

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy
(<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2985>)

Japanese Version

which was translated by Toyoto Iwata, Mineshi Sakamoto, Kanae Karita,
and Katsuyuki Murata (Corresponding translator)

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/EFSA2012MercuryJPV.pdf>

本翻訳は欧州食品安全機関 (EFSA) から発行された “Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)” を日本語版としたものである。

この翻訳に係わる責任は我々翻訳者にあり、EFSA は日本語への翻訳に係わる一切の責任を負わない。

本翻訳は、当初、秋田大学医学系研究科環境保健学講座岩田豊人および村田勝敬がおこない、その粗訳を国立水俣病総合研究センターの坂本峰至博士、衛藤光明博士 (元所長) および杏林大学医学部衛生学公衆衛生学講座の荻田香苗博士の支援を得て修正加筆したものである (翻訳責任者: 村田勝敬)。尚、本作業は環境省環境保健部特殊疾病対策室の「重金属等による健康影響に関する総合的研究: 平成 29 年度水俣病に関する総合研究」(課題: メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー) の一部としておこなった。

(2018.03.16)

Subject: RE: Permission letter regarding the Japanese version of EFSA Journal 2012;10(12):2985
From: Contam <contam@efsa.europa.eu>
Date: Mon, 12 Feb 2018 17:35:59 +0000
To: Winestem Villagefield <winestem@med.akita-u.ac.jp>
CC: Contam <contam@efsa.europa.eu>

Dear Dr Murata,

Thank you for your interest in EFSA's work on mercury and methylmercury in food and for informing us about the translation of the Scientific Opinion on this topic.

EFSA cannot authorise a translation of the "Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food" and EFSA cannot take the responsibility for this translation. Therefore, we kindly would like to ask to:

- remove the sentence " with permission of the EFSA on XX February 2018" from the first page;
- to add the following sentence: "the sole responsibility for this translation lies with X and EFSA is not responsible for the accuracy of the translation", where X is replaced by the translator/institution responsible for the translation; -please remove the EFSA logo from the translated document;
- please add the full reference (including the link to the EFSA website where the opinion was published) to the original EFSA opinion to the translation.

Thank you for the information regarding the heart rate variability. Please be informed that the CONTAM Panel has not made any conclusion as whether the value of 8.76 mg/kg hair is a NOAEL or a LOAEL. In 2012, the CONTAM Panel has not used the value of 8.76 mg/kg hair as a reference point for the risk assessment, since at that time, the results for the different studies on heart rate variability were not consistent and the implications for health were unclear.

Regarding your question on postnatal exposure; We have concluded in our risk assessment in 2012, that the inconsistent observations from the studies on postnatal mercury exposure do not give reasons for any increased concern for neurotoxic effects. We noted that the studies on autism do not indicate any increased risk from dietary mercury exposure, but for ADHD some studies have found associations with mercury. However, taken together, the results did not provide information to allow conclusions on this matter.

Best regards,

Gina CIOACATA on behalf of Contam

BIOCONTAM Unit
European Food Safety Authority
via Carlo Magno 1/a
I-43126 Parma
?+39-0521. 036.244
?+39-0521. 036.0244
? Gina.CIOACATA@efsa.europa.eu

科学的意見書

食品中の水銀およびメチル水銀に関連する公衆衛生上のリスク についての科学的見解¹

食物連鎖における汚染物質に関する EFSA 科学パネル (CONTAM)^{2,3}

欧州食品安全機関 (EFSA), Parma, Italy

概要

無機水銀とメチル水銀の毒性に関する新しい知見を考慮しても JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) の暫定的耐容週間摂取量メチル水銀 1.6 µg/kg 体重/週, 無機水銀 4 µg/kg 体重/週がなお適切であるかについて, 欧州食品安全機関 (EFSA) は欧州委員会の諮問を受けた。「食物連鎖における汚染物質に関する科学パネル」(CONTAM パネル) は JECFA と一致して無機水銀の耐容週間摂取量 (TWI) を水銀として 4 µg/kg 体重/週と定めた。メチル水銀に関してはセイシェル小児発達栄養コホートでの疫学研究での新知見から魚類中の *n*-3 長鎖多価不飽和脂肪酸がメチル水銀曝露の悪影響に拮抗する可能性が示唆されている。フェロー出生コホート研究からのこれまでの悪影響は魚類中の有益な栄養成分が交絡していた可能性を示す情報と加えて, CONTAM パネルはメチル水銀の TWI を水銀として 1.3 µg/kg 体重/週と定めた。各年齢階級*での食事由来の平均曝露量は, 幾つかの調査における幼児*や幼童*を例外としてメチル水銀 TWI を超えていない。95 パーセンタイル値は全ての年齢階級で TWI に近い, それを上回っている。妊婦にもいると思われる魚類多食者は最大で TWI を超えて約 6 倍まで達する可能性がある。胎児がもっとも影響を受けやすい集団である。血液や毛髪からの生物学的モニタリングデータによると, メチル水銀曝露は欧州では一般に TWI 未満であるが, 上回る値も観察されている。TWI を超えるメチル水銀曝露はメチル水銀曝露通減法を考慮する際に, 魚類摂取による有益影響がありうる可能性も考慮すべきことに注意する必要がある。食事による無機水銀曝露は欧州では TWI を超えないが, 歯科アマルガムからの金属水銀吸入曝露は内部の無機水銀曝露を増やす可能性があり, したがって TWI を上回る可能性がある。

© 欧州食品安全機関, 2012 (doi: 10.2903/j.efsa.2012.2985; available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal/pub/2985)

キーワード

総水銀, メチル水銀, 無機水銀, 耐容週間摂取量, リスク評価, 魚介類, 食品

¹ 欧州委員会からの要請 (Question No EFSA-Q-2011-00923), 2012 年 11 月 22 日採択。

² パネル委員: Diane Benford, Sandra Ceccatelli, Bruce Cottrill, Michael DiNovi, Eugenia Dogliotti, Lutz Edler, Peter Farmer, Peter Fürst, Laurentius (Ron) Hoogenboom, Helle Katrine Knutsen, Anne-Katrine Lundebye Haldorsen, Manfred Metzler, Carlo Stefano Nebbia, Michael O'Keeffe, Ivonne Rietjens, Dieter Schrenk, Vittorio Silano, Hendrik van Loveren, Christiane Vleminckx, および Pieter Wester. 責任者: contam@efsa.europa.eu

³ 謝辞: パネルは食品中水銀の以下のワーキンググループに感謝したい: 本科学的見解の草稿作成および専門委員である Sue Barlow (2012 年 10 月迄), Ivonne Rietjens, Martin Rose, Lars Rylander, Michael Schümann, Tanja Schwerdtle, André Aubert と EFSA 職員; 本科学的見解への協力者である Davide Arcella, Katleen Baert, Gina Cioacata, Stefan Fabiansson, Petra Gergelova と Nicklas Gustavsson. また, CONTAM パネルは水銀の食品含有量データを提供し, 包括的食品摂取データベースのための摂取量データ収集に支援した全欧の政府および関係者に深謝する。

[訳注] * 本文 p.46 で年齢をカテゴリー分類し, これを「年齢階級」とした。内訳は, infants (1 歳未満) 乳児, toddlers (1~3 歳未満) 幼児, other children (3~10 歳未満) 幼童, adolescents (10~18 歳未満) 思春期, adults (18~65 歳未満) 成人, elderly (65~75 歳未満) 前期高齢者, very elderly (75 歳以上) 後期高齢者。

要 約

EC からの要請により、EFSA の食物連鎖における汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) は無機水銀とメチル水銀の存在に関する人のリスクに関する科学的見解について回答を求められた。CONTAM パネルは、欧州食品安全機関 (EFSA) の 2004 年 2 月 24 日の最終意見以降の無機水銀とメチル水銀の毒性に関する新知見を斟酌し、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が設定した暫定的耐容週間摂取量 (PTWI) メチル水銀 1.6 µg/kg 体重/週、無機水銀 4 µg/kg 体重/週が適切と考えられるか評価するよう諮問された。CONTAM パネルは、また、特定の高感受性群を考慮に入れて人の食事由来の曝露量を推定し、水銀化学種への食事外曝露源を考慮することが求められた。

水銀は自然および人工の排出源から環境中に放出される金属である。放出後は複雑な変化経路をたどって大気、海洋、陸上を循環する。水銀の 3 化学形態とは、(i) 元素ないし金属水銀 (Hg^0)、(ii) 無機水銀 (2 価 (Hg_2^{2+}) ないし 1 価 (Hg^{2+}) 陽イオン) および (iii) 有機水銀のことである。メチル水銀は食物連鎖中で有機水銀のもっともありふれた形態である。

この意見書は無機水銀とメチル水銀の食事由来の曝露に関連するリスクのみに焦点をあて、特定の食物 (例えば「魚および海産物」) に関わる栄養上の利点などは評価しない。

食物と飼料の化学汚染発生年次データ収集 (水銀を含む) は 2010 年 12 月に EFSA が呼びかけた。これに応じた欧州 20 カ国から、食物中の水銀に関する主に 2004 年から 2011 年までの 59,820 件のデータを EFSA は受け取った。総計 59,650 件の結果は各々の食品群の統計解析に使用するに足る詳細なものであり、試料の 98.2% は総水銀、1.8% はメチル水銀、3 試料は無機水銀のものであった。

FoodEx (EFSA の食品分類) の第 1 次水準にある総計 20 の食品群が本収集データに含まれた。食品群「魚および海産物」、「肉およびその加工品」が食品の殆どで各々 36.8% と 17.6% を占めた。これらに続いて「穀物およびその加工品」が 7.8%、「野菜およびその加工品 (キノコを含む)」が 7.3% であった。11 食品群において、データの 60% 以上が検出限界値 (limit of detection, LOD) ないし測定限界値 (limit of quantification, LOQ), すなわち左側打ち切り (left-censored, LC), であった。しかしながら、他の食品群に比べて総水銀がもっとも高い「魚および海産物」ですら、測定結果の 12% が LC であった。この水銀量は魚種によって大きくばらつき、肉食魚でもっとも多かった。

このデータベースではメチル水銀と無機水銀は区別されていないので、ヒトの母乳を除く曝露評価は総水銀と見做したデータに基づいている。総水銀測定値は文献から得られた保守的なメチル水銀/総水銀割合に基づく変換係数を使ってメチル水銀と無機水銀に変換した。魚肉、魚加工品、魚のあら、分類不能の魚海産物には変換係数をメチル水銀 1.0、無機水銀 0.2 とした。節足動物、軟体動物、両生類には変換係数をメチル水銀 0.8、無機水銀 0.5 とした。「魚および海産物」以外の全ての食品群に対して総水銀は無機水銀と見做した。この方法を選択したので、無機水銀とメチル水銀を加えた形で食事由来の総水銀曝露量と算出することはできない。食事由来の曝露量の推定には各調査内の個人摂取量に、該当する食品群の平均含有量を掛けて曝露分布を得、そこから各調査の年齢階級での平均値と 95 パーセンタイル値を算出した。ヒトの母乳については、件数の限られた欧州の研究のメチル水銀と無機水銀の平均濃度を曝露評価に用いた。

食事由来のメチル水銀曝露量は「魚および海産物」食品群のみに基づいており、曝露推定値の下限值 (lower bound, LB) と上限値 (upper bound, UB) に差が殆どないので、中位値 (middle bound, MB) を用いると、メチル水銀の平均曝露量は、もっとも低い値が前期高齢者や後期高齢者の 0.06 µg/kg 体重/週、もっとも高い値が幼児の 1.57 µg/kg 体重/週であった。この 95 パーセンタイル値は、最低値を示した後期高齢

者の 0.14 µg/kg 体重/週から最大値を示した思春期の 5.05 µg/kg 体重/週までの範囲となった。メチル水銀のヒト母乳濃度に基づく乳児のメチル水銀摂取量は平均で 0.09~0.62 µg/kg 体重/週であり、多く見積もられる場合で 0.14~0.94 µg/kg 体重/週の範囲であった。

魚肉は全ての年齢階級で食事由来のメチル水銀曝露量に主に寄与しており、魚加工品がこれに次いだ。特に、マグロ、メカジキ、タラ、ホワイティング、マスが成人の食事由来のメチル水銀曝露量に主に寄与しており、小児ではこれにメルルーサ（タラ科魚）を加えたものがもっとも寄与していた。妊婦の食事由来の曝露量が特に考慮され、一般的に成人と異なることが知られた。魚肉の多量ないし高頻度摂取者（摂取者中の 95 パーセンタイル）の食事由来の曝露量推定値は一般に総集団の約 2 倍で、最小である前期高齢者の 0.54 µg/kg 体重/週（MB）から最大である幼童の 7.48 µg/kg 体重/週の範囲にあった。

食事による無機水銀曝露量は、左側打ち切りデータの割合が多くかつ LB および UB 濃度の差も大きいので、最小 LB および最大 UB データより推定された。その平均値は最小が前期高齢者の 0.13 µg/kg 体重/週（LB 値）で、最大が幼児の 2.16 µg/kg 体重/週（UB 値）であった。その 95 パーセンタイル値は最小が前期および後期高齢者の 0.25 µg/kg 体重/週（LB 値）であり、最大が幼児の 4.06 µg/kg 体重/週（UB 値）であった。ヒト母乳中の無機水銀平均濃度に基づく、母乳を摂取している平均的な乳児の食事由来の曝露は 0.17~1.29 µg/kg 体重/週であり、多めの摂取で 0.25~1.94 µg/kg 体重/週となった。

FoodEx 第 1 次水準で、「魚および海産物」、「非アルコール飲料」、「調理品」が欧州人の食事由来の無機水銀曝露に最重要の寄与を示した。食事由来の無機水銀曝露は（殆どが LC であるが）、「魚および海産物」や「調理品」の場合には当該食品の濃度に影響されるが、非アルコール飲料では摂取量に影響されるようであった。

欧州人では食事以外のメチル水銀曝露は重要性が低いようであるが、歯科アマルガムから気体放出による金属水銀曝露は体内曝露に強く貢献していると信じられている。

経口摂取後、メチル水銀は 2 価や 1 価の水銀より多量かつ迅速に吸収される。人の血中では 2 価水銀は血漿と赤血球に分配され、血漿により多く存在する。これに対し、メチル水銀は殆ど (> 90%) が赤血球に集積する。2 価水銀と異なりメチル水銀は毛包に入り、胎盤を通過し、血液脳関門や血液脳脊髄液関門を通過できるので、毛髪、胎児、脳に集積する。脳内の 2 価水銀は一般にその場所での有機水銀分子種の脱メチル化か金属水銀の酸化生成物である。吸収された 2 価水銀の排出は尿を介するが、メチル水銀は 2 価水銀の形で大便として排出される。尿中総水銀は無機（および金属）水銀の適切な生体曝露指標と考えられるが、メチル水銀曝露には適切ではない。毛髪および血液中の総水銀が通常メチル水銀の長期曝露を計測する生体曝露指標として用いられる。度々引用される血液と毛髪の総水銀比は 1:250 であるが、バラツキが大きく、特に魚類摂取が頻繁ではない人においてそうである。

最近のマウスによるメチル水銀の発達影響研究では、1 回だけの低用量投与で体重増加、運動機能、聴覚機能への影響が示唆された。ラットによる多くの研究で低用量で発達免疫毒性の影響が示され、塩化メチル水銀による特異的抗原反応においてベンチマーク反応 (benchmark response, BMR) を 5%とした時のベンチマークドース (benchmark dose, BMD) 95%信頼下限値 (BMDL₀₅) は 0.01 mg/kg 体重/日（水銀として 0.008 mg/kg 体重/日に相当）と算出され、もっとも低い BMDL 値であった。この結果を念頭に置いて、本パネルは、実験動物を用いたメチル水銀の研究は、健康に基づく指針値 (health-based guidance value) を定める際に、ヒトのデータほど良い基盤を提供しないと結論した。

フェロー諸島コホート 1 からの 14 歳児の新しいデータは、胎児期曝露と神経学的聴覚機能との関連は

14 歳でも認められたが、7 歳児よりも弱いことを示していた。フェロー出生コホート 1 の 7 歳児のデータを再検討すると、魚摂食による有益影響は魚摂取量と毛髪水銀測定との不正確さと相俟ってメチル水銀の影響を過小評価している可能性を示唆した。

セイシエル小児発達研究の主要コホートの 4.5 歳の成績およびその 10.5 歳と 17 歳の追跡研究を再評価すると、胎児期水銀曝露と神経発達影響指標との間に一貫性のある関連は認められなかった。セイシエル小児発達研究における小さな栄養コホートの結果は、胎児期の母親の血中 *n-3* 長鎖多価不飽和脂肪酸 (*n-3* PUFAs) を調整すると、胎児期水銀曝露と 9 および 30 ヶ月児の神経発達指標値の低下との間に関連があることを示唆した。見かけ上の無影響量 (no-observed-effect level, NOEL) は母親毛髪水銀レベル 11 mg/kg 近傍で観察された。この研究の 5 歳児データでは胎児性水銀曝露と発達影響指標との間に統計的に有意な関連は見られなかった。尤も、その 5 歳児データから、母親の胎児期 *n-3* PUFAs (特に、ドコサヘキサエン酸) と入学前言語得点との正の関連は報告された。

メチル水銀曝露と心血管疾患の関連が JECFA の 2006 年の改訂の際に記載され (FAO/WHO, 2007), その後の付加的な研究が利用可能となった。メチル水銀の心血管影響研究の際に魚摂取による有益影響を考慮することの重要性が明確になった。心筋梗塞、心拍変動、(恐らく) 血圧についての結果が重要であるが、結論は出ていない。したがって、神経発達影響以外 (特に心血管疾患) の結果を慎重に考慮した上で、メチル水銀曝露と胎児期曝露後の神経発達影響との関連がなおメチル水銀の健康に基づく指針値の設定に最良の証拠となりうると CONTAM パネルは結論する。

9 および 30 ヶ月児のセイシエル栄養コホートの見かけ上の NOEL (11 mg/kg 母親毛髪) とフェロー出生コホート 7 歳児の BMDL₀₅ (12 mg/kg 母親毛髪) の平均値 (11.5 mg/kg 母親毛髪) が健康影響指針値の基礎として用いられた。母親毛髪/血液比 250 を用いて、有害影響の認められない母親毛髪水銀濃度を母体血中水銀濃度 46 µg/L に変換した。1 コンパートメント毒物動態学モデル (toxicokinetic model) を用いて、母親血中 46 µg/L は水銀摂取量 1.2 µg/kg 体重/日に変換された。毛髪/血液比のデータに由来する不確実係数を 2 とし、さらに毒物動態学上の個体間変動のための標準係数 (standard factor) として 3.2 を設定して、総不確実係数は 6.4 とした。メチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) は水銀量で 1.3 µg/kg 体重/週と決定した。本パネルはこの TWI がラットの抗体減少に関する BMDL₀₅ に 40 倍のマージンがあることに注目した。

各年齢階級を通じた平均食事由来の曝露量は、幾つかの調査での幼児と幼童を例外としたメチル水銀 TWI を超えていない。食事由来の曝露量の 95 パーセンタイル値の調査を通しての中央値は、全ての年齢階級でこの TWI に近いそれ以上である。魚の多量摂取者は約 6 倍まで TWI を超えていると思われる。胎児がメチル水銀の発達影響をもっとも受け易い集団であり、妊婦は多量高頻度摂食者に含まれる。血液と毛髪のバイオモニタリングデータは、欧州人ではメチル水銀曝露はほぼ TWI 未満であることを示唆している。しかし、血液と毛髪で高い濃度も観察されており、高濃度の食事由来の曝露を受ける集団の存在を示している。TWI を超えるメチル水銀曝露は気がかりであるが、もしメチル水銀曝露を減らす方策を施すならば、魚摂取による潜在的な有益影響もまた考慮されるべきである。

無機水銀毒性の標的臓器は腎臓である。他の標的臓器に肝臓、神経系、免疫系、生殖および発達系がある。JECFA の 2010 年の評価以後に発表された最近の研究を含む無機水銀に関する実験動物データを考慮すると、本パネルは、雄ラットの腎重量変化を重要な影響と見做して JECFA が作成した健康に基づく指針値の根拠に賛同する。BMDL₁₀ が 0.06 mg 水銀/kg 体重/日であったことより、種内・種間差による不確実係数を 100 と設定し、有効数字 1 桁に丸め、本パネルは無機水銀の TWI を水銀量として 4 µg/kg 体

重/週と決めた。

欧州で食事のみによる無機水銀曝露の推定値は TWI を超えていない。歯科アマルガムからの金属水銀蒸気吸入は、吸収後無機水銀となり、無機水銀の体内曝露の追加的曝露源となるので、TWI を超えるかもしれない。

CONTAM パネルは、魚および海産物以外の食品中の無機水銀の標準試料 (certified reference materials) および検査検証法 (proficiency testing schemes) を開発することを推奨する。あらゆる曝露にしっかりと対応するよう、全ての食品群中のメチル水銀と無機水銀のデータ数を増やす努力がなされるべきである。疫学研究から引き出される原点でもある不確実性を減らすためには、交絡要因などを考慮に入れた量-反応関係のより信頼できる説明が求められる。さらに免疫ないし心血管系のような付加的な影響指標との関連も解明されるべきである。

