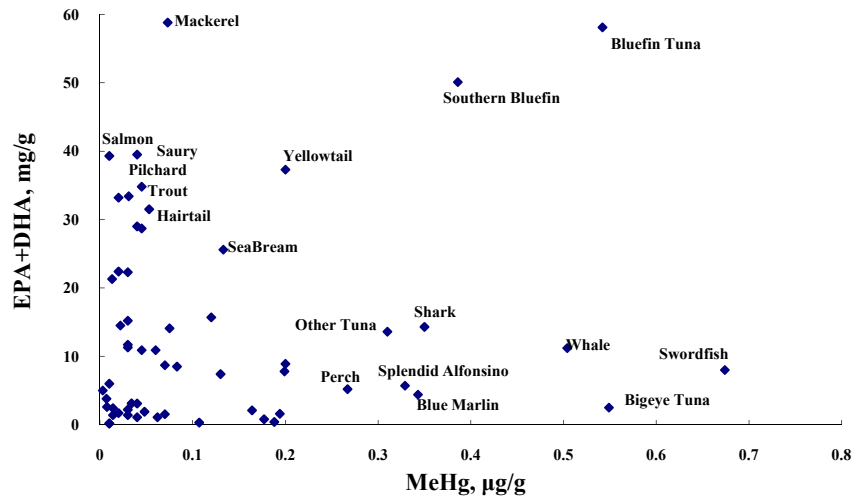


図 7 MeHg & EPA+DHA concentrations in fish species

4.3 QALYでリスクベネフィット分析

魚介類摂取注意事項は、女性（特に妊娠可能な女性）を対象として勧告された。この勧告に従って、妊娠可能な女性は魚介類の摂取パターンが変わると考えられるが、他の成人も魚介類摂取パターンが変わる可能性がある。魚介類の摂取パターンが変わると、魚食によるリスクとベネフィットをどのように変わるのを検討するのがこの部分の目的である。

リスクとベネフィットのエンドポイントは、下記のように3つである：① 脳発達の指標であるIQポイント；② 心血管疾患（CHD）死亡；③ 脳梗塞（Stroke）発症。この3つエンドポイントに対するリスクとベネフィットをQALY（質調整生存年数）で評価する。

ここでは、妊娠可能な女性とそれ以外の成人を研究対象とし、7つの摂取パターンを想定して、本研究で作成したモデルを用い、毛髪中水銀濃度とn-3多価不飽和脂肪酸摂取量を推定した。その後、QALYでリスクとベネフィットを統合して定量的な評価する。

シナリオは以下のように想定した：

シナリオ1：すべての成人を対象（妊娠可能な女性とそれ以外の成人）：魚介類摂取量が50%減少；

シナリオ2：妊娠可能な女性を対象：魚介類摂取量が50%減少；

シナリオ3：妊娠可能な女性を対象：低メチル水銀濃度の魚種のみを摂取し、総摂取量は3%減少；

シナリオ4：妊娠可能な女性を対象：高メチル水銀濃度の魚種を低濃度魚種で代替し

- て、低メチル水銀濃度の魚種のみを摂取し、総摂取量は維持される；
- シナリオ5：すべての成人を対象（妊娠可能な女性とそれ以外の成人）：魚介類摂取量は12%増加；
- シナリオ6：妊娠可能な女性を対象：魚介類摂取量は12%増加；
- シナリオ7：すべての成人を対象：妊娠可能な女性は低濃度魚種のみを摂取する、かつ妊娠可能な女性以外の成人は魚介類摂取量が12%増加。