目 次

概 要	1
要 約	2
目 次	6
欧州委員会により提示された背景	9
欧州委員会より提示された参照資料	9
評 価	10
1. はじめに	10
1.1. 一般的な情報	10
1.2. 以前のリスク評価	10
1.3. 化 学	12
1.4. 製造、用途および環境中の行方	13
1.4.1. 製 造	13
1.4.2. 用 途	13
1.4.3. 環境中の行方	14
2. 規 制	16
3. 試料収集および分析法	18
3.1. 試料の収集と保存	18
3.2. 分析法	18
3.2.1. 試料調製	18
3.2.2. 機器分析	19
3.2.2.1. 総水銀分析法	19
3.2.2.2. 水銀化学種分析法	19
3.2.3. 分析の質の保証: 性能の評価基準, 参照物質, 妥当性評価および技能評価	21
3.3. 結 語	23
4. 食品中のメチル水銀と無機水銀の含有量	23
4.1. 背 景	23
4.2. EFSA に報告された含有量結果	24
4.2.1. データ収集の要約	24
4.2.2. 食品群による試料分布	25
4.2.3. 使用された分析法	27
4.2.4. 食品分類による総水銀の含有量	29
4.2.5. メチル水銀の含有量	34
4.2.6. EFSA に報告された総水銀とメチル水銀濃度の関係	34
4.3. 過去に報告された水銀含有量	34
4.3.1. 魚および海産物の水銀含有量	35
4.3.2. その他の食品中の水銀含有量	37
4.3.3. ヒト母乳の水銀含有量	38
4.4. 総水銀濃度とメチル水銀濃度の関係	40
4.5. 食品加工	41
5. 食品摂取量	41
5.1. EFSA 包括的欧州食品摂取データベース	41
5.2. 異なる年齢および摂食群別の食品摂取データ	43
5.2.1. 欧州の調査対象者全員と摂食者のみの「魚および海産物」の特有摂食パターン	43
5.2.2. 欧州の調査対象者全員と摂食者のみの「魚肉」の特有摂取パターン	43
6. ヒトの曝露評価	44
6.1. 曝露評価に用いられた含有量	44
6.2. EFSA に報告されたデータに基づくメチル水銀の曝露評価	44

6.2.1. 乳児 (1 歳未満) -----	45
6.2.2. 小児および思春期 (1 歳～18 歳未満) -----	46
6.2.3. 成人 (18 歳～65 歳未満) -----	47
6.2.4. 前期高齢者 (65 歳～75 歳未満) および後期高齢者 (75 歳以上) -----	47
6.2.5. メチル水銀曝露への異なる食品の寄与 -----	47
6.2.6. 特定集団に対するメチル水銀の食事由来の曝露 -----	51
6.2.6.1. 出産可能年齢女性 -----	51
6.2.6.2. 高濃度および高頻度魚摂食者 -----	51
6.3. EFSA に報告されたデータに基づく無機水銀の曝露評価 -----	51
6.3.1. 乳児 (1 歳未満) -----	52
6.3.2. 小児および思春期 (1 歳～18 歳未満) -----	53
6.3.3. 成人 (18 歳～65 歳未満) -----	54
6.3.4. 前期高齢者 (65 歳～75 歳未満) および後期高齢者 (75 歳以上) -----	54
6.3.5. 無機水銀曝露への異なる食品の寄与 -----	54
6.3.6. 特定集団に対する無機水銀の食事由来の曝露 -----	58
6.3.6.1. サプリメント食品の摂食者 -----	58
6.4. 以前報告されたヒトの曝露評価 -----	59
6.5. 食事によらない曝露 -----	61
7. 危害要因の同定と特徴 -----	62
7.1. 毒物動態学 -----	62
7.1.1. 吸 収 -----	62
7.1.2. 体内分布 -----	63
7.1.3. 代 謝 -----	64
7.1.4. 排 出 -----	64
7.1.5. 曝露の生体指標 -----	64
7.1.6. 慢性食事由来曝露と血中濃度の変換のための毒物動態学モデル -----	66
7.2. 実験動物における水銀毒性 -----	66
7.2.1. メチル水銀 -----	66
7.2.1.1. 心血管系毒性 -----	67
7.2.1.2. 成獣および発達期の神経毒性 -----	67
7.2.1.3. 発達免疫毒性 -----	68
7.2.1.4. 発がん性 -----	69
7.2.1.5. メチル水銀に関する結論 -----	69
7.2.2. 無機水銀 -----	69
7.2.2.1. 急性毒性 -----	70
7.2.2.2. 亜急性および亜慢性毒性 -----	70
7.2.2.3. 成獣および発達期の神経毒性 -----	71
7.2.2.4. 発達生殖毒性 -----	72
7.2.2.5. 発がん性 -----	73
7.2.2.6. 無機水銀毒性の結論 -----	73
7.3. 作用機序 -----	75
7.3.1. 神経毒性と神経発達毒性の機序 -----	75
7.3.2. 遺伝毒性 -----	77
7.3.3. 血管/心血管毒性の機序 -----	78
7.3.4. メチル水銀毒性を予防する可能性のある栄養因子 -----	78
7.4. ヒトにおける観察 -----	80
7.4.1. 欧州人の生体試料中濃度 -----	80
7.4.2. メチル水銀に関する新たな疫学研究 -----	80
7.4.2.1. 神経発達および神経毒性影響 -----	81

7.4.2.2. 心血管系への影響	106
7.4.2.3. その他の影響	120
7.4.2.4. 2004 年の EFSA 意見書依頼の新しい進展に関する要約	123
7.4.3. 無機水銀に関する疫学データ	124
7.5. 健康に基づく指針値の設定	125
7.5.1. メチル水銀	125
7.5.2. 無機水銀	126
8. リスク判定	130
8.1. メチル水銀のリスク判定	130
8.2. 無機水銀のリスク判定	131
9. 不確実性の解析	132
9.1. 評価の目的	132
9.2. 曝露シナリオ／曝露モデル	132
9.3. その他の不確実性	133
9.4. 不確実性の要約	134
結論と勧告	136
文 献	143
付 表	178
用語解説と略語	236
魚種の注解	236
略 語	238

欧州委員会により提示された背景

EFSA 食物連鎖における汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) は食物中の水銀とメチル水銀の存在に関する科学的意見書を 2004 年 2 月 24 日に公表した⁴。この科学的意見書は主にメチル水銀に焦点を当てていた。このパネルは、魚と海産物の平均摂取量からの曝露が FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の定めたメチル水銀の暫定的耐容週間摂取量 (PTWI) 1.6 µg/kg 体重/週に近くなる国のありうることを結論した。大型肉食魚類を頻繁に摂取する集団には相当高いメチル水銀を摂取し PTWI を超えるものがありうる。このパネルは、また、当時利用可能な含有量データからは異なる集団の多食者の信頼における摂取推定値は得られなかったと結論した。

食品中の汚染物質最大値を定める規則 (EC) No. 1831/2003 (2003 年 12 月 19 日) は魚および海産物の水銀最大値を収載している⁵。これらの量の評価が適切であるかどうかを決めるには改訂された科学的な見解が必要である。2004 年の EFSA 科学的意見書の後、水銀に関する新規の含有量や詳細な摂取量データが利用可能になっており、より信頼性の高い摂取量予測のためにこれらを考慮すべきである。

改訂される科学的意見書では、魚と海産物に多く含まれ、もっとも毒性の高い形態である有機水銀 (メチル水銀) だけでなく、他の殆どの食物に多く含まれる無機水銀も扱うべきである。JECFA がその 72 回会合 (2010 年 2 月) でおこなった水銀の評価⁶を考慮すべきである。

欧州委員会より提示された参照資料

規則 (EC) No 178/2002 の Article 29 (1) (a) に基づき、EC は EFSA に食物中の水銀とメチル水銀に関わるヒトの健康リスクについて科学的意見を諮問する。

その意見書では無機水銀と有機水銀 (特にメチル水銀) の両方について述べられるべきである。

特に、その意見書では

- EFSA 最終意見書 (2004 年 2 月 24 日) 以来の無機水銀とメチル水銀の毒性に関する新しい進展を考慮すべきである。そこには、メチル水銀 1.6 µg/kg 体重/週と無機水銀 4 µg/kg 体重/週という JECFA の PTWI が適切と考えられるか否かについての評価を含むべきであり、
- 飲料水を含む食物中の無機水銀とメチル水銀の曝露評価を含み、無機水銀とメチル水銀の各々の曝露に寄与する主な食品群を概括すべきであり、
- 特定の感受性の高い集団 (例えば、胎児、子ども、魚介類を高頻度に食べる人々) のメチル水銀曝露量を記載し、メチル水銀の毒性影響にもっとも晒されているであろう小児の年齢層を明示すべきであり、
- 無機水銀にもっとも曝露している集団を特定し、無機水銀にもっとも晒されているであろう小児の年齢層を明示すべきであり、
- 食物以外の水銀曝露源の大まかな推定をおこなうべきである。

⁴ The EFSA Journal (2004) 34, 1-14.

⁵ OJ L 364, 20.12.2006, p.5.

⁶ WHO TRS 959, Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 16-25 February 2010.

評 価

1. はじめに

1.1. 一般的な情報

水銀 (Hg) は自然およびヒト由来の発生源から環境中に放出される金属である。環境中に放出されると、それは複雑な変換を受け、大気、土壌、水系の間を循環する。この生物地球化学的循環の間に、人、植物、動物は水銀に曝露し、人には様々な健康影響が生じる可能性がある (EFSA, 2008)。

水銀の3化学形態とは、(i) 元素ないし金属水銀 (Hg^0)、(ii) 無機水銀 (2価 (Hg_2^{2+}) ないし1価 (Hg^{2+}) 陽イオン)、(iii) 有機水銀のことである。

元素の形態では、水銀は常温常圧で液体であり、盛んに蒸発する。一般に金属水銀は大気中でもっともよくある形態である (Selin, 2009)。

無機水銀 (IHg) 化合物は Hg_2^{2+} および Hg^{2+} の塩であり、幾つの工業的過程に用いられ、電池、防黴剤、防腐剤、殺菌剤に含まれる (US-EPA, 2007; EFSA, 2008)。

有機水銀化合物は、少なくとも1個の炭素原子が水銀原子に共有結合で結合している (WHO, 1991)。メチル水銀 (MeHg) は食物連鎖内でもっともありふれた形態である (EFSA, 2008)。フェニル水銀、チロメサル、メルブロミン (別名メルクロクロム) などの他の有機水銀が防黴剤や薬剤製品に用いられている (EFSA, 2008)。

開発国における殆どの人々の最大の水銀曝露源は歯科アマルガムからの金属水銀の連続放出による水銀蒸気吸入である。メチル水銀曝露の殆どが食事による。メチル水銀は特に水系食物連鎖で集積・濃縮し、魚や海産物を多く摂取する集団で特に影響を受けやすい (European Commission, 2005a; Richardson ら, 2011)。

欧州委員会は EFSA に食物中の水銀やメチル水銀にかかわる公衆衛生上のリスクについて科学的意見書の改訂を諮問した。したがって、この意見書は食事による水銀およびメチル水銀曝露に関するリスクについて焦点を当て、幾つかの食品 (例えば、魚および海産物) に関わる栄養学的便益については検討しない。

1.2. 過去のリスク評価

水銀、特にメチル水銀は過去に多くのリスク評価の対象となってきた。それらのもっとも関連する最近のものを以下に記す。

1999年に、米国環境保護庁 (EPA) は全米科学アカデミー (National Academy of Sciences, NAS) の米国学術研究会議 (National Research Council, NRC) にメチル水銀の適切な参照値 (reference dose, RfD) の設定について勧告をおこなうよう求めた。この RfD は (感受性の高い特定集団を含む) 集団が一生に亘って明確な悪影響を及ぼさないと考えられる (恐らく何桁にもわたる不確実性を持つ) 1日当たりの曝露量の推定値である。NRC は、RfD はフェロー諸島でおこなわれた研究で使われた信頼できる神経行動学的影響指標に対するベンチマークドース (benchmark dose, BMD) に基づいて算出されるべきであると結論した。すなわち、臍帯血水銀濃度と Boston 呼称検査得点の量-反応データから、合理的な出発点 (point of departure) として RfD を求めるべきと NRC は考えた。5%のベンチマーク反応 (benchmark response,

BMR) が選択されたが、これは、集団に有意な発達障害を表す影響指標の 5 パーセンタイル値においてその子どもの数が 2 倍になる (すなわち、更に 5% 増える) 反応を指す。この方法で、BMR 5% をもたらす臍帯血水銀濃度の 95% 信頼下限値 (BMDL₀₅) は 58 µg/kg (毛髪水銀濃度での BMDL₀₅ は 12 mg/kg に相当) と推定された。RfD を算出するにあたっては、用量推定の歳の生物学的なバラツキやメチル水銀データベースの不十分さを勘案して少なくとも 10 の不確実係数で算出された BMDL 値を割る必要がある。以上の手続きを踏み、NRC は、米国 EPA が嘗て定めた水銀の RfD 値である 0.1 µg/kg 体重/日は公衆衛生を保つという観点で科学的に妥当であるが、この値の根拠については改訂が必要であると結論した (NRC, 2000)。

その後米国 EPA はそのリスク評価を改訂した (EPA, 2001a)。臍帯血水銀に換算した BMD 分析は、フェロー出生コホート研究の他、セイシェルやニュージーランドで行われた研究の数多くの影響指標を使っておこなわれた。EPA の RfD 0.1 µg/kg 体重/日は、これら 3 研究から算出された BMDL₀₅ 値を臍帯血水銀量として統合し、不確実係数 10 を用いて算出した後で薬物動態モデルで摂食量としたものである。この係数 10 は薬物動態のバラツキと臍帯血水銀濃度から摂食量への変換に伴う不確実性に対応するための 3 と、薬力学的な変動と不確実性に対応するための 3 とから成っている。

1972 年に FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は暫定的耐容週間摂取量 (PTWI) を総水銀で 5 µg/kg 体重/週、このうちメチル水銀の形態で 3.3 µg/kg 体重/週を超えないこと、と定めた (FAO/WHO, 1972)。この決定は基本的に魚類からの水銀摂取と臨床症状が発現する血液や毛髪中のレベルとの関連に基づいてなされた。これ以降、JECFA は何度か評価をおこなうもメチル水銀の PTWI を 3.3 µg/kg 体重のままにしていた。但し、胎児や小児は成人と比べ毒性影響に対し感受性が高い可能性があるとは指摘していた。JECFA はフェロー諸島とセイシールの疫学研究結果に基づいて PTWI を 1.6 µg/kg 体重/週に 2003 年改訂した (FAO/WHO, 2004)。JECFA は PTWI 改訂の基本としてフェロー諸島からの母親毛髪水銀の BMDL₀₅ 12 mg/kg とセイシェルからの母親毛髪水銀の無影響量 (no-observed-effect level, NOEL) の 15.3 mg/kg を採用し、この二つの値の平均 14 mg/kg が 2 つの研究母集団において特段の悪影響の認められない曝露量を反映する母親毛髪水銀濃度の推定値と考えた。この母親毛髪中濃度を、既報の水銀の毛髪/血液比の平均である 250:1 で割って血中濃度 56 µg/L に変換した。次いで、この血中濃度は米国 NRC と EPA が用いた薬物動態モデルを用いて妊婦の体重と血液量の値を導入し、定常摂取量として 1.5 µg/kg 体重/日に変換された。複合的な不確実係数には 6.4 が用いられた。これには、毛髪/血液比の変動に 2、血中水銀と定常食物摂取との関連における毒物動態のバラツキのための所定の 3.2 が含まれている。最終的に PTWI は 1.6 µg/kg 体重/週となった。JECFA は、多様な集団を代表した感受性の高い対象集団から得られたデータであるので毒物動態学的なバラツキに対する係数は必要ないと考えた (FAO/WHO, 2004)。したがって、米国 EPA と JECFA の評価の主な違いは、EPA は毒物動態学的なバラツキに対する係数を加えることにより慎重な見解を採用したことである。

2006 年、JECFA は、集団中の異なる小集団についての PTWI の関連を、発達の影響指標に基づく指針値が集団によっては慎重過ぎる可能性を考慮して明確にするよう諮問された。JECFA はメチル水銀の PTWI 1.6 µg/kg 体重/週がもっとも感受性の高い種 (ヒト) におけるもっとも感度の高い毒性学的影響指標 (発達神経毒性) に基づくことを確認した。この PTWI の 2 倍までの摂取は妊娠可能年齢の女性 (胚や胎児への影響のため) 以外の成人に神経毒性リスクは及ばないと考えられた。しかし、乳幼児と 17 歳までの小児においては胚や胎児ほど感受性は高くないのであるが、成人と感受性を比較して確定的な結論

を出すことはできないとした (FAO/WHO, 2007).

FAO と WHO は 2010 年に魚類摂取のリスクと便益に関する合同専門家会議を開催し、広範な魚種において栄養素 (*n*-3 長鎖多価不飽和脂肪酸 (*n*-3 PUFAs)) と化学汚染物質 (メチル水銀とダイオキシン類似化合物) を検討した. 会議の結論として、妊娠可能年齢の女性、妊婦、授乳期女性においてドコサヘキサエン酸 (DHA) の便益とメチル水銀のリスクとを考慮すると、考慮された殆どの条件において魚類摂取は魚を食べないよりも神経発達の有害影響のリスクを引き下げるとした. 乳幼児、小児、青少年では、健康のリスク便益の定量的結論を導く証拠は不十分であった (FAO/WHO, 2011a).

EFSA の食物連鎖における汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) は食物中の水銀とメチル水銀に関する意見を 2004 年に公表した (EFSA, 2004). 欧州委員会からの要請の参照資料と時間枠の点から、CONTAM パネルは水銀曝露に関する米国 NRC と EPA が定めた RfD と JECFA の PTWI を比較するに際し危害要因判定を行わず、リスク判定のみおこなった. CONTAM パネルは魚と海産物の平均的な摂取者のメチル水銀の食事由来の曝露量は PTWI に近く、RfD を超える国があると推定されると結論した. しかし、得られたデータからは様々な集団の多食者の信頼性の高い摂取量推定はできなかった. したがって、妊娠可能年齢の女性に焦点を当てた研究による信頼性の高い摂取量データが必要であった.

2010 年に JECFA は総水銀の PTWI レビューをおこない、魚介類以外の食物中の殆どを占める水銀形態は無機水銀と考え、塩化水銀(II) の毒性学的データベースが食物由来の無機水銀の健康リスク評価に必要であると考えた. 雄ラットの腎重量の相対的増加は PTWI 設定のために優れていることが知られた. 塩化水銀(II) の BMDL₁₀ 最小値は 0.06 mg/kg 体重/日に相当した. 不確実係数 100 倍を適用し、週当たり換算することで、JECFA は無機水銀の PTWI は 4 µg/kg 体重/週と設定した. これに反する証拠はないことから、この PTWI は魚介類以外の食物からの総水銀の食事由来の曝露に適用できると考えられた. 平均的な食事由来の曝露量はこの PTWI またはそれ未満であった (FAO/WHO, 2011b).

1.3. 化 学

水銀は地殻および環境中に自然に発生する. 水銀は周期律表で IIB 族に属し、元素番号 80、原子量は 200.59 g/mol である. 水銀の安定同位元素は 7 種あり、もっとも多いのは ²⁰²Hg である (29.86 %). 純粋な形態では「元素状態」ないし「金属」として知られている (Hg(0)または Hg⁰と表記される). 金属水銀は無臭の光沢のある銀白色の金属で、常温常圧で唯一液体であると知られる金属である (密度 13.534 g/cm³).

環境中に存在することが知られる水銀の 3 形態 (Kuban ら (2007) から引用、表 1 参照) は次の通りである. (i) 蒸気圧が高く水に比較的難溶性である金属水銀 (Hg⁰), (ii) はるかに水溶性で多くの無機および有機リガンド特にイオウを含有するものに強い親和性を持つ一価 (Hg₂²⁺または Hg(I)) および二価 (Hg²⁺または Hg(II)) の無機水銀, (iii) 1 個または 2 個のアルキル/アリル基が水銀原子に結合して (モノ-/ジ-) アルキルないしアリル水銀分子種を形成する有機水銀化合物 (RHgX ないし RHgR'で R と R'はアルキルないしアリル基 (CH₃-, C₂H₅-, C₆H₅-), X は陰イオン (ハロゲンイオン、硝酸イオン、硫酸イオン)) を形成する有機水銀化合物で、多くの無機および有機水銀化合物は Hg²⁺から作られる. 無機水銀塩は通常硫化水銀 (HgS), 酸化水銀 (HgO), 塩化水銀 (HgCl₂) の形態である. 有機水銀化合物も幾つかあるが、環境ないし水中の生態系でもっとも多いのがメチル水銀である (FAO/WHO, 2011b). メチル水銀は筋に強く結合するため、増加した筋量に曝露期間が増えた分だけかなり集積する.

まとめると、水銀は自然条件では以下の主な状態で存在する (UNEP, 2002).