他方、管理決策として、以下のように当てた：

- ① 魚介類摂取量が減少：シナリオ1と2；
- ② 魚介類摂取量が増加：シナリオ5と6；
- ③ 摂取した魚種が変更：シナリオ3, 4と7。

4.3.1 暴露の変化量

各シナリオで、各集団の毛髪中水銀濃度とn-3多価不飽和脂肪酸摂取量を推定した（表5）。シナリオ3では、魚種が変更させ、メチル水銀の暴露量には大きく減少する。

表 5 Projected changes in MeHg exposure and PUFA intake under different Scenarios

Scenario	Baseline	Change Relative to Baseline for Scenario							
		1	2	3	4	5	6	7	
Women of childbearing age (15~49)	Fish (% intake)	-	-50%	-50%	-3%	0	12%	12%	-3%
	EPA+DHA (g/day)	0.80	-0.40	-0.40	-0.02	0.01	0.11	0.10	-0.02
	DHA (g/day)	0.48	-0.24	-0.24	-0.016	0.003	0.06	0.06	-0.02
	Total Hg (µg/g hair)	1.97	-0.80	-0.80	-0.51	-0.47	0.39	0.39	-0.51
Other Adults	Fish (% intake)	-	-0.50	0	0	0	0.12	0	0.12
	EPA+DHA (g/day)	0.92	-0.46	0	0	0	0.11	0	0.11

4.3.2 魚食により得られるIQポイント

各シナリオで、魚食により得られるネットIQポイントを表6に示す。うちに、最大IQポイント、約0.3 IQポイント（小児あたりの平均値）、得られるシナリオは以下である：

- （1）妊娠可能な女性が魚食摂取量を50%減少させる；
- （2）妊娠可能な女性は低濃度魚種のみを摂取する。

表 6 Projected impacts on cognitive development under different scenario compared to baseline

Natural Unit	Scenarios							
	1	2	3	4	5	6	7	
IQ Points	IQ point-DHA	-343,768	-343,768	-22,696	3,891	82,504	82,504	-22,696
	IQ point-MeHg	658,811	658,811	424,478	412,759	-174,373	-174,373	424,478
	IQ point-Net	315,043	315,043	401,782	416,649	-91,869	-91,869	401,782
IQ point Gained per Birth	0.27	0.27	0.34	0.35	-0.08	-0.08	0.34	

Note: This table is given in mean value, while the percentiles are not given (Scenario designed as Fig.8).

The positive values indicate gains and are therefore favorable. Negative values are unfavorable.

魚食によりメチル水銀は IQ ポイント減らす、DHA は IQ ポイント増やす。この二つの影響を総合して、魚食により得られるネット IQ ポイントが算出される。その結果：妊娠可能な女性は魚食を減少すると、胎児が正味の平均ネット IQ ポイントが得られる；または魚食を増加すると、負の平均 IQ ポイントが得られる。しかし、正味の平均 IQ ポイントが得られても、集団分布にはバラツキが広いので、負の IQ ポイントも得られる点に注意。

4.3.3 魚食により得られる脳発達に関するベネフィット (QALYs)

魚食により得られる脳発達のベネフィットはまず式 3 より IQ 損失を価値で算出して、そして QALY 当たりの価値で QALY に換算する。各シナリオで脳発達に関するベネフィット (QALYs) の算出した結果は図 8 に示した。最大得られる QALYs の平均値は約 25000 年 (小児あたりの質調整年数は 0.021 年) であるシナリオは下記である：

- ① 妊娠可能な女性は魚食摂取量が 50% 減少される；
- ② 妊娠可能な女性は低濃度魚種のみを摂取する。

ここで、最大の QALYs 取得は、シナリオ 3 である。正の平均 IQ ポイントが得られるシナリオにでも、集団分布にはバラツキが広いので、負の IQ ポイントも得られることに要注意。

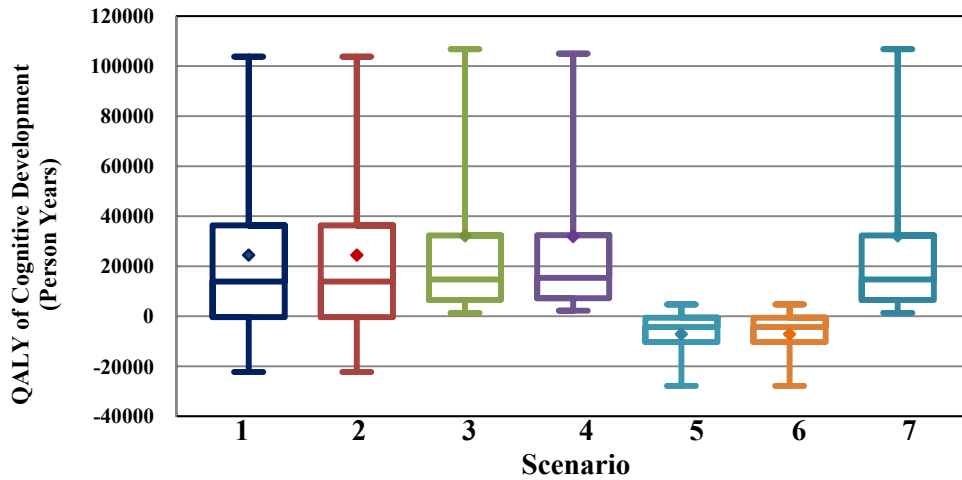


図 8 QALYs gained in cognitive development under scenario

Note: The whiskers denote 5th and 95th percentiles; box boundaries denote first and third quartiles; While the line in box denotes median; the square dots inside box denote distribution mean.

4.3.4 魚食により得られる心脳疾患に関するベネフィット (QALYs)

各シナリオで魚食により得られる心脳疾患（心血管疾患または脳梗塞）に関するベネフィットは、式 4 による算出した。結果を図 9 に示す。

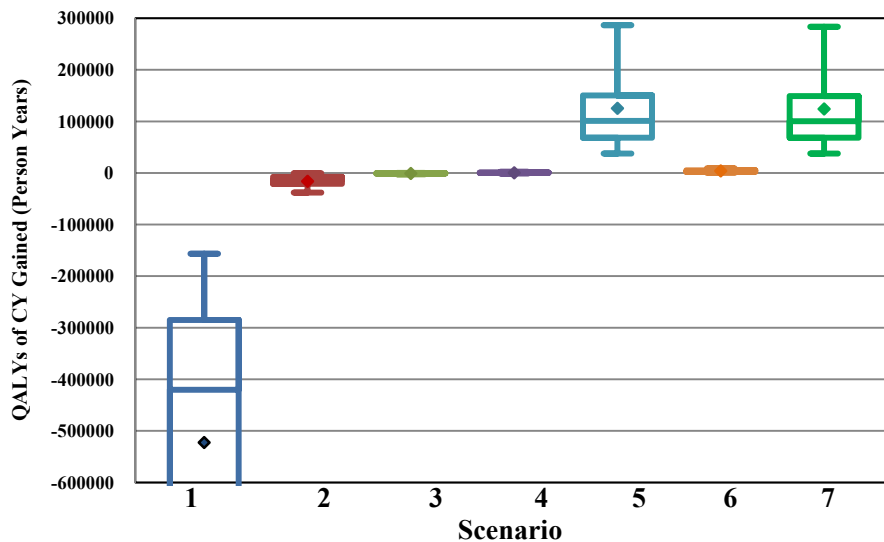


図 9 QALYs gained in cardiovascular system under different scenarios

Note: The whiskers denote 5th and 95th percentiles; box boundaries denote first and third quartiles; While the line in box denotes median; the square dots inside box denote distribution mean.

一般的に、魚食を増加すると正味の心脳疾患ベネフィットを与える。図 9 では、このことが見てとれる：魚食を増加すると、正の心脳疾患ベネフィットを与える。魚種を変更しても、総摂取量を維持すると、得られる心脳疾患ベネフィットはあまり変わらない。よって、魚種

より摂取量が心脳疾患ベネフィットに影響を与える。

しかし、図 9を見ると、得られるベネフィットはシナリオ 5 と 6 で大きな違いがある。これはシナリオ 6 での妊娠可能な女性の数が、シナリオ 5 の全員（妊娠可能な女性とそれ以外の成人）の数より非常に少ないという要因による。

4.3.5 魚食により得られるネットベネフィット (QALYs)

ここではメチル水銀によるリスクとn-3 多価不飽和酸によるベネフィットを総合的に分析する。脳発達に関するQALYsは魚食を減少させるにことで正味が得られるが、心脳疾患に関するQALYsは魚食増加させるにより正味得られる。これら両方のネットのベネフィットを評価するため、各シナリオで得られるネットベネフィットを計算した。その結果を図 10 に示した。