- 金属蒸気および液体/金属水銀；
- 水銀含有鉱物に結合 (固体)；
- 溶液中のイオンあるいはイオン性化合物 (無機および有機塩)；
- 可溶性イオン複合体；
- ガス状ないし溶解した非イオン性有機化合物；
- イオン性，親電子性，親油性吸着で無機ないし有機性粒子/物質に結合したもの

表 1. 環境および生体試料中の金属水銀と主なイオン／化学種 (Kuban ら (2007) から引用)

			CAS number
Elemental mercury		Hg^0	92786-62-4
Inorganic mercury ions	Mercurous ion	Hg_2^{2+}	n/a
	Mercuric ion	Hg^{2+}	7439-97-6
Organic mercury ions/species	Methylmercury	CH_3Hg^+	22967-92-6
	Dimethylmercury	$(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$	593-74-8
	Ethylmercury	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Hg}^+$	627-44-1
	Phenylmercury	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}^+$	23172-37-4

n/a: not available.

1.4. 製造，用途，環境中の行方

1.4.1. 製造

世界の市場に現れる水銀の供給源は様々であるが主要なものは，一次生産 (水銀鉱山)，二次生産 (水銀が副産物である亜鉛製造など)，リサイクル (蛍光管等から) および過剰生産品の再利用 (例えば食塩電解工業から) である。地球上の水銀総供給量は 2007 年に年間約 3,100～3,900 トンと推定された (Maxson, 2009)。

1.4.2. 用途

電池，金鉱山，食塩電解工業が世界の最重要用途であり，消費量の 75%以上にあたる (EC, 2005a)。

水銀の環境中レベルと人の曝露を減らすために，EC は 2005 年に欧州連合 (EU) 水銀戦略を開始した。これは，水銀の放出，供給と需要を減らし，曝露を防ぐための 20 の対策を含む包括的な計画である⁷。EC は 2010 年にこの水銀戦略を点検し，戦略達成は次の段階に進んでおり殆ど全ての対策は実行されたと結論した⁸。これらの政策が実行されれば放出は減ると期待されるが，データは未だ存在しない。

水銀はワクチン中にチロメサールとして用いられる。チロメサール (同義語 2-エチルメルクロチオ-安息香酸ナトリウム，メルチオラート，メルクロチオラート，メルファミン，メルトルガン，メルゾニン， $\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$, CAS No 54-64-8) はワクチン，特に多人数用バイアルに細菌や真菌の増殖を妨げるのに用いられる。

過去または現在の水銀の使用ないし発生源として世界的に確認されているのは次の通りである (UNEP, 2002; Fauser ら, 2011)：

⁷ <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/>

⁸ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52010DC0723:EN:NOT>

- クロルアルカリ製造 (塩素と苛性ソーダ)
- 歯科アマルガム
- 職人的金銀採掘
- 電池
- 測定・制御装置 (例えば、温度計、圧力計)
- 電気・電子スイッチ (例えば、靴底が光る運動靴のスイッチ、サーモスイッチ)
- 放電管 (例えば、蛍光灯)
- 研究用化学薬品、電極、分析機器
- 殺虫剤 (種子粉衣、その他)
- 異なる製品や工程のための殺生物剤 (例えば、塗料)
- 製紙工業のスライム防止剤
- 医薬品(例えば、ワクチンの保存料、目薬の保存料)
- 触媒水銀化合物
- 化粧品 (クリーム、石鹸)
- 灯台 (海事用、レンズ構築)
- 偽金製造
- 宗教儀式や民間薬で用いられる水銀金属
- 色素
- 皮なめし
- 金属の象嵌、エッチング
- カラー印画紙
- 爆薬、花火
- 自動車のエアバッグ活性化、アンチロックブレーキシステム
- 小規模ダイヤ製造
- ライフルの反動緩和
- 腕や足の包帯
- オフィス用玩具
- 競技場トラック表面塗布剤
- 弾薬
- プラスティック、フィルター類の硬化剤や樹脂
- 液晶ディスプレイ (LCDs)

1.4.3. 環境中の行方と量

水銀は自然と人工の両方の発生源から環境中に放出される。もっとも重要な水銀の自然発生源は地殻のガス放出、火山からの放出、水系からの蒸発である。石炭燃焼、採掘、その他の工業活動などのヒト由来の放出がこれに加わる。ヒト由来の放出量は地球全体の放出量に比べかなり少ない。しかし、推定水銀放出量にはかなりの不確実性のあることが強調されている (WHO, 1991)。水銀は大気、海洋、土壌において連続的に移動、集積、再移動しており、この生物地球化学的循環については Selin (2009) の最近の総説に書かれている。

大 気

水銀は自然には陸地と海面から金属水銀として放出される。人工の発生源からは金属水銀、2 価水銀、粒子結合型水銀の放出が起きる。一般に、大気では金属水銀が一般に金属水銀は大気中でもっともよくある形態である (Selin, 2009; Sprovieri ら, 2010)。地球の背景的な水銀気中濃度は北半球では $1.5 \sim 1.7 \text{ ng/m}^3$ 、南半球では $1.1 \sim 1.3 \text{ ng/m}^3$ の範囲にあると考えられている (Lindberg ら, 2007)。

地球のヒト由来の水銀放出は 2000 年で約 2,190 トンと推定されている (Pacyna ら, 2006). 同様の推定は 2005 年にもおこなわれたが, 人の火葬や職人的小規模金採掘など以前含まれなかった排出源を加えて, 総放出量 1,930 トンであると示した (Pacyna ら, 2010). 国連環境計画 (UNEP) は水銀放出量推定を改訂中であり, 新しいデータは 2013 年に得られる予定である⁹. アジアが地球大気の水銀放出に最大の貢献者であり (約 67%), 北米と欧州が続いている. 水銀放出の最大の排出源は化石燃料, 主に発電所と工場住宅のボイラー用石炭の燃焼である (Pacyna ら, 2010). 火葬場は概して大きな発生源ではないが, 火葬場からの放出が著しい国が存在する (EC, 2005b). 英国 (UK) では 2020 年まで火葬場が国別水銀放出量に単独で最大の貢献をするだろうと推定されている (Wood ら, 2008).

土 壌

水銀は地球上で地質学的に含有量の多い地域に存在するが, 大気から土壌に 2 価水銀として堆積しうる (Morel ら, 1998). この新規に堆積した水銀の一部は金属水銀に還元され, 再び急速に大気中に蒸発する (Selin, 2009). 新規に堆積して直ちには還元・蒸発しない水銀は植物中に集積しうる. Boening (2000) は地上植物への集積に影響する要因を記述している. 残りの水銀は土壌の水銀プールに合流する. この水銀プールはゆっくりとした化学変化を示し, 数百年から数千年掛かる過程の間にゆっくりと大気中に放出される (Schlüter, 2000; Selin, 2009).

水系および堆積物

CONTAM パネルは水系および堆積物中の水銀の存在に関する広範な総説として Ullrich ら (2001) を参照し, この問題について以下に論じる.

水中に水銀が存在する主な化学形態は, 金属水銀, 種々の無機有機配位体との 2 価水銀化合物, および有機水銀 (メチル水銀とジメチル水銀が主体) である. これらの化学形態の生成は pH, 酸化還元電位, それに無機/有機の錯体形成分子の濃度に依存する (Ullrich ら, 2001). 汽水と海水での総水銀中におけるメチル水銀の寄与は概して 5%未満であるが, 淡水では 30%にまでなりうる (Ullrich ら, 2001).

海洋系の総水銀濃度は過去の報告では 0.2~0.5 ng/L の範囲である (Cossa ら, 1997; Mason ら, 1998; Laurier ら, 2004). しかし, 淡水ではより高い濃度である 1.0~20.1 ng/L が報告されている (Morel ら, 1998).

水銀混入のない堆積物は混入のない土壌と同レベルである. 堆積物の総水銀中におけるメチル水銀の寄与は汽水で約 1~1.5%, 海水で 0.5%未満である (Ullrich ら, 2001).

水銀のメチル化は主に淡水海水の堆積物上で生じるが, 水中でも生じる (WHO, 1990). 生物によるメチル化は硫酸還元細菌や鉄還元細菌によって行われる (Kerin ら, 2006; Slowey & Brown, 2007; Yu ら, 2012). 無生物的メチル化は純粋な化学的過程であり, 適切なメチル基供与体があれば生じうる (Ullrich ら, 2001). メチル化に影響する因子が幾つかあり, しばしば相互作用がある. メチル化はまず細菌の活動度と生物に利用可能な水銀濃度とに依存する. しかし, これらの要因は温度, pH, 酸化還元電位, 無機/有機の錯体形成分子の存在に影響される (Ullrich ら, 2001). この過程の結果, 溶解度, 生物利用度, 動物や人への毒性の高い水銀化合物種が生じる (Stein ら, 1996).

⁹ <http://www.unep.org/hazardoussubstance/Mercury/MercuryPublications/GlobalAtmosphericMercuryAssessmentSourcesEm/tabid/3618/language/en-US/Default.aspx>

2. 規 制

公衆衛生を良くするため、理事会規則 (EEC) No 315/93¹⁰ 第 2 条は必要に応じて特定汚染物質について最大耐容量を設定するよう定めている。現在の水銀許容基準 (maximum levels, MLs) は委員会規則 (EC) No 1881/2006, Annex, Section 3¹¹, 修正委員会規則 (EC) No 629/2008¹² に定められている。この水銀の ML 値は SCOOP-task 3.2.11¹³ で行われた曝露評価と食品中の水銀およびメチル水銀に関する EFSA の意見書の結果 (EFSA, 2004) から決定された。

現在、水産物と魚肉、および食品サプリメント中の水銀の ML 値が定められている。水産物と魚肉 (節足動物を含むがカニの茶色肉やロブスター及び類似の大型節足動物 (ロブスター、イセエビ) の頭胸部の肉は除く) には ML 値として 0.5 mg/湿重量 (w.w.) kg が適用されている。特定の魚の魚肉には例外があり¹⁴, 1.0 mg/kg w.w.が適用されている。水銀分析の精度は規則 (EC) No 333/2007¹⁵ が定められており、さらに委員会規則 (EU) No 836/2011¹⁶ で修正された。

飲用水の協調的基準 (harmonised levels) は理事会指令 98/83/EC¹⁷ で設定されており、加盟国の人々が飲む水は水銀 1 µg/L を超えてはならないと定めている。理事会指令 2003/40/EC¹⁸ ではミネラルウォーターの水銀 ML 値を 1 µg/L と定めている。水の水銀分析の精度は理事会指令 98/83/EC¹⁷ と委員会指令 2003/40/EC¹⁸ で定めている。

¹⁰ Council Regulation (EEC) No 315/93 of 8 February 1993 laying down Community procedures for contaminants in food. OJ L 37, 13.02.1993 p. 1-3.

¹¹ Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. OJ L 364, 20.12.2006, p. 5-24.

¹² Commission Regulation (EC) No 629/2008 of 2 July 2008 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. OJ L 173, 3.7.2008, p. 6-9.

¹³ Reports on tasks for scientific co-operation, Task 3.2.11 'Assessment of dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU Member States'. http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/scoop_3-2-11_heavy_metals_report_en.pdf

¹⁴ Anglerfish (*Lophius* species), Atlantic catfish (*Anarhichas lupus*), bonito (*Sarda sarda*), eel (*Anguilla* species), emperor, orange roughy, rosy soldierfish (*Hoplostethus* species), grenadier (*Coryphaenoides rupestris*), halibut (*Hippoglossus hippoglossus*), marlin (*Makaira* species), megrim (*Lepidorhombus* species), mullet (*Mullus* species), pike (*Esox lucius*), plain bonito (*Orcynopsis unicolor*), poor cod (*Tricopterus minutus*), Portuguese dogfish (*Centroscymnus coelolepis*), rays (*Raja* species), redfish (*Sebastes marinus*, *S. mentella*, *S. viviparus*), sail fish (*Istiophorus platypterus*), scabbard fish (*Lepidopus caudatus*, *Aphanopus carbo*), seabream, pandora (*Pagellus* species), shark (all species), snake mackerel or butterfish (*Lepidocybium flavobrunneum*, *Ruvettus pretiosus*, *Gempylus serpens*), sturgeon (*Acipenser* species), swordfish (*Xiphias gladius*) and tuna (*Thunnus* species, *Euthynnus* species, *Katsuwonus pelamis*)

¹⁵ Commission Regulation (EC) No 333/2007 of 28 March 2007 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of lead, cadmium, mercury, inorganic tin, 3-MCPD and benzo(a)pyrene in foodstuffs OJ L 88, 29.3.2007, p.29-38.

¹⁶ Commission Regulation (EU) No 836/2011 of 19 August 2011 amending Regulation (EC) No 333/2007 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of lead, cadmium, mercury, inorganic tin, 3-MCPD and benzo(a)pyrene in foodstuffs. by OJ L 215, 20.8.2011, p. 9-16.

¹⁷ Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption OJ L 330, 5.12.1998, p.32-54.

¹⁸ Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural mineral waters and spring waters OJ L 126, 22.5.2003, p. 34-39.

委員会指令 2008/84/EC¹⁹, 修正委員会指令 2009/10/EC²⁰, および委員会指令 2008/128/EC²¹, 修正委員会指令 2011/3/EC²² は様々な食品添加物の不純物としての水銀に 0.1~3 mg/kg の基準を与えている。

水銀化合物は嘗て殺虫剤に用いられたが、今では EU で許可されていない (理事会指令 79/117/EEC)²³。委員会規則 149/2008²⁴ は種々の食品中の水銀化合物の水銀限界値 (maximum residue levels, MRLs) を 0.01 および 0.02 mg/kg (水銀として表した水銀化合物の総量) と定めている。この MRLs は 基本条件として、許可されていない物質にも用いられる。

国際食品規格委員会 (Codex Alimentarius)²⁵ は総水銀とメチル水銀について多くのガイドラインを定めており、ミネラルウォーター (総水銀 0.001 mg/kg), 食塩 (総水銀 0.1 mg/kg), 肉食魚以外の魚 (メチル水銀 0.5 mg/kg), サメ, メカジキ, マグロ, パイク等の肉食魚 (メチル水銀 1 mg/kg) の如くである。このメチル水銀指針値は国際貿易で移動する鮮魚や魚加工品のためのものである。

指令 2009/48/EC²⁶ は玩具やその部品からの超えてはならない浸出量を定めている。水銀浸出量の限界値は液性ないし粘性玩具材料の 1.9 mg/kg から剥離性玩具材料の 94 mg/kg までの範囲となっている。

指令 2002/32/EC²⁷, 修正指令 2010/6/EU²⁸ は様々な飼料の最大含有量を定めている (表 2 参照)。全ての水準は水分含量 12%に基づいている。

表 2. 動物飼料用産物中の水銀に関する EU の規定

Products intended for animal feed	Maximum content in mg/kg relative to a feedingstuff with a moisture content of 12 %
Feed materials	0.1
with the exception of:	
- feedingstuffs produced from fish or by the processing of fish or other aquatic animals,	0.5
- calcium carbonate.	0.3
Compound (complementary and complete) feedingstuffs	0.1
with the exception of:	
- mineral feed,	0.2
- compound feedingstuffs for fish,	0.2
- compound feedingstuffs for dogs, cats and fur animals	0.3

¹⁹ Commission Directive 2008/84/EC of 27 August 2008 laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. OJ L253, 20.9.2008, p.1-175.

²⁰ Commission Directive 2009/10/EC of 13 February 2009 amending Directive 2008/84/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. OJ L44, 14.2.2009, p. 62-78.

²¹ Commission Directive 2008/128/EC of 22 December 2008 laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs. OJ L6, 10.1.2009, p. 20-63.

²² Commission Directive 2011/3/EU of 17 January 2011 amending Directive 2008/128/EC laying down specific purity criteria on colours for use in foodstuffs. OJ L13, 18.1.2011, p. 59-63.

²³ Council Directive of 21 December 1978 prohibiting the placing on the market and use of plant protection products containing certain active substances (79/117/EEC). OJ L33, 8.2.1979, p. 36-40.

²⁴ Commission Regulation (EC) No 149/2008 of 29 January 2008 amending Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council by establishing Annexes II, III and IV setting maximum residue levels for products covered by Annex I thereto. OJ L58, 1.3.2008, p. 1-398.

²⁵ Codex general standard for contaminants and toxins in food and feed. CODEX STAN 193-1995, p. 1-41.

²⁶ Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the safety of toys. OJ L170, 30.6.2009, p. 1-37.

²⁷ Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. OJ L140, 30.5.2002, p. 10-21.

²⁸ Commission Directive 2010/6/EU of 9 February 2010 amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council as regards mercury, free gossypol, nitrites and Mowrah, Bassia, Madhuca. OJ L37, 10.2.2010, p. 29-32.

3. 試料収集および分析法

3.1. 試料の収集と保存

食品中の水銀測定の正確度と精度において試料収集と分析の質が重要な役割を果たす。

水銀分析用の食品試料採取には、処理、保存あるいは研究室への運搬時に混入や消失がおきないように注意することが必要である。試料は完全性と追跡可能性が保たれるよう収集すべきである。試料の操作は通常水試料に対してのみ重要である。水試料の保存と処理に最善の素材はテフロン (PTFE) とフッ化エチレンプロピレンである。新鮮な試料はふつうディープフリーズ、凍結乾燥にて暗所に、時には滅菌して保存される。メチル水銀は食品基質中で凍結解凍を繰り返すと分解することがあると報告されている (特に二枚貝)。しかし、食品試料中のメチル水銀の安定性に対する保存効果に関しては比較的わずかにしか知られていない (FAO/WHO 2011b)。

EU では、食品中の水銀のレベルを公式にコントロールするための試料採取法は、委員会規則 (EC) No 333/2007¹⁵、修正委員会規則 (EU) No 836/2011¹⁶ で定められている。

3.2. 分析法

3.2.1. 試料調製

分析者は試料調整中に試料の汚染のないことを確認しなくてはならない。可能な限り、試料に触れる器械器具は測定する金属を含まず、ポリプロピレンや PTFE のようなプラスチックなど反応性のない素材で作られているべきである。化学種分析では、水銀化学種用には色付 Pyrex ガラスの使用が推奨される。それらは汚染リスクを最小とするために酸洗浄すべきである。切断刃には高品質ステンレスかセラミックのナイフが使用できる。委員会規則 (EC) No 333/2007¹⁵、修正委員会規則 (EU) No 836/2011¹⁶ によって、食品に応じた妥当な個別の試料調整法が多く定められている。EC の標準規格 (CEN, 2002 改訂 CEN, 2012) に記載されたものは十分な評価を受けているが、そうでない方法も同様に妥当と考えられる。CEN (2012) によると、化学種用試料は暗所にて 4 °C 以下で保存すべきである。希釈は解析直前におこなうべきである。化学種用試料の保存には注意すべき点がある。化学種分析に影響する保存上の要因は、

- a) 温度：メチル化や分解などの化学反応を起こす微生物の活動を防ぐため、保存は -20 °C とすべきである。一般に保存期間は最小にすべきである。
- b) pH：基質の pH は無機化学種の安定性に強く影響しうる。化学種分析用試料は保存目的で酸度を変えてはならない。
- c) 光：光は光分解によって有機金属化合物を不安定化する。分析用の有機金属化合物の保存には色付ないし遮光容器を用いるべきである。

3.2.2. 機器分析

3.2.2.1. 総水銀分析

総水銀分析法は Evans ら (2006), Bolann ら (2007), Sardans ら (2010) の総説がある。もっとも確立された方法を以下に略述する。

試料の酸分解 (Evans ら, 2006) に引き続き、冷蒸気原子吸光分析 (CV-AAS; Torres ら, 2009; Mousavi ら, 2010; Jarzynska & Falandysz, 2011) および冷蒸気原子蛍光分析 (CV-AFS; Cava-Montesinos ら, 2004; da Silva ら, 2010; Xia ら, 2010; Senila ら, 2011) が、数種 of 食物基質中総水銀定量の目的で広く用いられている。定量限界 (limits of quantification, LOQ) は CV-AFS (LOQ 2~10 µg/kg) と CV-AAS (水中約 3 ng/L, 食品中 4~30 µg/kg) で類似レベルが達成できると思われる。冷蒸気 (cold vapour, CV) 技術の利点は、測定物質を干渉しうる試料基質から分離することと比較的価格が安いことである。しかし、硝酸分解をおこなった場合は CV-AFS での干渉を避けるために蒸気を完全除去するための特別な配慮をしなければならない。原子吸光分析 (AAS) または原子蛍光分析 (AFS) 検出器を備えた金属水銀測定装置 (別名全自動ないし直接水銀測定装置) は、試料の化学的前処理 (分解過程) の必要がなく、固体や液体試料中の水銀測定を直接おこなえるよう作られており、かつ高感度 (LOQ <1 µg/kg; Carbonell ら, 2009) であるという利点があり、これもよく用いられている。

試料の高圧分解後、誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) をおこなうことが、少々高価ではあるが多元素測定能、高感度 (LOQ 約 10 µg/kg) かつ高い特異度 (Nardi ら, 2009; Rose ら, 2010; Millour ら, 2011a) のゆえによく用いられている。試料導入装置の水銀キャリーオーバー (高濃度の測定後に測定する試料の結果に影響するかも知れず、洗浄時間を長くとる必要がある) を抑制する目的で、溶液中の水銀を安定化するため内部標準溶液に塩化金を加えられる。

3.2.2.2. 水銀化学種分析法

水銀化学種分析法は数名の著者による総説があり、2つの一般的方法に分類される。すなわち、クロマトグラフィー法 (ガスクロマトグラフィー (GC), 液体クロマトグラフィー, キャピラリー電気泳動) とクロマトグラフィー以外の水銀分子種の化学的物理学の性質に基づく方法である (Pereiro & Diaz, 2002; Evans ら, 2006; Diez & Bayona, 2008; Chen & Belzile, 2010; Leopold ら, 2010; Sanchez-Rodas ら, 2010; Amouroux ら, 2011; Clémens ら, 2012)。この章はクロマトグラフィー分離法に焦点を当てる。水銀化学種の分離は GC または高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で行えるが GC が好まれている。水銀化学種同定にはキャピラリー電気泳動はあまり用いられないが (Evans ら, 2006), Kuban らの総説 (2007, 2009) に示されているように関心は高まっている。これらのハイフン付きの方法 [訳注: クロマトグラフィーとスペクトル分析を組み合わせた方法] はきわめて複雑なため水銀化学種分析のコストは総水銀測定よりも高い。もっとも確立された方法を以下に略述する。

食物中の水銀化学種分析は基質の性質と分析法に影響を受ける。したがって、試料中の元の水銀化学種の分布を保つことが、消失や化学種間の転換が生じるために困難の主体となる。抽出がもっとも重要な過程の一つであり、2つの相反する問題すなわち十分高い抽出効率と消失を最小にすることが求められる。水銀化学種を基質から抽出するには酸分解、蒸留、ないしアルカリ抽出等の激しい操作が必要であり、その操作中に超音波やマイクロ波のエネルギーをかけて処理を助けることもある (Abrankó ら,

2007; Hajeb ら, 2009a). メチル水銀は酸性混液よりアルカリ中でより安定のようで、そこでは蛋白は容易に水解される。一旦溶解すると、メチル水銀は光、低 pH, 高い保存温度に晒されて分解しうる。保存容器など、これ以外の因子も安定性に影響する。

ガスクロマトグラフィー法

有機水銀化合物の化学種はもっとも普通には充填カラムまたはキャピラリーカラムを装着し、質量分析計 (MS), AAS, AFS, CV-AFS, ICP-MS, マイクロ波プラズマ発光分析, ないし黒鉛炉プラズマ発光分析などの検出器につなげた GC で分析され、感度と選択性に優れる (Pereiro & Diaz, 2002; Landaluze ら, 2004; Evans ら, 2006; Abrankó ら, 2007; Diez & Bayona, 2008; Hippler ら, 2009; Jackson ら, 2009; Sanchez-Rodas ら, 2010; Clémens ら, 2011). テトラエチルホウ酸ナトリウム (NaBEt_4) による水性エチル化後の、異なる試料基質中での水銀化学種分析についての 3 種のハイフン付き方法 (GC 質量分析 (GC-MS), ICP-MS (GC-ICP-MS), 熱分解-原子蛍光検出器 (GC-pyro-AFS)) の利点と欠点が最近 Nevado ら (2011) によって評価された。絶対検出・測定限界は GC-pyro-AFS で 2~6 pg, GC-MS で 1~4 pg, GC-ICP-MS で 0.05~0.21 pg の範囲であり、比べた 3 種のうち最後のものの検出限界がもっとも優れていた。しかし、3 種とも食品試料中の水銀化学種分析には十分な感度があり、GC-MS と GC-ICP-MS は化学種特異的同位体希釈分析に用いることのできる同位体分析能を有しており、GC-pyro-AFS は価格対効果の点でもっとも優れている。

GC-MS や GC-ICP-MS を用いた化学種特異的同位体希釈分析法 (試料に濃縮化学種同位体を添加する方法) の最近の発展は水銀化学種分析の質と正確性を格段に向上させた (Jackson ら, 2009; Leopold ら, 2010; Amouroux ら, 2011; Clémens ら, 2012). 実際、トレーサーとしての濃縮化学種同位体 (スパイク) の使用は、回収率を測定できないことや抽出・誘導体化の過程で水銀の人工産物が生成されることに係わる以前からの問題を解決した。迅速で効率良く、メチル化脱メチル化が生じにくいいため、主な抽出法としてマイクロ波支援法が用いられる。水銀化学種の誘導体化には、多くの生体試料の自然環境である水系溶液中で誘導体化が生じるのでテトラプロピルホウ酸ナトリウム (NaBPr_4) と NaBEt_4 等のアルキル化試薬が主に用いられる。これらの誘導体化法は、例えばグリニャール試薬を用いる時に必要になる溶媒抽出過程を省ける (Clémens ら, 2012).

ここ数年、複数回スパイク化学種特異的同位体希釈分析法に基づく方法が、非生物的水銀分子種人工的転換物 (メチル化, 脱メチル化) に対応するために発展している。水銀分子種分析では、試料に 2 種の濃縮化学種同位体を加える (ダブルスパイク) ことでメチル化と脱メチル化両方の過程の進行を定量でき、最終的な水銀化学種濃度の補正ができる (Amouroux ら, 2011; Clémens ら, 2011, 2012). 同位体希釈分析法の利点と限界は最近の議論がある (Clémens ら, 2012).

高速液体クロマトグラフィー法

HPLC 分析の前には水銀化学種を誘導体化して揮発性化合物にする必要がないため、GC に代わり HPLC の利用が増えている。主な分析法の総説がある (Evans ら, 2006; Chen & Belzile, 2010; Leopold ら, 2010; Sanchez-Rodas ら, 2010; Amouroux ら, 2011; Clémens ら, 2012).

酸による浸出や酵素抽出の操作、中超音波 (Lopez ら, 2010; Rodrigues ら, 2010a; Batista ら, 2011; Guzman-Mar ら, 2011) もしくはマイクロ波エネルギー (Jagtap ら, 2011) を追加する緩和な抽出法が用いられる。この分解物は単純なる過後、逆相 HPLC でメチル水銀と水銀 2 価陽イオンを分析する。

アルキルシリカに基づく逆送カラムと有機調整物質を含む移動相を基本とし、キレート剤ないしイオンペア試薬を用いる分離 (pH 緩衝液を加えることもある) が通常おこなわれる。HPLC 溶出を分けたり希釈したりせずに ICP-MS ネブライザーに導入したときの ICP-MS が水銀化学種検出にもっとも感度が高い (Lopez ら, 2010; Rodrigues ら, 2010a; Batista ら, 2011; Jagtap ら, 2011). HPLC 分離後に CV 化をして AFS 検出につなげるのがもっともよく用いられる検出限界低下法である (Bramanti ら, 2005; Guzman-Mar ら, 2011). しかし, CV 化の前に水銀分子種を無機の 2 価水銀に変換する必要がある, そうしないと検出器の反応量が化学種に依存してしまう. 最近は新規の溶液陰極グロー放電誘導蒸気化が HPLC-AFS の直接結合の接合部として開発された (He ら, 2011). 別な方法として, ICP-MS または CV-AAS 検出器につなげた HPLC 分離の前に適切なマイクロカラムで前濃縮をするか,あるいはマイクロ HPLC にマイクロネブライザーを介して ICP-MS をつなげることで低 ng/L レンジの検出限界を達成している. MS や ICP-MS の利点は同位元素希釈分析法を可能とする多元素ないし多同位体測定能である (Amouroux ら, 2011; Clémens ら, 2012) が, CV-AAS や CV-AFS は比較的低価格で操作が簡単という利点がある.

3.2.3 分析の質の保証: 性能の評価基準, 参照物質, 妥当性評価および技能評価

正式な管理のための分析法の性能基準は委員会規則 (EC) No 333/2007¹⁵, 修正委員会規則 (EU) No 836/2011¹⁶ に規定されている. この規定は「クライテリア方式」に基づいている. その意味は, 従うべき確定した方法が定められておらず, 測定室では追跡可能なやり方で規定に定められた分析上の必要事項を厳密に満たしていることを示せる限りはどのような分析法も選定できるということである. 測定に用いられる方法は委員会規則 (EC) No 1881/2006¹¹, 修正委員会規則 (EC) No 629/2008¹² に定められた食品に適用される. 検出限界 (limit of detection, LOD) は ML 値 (第 2 章参照) の 1/10 未満, LOQ は ML 値の 1/5 未満であることが要求される. LOD や LOQ は分析法, 試料量, 測定室, 食品基質により変化する.

分析法に抽出操作を加えていない場合 (例えば, 金属の分析), 適切に認証された参照物質を適切に使用することで, 測定誤差として許される濃度 (測定精度) が達成され, 測定操作にバイアスがない証拠が示される限り回収率を補正せずに結果を報告して良い. 回収率の補正をせずに結果を報告する場合, その事実を記述すべきである. 妥当性に関しては HORRAT_r²⁹ または HORRAT_R³⁰ 値は 2 未満でなくてはならない. 特異性に対する要請は「基質が混入しないかスペクトル干渉のないこと」である.

最後に, 委員会規則 (EC) No 333/2007¹⁵ 修正委員会規則 (EU) No 836/2011¹⁶ が製品単位または下位単位の評価結果報告に必要な事項を定めている. これに関しては, 必要に応じて回収率を補正した分析結果をコンプライアンス確認に用いなければならないとしている. 分析結果は $x \pm U$ (x は分析結果, U は包含係数 2 の拡張不確かさで約 95%信頼レベル) で報告すべきである. 規則 (EC) No 1881/2006¹¹, 改正版規則 (EC) No 629/2008¹² に記された通り拡張不確かさを考慮し, 分析法に抽出操作が入っている場合は結果を回収率で補正した上で, 試験室の試料の分析結果が ML 値を超えなければ製品単位または下位単位は認証される.

²⁹ HORRAT_r: 併行条件下得られた観測相対標準偏差 (RSD_r) を (修正) Horwitz 式で反復性 (再現性) $r=0.66R$ という仮定を用いて推定した RSD_r で割ったもの Horwitz 式と修正 Horwitz 式は一般化した正確度評価式で, よく用いられる分析法の多くについて分析する物質や基質に依存せずもっぱら濃度に依存する.

³⁰ HORRAT_R: 試験室間再現条件下得られた結果から算出した観測相対標準偏差 (RSD_R) を (修正) Horwitz 式から算出された RSD_R 値で割ったもの.

微量元素データの妥当性 (すなわち系統的誤差) と信頼性 (すなわちランダム誤差) を示すために、重要な基準の一つは、認証された参照物質で検討する試料の基質にきわめて近いものの水銀量について正しい (かつ再現性の高い) 値を報告することである (Jorthem, 2004). 総水銀とメチル水銀について標準あるいは認証された参照物質 (SRMs and CRMs) が使用可能である (表 3). しかし現在、無機水銀について認証された「その他の食品」中の CRMs が必要である. 新規の参照物質の認証状態については提供元のウェブサイトで確認できる.

表 3. 水銀食品分析に関わる標準品及び認証済み参照物質 (mg/乾燥質量 kg)

Food type	Descriptor (supplier) ^(a)	Total mercury	Methylmercury
Fish and other seafood			
Fish protein	DORM-3 (NRCC)	0.382 ± 0.060 ^(b)	0.355 ± 0.056
Dogfish liver	DOLT-4 (NRCC)	2.58 ± 0.22	1.33 ± 0.12
Tuna fish	BCR 463 (IRMM)	2.85 ± 0.16	3.04 ± 0.16
Fish muscle	IAEA 407 (IAEA)	0.222 ± 0.006	0.200 ± 0.012
Oyster tissue	SRM 1566b (NIST)	0.0371 ± 0.0013	0.0132 ± 0.0007
Mussel tissue	SRM 2976 (NIST)	0.0610 ± 0.0036	0.02809 ± 0.00031
Lobster hepatopancreas	TORT-2 (NRCC)	0.27 ± 0.06	0.152 ± 0.013
Mussel tissue	ERM-CE278 (IRMM)	0.196 ± 0.009	
Crab	LGC 7160 (LGC)	0.096 ± 0.034	
Other foodstuffs			
Cabbage	GBW 10014 (IGGE)	0.0109 ± 0.0016	
Chicken	GBW 10018 (IGGE)	0.0036 ± 0.0015	
Rice flour	SRM 1568a (NIST)	0.0058 ± 0.0005	
Spinach leaves	SRM 1570a (NIST)	0.030 ± 0.003	
Skimmed milk powder	BCR 150 (IRMM)	0.0094 ± 0.0017	
White cabbage	BCR 679 (IRMM)	0.0063 ± 0.0014	

(a): NRCC: National Research Council of Canada (Canada); IRMM: Institute for Reference Materials and Measurements (Belgium); IAEA: International Atomic Energy Agency (Austria); NIST: National Institute of Standards and Technology (USA); LGC: LGC (UK); IGGE: Institute of Geophysical Exploration (China).

(b): The uncertainty is usually given as the 95 % confidence interval.

文献で見られる分析法の殆どが総水銀 (Cava-Montesinos ら, 2004; Carbonell ら, 2009; Nardi ら, 2009; Torres ら, 2009; da Silva ら, 2010; Xia ら, 2010; Jarzynska & Falandysz, 2011; Millour ら, 2011a; Senila ら, 2011; Djedjibegovic ら, 2012) およびメチル水銀 (Landaluze ら, 2004; Abrankó ら, 2007; Diez & Bayona, 2008; Hippler ら, 2009; Jackson ら, 2009; Clémens ら, 2011; Guzman-Mar ら, 2011; He ら, 2011; Nevado ら, 2011) について室内精度評価をおこなっている. CV-AAS と ICP-MS の検出による欧州の 2 種の妥当性評価の済んだ総水銀測定の方法が使用可能である (CEN, 2003, 2010). メチル水銀と無機水銀には標準法はないが, EC は欧州標準化委員会 (CEN) に「海産食品(海藻を含む)」のメチル水銀測定のために同位体希釈法の標準化を指示している.

総水銀とメチル水銀について分析の品質保証の証明維持のため提供元が数種の技能試験スキームを定期的におこなっている. 2010-2011 年には欧州連合動物由来食品中化学元素のための標準検査機関 (EURL-CEFAO, ISS, ローマ, イタリア) が凍結魚中の総水銀測定の技能試験をおこなった. 欧州の国立標準検査機関 28 の全ての結果が満足すべきと判定された (EURL-CEFAO, 2011). 2010 年には, 海産食品中の総水銀とメチル水銀の測定, 野菜中の総水銀測定についての 2 つの技能試験が欧州連合飼料及び食品中の重金属に関する標準検査機関 (標準物質・計測研究所 (IRMM), 共同研究センター, ヘール, ベルギー) によって欧州の国立標準検査機関に対しておこなわれた. 参加機関 28 のうち 21 が野菜中の総水銀について満足すべき技能を示した (IMEP 110)³¹. 参加機関 35 のうち 34 がアブラツノザメ肝臓中の総水

銀について満足すべきと評価され、5 機関のうち 4 がメチル水銀について満足すべきと判定された (IMEP 109). 参加を希望するすべての検査室を対象とする併行技能試験 (IMEP 30) が同じ測定材料を用いておこなわれた。57 検査室 (45 が EU) の中で、総水銀の測定結果 52 の 90%, メチル水銀の結果 9 の 89% が満足すべきと判定された。

2011 年 3 月から 12 月まで、食品化学分析技能評価スキーム (FAPAS) は 7 件の異なる技能試験をおこなった。魚肉缶詰 (FAPAS® reports 07156, 07164), 蟹缶詰 (FAPAS® report 07160), ベビーフード (FAPAS® report 07165), 粉ミルク (FAPAS® report 07154), 大豆粉 (FAPAS® report 07154) 中の総水銀測定に関する 6 件、魚肉缶詰中の総水銀とメチル水銀測定に関する 1 件 (FAPAS® report 07153) である。結果は、参加検査室の殆どが異なる方法を用いても、測定レベルにおいては信頼性の高い総水銀 (82~98% レンジの満足度, 45~98 参加検査室) とメチル水銀 (100% 満足度, 17 検査室) の分析能力を有していることが示された。

最後に、国際原子力機関 (IAEA) が 2009 年に海洋生物相 (ホタテ貝) 中の総水銀とメチル水銀を測定する世界規模の技能検査をおこなった (IAEA, 2010)。総水銀 (課題値は 0.15 mg/kg) では 80 検査室のうち 62 が、メチル水銀 (課題値 0.0217 mg Hg/kg) では 20 検査室のうち 15 が満足すべき結果を示した。

3.3. 結 語

まとめると、食物中の水銀測定に適した分析法は幾つか存在する。総水銀には CV-AAS, CV-AFS, および徐々に ICP-MS が様々な食物で用いられてきており、欧州では CV-AAS と ICP-MS 検出器を用いた 2 種の標準分析法が使用できる (CEN, 2003, 2010)。

MS ないし ICP-MS につなげた GC が水銀化学種の分離・検出にもっともよく用いられる方法である。それは多元素、多同位体分析能のためであり、特定の同位体希釈質量分析法によってより正確で信頼度の高い結果が得られ、化学種の転換や抽出回収率のチェックもできるためである。より最近では HPLC 法も用いられつつあるが、液体クロマトグラフィーより GC の方が感度が高い。現時点では水銀化学種の分離・検出に供する、十分に妥当性が検討されたあるいは標準化された方法はない。

総水銀とメチル水銀両方について標準ないし認証参照物質が使用可能である。食品中の総水銀とメチル水銀について分析精度を証明維持するために定期的な技能検査スキームが複数の提供元から企画されている。しかし現在は、魚および海産物以外の食品中の無機水銀について、認証参照物質や技能検査スキームを開発する必要がある。

4. 食品中のメチル水銀と無機水銀の存在量

4.1. 背 景

魚および海産物以外の食品中の総水銀濃度は検出・定量限界未満から 50 µg/kg の範囲である。魚や海産物ではより高い濃度が観測され、2011 年に JECFA は最大値 11,400 µg/kg を報告している (FAO/WHO, 2011b)。この水銀量は魚の年齢や食物連鎖中の魚種の位置に関連し、肉食魚や高齢魚では濃度が高い。ある種の汚染物質とは異なり、水銀量は魚の脂質含有量とは関連せず、したがって水銀は特に多脂魚に関

³¹ IMEP 報告書は http://irmm.jrc.ec.europa.eu/interlaboratory_comparisons/imep/Pages/index.aspx から取得できる。

わる問題ではない。水銀濃度が一般に高い魚種には、サメ、メカジキ、カジキが含まれる。これらの魚の水銀は 1,000 µg/kg を超えることもある。新鮮なマグロの水銀濃度は約 100~1,500 µg/kg である。淡水の肉食魚も水銀の食事由来の曝露源である。特有の生態系の特徴が水銀濃度のバラツキに影響する (Munthe ら, 2007)。WHO 魚類摂取のリスクベネフィット評価報告書 (FAO/WHO, 2011a) の Appendix A には魚類 103 種の水銀平均濃度 (加えて、幾つかの栄養素とダイオキシン) を記載した表が示されている。

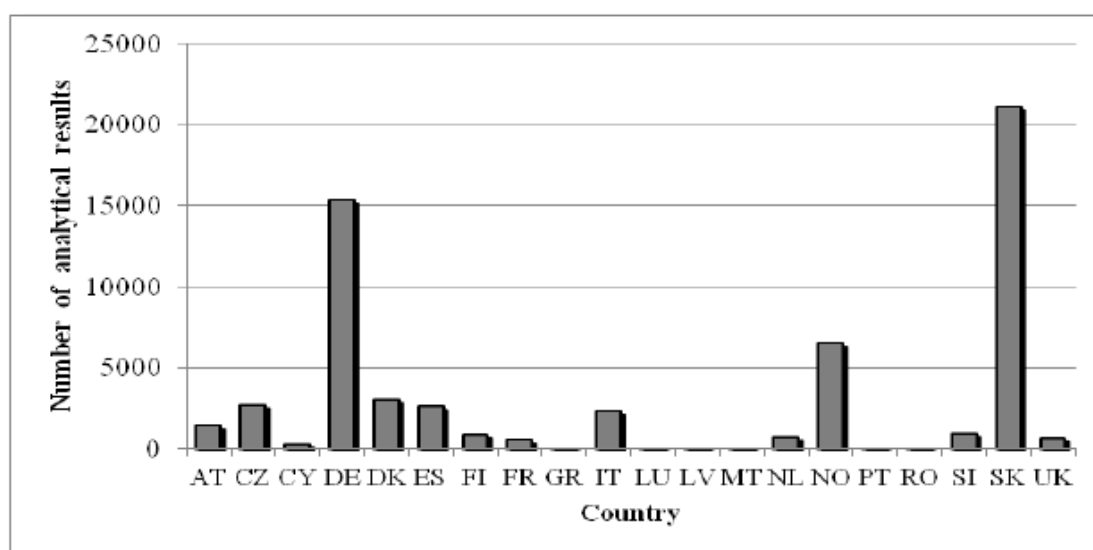
4.2. EFSA へ報告された存在量データ

以前の EFSA 水銀とメチル水銀に関する意見書 2004 年 (EFSA, 2004) は SCOOP¹³ 実施からの極めて限られたデータに基づいており、2006 年以降を含む新規のデータ収集が必要であると決定された。欧州委員会の EFSA への依頼を受けて、EFSA は 2010 年 12 月 1 日に、食物と飼料の化学汚染発生年次データ (水銀を含む) の収集を呼びかけ、締切りは毎年 10 月 1 日とした。これに呼応して、欧州 20 カ国から計 59,820 件の食物中の水銀測定結果を受け取った。当初の呼びかけでは、2006 年から 2011 年に限定していたが、報告されたデータは 2002 年から 2011 年のものとなった。

4.2.1. データ収集の要約

欧州 20 カ国から送られた 59,820 件の分析結果の由来は図 1 に示した。スロバキアはデータの 35.4% が水銀分析結果であり、ドイツ (25.8%)、ノルウェー (11%) が続いた。

図 1. 欧州諸国の水銀分析結果報告数



Legend: AT: Austria; CY: Cyprus; CZ: Czech Republic; DE: Germany; DK: Denmark; ES: Spain; FI: Finland; FR: France; GR: Greece; IT: Italy; LV: Latvia; LU: Luxembourg; MT: Malta; NL: the Netherlands; NO: Norway; PT: Portugal; RO: Romania; SI: Slovenia; SK: Slovakia; UK: United Kingdom.