この結果により、以下のことが分かった：

- (ア) 最良なのはシナリオ 7（千人あたりは約+1.3 質調整生存年数）：妊娠可能な女性は低濃度魚種のみを摂取；かつ妊娠可能な女性以外の成人は魚介類摂取量を 12%増加；
- (イ) 最悪なのはシナリオ 1（千人あたりは約-4 質調整生存年）：全員（妊娠可能な女性とそれ以外の成人）は魚食減少。負のネットベネフィットが得られる。
- (ウ) 妊娠可能な女性：
 - 魚種を変更せず、摂取量のみを減らすと、正味のネットベネフィットはほぼゼロになる（シナリオ 2 と 6）；
 - 正味のネットベネフィット得られるのは、低濃度メチル水銀を摂取する（シナリオ 3：千人あたりは約+0.25 質調整生存年）；それに総摂取量を維持させると、正味のネットベネフィットが増える（シナリオ 4：千人あたりは約+0.30 質調整生存年）。
- (エ) 他の成人：魚食を減少させると、負のネットベネフィットが得られる。一方で、魚食を増加させると、正味のネットベネフィットが得られる。
- (オ) 集団として：魚食を減少させると、負のネットベネフィットが得られる（シナリオ 1：千人あたりは約-4 質調整生存年）。他方で、魚食が増加させると、

正味のネットベネフィットが得られる（シナリオ 5：千人あたりは約+1 質調整生存年）。

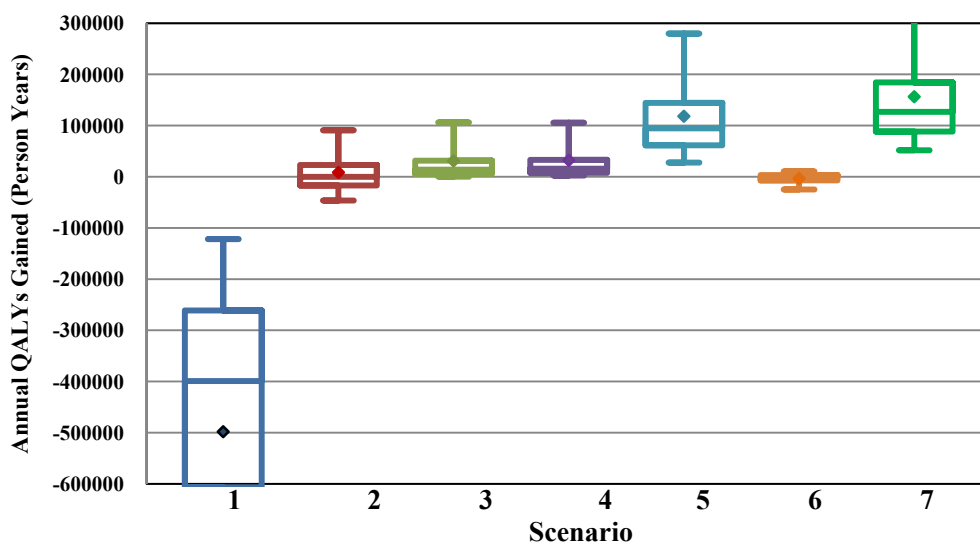


図 10 QALYs gained from fish consumption under different scenarios compared to baseline

Note: The whiskers denote 5th and 95th percentiles; box boundaries denote first and third quartiles;

While the line in box denotes median; the square dots inside box denote distribution mean.

この結果は、日本人に対する結果であり、他の国で同様の解析を行えば、違った結果になる可能性が高い。要因の一つとして、用いる人数（出産子供の数、心脳疾患に関わる人数）などが評価結果に影響を与え、これらは国によって違うからである。日本では、出産子供の数が少ない一方、心脳疾患に関わる人数が多い。このため、他国に比べ、IQの方で得られる QALYs が低い可能性があるし、心脳疾患に得られる QALYs がより高い可能性がある。注意すべきのことは、集団の分布幅が広いので、平均値が正であっても、人によっては負のネットベネフィットも得ることになる点である。

4.4 不確実性分析

感度分析の結果を表 7 に示す。

感度分析により大きな影響を受けるのはシナリオ 2 とシナリオ 6 であった。シナリオ 2 とシナリオ 6 では、IQ ポイントに関するベネフィットと心脳疾患に関するベネフィットはほぼ同じレベルであるため、ネットベネフィット QALYs は係数の変動による影響が大きいである。