まとめると、分析結果のうち 58,730 件 (98.2%) は総水銀、1,087 件 (1.8%) はメチル水銀であり、無機水銀は 3 件のみであった。メチル水銀のデータはドイツ (788 件)、スペイン (206 件)、チェコ共和国 (90 件)、スロバキア (3 件) の 4 国から提供された。

提供されたデータは 2002 年から 2011 年の期間に採取されたもので、2004 年より前のものは 55 件のみであった。試料採取年次ごとの測定結果分布は図 2 に示した。

計 170 の試料はデータ整形過程で食品群や測定単位の記述が不十分か不正確であったため以後の解析から除外した。魚類のデータには分析方法での感度が不十分なため除外したものもある (LOD が 50 µg/kg 以上や LOQ が 100 µg/kg 以上)。左側打ち切り (LC) データのカットオフ値は委員会規則 (EC) No 333/2007¹⁵, 修正委員会規則 (EC) No 836/2011¹⁶ で定められた基準により決められており, 水銀の LOD は ML 値の 1/10 以下, LOQ は ML 値の 1/5 以下であるべきである。委員会規則 (EC) No 1881/2006¹¹ を修正する委員会規則 (EC) No 629/2008¹² に規定された水産物と魚肉のレンジとして ML 値 0.5 mg/kg w.w. を用いた。

総計 59,650 件の結果は各々の食品群の統計解析に用いるのに十分詳細に記述されており, 58,560 試料 (98.2%) は総水銀, 1,087 試料 (1.8%) はメチル水銀, 3 試料は無機水銀の分析がおこなわれていた。

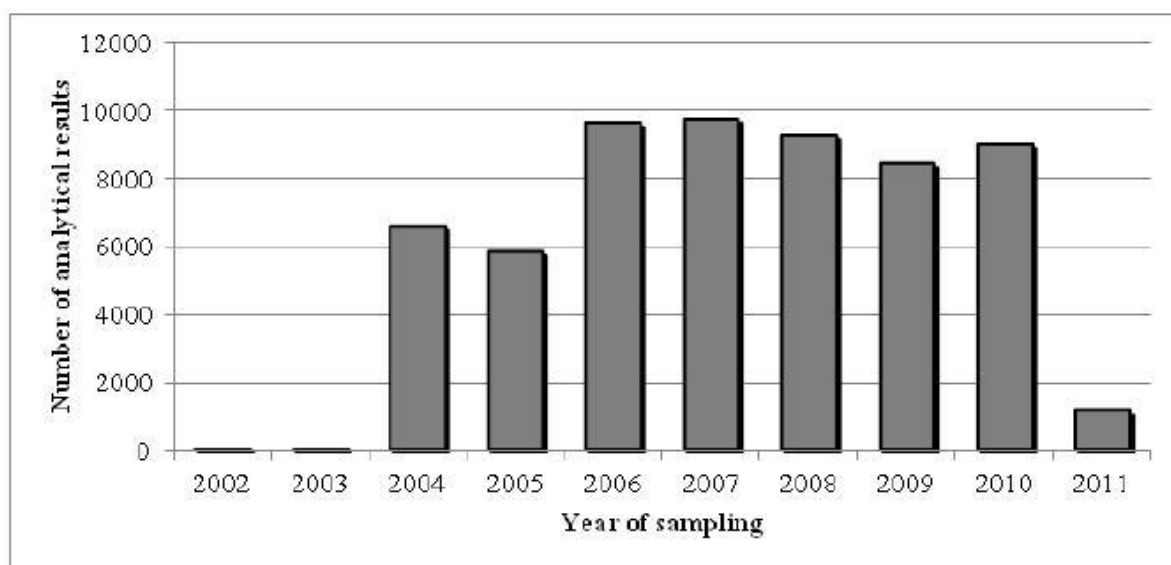


図 2. 試料収集年次ごとの分析結果報告数 (2011 年は収集途中であったことに注意)

4.2.2. 食品群による試料の分布

データ提供者は全ての食品表示を EFSA FoodEx 1 分類システム (EFSA, 2011a) に基づいてコード化するように求められた。

FoodEx 1 (以後 FoodEx) は EFSA 食品摂取および化学物質モニタリングユニット (DCM, 正式には DATEX) が 2009 年に危害性物質への食事由来の曝露を評価する際に発生データと食品摂取データの結合を単純化する目的で開発した暫定的な食品分類システムである³²。そこには 20 の主な食品群 (FoodEx Level 1) が含まれ, それらはさらに FoodEx Level 2 で 140 項目からなる下位分類に分かれ, FoodEx Level 3 で 1,260 項目, FoodEx Level 4 で約 1,800 の末端 (食品名ないし食品一般名称) に到達する。この分類システムは図 3 に示すように, クロスチェックを容易にするため階層コード化に基づいており, 親/子関係の構造をとっている。

異なる食品群による総水銀とメチル水銀の分析件数の分布を図 4 に示す。

総水銀の分析については, FoodEx Level 1 の 20 食品群全てが今回のデータ収集に含まれた。「魚および海産物 (両生類, は虫類, ヘビ, 昆虫を含む)」(以後は「魚および海産物」と記す) と「肉および肉製品」

³² 最近 FoodEx 2 分類が開発され将来に向けて現在使用可能となっているが, 本意見書では前の版 (FoodEx 1) を用いた。FoodEx 2 についての情報は <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/215e.pdf> にある。

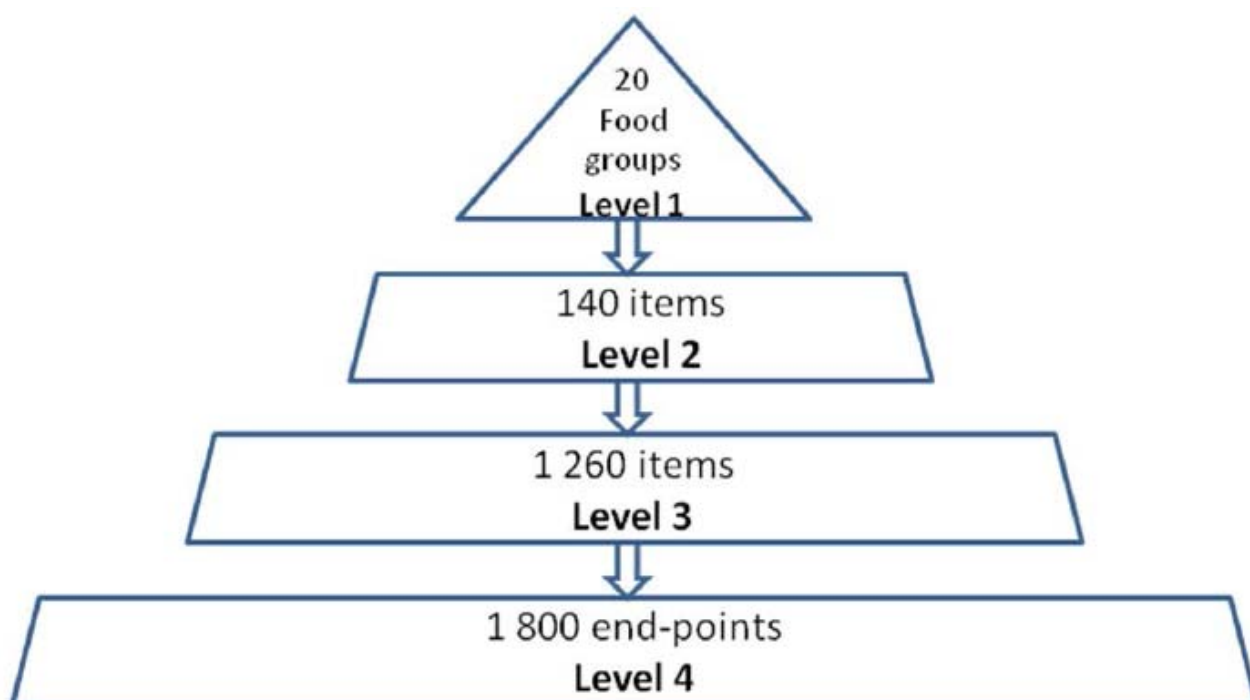


図 3. FoodEx 食品分類システムの階層

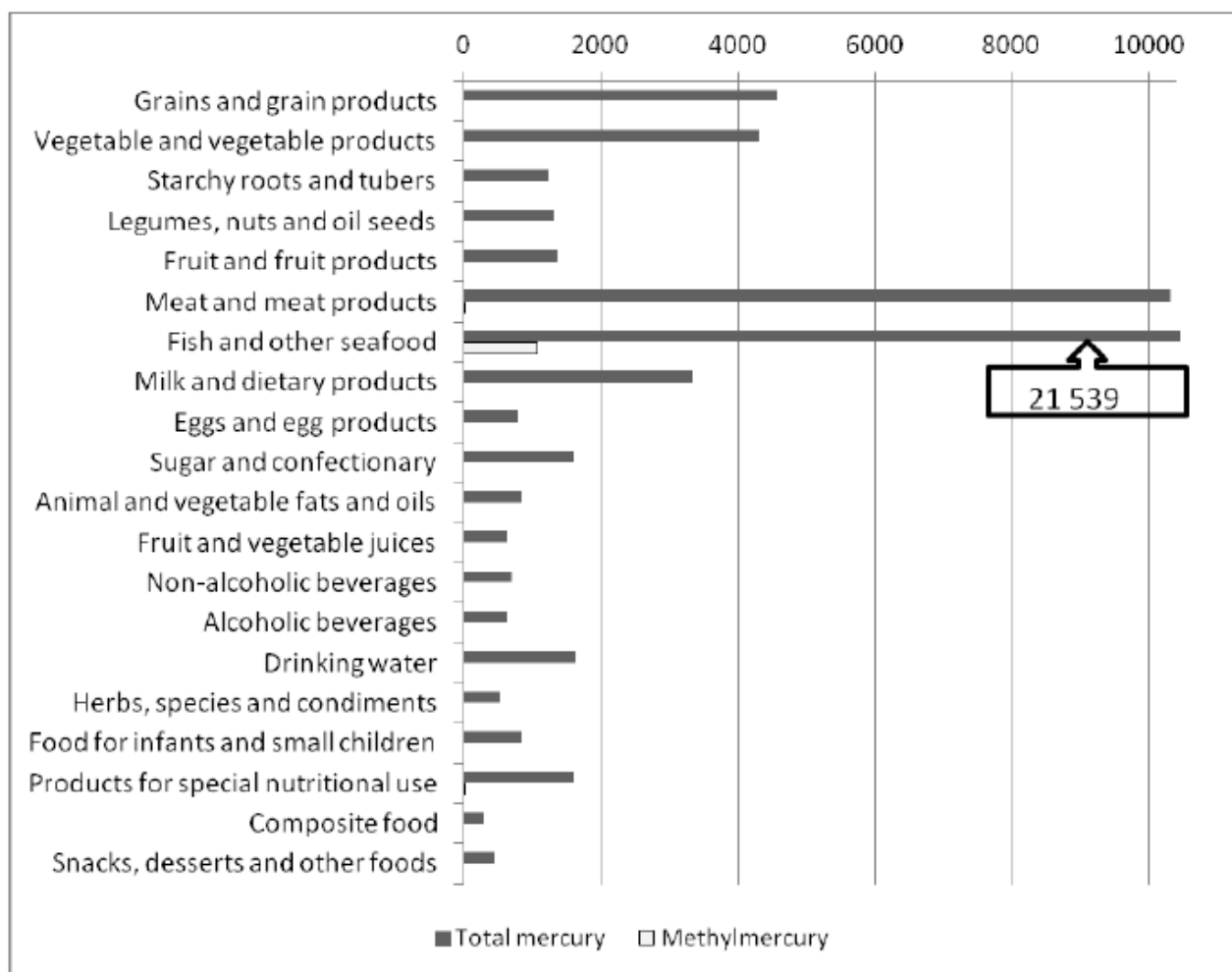
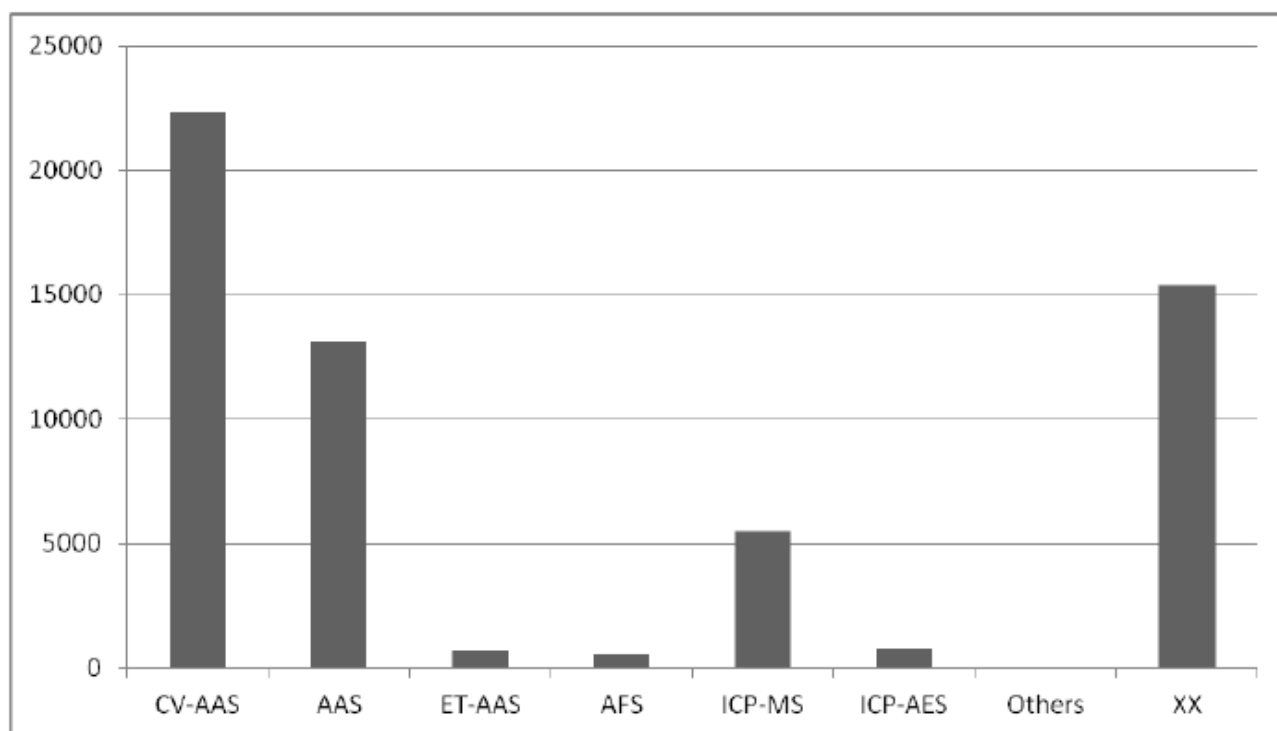


図 4. FoodEx Level 1 の食品群毎の水銀分析数 (矢印は魚および海産物の水銀分析結果の数を示す)

の食品群が収集した食品で各々36.8%, 17.6%と際立っていた。これらに次いで、「穀物およびその加工品」7.8%, 「野菜およびその加工品 (キノコを含む)」7.3%が続いた。「魚および海産物」分類を詳しく見ると Level 2 の食品分類でもっとも多く分析されたのは「魚肉」(13,737 件) であった。FoodEx Level 3 では「サケ・マス」³³ (1,741 件), オヒョウ (1,713 件) がもっとも多く報告された魚種であった。水銀でもっとも標本数の少ない (500 未満) のは「混合食品 (冷凍食品を含む)」と「スナック, デザート等」であった。全ての結果は湿重量当たりで報告されていた。

4.2.3. 使用された分析法

報告された結果は mg/kg (95%), mg/L (3%), µg/kg (1.9%), µg/L (0.7%), ng/g (0.025%) で, 1 件は mg/100g で記されていた。全ての測定値は µg/kg に変換した。容積で示された計測値に対しては 1 kg = 1 L の近似値を用いた。図 5 に示すように, 総水銀分析でもっともよく用いられた方法は CV-AAS 38%で, 特定しない AAS 法 22%がこれに次いだ。総水銀分析の 26%では分析法の情報が記されていなかった。分析法の記述のない測定結果が多かったため, 食品基質と分析法のクロス集計は意味をなさなかった。



Legend: AAS – atomic absorption spectrometry (unspecified); AFS - atomic fluorescence spectrometry (unspecified); CV-AAS - cold vapour - atomic absorption spectrometry; ET-AAS – electrothermal atomic absorption spectrometry; ICP-AES - inductively coupled plasma atomic emission spectrometry; ICP-MS - inductively coupled plasma mass spectrometry; XX: analytical method not specified.

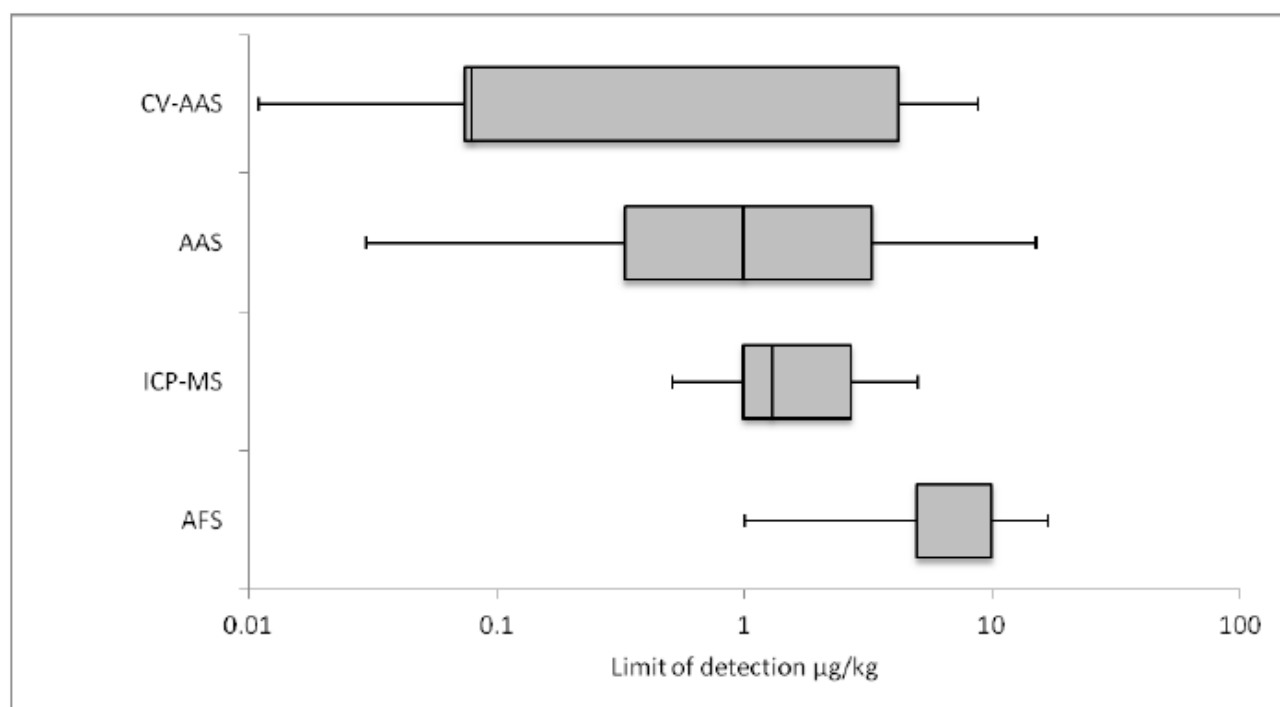
図 5. 総水銀測定に用いられた分析法の分布

³³ これらの魚種は FoodEx Level 3 では単一カテゴリーとして報告される。

メチル水銀については、分離法についての完備した情報が得られるとは限らなかった。分析結果の 73% で分析法は明確に記述されていなかったが、検出法として AAS が 16%, ICP-MS が 9% で用いられており、分離法については記述がなかった。メチル水銀の結果 30 件で、HPLC が分離法として示されており、接続された検出器は不明だった。

最終的に、総水銀の結果の 44% が、またメチル水銀の結果の 14% が LC であり、すなわち LOD, LOQ 未満ということであった。LC の結果の 17% で LOD が示されておらず、その場合、規則 (EC) No 333/2007¹⁵ を修正する委員会規則 (EC) No 836/2011¹⁶ に従い、記述された LOQ を変換係数 2 で割った値を LOD とした。測定時には LOD や LOQ の報告は必須でなかったため、7,218 件の結果は LOD の解析に用いなかった (図 6, 7)。

LOD は分析法 (図 6)、検査室 (図なし) および食品群 (図 7) により変化していた。既に述べたように規定された技能基準によると、水銀の LOD は定められた ML 値の 1/10 以下でなければならない。しかし、水銀測定法の技能の詳細については人の摂取のための魚やその他の海産物の分析だけにしか規定がない。現在他の食品群に適用される技能の詳細を定める規定はない。そこで各検査室は測定対象に応じて分析法を自由に改変している。このことが結果の違いの一部を説明するかもしれない。



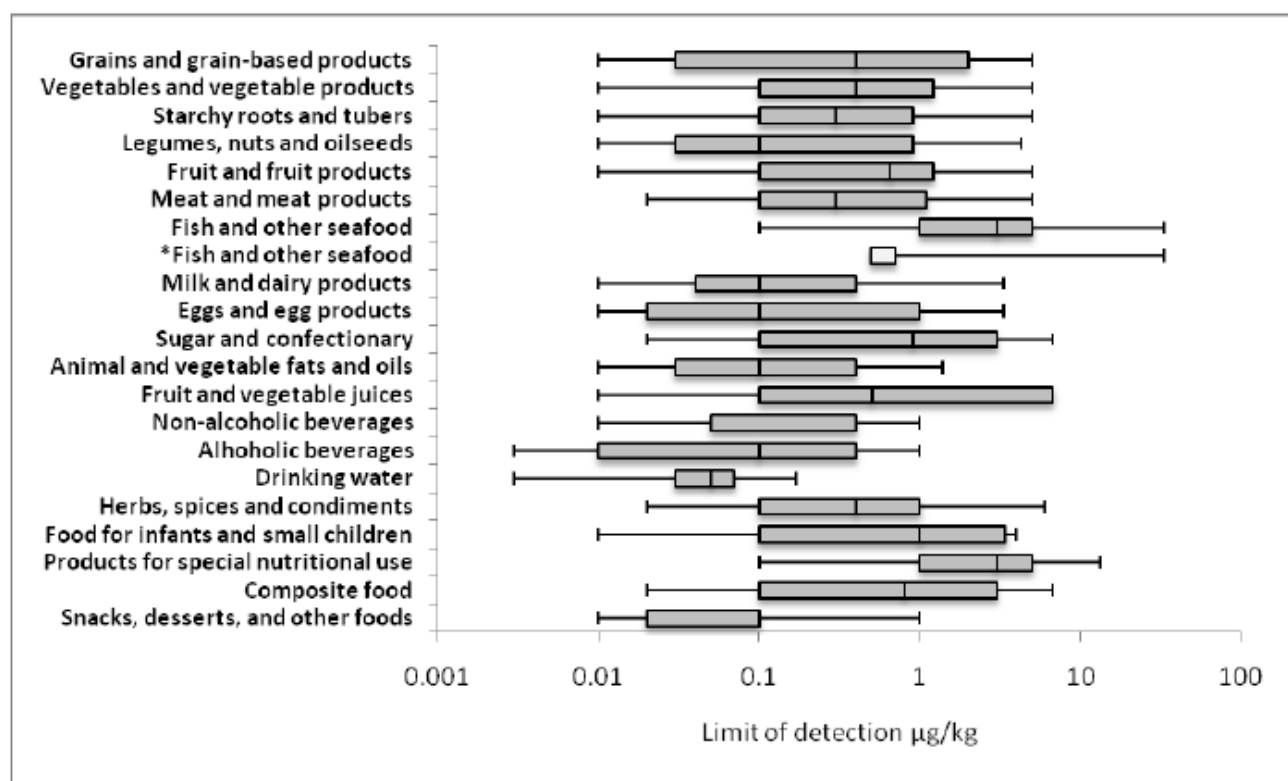
Legend: AAS – atomic absorption spectrometry (unspecified); AFS – atomic fluorescence spectrometry (unspecified); CV-AAS – cold vapour – atomic absorption spectrometry; ICP-MS – inductively coupled plasma mass spectrometry. Number of missing results = 24 878; Box-plot: whiskers at P5 and P95, box at P25 and P75 with line at P50

図 6. 検査室から報告された分析法でよく用いられる方法毎の総水銀の LOD 分布

総水銀の分析法については、CV-AAS を用いる検査室がもっとも低い LOD (平均 0.08 µg/kg, 図 6) を報告した。一方、高い LOD は詳細不明の AFS による結果 (中央値 10 µg/kg) で示された。電子加熱式原子吸光分析 (ET-AAS) や誘導結合プラズマ発光分光分析 (ICP-AES) について LOD のデータは限られて

いる。ET-AAS では LOD の範囲は 0.5~33.3 $\mu\text{g/kg}$ であった。ICP-AES の LOD はいずれの結果も 6.6 $\mu\text{g/kg}$ と報告されていた。

メチル水銀分析では ICP-MS でより低い LOD が達成されているが (中央値 0.66 $\mu\text{g/kg}$)、AAS ではより高い LOD が観察された (LOD 中央値 33.3 $\mu\text{g/kg}$)。魚の水銀に関する規定を満たすためには検査室で感度が設定されることが多い。最良の LOD を達成するために手順を細かく調整するコストと時間は必ずしもかけなくてよい。このことは日常のモニタリングの目的には十分であるが、人の食事由来の曝露を算出するためには左側打ち切り (LC) データで LOD が高いと曝露量推定値の上限 (UB) が上昇することになるので問題である。



Legend: *: data on methylmercury; box-plot: whiskers at P5 and P95, box at P25 and P75 with line at P50.

図 7. FoodEx Level 1 分類毎の総水銀とメチル水銀の LOD 分布

LOD 最小値は「飲用水」の中央値 0.05 $\mu\text{g/kg}$ で示され、「豆、ナッツ、油糧種子」、「牛乳および乳製品」、「卵および卵製品」、「動植物性油脂」、「アルコール嗜好飲料」、「スナック、デザート、その他」が中央値 0.1 $\mu\text{g/kg}$ で続いた。これに対し、「魚および海産物」では最大の LOD が観察され、中央値は総水銀では 3 $\mu\text{g/kg}$ 、メチル水銀では 0.5 $\mu\text{g/kg}$ であった。

4.2.4. 食品分類による総水銀の含有量

FoodEx Level 1 の 20 食品群で、総水銀について定量できたものと LC との割合を図 8 に示している。

11 食品群で定量されたデータは 40%未満だったので (図 8)、LC データの取扱いに注意した。「食品中の化学物質のリスク評価に関する原則と方法」(WHO, 2009) と EFSA 科学報告「化学物質の食事曝露評

価における LC データの管理」(EFSA, 2010) で勧められているように, LC データには代入法を適用した. 試料測定値として, LC 限界値未満と報告された全ての試料に対して 0 をあてることで下限値 (LB) を設定し, LC 限界の半分を中位値 (M), LC 限界値を上限値 (UB) とした.

表 4 は総水銀の含有量の要約を報告結果数および統計諸値 (LC データの割合%, LB, MB, UB についての平均と 95 パーセンタイル値) を示している. さらなる要約値の詳細は Appendix A, 表 A1~A24 に記載している.

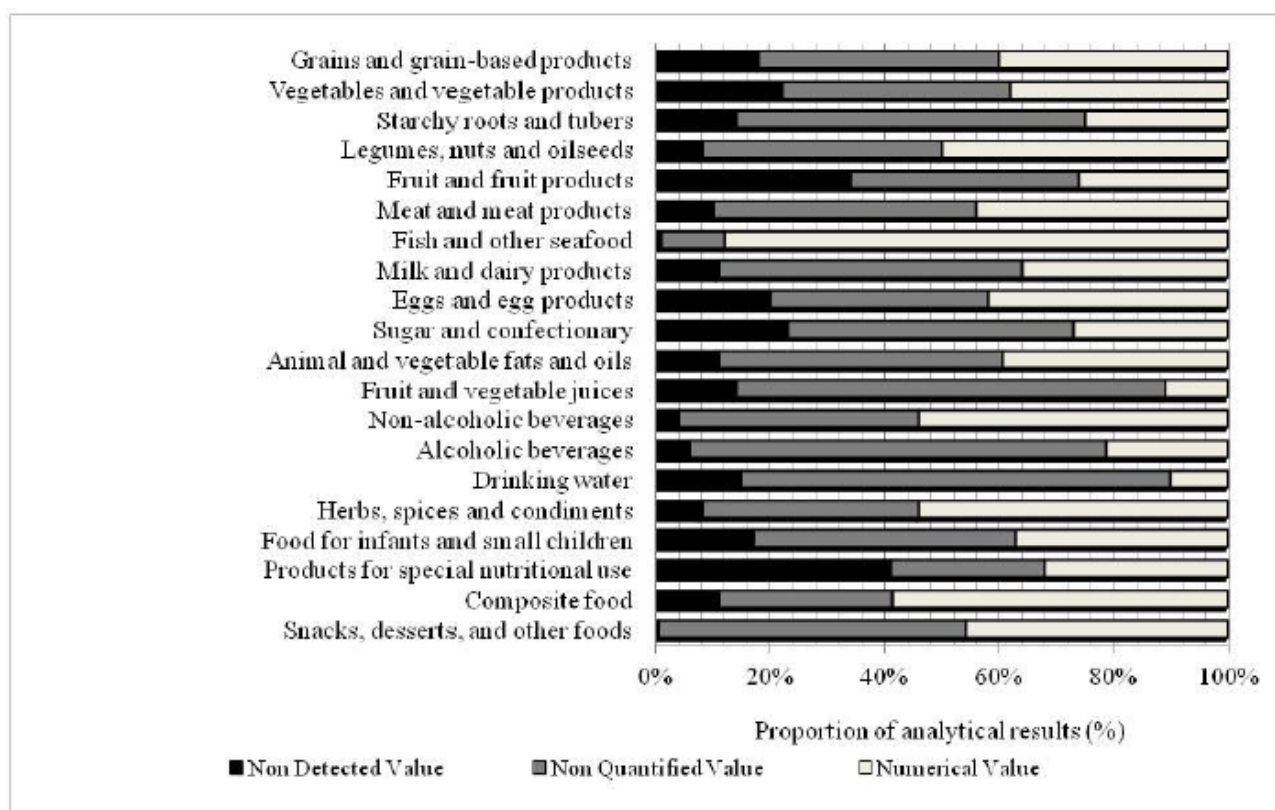


図 8. FoodEx Level 1 食品群の各々に報告された総水銀の定量されたものと検出限界 (LOD) または定量限界 (DOQ) 未満のものとの割合

表 5, 6 には各々「魚および海産物」を FoodEx Level 2 と 3 に分けて報告結果数と統計諸値 (LC データの割合%, LB, MB, UB についての平均値と 95 パーセンタイル値) を示している. 結果報告数が 60 未満の場合は, 報告数が少ないので 95 パーセンタイル値は示唆値と考えるべきである (EFSA, 2011b).

きわめて高いわずかな測定値が推定された平均値に大きく影響していたので, そのような測定値について特に解析をおこなった. これらの極めて高い値は一樣な傾向を示さず, 国や食品群の間に散らばっていた. 同じ食品下位群のうち水銀濃度が 2 番目に高い値より 10 倍以上高く, 平均に著しい影響を与えている場合には, その値を外れ値と見做して計算から除外した. さらに幾つかの極めて高い値は錯誤であると考えられたので除外したが, この評価は水銀濃度に関する文献データに支持される (WHO, 2008; Spada ら, 2012). 合計 9 個の測定値がこれらの基準に基づいて除外された. 「魚および海産物」食品群の 4 試料は極めて高い濃度のために除外された (メカジキの水銀の 1.5 g/kg, 1.2 g/kg, 1.2 g/kg の 3 件と, サメの水銀 14,600 µg/kg の 1 件である). これは生物学上現実とは思えないため錯誤の可能性が高いと考え

られた。きわめて高値で平均値に著しい影響を及ぼすので除外された、他の食品群から得られた別の 5 試料は、(i) 報告された水銀量 2.3 g/kg, 0.52 g/kg であったインド産の「特定の栄養補給用の製品」の 2 件, (ii) 報告された水銀量 10,001 µg/kg であったレタス 1 件, (iii) 1,000 µg/kg を含むと報告された菓子 (チョコレートを除く) 1 件, (iv) 498 µg/kg を含むと報告された鳥混合肉 1 件であった。高齢の大型捕食性魚のように本来的にまたは偶然高い水銀含量を示す可能性もあるので、特定の野生キノコと植物サプリメントにおいては相当高値の試料もデータベースに残した。

表 4. 食品群毎の総水銀発生データの要約 (µg/kg)

Food category, Level 1	N	% LC	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Grains and grain-based products	4 545	60	0.9	2.0	3.1	4.0	5.3	10
Vegetables and vegetable products	4 299	62	6.0	7.0	7.8	8.3	10	11
Starchy roots and tubers	1 234	75	0.2	0.8	1.4	0.8	2.5	5.0
Legumes, nuts and oilseeds	1 311	51	2.3	2.8	3.3	9.6	10	10
Fruit and fruit products	1 368	74	0.3	1.2	2.1	1.0	5.0	9.6
Meat and meat products	10 304	56	1.9	2.7	3.5	9.0	10	11
Fish and other seafood	21 539	12	131	133	136	540	540	540
Milk and dairy products	3 345	64	0.9	1.5	2.1	4.3	8.0	11
Eggs and egg products	798	58	0.6	1.2	1.8	3.2	4.6	6.3
Sugar and confectionery	1 617	73	0.6	2.6	4.7	2.9	10	20
Animal and vegetable fats and oils	835	61	1.1	1.6	2.0	6.0	6.0	6.0
Fruit and vegetable juices	651	89	0.1	3.2	6.2	0.4	10	20
Non-alcoholic beverages	699	46	3.4	4.0	4.5	16	16	20
Alcoholic beverages	652	79	0.1	0.4	0.7	0.3	1.0	2.0
Drinking water	1 637	90	0.0	0.1	0.2	0.1	0.3	0.5
Herbs, spices and condiments	529	47	3.1	4.3	5.5	10	13	20
Food for infants and small children	834	63	0.6	1.6	2.5	3.0	5.0	6.0
Products for special nutritional use ^(a)	1 608	68	96	99	102	35	38	43
Composite food	304	41	16	18	19	59	59	59
Snacks, desserts, and other foods	451	54	1.2	1.5	1.9	3.0	4.7	5.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): Note that mean values are higher than P95 values because of a heavily right-skewed distribution of the data.

表 5. 「魚および海産物」の 6 つの FoodEx Level 2 下位群の µg/kg で表した総水銀濃度の記述統計

Food category Level 2	N	% LC	Mean			P95 ^(b)		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Fish and other seafood, unspecified (FoodEx1 ^(a))	1 968	3	100	100	101	273	273	273
Fish meat	13 737	7	177	178	180	710	710	710
Fish products	241	8	37	38	38	109	109	109
Fish offal	158	58	12	19	26	67	67	70
Crustaceans	1 478	21	43	47	50	189	189	189
Molluscs	3 926	26	31	36	41	100	100	100
Amphibians, reptiles, snails, insects	31	48	19	20	21	140	140	140

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): Data available only on FoodEx Level 1.

(b): The 95th percentile obtained on occurrence data with fewer than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore is considered only indicative.

総水銀に関して、「魚および海産物」食品群には FoodEx Level 2 の 6 下位分類の 21,539 測定値が含まれた (表 5)。2 つの「特定されない魚および海産物」群がデータベース中に存在した。すなわち、(i) FoodEx Level 中で 1,968 試料の群で FoodEx Level 2 の詳細を欠いている (これらの測定結果は FoodEx Level 1 の摂取量データに対応する食事由来の曝露量算出のためのものであった, 表 5), (ii) FoodEx Level 2 中で 1,502 試料の群で FoodEx Level 3 の詳細を欠いており、これらのデータは後で説明するように (表 6 および 6.1 章)、特定された魚種で報告された濃度を合併したものに置き換えた。

表 4 に示したように「魚および海産物」カテゴリーは他の全てのカテゴリーのうち総水銀が最大であった。これは表 5 で判るように、殆ど「魚肉」カテゴリーの高い平均値に依拠している。「魚および海産物」の総水銀量の各々の UB, MB, UB 平均はいずれも約 180 µg/kg で 95 パーセンタイル値は 710 µg/kg であった。このカテゴリーの最大値は「特定されない種の魚肉」の試料で総水銀 6,890 µg/kg であった (Appendix A の表 A8)。さらなる「魚および海産物」食品群の FoodEx Level 2 の総水銀濃度の記述統計は Appendix A の表 A8 に詳しく示した。

「魚肉」カテゴリーを FoodEx Level 3 に細分したものは表 6 に詳細を記した。

表 6 に示すように水銀量は、魚種、大きさ、食性により大きく異なり、当然であるが肉食魚が多かった。このことは他の研究で高齢の肉食魚種の水銀濃度が高いという結果と整合する (WHO, 2008)。十分な試料数 ($N \geq 25$) が得られた魚種のみに限定すると、平均濃度の最高はメカジキ (MB 平均値 1,212 µg/kg) とサメ (MB 平均値 691 µg/kg) で認められた。きわめて高い平均値はヨーロッパキダイ、ガーフィッシュ、ワニギスでも記録されたが、分析試料数が少ないため結果はあくまで参考値と見做された。特定されないものも含めた魚種による魚肉中総水銀濃度の記述統計は Appendix A の表 A9 に詳細を記している。

表 6. 「魚肉」カテゴリーの FoodEx Level 3 の µg/kg で表した総水銀濃度の記述統計

Fish species ^(a) , FoodEx Level 3	N	% LC	Mean			P95 ^(b)		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Anchovy	110	33	73	83	92	200	200	200
Angler fish	61	30	186	195	204	551	551	551
Barbel	10	0	211	211	211	n/a	n/a	n/a
Barracuda	1	0	340	340	340	n/a	n/a	n/a
Bass	78	10	199	203	206	698	698	698
Bonito	25	8	580	583	586	1 920	1 920	1 920
Bream	253	11	224	225	226	883	833	883
Capelin	11	82	2.0	5.0	8.0	n/a	n/a	n/a
Carp	338	5	55	55	55	194	194	194
Char	8	0	32	32	32	n/a	n/a	n/a
Cod and whiting	1 308	18	91	94	96	340	340	340

次頁に続く。

Fish species ^(a) , FoodEx Level 3	N	% LC	Mean			P95 ^(b)		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Dentex	3	0	2 019	2 019	2 019	n/a	n/a	n/a
Eel	487	2	177	178	178	461	461	461
Flounder	23	17	85	91	97	185	185	185
Garfish	3	0	1 180	1 180	1 180	n/a	n/a	n/a
Grenadier	3	0	104	104	104	n/a	n/a	n/a
Grey mullet	52	23	152	159	167	566	566	566
Grouper	2	0	195	195	195	n/a	n/a	n/a
Gurnard	4	25	103	109	116	n/a	n/a	n/a
Hake	131	16	130	136	142	420	420	420
Halibut	1 713	0	209	209	209	610	610	610
Herring	1 272	0	36	36	36	78	78	78
Jack mackerel	3	0	127	127	127	n/a	n/a	n/a
John Dory	6	0	302	302	302	n/a	n/a	n/a
Lizardfish	2	0	611	611	611	n/a	n/a	n/a
Luvarus	1	0	590	590	590	n/a	n/a	n/a
Mackerel	1 348	5	106	108	109	520	520	520
Meagre	2	50	145	170	195	n/a	n/a	n/a
Perch	423	0	165	165	165	370	370	370
Pike	267	0	394	394	394	979	979	979
Plaice	194	2	64	64	65	160	160	160
Ray	32	3	229	229	230	1 170	1 170	1 170
Redfish	221	0	189	189	189	676	676	676
Roach	17	0	122	122	122	n/a	n/a	n/a
Salmon and trout	1 741	7	31	33	35	57	57	70
Sardine and pilchard	399	18	32	38	44	116	116	116
Scorpion fish	1	0	422	422	422	n/a	n/a	n/a
Sea bass	10	0	300	300	300	n/a	n/a	n/a
Sea catfish and wolf-fish	67	54	103	109	114	770	770	770
Shad	1	0	173	173	173	n/a	n/a	n/a
Shark	272	11	688	691	695	1 900	1 900	1 900
Smelt	2	0	325	325	325	n/a	n/a	n/a
Sole	49	24	69	77	84	180	180	180
Sprat	107	1	21	21	21	50	50	50
Sturgeon	4	50	40	52	65	n/a	n/a	n/a
Swordfish	264	5	1 210	1 212	1 214	3 300	3 300	3 300
Tuna	849	5	286	290	291	850	850	850
Turbot	4	0	62	62	62	n/a	n/a	n/a
Weever	11	0	763	763	763	n/a	n/a	n/a
Whitefish	37	16	77	85	93	250	250	250
Wrasse	12	0	511	511	511	n/a	n/a	n/a
Fish meat, unspecified ^(c)	1 502	10	279	280	280	1 194	1 194	1 194
Fish meat, overall ^(d)	12 235	10	164	166	168	499	500	501

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): Common names and Latin names reported in the Glossary

(b): The 95th percentile obtained on occurrence data with fewer than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore is considered only indicative.

(c): Data reported as fish meat without further specification.

(d): Data calculated on overall concentrations of individual specified fish species.

4.2.5. メチル水銀の含有量

メチル水銀は「魚および海産物」食品群では FoodEx Level 2 の 5 下位群で 1,083 試料が分析された (Appendix A の表 A10).