概 要

表 7 Results of sensitivity analysis: QALYs gained compared to baseline

Sensitivity Analysis	Scenario						
	1	2	3	4	5	6	7
Baseline case							
QALYs-IQ net	14,515	14,515	14,672	15,321	-4,325	-4,325	15,321
assumption							
QALYs-CY	-421,862	-13,734	-661	332	101,245	3,296	100,708
Total QALYs	-400,981	79	13,475	15,741	95,019	-984	126,914
SA1. Value of per QALY is half of used in base case	-374,338	23,594	38,129	44,811	86,997	-8356	159,321
SA2. MeHg: IQ dose-response relationship:							
Central value is 0.18 rather than 0.7 pts	-434,897	-25,948	1,936	4,980	104,031	5,945	107,499
SA3. (EPA+DHA)-CHD & Stroke:							
Exponential, rather than linear	-602,356	-8,166	13,270	16,278	117,566	67	144,126
SA4. (EPA+DHA) - CHD & Stroke:							
Log-linear, rather than linear	-84,308	10,377	14,459	15,760	11,757	-3,741	31,715
SA5.MeHg ratio of Blood/Dietary:							
Carrington ratios rather than one-compartment	-401,553	-2,476	9,802	12,864	95,292	-320	120,638

SA1 : IQ ポイントに関するベネフィットを QALYs に換算するのに用いる QALY 当たりの価値。この価値が半額にしたら、QALYs の結果は数値の大きさが変化するが、ネットベネフィットの正負は変化しない。

SA2 : メチル水銀暴露量の脳発達への影響が四分の一になるケースである。従って、シナリオ 2 と 6 には、またはシナリオ 3 にも、大きく影響するところがある：ネットベネフィット QALYs の正負が反対に変化する。

SA3 と SA4 : n-3 多価不飽和酸による心脳疾患ベネフィットのモデルを変化させた。直線のモデルと比べて、この用量—反応を指数関数にすれば、ネットベネフィット QALYs に大きな影響はない；この用量—反応を対数直線にすれば、ネットベネフィット QALYs により大きな影響が出てくるということが分かった。

SA5 : メチル水銀暴露評価に用いたモデルが変化すると、ネットベネフィット QALYs には大きく影響がないということがわかる。

5 結論

- 本研究で作成したモデルは、魚介からのメチル水銀摂取による毛髪中水銀濃度、および魚介類からの n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量を推定するのに有効である。
- 日本人の一般集団に関して、水銀の摂取を減らすシナリオの下でも n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量の変化は小さく、しかも摂取量も高めである。
- 妊娠可能な女性は魚食を減少すると、胎児が正味の平均ネット IQ ポイントが得られる；または魚食を増加すると、負の平均 IQ ポイントが得られる。しかし、正味の平均 IQ ポイントが得られても、集団分布にはバラツキが広いので、負の IQ ポイントも得られる点に注意。
- 魚食によるリスクーベネフィットを統合的に考慮すると、メチル水銀によるリスクを防止するため：妊娠可能な女性は魚種を変更せず、摂取量のみを減らすと、正味のネットベネフィットはほぼゼロになる；正味のネットベネフィット得られるのは、低濃度メチル水銀を摂取する；それに総摂取量を維持させると、正味のネットベネフィットが増える。
- 他の成人は魚食を減少させると、負のネットベネフィットが得られる。一方で、魚食を増加させると、正味のネットベネフィットが得られる。
- 集団としては魚食を減少させると、負のネットベネフィットが得られる；他方で、魚食が増加させると、正味のネットベネフィットが得られる。

この結果は、日本人に対する結果であり、他の国で同様の解析を行えば、違った結果になる可能性が高い。要因の一つとして、用いる人数（出産子供の数、心脳疾患に関わる人数）などが評価結果に影響を与え、これらは国によって違うからである。日本では、出産子供の数が少ない一方、心脳疾患に関わる人数が多い。このため、他国に比べ、IQ の方で得られる QALYs が低い可能性があるし、心脳疾患に得られる QALYs がより高い可能性がある。注意すべきことは、集団の分布幅が広いので、平均値が正であっても、人によっては負のネットベネフィットも得ることになる点である。

他は、本研究では、メチル水銀と n-3 多価不飽和脂肪酸によるリスクとベネフィットを考慮した分析である。しかし、魚食による他のリスクとベネフィットもあるので、今後考慮すべきである。