総水銀と同様に, FoodEx Level 2 では「魚肉」(MB 平均値 135 µg/kg) で最大値が報告され, 「甲殻類」102 µg/kg がこれに次いだ. もっとも貢献度の高い魚種について特に報告結果数が少ないため, どの魚種でメチル水銀が最大含量をとるかについて明確に定められなかった. 報告結果の記述統計は Appendix A の表 A11 に要約した.

4.2.6. EFSA に報告されたデータでの総水銀とメチル水銀の関連

EFSA に報告されたデータのうち 377 試料が総水銀とメチル水銀の両方の分析をおこなっていた. 総水銀に占めるメチル水銀の割合 (比率) が他の文献と同様であるかどうか検討するため, 定量できた 239 試料中のメチル水銀比率における平均 (±標準偏差 (SD)) とその範囲を算出した. これらの様々の魚種, 甲殻類, 軟体動物, 魚製品についての算出結果の要約は表 7 に示す.

表 7. 測定可能試料における総水銀中のメチル水銀の比率に関する記述統計

Food category	N	Mean	SD	Range
Angler fish	2	0.89	0.01	0.88-0.89
Anchovy	1	0.85	-	-
Bass	2	0.91	0.37	0.61-1.00
Bream	2	0.90	0.14	0.81-1.00
Carp	26	0.71	0.24	0.28-1.00
Cod and whiting	1	0.67	-	-
Eel	3	1.23	0.30	0.95-1.55
Grey mullet	1	0.81	-	-
Hake	3	0.92	0.13	0.77-1.00
Halibut	9	0.95	0.37	0.58-1.88
Mackerel	29	1.04	0.28	0.50-2.05
Salmon and trout	14	0.87	0.26	0.41-1.33
Sardine and pilchard	2	0.92	0.00	0.91-0.92
Shark	4	0.81	0.04	0.79-0.87
Tuna	45	0.80	0.31	0.27-1.73
Fish meat, unspecified	53	0.89	0.38	0.03-1.92
Crustaceans	10	0.95	0.09	0.74-1.00
Fish products	29	0.78	0.17	0.39-1.17
Molluscs	2	0.85	0.21	0.69-1.00

N: number of results; SD: standard deviation.

総水銀とメチル水銀の測定結果についての個々の不確実性を考慮すると, 総水銀に対するメチル水銀の寄与が 100%を超えることはあっても寄与が 130~140%を超えるのは不正確と考えられる. これは魚種レベルで算出された寄与の平均に影響したかもしれないが, 試料数が少なかったこと (ウナギの場合, n=15) も算出結果に影響しているので, これ以上の詮索は意味がない.

4.3. 過去に報告された水銀含有量

食品中の総水銀については文献上に相当数のデータがあるものの, メチル水銀については少ない. 全

ての分析結果を湿重量当たりで示し、そうでないものについてはその旨を記した。

4.3.1. 魚および海産物の水銀含有量

魚および海産物について総水銀のみの結果は多く出版されている。これらの論文は、含有量データとして、概してお互い一致しており、上記 4.2. 章のデータとも整合する。過去に報告された魚種や地域の異なるデータを反映させるために選択した研究を以下に要約する。

ボスニア・ヘルツェゴビナでは、6 種の魚の筋肉内総水銀濃度はボラ>チャブ>ブラウントラウト>コイ>コモン・ラッド>ギベリオブナの順に低下しており、レンジは 6~611 µg/kg (平均値のレンジは 50~401 µg/kg) であった (Djedjibegovic ら, 2012)。

イタリアでは、アドリア海で獲れた可食海棲種 (魚 18 種、頭足類軟体動物 5 種、甲殻類 3 種) の総水銀濃度が測定された (Storelli, 2008)。濃度の最大値は魚で見られ (70~1,560 µg/kg)、頭足類軟体動物 (100~550 µg/kg)、甲殻類 (270~330 µg/kg) が続いた。南アドリア海で獲れた頭足類軟体動物 320 の身と中腸線の総水銀の分析は 2010 年におこなわれ、水銀濃度はこの 2 組織で同様に分布していた (Storelli ら, 2010a)。可食部 (身) に関して、もっとも高い濃度を示したのはタコ (440 µg/kg) とコウイカ (270 µg/kg) であり、ヤリイカ (110 µg/kg) はあまり水銀を貯留しないようであった。マグロ (*T. thynnus*, タイセイヨウクロマグロ) 20 匹と有名商標ツナ缶 45 個の総水銀濃度も測定され (Storelli ら, 2010b)、生肉のレンジは 70~1,760 µg/kg (平均 610 µg/kg)、ツナ缶のレンジは 40~1,790 µg/kg (平均 410 µg/kg) であった。地中海産 (n=20) および大西洋産 (n=12) のアンチョビー塩漬有名商標 32 では、総水銀レンジは各々 50~510 µg/kg (平均 240 µg/kg)、50~350 µg/kg (平均 170 µg/kg) であった (Storelli ら, 2011)。

フランスでは、第 2 回トータルダイエツトスタディ (TDS) で分析された 1,319 食品試料のうち 5% のみ総水銀が定量された (LOQ 10 µg/kg, Millour ら, 2011b)。平均濃度の最大値は「魚および海産物」で認められた (45 µg/kg)。魚では平均濃度が 65 µg/kg であり、オープン調理マグロが平均濃度の最大 (476 µg/kg, 最大は 702 µg/kg) を示した。「貝類」は平均濃度が 19 µg/kg で、最高はエビ (平均 26 µg/kg, 最大で 40 µg/kg)、イガイ (平均 15 µg/kg, 最大値 32 µg/kg) であった。カキとホタテガイでは平均濃度 (各々 12 µg/kg と 10 µg/kg) は定量下限に近かった。フランス産甲殻類の白肉・赤肉 108 バッチ (ロブスター、タカアシガニ、ミドリガニ、ワタリガニ、ズワイガニ) の試料の 97% で総水銀の定量ができた (LOQ 40 µg/kg, Noël ら, 2011a)。白肉では総水銀濃度の平均はズワイガニの 76 µg/kg からワタリガニの 151 µg/kg までであった。得られた値は甲殻類肉で認められる典型的な濃度の範囲 (20~200 µg/kg) にあった (Francesconi, 2007)。濃度の最大値はミドリガニの白肉 (465 µg/kg) と赤肉 (331 µg/kg) で認められた。海棲の腹足類、棘皮動物、尾索動物 (ホヤ) の 118 バッチのうち 94% が 40 µg/kg の LOQ 未満であった (Noël ら, 2011b)。水銀は海棲腹足類のみで定量された。平均水銀濃度はタマキビガイおよびアワビの 40 µg/kg からアクキガイの 71 µg/kg までの値をとり、後者で最高濃度が認められた (185 µg/kg)。サメ 8 種の総水銀に関するフランスの別の研究では、91 試料のうち 5 が ML の 1,000 µg/kg を超え、2,430 µg/kg から 4,780 µg/kg の値であった (Velge ら, 2010)。フランスアルプスの 4 湖沼で獲れた 67 匹の魚 (イワナ) では筋肉中の総水銀濃度は 500 µg/kg を超えなかった (Marusczak ら, 2011)。

英国 TDS (Rose ら, 2010) では、平均総水銀の最大値は魚で認められた (56 µg/kg)。

米国アラスカでは、淡水魚 17 種と遡上性および海棲魚 24 種の計 2,692 試料中の水銀濃度は全て 1,000 µg/kg 以下であった (Jewett & Duffy, 2007)。キタカワカマスが筋肉水銀量の最大値を示したがサケは低濃

度であり (100 µg/kg 以下), オヒョウは 300 µg/kg 未満であった。米国ネブラスカ州ラスベガスで購入したツナ缶の水銀量は “chunk white tuna” (619±212 µg/kg) と “solid white tuna” (576±178 µg/kg) がどちらも “chunk light tuna” (137±63 µg/kg) より有意に水銀量が多かった ($P<0.001$, Gerstenberger ら, 2010) [訳注: light は小型魚が混じる, solid は肉塊が大きく, chunk はフレーク]。

殆どの利用可能なメチル水銀の含有量データは魚に関する文献と偶にある海産製品に関する文献である。2000 年以降に魚および海産物について定量されたメチル水銀の過去の報告データの幾つかとメチル水銀の比率を表 8 に、魚種レベルについては Appendix B (表 B1 および B2) に要約した。

表 8. 魚介類で定量されたメチル水銀 (水銀 µg/kg 湿重量) の範囲 (平均) と百分率

Group	Origin	Number species	Number samples	MeHg	THg or ΣHg species	% MeHg	References
Fish							
	Belgium	15 ^(b)	170	43-598	39-613	91-98	Baeyens et al. (2003)
	Czech Republic	1 ^(a)	96	33-362	39-384 (128)	76-90 (82)	Kružiková et al. (2008)
	France	3 ^(b)	28	28-588 (90)	30-642 (97)	84-97 (93)	Clémens et al. (2011)
	France	41 ^(b)	108	10-944 (169)	-	70-100	Sirost et al. (2008)
	Germany	32 ^(b)	536 ^(c)	6-567 (38)	-	14-100 (70)	Kuballa et al. (2011)
	Italy	9 ^(b)	1081	170-16 060	170-18 290	43-100	Storelli et al. (2002a)
	Italy	3 ^(b)	15	400-4 560	670-5 160	51-97	Storelli et al. (2002b)
	Italy	15 ^(b)	2 880	0-1 740 (314)	0-1 870 (356)	52-100 (88)	Storelli et al. (2003)
	Italy	2 ^(b)	n.r.	ND-1 740	ND-1 740	60-100	Storelli et al. (2005)
	Poland	1 ^(a)	4	18-2 630	25-2950	72-98 (87)	Baralkiewicz et al. (2006)
	Portugal	1 ^(a)	45	70-200	63-240	85-97	Mieiro et al. (2009)
	Slovenia	27 ^(b)	52	2-1 120 (127)	3-1 110 (150)	40-110 (80)	Miklavčič et al. (2011a)
	Spain	14 ^(b)	25	54-596	-	-	Sahuquillo et al. (2007)
	Canada	9 ^(b)	112	9-2 346 (342)	20-2 729 (542)	30-94 (64)	Forsyth et al. (2004)
	Caspian sea	1 ^(a)	12	10-107	10-108 (40)	97-100	Agah et al. (2007)
	China	13 ^(b)	148	40-590 (260)	10-660 (180)	59-84 (74)	Cheng et al. (2009)
	China	1 ^(a)	12	24-98 (60)	61-680 (292)	7-93 (28)	Qiu et al. (2009)
	China	4 ^(a)	40	5-499	24-1 199	18-85	Jin et al. (2006)
	Ghana	24 ^(a)	-	9-107	-	-	Voegborlo et al. (2011)
	Hong-Kong	89 ^(a,b)	280	3-1 010 (72)	3-1 370 (91)	-	Tang et al. (2009)
	India	7 ^(b)	-	8.0-16 (13)	8.7-17 (15)	71-95	Mishra et al. (2007)
	Malaysia	3 ^(b)	17	20-100	41-120	50-89	Hajeb et al. (2009b)
	Malaysia	2 ^(b)	69	(378)	(459)	70-82 (77)	Hajeb et al. (2010)
	Papua New Guinea	7 ^(a)	95	26-458	48-500	54-94	Bowles et al. (2001)
	Persian gulf	6 ^(b)	63	11-100	12-87 (37)	63-100	Agah et al. (2007)
	USA	9 ^(b)	-	(13-278)	(16-292)	93-98 (96)	Hight and Cheng (2006)
Shellfish							
	France	4	34	1.9-33 (16)	3.9-34 (20)	28-98 (75)	Clémens et al. (2011)
	France	18	47	3-219 (54)	-	-	Sirost et al. (2008)
	Italy	1	10	66-155 (110)	236-559 (386)	17-49 (32)	Di Leo et al. (2010)
	Italy ^(d)	1	10	17-116	40-830	33-91	Ipolyi et al. (2004)
	Italy ^(e)	1	10	15-51	35-115	14-98	Ipolyi et al. (2004)
	Brazil	4	14	3.8-37 (15)	3.8-40 (16)	-	Batista et al. (2011)
Group	Origin	Number species	Number samples	MeHg	THg or ΣHg species	% MeHg	References
	China	3	-	11-25	-	-	Xiong and Hu (2007)
	India	3	-	(34)	(48)	-	Mishra et al. (2007)

n.r.: not reported; ND: not detected; MeHg: methylmercury; THg: total mercury; ΣHg species: some of mercury species.

(a): freshwater fish;

(b): marine fish;

(c): for fish and shellfish;

(d): Sardinian coast campaign 1;

(e): Sardinian coast campaign 2.

表 8 はメチル水銀や総水銀濃度のレンジを淡水魚 (メチル水銀 5~2,630 µg/kg; 総水銀 10~2,950 µg/kg), 貝やエビ類 (メチル水銀 2~220 µg/kg; 総水銀 40~830 µg/kg), 海産魚 (メチル水銀 0~16,000 µg/kg; 総水銀 0~18,000 µg/kg) について示している. これらの総水銀とメチル水銀の濃度は EFSA に報告されたものに類似し, JECFA の次の一般的な結論 (FAO/WHO, 2011b) とよく一致する:

- 魚試料 6,114 の総水銀濃度は 1~11,400 µg/kg の範囲にあり, 最大はマカジキであった. 約 5% で 1,000 µg/kg を超えており, 特に, ヤツメウナギ, マルバラユメザメ, メカジキ, キンメダイ, アブラツノザメ, マグロ, トラザメ, タチウオ, リング, カワカマス, エイなどであった.
- 貝類 1,892 試料の総水銀濃度 (80% が LOQ 以上) は 2~860 µg/kg の範囲にあった. 貝類のメチル水銀濃度は 2~451 µg/kg であり, 500 µg/kg を超える種はなく, 最大値は食用カニで認められた.

4.3.2. その他の食品中の水銀含有量

第 2 回フランス TDS (Millour ら, 2011b) で分析された 1,319 試料では 5% だけが総水銀の定量ができた (LOQ 10 µg/kg). 「魚および海産物」以外で平均濃度の最大値は「甘味類, 蜂蜜, 菓子」(12 µg/kg) で認められ, そのうち「チョコレート」が平均 17 µg/kg で最大値はダークチョコレートの 50 µg/kg であったが, 「砂糖および砂糖製品」の平均濃度は LOD (5 µg/kg) 未満であった. 他の食品群では含有量平均は LOQ 未満であったが, 「肉と副生物」食品群のメルゲスソーセージでは高い濃度 (243 µg/kg) が認められた. 第 1 回フランス TDS (Leblanc ら, 2005) では, 「魚および海産物」以外で高い濃度の水銀を含んでいたのは「甘味類, 蜂蜜, 菓子」(13 µg/kg) であった. 他の食品群は LOQ の 10 µg/kg 未満であった.

ポーランドではキノコ類の水銀含量 (LOQ 5 µgHg/kg 乾燥重量 (d.w.)) の平均はヌメリイグチ (*Suillus luteus*) 383 個からなる 120 試料では傘で 95~280 µg/kg d.w., 柄で 45~130 µg/kg d.w. の値であった (Chudzynski ら, 2011).

スペインでは, 4 産出国由来の市販米 24 試料の総水銀は 1.3~7.8 µg/kg (LOQ 0.9 µg/kg) であった (da Silva ら, 2010). 水銀は中国の過去に採掘していた地域の米で検出されている (4.4.章参照).

英国 TDS では, 総水銀は「もつ」(4 µg/kg) と「その他の野菜」(0.7 µg/kg) で検出された (Rose ら, 2010). この濃度は「魚と海産物」以外のカテゴリーで食品群によっては LOD (0.5~3 µg/kg)³⁴ 未満となる.

英国ではまた, 販売されている離乳食や栄養品の幅広い試料 (一般に魚が含まれている) のうち約 1/4 で LOD (用いた試料の重量に応じて 0.2~1.0 µg/kg) 以上の水銀が検出された (FSA, 2006). 平均水銀濃度は 1 µg/kg であり, 3 µg/kg だった過去の調査 (FSA, 2003) による平均よりわずかに低かった.

JECFA の全般的結論 (FAO/WHO, 2011b) は, 魚以外の食品の総水銀濃度は一般に低く (レンジ 0.1~50 µg/kg), 6,183 試料のうち約 80% で LOQ 未満であった. 最大濃度はキノコ類で認められた. 中国で報告された魚以外の試料でのメチル水銀濃度の平均は 1~23 µg/kg の範囲内で, 最大濃度は家禽で認められた. 他の国からは魚以外の試料中のメチル水銀についての情報は受けていない. 水では, フランスで分析した 90,545 試料の 98% で総水銀濃度は LOQ である 0.02 µg/L 未満で, 最大値は 4.3 µg/L であった.

まとめると, 2000 年以来発表された魚および海産物中の総水銀とメチル水銀, それ以外の食品中の総水銀に関するデータは EFSA に報告されたデータと同じレンジであり, 4.2.章に報告した結果と評価を支持するものである.

³⁴ この論文では LOD を誤って 0.005~0.003 と書かれている (M. Rose 私信, 2012).

4.3.3 ヒト母乳中の水銀含有量

水銀は無機およびメチル水銀としてヒト母乳に移行しうる。この章は欧州で 2000 年以降収集されたかそれ以前に収集されて 2000 年に含まれたヒト母乳中の濃度を概観する (表 9)。

ヒト母乳の同じ試料で総水銀とメチル水銀を測定した 3 研究が見つかった。Valent ら (2011) はフリウリ=ヴェネツィア・ジュリア州 (イタリア) に住む母児ペアを研究した。ヒト母乳 77 試料で総水銀を測定し平均 0.70 µg/kg で、79 試料のメチル水銀は平均 0.20 µg/kg であった。メチル水銀と総水銀両方を測定した 77 試料では、総水銀に対するメチル水銀の割合は平均 0.31 (中央値 0.25, P75 値 0.42, P100 値 1.00) であった。人母乳中メチル水銀と魚摂取総量との間 (Spearman 順位相関係数 $r_s=0.29$, $P=0.085$, $n=79$), 生魚摂取量との間 ($r_s=0.31$, $P=0.0054$, $n=79$) に弱いけれども有意な関連が認められた。

Miklavčič ら (2011b) はスロベニアで人母乳中の総水銀を分析し、平均濃度 0.3 µg/kg を認めた。毛髪総水銀が 1.0 mg/kg 以上であった人の母乳試料 ($n=11$) が分析され、メチル水銀の平均濃度 0.68 µg/kg が報告された。9 試料についてメチル水銀と総水銀両方が測定され、メチル水銀の総水銀に対する割合は 0.39 であった (Miklavčič 私信, 2012)。母乳中総水銀濃度と魚摂取頻度との間に相関は認められなかった ($r_s=0.08$, 95%信頼区間(CI)= -0.04~0.20) が総水銀ともっともよく食べられた魚種中のメチル水銀濃度算出値との間に弱い相関が認められた ($r_s=0.14$, 95% CI= 0.02~0.25)。

3 つ目の研究はイタリア、クロアチア、ギリシアの女性で母乳の総水銀を測定し、Miklavčič ら (2011b) が報告した結果に含まれる対象者と比較した。母親の毛髪総水銀濃度が 1.0 mg/kg を超える時にはメチル水銀濃度も測定された。母乳中総水銀の最大値はギリシアの女性 ($n=44$) で認められ、中央値 0.6 µg/kg (レンジ, LOD 以下~12 µg/kg) であった。イタリア ($n=605$), スロベニア ($n=264$), クロアチア ($n=125$) の女性は有意に濃度が低く、いずれも中央値は 0.2 µg/kg であった (Miklavčič ら, in press)。総水銀に対するメチル水銀の平均比率はイタリア女性 ($n=224$) で 0.59, クロアチア女性 ($n=26$) で 0.63, ギリシア女性 ($n=21$) で 0.26 であった (Miklavčič 私信, 2012)。したがって、毛髪水銀 1 mg/kg 以上の女性でメチル水銀濃度中央値の最大 (0.17 µg/kg) はクロアチア人であった。著者らは地中海域に住む女性 (イタリア, スロベニア, クロアチア, ギリシア) の母乳中総水銀やメチル水銀と魚総摂取頻度との弱いが有意な関連 (総水銀との相関 $r_s=0.0977$, $P=0.002$, $n=1,005$; メチル水銀との相関 $r_s=0.1377$, $P=0.027$, $n=259$) を報告した。

Garcia-Esquinas ら (2011) はスペインで母乳の総水銀濃度幾何平均が 0.53 µg/L ($n=100$) であることを報告した。ヒト母乳の総水銀は歯科アマルガムの存在や魚介類消費量と有意な相関はなかった。Ursinyova & Masanova (2005) はスロベニア共和国 ($n=158$) では平均濃度 0.94 µg/L と、Björnberg ら (2005) はスウェーデンの母乳では生後 4 日に中央値 0.29 µg/L, 生後 6 週間に 0.14 µg/L であったことを報告した。

以上の研究に対して、Iballe ら (2008) は総水銀の平均濃度は 2.63 ($n=13$) と 3.53 µg/L ($n=10$) の間にありと報告した。しかし、この濃度は魚や魚製品の摂取量との関連は認められなかった。

オーストリアの人母乳 21 試料中の無機水銀を分析した研究が 1 編見つかり、濃度の中央値は 0.2 µg/L と報告していた (Gundacker ら, 2010a)。

ヒト母乳中の水銀濃度 (総水銀, メチル水銀ないし無機水銀) の濃度を報告する研究は少なかった。総水銀の平均濃度は 0.3 µg/L と 3.53 µg/L の間であった。総水銀に対するメチル水銀の割合の平均は、26~63%の範囲にあった。ヒト母乳中の総水銀ないしメチル水銀と魚摂取量との相関には一貫性は見られなかった。

表 9. 欧州地域のヒト母乳中の水銀濃度の概要

Country	Additional information	N	Human milk (µg Hg/L)		P50	Variation (specified by footnotes)	Reference
			mean	SD			
Sweden	Day 4 postpartum	20			T:0.29	T:0.06-2.1 ^(b)	Björnberg et al. (2005)
	6 weeks postpartum	20			T:0.14	T:0.07-0.37 ^(b)	
Slovak Republic		158	T:0.94 ^(e)		T:0.72 ^(e)	T:<LOD-4.74 ^(b,e)	Ursinyova and Masanova (2005)
Italy	Mothers from Venice with low consumption of local fish and fishery products (region Veneto)	10	T:2.68				Abballo et al. (2008)
	Mothers from Venice with medium consumption of local fish and fishery products (region Veneto)	13	T:2.63				
	Mothers from Venice with high consumption of local fish and fishery products (region Veneto)	6	T:2.99				
	Mothers from Rome (region Lazio)	10	T:3.53				
Austria		21			I:0.2	I:0.1-2.0 ^(b) I:0.1-0.3 ^(d)	Gundacker et al. (2010a)
Spain		100	T:0.53 ^(a)		T:0.61	T:0.22-1.17 ^(c)	García-Esquinas et al. (2011)
Slovenia	All mothers	284	T:0.3 ^(e)		T:0.2 ^(e)	T:0.06-0.6 ^(c,e)	Miklavčič et al. (2011)
	Mothers of which the T in hair ≥ 1 mg/kg	11	M:0.68 ^(e)	M:1.8 ^(e)	M:0.07 ^(e)	M:0.03-6.2 ^(c,e)	
Italy	Mothers from the region Friuli Venezia Giulia	77	T:0.7 ^(e)	T:1.29 ^(e)	T:0.4 ^(e)	T:10.29 ^(e,f) T:0.66 ^(e,g)	Valent et al. (2011)
		79	M:0.2 ^(e)	M:0.4 ^(e)	M:0.08 ^(e)	M:2.43 ^(e,f) M:0.15 ^(e,g)	
Italy	All mothers	605			T:0.2 ^(e)	T:<0.045-28 ^(b,e)	Miklavčič et al. (in press); Miklavčič, personal communication (2012)
	Mothers of which the T in hair ≥ 1 mg/kg	224	M:0.17 ^(e)	M:0.14 ^(e)	M:0.13 ^(e)	M:0.01-1.09 ^(b,e)	
Croatia	All mothers	125			T:0.2 ^(e)	T:<0.045-2.4 ^(b,e)	
	Mothers of which the T in hair ≥ 1 mg/kg	26	M:0.18 ^(e)	M:0.11 ^(e)	M:0.17 ^(e)	M:0.04-0.55 ^(b,e)	
Greece	All mothers	44			T:0.6 ^(e)	T:<0.045-12 ^(b,e)	
	Mothers of which the T in hair ≥ 1 mg/kg	21	M:0.1 ^(e)	M:0.08 ^(e)	M:0.08 ^(e)	M:0.01-0.23 ^(b,e)	

N: number of samples; SD: standard deviation; PX: Xth percentile; T: total mercury; M: methylmercury; I: inorganic mercury; Hg: mercury.

(a): Geometric mean

(b): Minimum-maximum

(c): P10-P90

(d): P25-P75

(e): µg/kg

(f): Maximum

(g): P75

4.4. 総水銀濃度とメチル水銀濃度の関係

食品中の総水銀濃度とメチル水銀濃度の関係を検討するために、上記 4.2.6.章で考察したデータを利用可能な科学文献 (Appendix B の表 B1 および B2) とともに評価して得られた値を以下に記載する。

魚

一般的に魚肉の総水銀のうち約 80～100%がメチル水銀であって、具体的な研究の詳細は表 8 に示した。しかし、食物連鎖の低位の魚においてもメチル水銀を測定した研究では、総水銀含量が低いだけでなくメチル水銀の割合もかなり変動し、総水銀の 50%程度にまで下がり得ることが示された。このことは、魚では魚種、大きさ、年齢、食性に応じて一般的に総水銀の 30～100%がメチル水銀であると示唆した JECFA の結論 (FAO/WHO, 2011b) に一致する。さらに、これらのデータの約 80%ではメチル水銀は総水銀の 80%以上を占めていた。但し、報告されたデータには僅かながら総水銀のうち約 10%以下がメチル水銀であるものもあった。

CONTAM パネルは保守的なアプローチをとり、魚の水銀の 100%がメチル水銀であると仮定してメチル水銀の食事由来の曝露量を算出した。但し、無機水銀への食事由来の曝露量を過小評価しないよう、無機水銀の食事由来の曝露量を算出する時には魚の総水銀の 20%が無機水銀であると仮定した。

その他の海産物

魚以外の海産物では、メチル水銀は典型的には総水銀の 50～80%を占めていた。保守的にメチル水銀の過小評価を避けるため、本パネルはこの種の食品には 80%がメチル水銀であることを仮定した。また、無機水銀への食事由来の曝露量を過小評価しないために、貝類 (shellfish) には食事由来の曝露量推定には 50%無機水銀の値を仮定した。

その他の食品

中国では旧水銀鉱山に近い地域でとれた米の水銀についてのデータが存在する。この地域ではメチル水銀は米の総水銀の約 20～40%とされたが、それは特定の汚染事故と関連していた (Qiu ら, 2008)。非汚染地域でとれた米の総水銀に対するメチル水銀の割合は不明であるので、考慮に入れなかった。

その他の食品では水銀は無機水銀として含まれていると仮定する。したがって、他の食品についてのデータは少ないこともあり、他の食品について総水銀に対するメチル水銀の割合は提案されず、食事由来の曝露量推定には 100%無機水銀の値が仮定された。

ヒト母乳

ヒト母乳でメチル水銀と総水銀両方が測定された欧州の研究 3 編が検出され、これらで報告された総水銀に対するメチル水銀の割合は 26～63%のレンジであった (4.3.3.章参照)。

ヒト母乳中の総水銀に対するメチル水銀の割合に関して利用できるわずかなデータは大きく変動しており、その割合の平均は曝露評価の基盤とするには十分強固であるとは考えられなかった。したがって、ヒト母乳中メチル水銀の平均濃度をメチル水銀の曝露評価に用い、ヒト母乳中の総水銀とメチル水銀の濃度の差を平均無機水銀濃度と見做して曝露評価に使用した。

4.5. 食品加工

水銀は食品中では安定で加工中にふつう見られる影響に対して抵抗性がある。WHO (2008) は、魚のメチル水銀は脂肪蓄積と言うよりも組織の蛋白と結合していると述べた。したがって、魚の切り落としや皮剥ぎによって身の水銀量が減ることはない。その上、魚の水銀濃度は加熱で変化しない。しかし加熱中にふつう水分は幾らか失われるので、生の水分の多い組織より調理された魚の方が水銀濃度は通常高かめである。さらに揚げ物のような調理法は魚の重量を増やし得るので、わずかではあるが水銀濃度を減らしうる。それでも調理後も魚の総水銀は比較的变化せず、調理法による水銀濃度の僅かな変化は比較的大きくはなく、食事由来の曝露量を推定する際に考慮する必要はない。

加工による影響について特に注目した研究は僅かであるが、それらを以下に要約した。

Chicourel ら (2001) の研究によると、揚げや焼きはヨシキリザメの水銀含量に影響しなかった。Burger ら (2003) の研究では、揚げ物で魚の水銀濃度は増えたが、それは重量減少とパン粉付けと脂の吸収によって説明できると考えられた。Perelló ら (2008) によっても調理後の魚で水銀濃度の僅かな増加は認められたが、これも恐らく重量変化で説明される。Musaiger & D'Souza (2008) の研究で、米とともに調理された魚で水銀含量が増えたことが認められたが、これは米とともに用いた香辛料のためであり、重金属の新たな汚染源であると報告した。

Farias ら (2010) はアマゾン地方の地域住民で、異なる調理法で摂取される水銀への影響を検討し、調理中に 30% までの水銀が喪失すると結論した。メチル水銀の蒸発が関与していることが示唆された。

水銀の生物学的利用能の簡易評価をおこなうため、試験管内で腸管消化法を用いた研究があるので以下にそれらについて論じる。Torres-Escribano ら (2011) は調理によって元の濃度の半分程度まで水銀の生物学的利用能が減少するのを認めた。調理後の腸管溶出量の変化は、温度による魚筋肉蛋白の構造変化により本来の構造が消失したことによるものと考えられた。これらの変化は、システインのようなスルフヒドリル基を持つ分子など筋肉の低分子量 SH 基の中に水銀が捉えられている構造に試験管内の腸管消化法に用いられた酵素が接近するのを阻害すると思われる。Maulvault ら (2011) も調理後魚の腸管溶出量の 40% までの減少を認めた。Ouédraogo & Amyot (2011) は、煮た魚で水銀濃度 (乾燥重量) が僅かに高かったが、煮るか揚げた魚では腸管溶出量は 40~50% まで減少し、茶やコーヒーの存在下では減少量がより多い 50~60% であることを見出した。

上に述べた試験管内の研究でもその前に記載した調理加工についての研究でも、一般的に、食品中の水銀含量に調理や加工が及ぼす影響は殆どないことが知られている。それゆえ生の食品中の水銀データが食事由来の曝露量推定に用いるのに適している。

5. 食品摂取量

5.1. EFSA 包括的欧州食品摂取データベース

2010 年に詳細な食品摂取量に関する各国の情報に基づいて、EFSA 包括的欧州食品摂取データベース (以後、包括的データベース) が構築された。EU 加盟国の担当機関が各々の国の個人摂取量レベルでおこなった最新の全国摂取量調査データを EFSA に提供した。小児の調査結果は主に EFSA の 36 条プロジェクト「小児の食品個人摂取データ及び曝露評価」で EXPOCHI コンソーシアムによって得られた (EFSA, 2011b)。22 加盟国でおこなわれた 32 の摂取調査は 67,000 人以上を対象に含み、包括的データベース第 1

版に収録され公表された (EFSA, 2011b; Merten ら, 2011).

対象者は乳児 (1 歳未満), 幼児 (1~3 歳未満), 幼童 (3~10 歳未満), 思春期 (10~18 歳未満), 成人 (18~65 歳未満), 前期高齢者 (65~75 歳未満), 後期高齢者 (75 歳以上) の 7 つの年齢階級に分類された (EFSA, 2011b). 乳児には 2 調査, 幼児には 9 調査, 幼童には 17 調査, 思春期には 12 調査, 成人には 15 調査, 前期高齢者には 7 調査, 後期高齢者には 6 調査が利用可能である.

各々の調査について, 食品摂取量データが FoodEx 分類システムに基づいて, FoodEx Level 1 (20 食品群を含む) と Level 2 (160 カテゴリーを含む) で示されている. FoodEx Level 1 の「魚および海産物」食品群は FoodEx Level 2 で「魚肉」、「魚製品」、「魚内臓」、「甲殻類」、「軟体動物」、「両生類, は虫類, カタツムリ, 昆虫」の 6 下位カテゴリーに分かれる. 「魚肉」食品群は 32 の魚種を含むが, これらは統合し水銀含有量データと結合して食事由来の曝露量計算に用いた.

包括的データベースの食品摂取データは EU で使用可能なもっとも完備した詳細なものであるが, データを取得する調査毎に異なる方法が用いられているために, 国と国の間で直接的な比較をすると誤解を生む可能性のあることを指摘せねばならない (Merten ら, 2011). 表 10 に示すように, 2 日以上にわたる調査で, 日常の食事由来の曝露量を算出するのに適しているもののみを選出した.

表 10. 食事由来の曝露量の算出に用いた包括的データベース第 1 版に含まれた調査研究

Country	Survey	N	Method	Days	Age	Year
Belgium	Regional Flanders	661	Dietary record	3	2-6	2003
Belgium	Diet National 2004	3 245	24-h dietary recall	2	15-105	2004
Bulgaria	NUTRICHILD	1 723	24-h dietary recall	2	0.1-5	2007
Cyprus	Childhealth	303	Dietary record	3	11-18	2003
Czech Republic	SISP04	1 751	24-h dietary recall	2	4-64	2004
Germany	DONALD 2006	303	Dietary record	3	1-10	2006
Germany	DONALD 2007	311	Dietary record	3	1-10	2007
Germany	DONALD 2008	307	Dietary record	3	1-10	2008
Germany	National Nutrition Survey II	13 926	24-h dietary recall	2	14-80	2006
Denmark	Danish Dietary Survey	4 118	Food record	7	4-75	2001
Spain	enKid	382	24-h dietary recall	2	1-14	2000
Spain	NUT INK05	760	24-h dietary recall	2	4-18	2005
Spain	AESAN	418	24-h dietary recall	2	18-60	2009
Spain	AESAN FIAB	1 068	Dietary record	3	17-60	2001
Finland	DIPP	1 448	Dietary record	3	1-6	2005
Finland	STRIP	250	Dietary record	4	7-8	2000
Finland	FINDIET 2007	2 038	48-h dietary recall	2	25-74	2007
France	INCA2	4 079	Dietary record	7	3-79	2006
United Kingdom	NDNS	1 724	Dietary record	7	19-64	2001
Greece	Regional Crete	874	Dietary record	3	4-6	2005
Hungary	National Representative Survey	1 360	Dietary record	3	18-96	2003
Ireland	NSIFCS	958	Dietary record	7	18-64	1998
Italy	INRAN SCAI 2005/06	3 323	Dietary record	3	0.1-98	2006
Latvia	EFSA TEST	2 070	24-h dietary recall	2	7-66	2008
the Netherlands	VCP kids	1 279	Dietary record	3	2-6	2006
the Netherlands	DNFCS 2003	750	24-h dietary recall	2	19-30	2003
Sweden	NFA	2 495	24-h dietary recall	4	3-18	2003
Sweden	Riksmaten 1997/98	1 210	Dietary record	7	18-74	1997

N: number of participants.

5.2. 異なる年齢および摂食群別の食品摂取データ

5.2.1. 欧州の調査対象者全員と摂食者のみの「魚および海産物」の特有摂食パターン

調査対象者全員と摂食者のみの両方について、表 10 に示した全ての食事調査で「魚および海産物」の消費データが解析された。

食事調査がおこなわれた全ての国の調査対象者全員におけるこの食品群の平均消費量の中央値は前期高齢者がもっとも高く、成人と後期高齢者がそれに次いだ。最低は小児の年齢階級であった (Appendix C の表 C1)。同様のパターンは「魚および海産物」消費量の 95 パーセンタイル値でも見られた。

「魚および海産物」の摂取者のみに限っても、前期高齢者と成人は消費量の平均および 95 パーセンタイル値における中央値がもっとも高かった (Appendix C の表 C2)。

5.2.2. 欧州の調査対象者全員と摂食者のみの「魚肉」の特有摂取パターン

調査対象者全員と摂食者のみの両方について、表 10 に示した全ての食事調査で「魚肉」の消費データが解析された。

食事調査のおこなわれた全ての国の調査対象者全員において、「魚肉」のもっとも高い消費量を示したのは前期高齢者と後期高齢者であった (Appendix C の表 C3)。一方、「魚肉」の消費量が低かったのは幼童、幼児、乳児であった。

調査対象者全員における魚肉消費の 95 パーセンタイル値の中央値がもっとも高かったのは前期高齢者であり、成人がこれに続いた。食事調査の中でもっとも高い最大消費量を示したのは成人、思春期、前期高齢者で報告された。

食事調査のおこなわれた全ての国の摂食者に限定すると、魚肉のもっとも高い消費量を示したのは前期高齢者で観察され、成人と後期高齢者がこれに続いた (Appendix C の表 C4)。消費量が低かったのは幼童、乳児、幼児であった。

摂食者のみでは、魚肉消費の 95 パーセンタイル値は消費平均値とよく似たパターンを示した。もっとも高い値は成人で認められ、前期高齢者がこれに続いた。食事調査の中でもっとも高い最大摂取量を示したのは前期高齢者、成人、思春期で報告された。

6. ヒトの曝露評価

6.1. 曝露評価に用いられた水銀含有量

データの質と代表性を保証するために、「魚および海産物」の結果に対して、この章に記述する調整をおこなった。

EFSA に報告されたデータの殆どは総水銀の測定結果であり、報告数の少ないメチル水銀の測定結果を総水銀と統合するのは困難であったので、メチル水銀データは以後の解析で除外した。

「種名不明の魚肉」群は恐らく FoodEx 分類にかからない魚種を反映していると推測され、平均水銀濃度が高いことから CONTAM パネルは大型捕食性魚がこの食品群に多く寄与していると考えた。したがって、食事由来の曝露量の算出には種名不明の魚肉の数値は個々の魚種全ての値の平均で置き換えて種名不明の魚肉の摂取量に対応させた (表 6)。

食事由来の曝露量の算出には、試料数が不十分の魚種 ($n < 25$) は 3 群に統合した。すなわち、(i) 淡水魚 (チョウザメ、バーベル、イワナ、オオニベ、ローチ、ワカサギ)、(ii) 低濃度海水魚 (カラフトシシャモ、マアジ、ヒラメ、ハタ、ホウボウ、アロサ、イシビルメ)、(iii) 高濃度海水魚 (オニカマス、ヨーロッパキダイ、ガーフィッシュ、エソ、アマシイラ、フサカサゴ、スズキ、ワニギス、ベラ、マトウダイ)。

ヒト母乳を例外として、データベース上にメチル水銀と無機水銀のデータについての具体的情報を欠くため曝露評価は総水銀についてのデータに基づいた。総水銀分析値は文献値 (4.3 および 4.4 章) から得られた総水銀中のメチル水銀と無機水銀の割合に基づく変換係数を用いてメチル水銀と無機水銀に変換した。異なる食品群に対しては次の変換係数が提案され、食事由来の曝露量の算出に用いられた。

- 魚肉、魚製品、魚内臓および種名不明の魚と海産物: メチル水銀 1.0, 無機水銀 0.2
- 甲殻類、軟体動物、両生類、は虫類、へび、昆虫: メチル水銀 0.8, 無機水銀 0.5
- これ以外で「魚と海産物」に含まれない全ての食品群: 無機水銀 1.0, メチル水銀 0

以上のような算定法を採用したので、総水銀の食事由来の曝露量は、上記食品の無機水銀とメチル水銀の食事由来の曝露量を加算して算出することはできない。

ヒトの母乳については、食事由来の曝露量はメチル水銀の測定値を用いて算出した。ヒト母乳の無機水銀濃度は総水銀とメチル水銀濃度の差から推定された。

6.2. EFSA に報告されたデータに基づくメチル水銀の曝露評価

EFSA は日頃の食事由来の曝露量を算出するために水銀含有量の平均値を用いる。これは、LC (左側打ち) データが半数以上を占める場合には中央値が検出値に影響されないために、国際的に汚染物質質量データについてもっともよく使われる入力値である。したがって、食事由来の曝露量はデータベース中の各個人別に、各々の食品または食品群の平均水銀濃度と、対応する体重 kg 当たりの消費量を掛け、その個人の各調査日の曝露量の合計を出し、調査期間内の一日当たりの平均値を算出することで得られた。調査対象集団の食事由来の曝露量の平均値と 95 パーセンタイル値を各調査の年齢階級毎に算出した。

CONTAM パネルは「魚および海産物」食品群以外の食品では水銀は無機の形態であると考えられるため、「魚および海産物」のみについてメチル水銀の食事由来の曝露量を算出した。

この意見書には、欧州 17 国 (の全対象者) の 28 の異なる食事調査について曝露推定量が算出された。以下に記すメチル水銀の食事由来の曝露量の推定は、LB と UB の間に事実上差がなかったため MB に基

づいている。4.2.4.章に書かれた「魚および海産物」食品群の MB 平均メチル水銀濃度データは、メチル水銀の食事由来の曝露量を $\mu\text{g/kg}$ 体重/週で表すために、個人レベルの摂取量や体重データと結合した。

調査全体について、全ての年齢階級のメチル水銀の食事由来の曝露量の平均値と 95 パーセンタイル値の最小値、中央値、最大値を表 11 に要約した。食事由来のメチル水銀曝露の MB 平均値は前期高齢者と後期高齢者で見られた最小値の最小である $0.06\mu\text{g/kg}$ 体重/週から幼児で見られた最大値の最大である $1.57\mu\text{g/kg}$ 体重/週まで変化した。食事由来の曝露の MB95 パーセンタイル値は後期高齢者の $0.14\mu\text{g/kg}$ 体重/週から思春期の $5.05 \mu\text{g/kg}$ 体重/週までの値をとった。詳しい曝露量算出結果は調査別年齢階級別に Appendix D の表 D1～D9 に示した。

表 11. 欧州の食事調査における年齢階級毎の食事由来のメチル水銀曝露量 ($\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週) の平均値と 95 パーセンタイル値の最小値、中央値、最大値 (詳細は Appendix D の表 D1～D9 を参照)

	Minimum			Median			Maximum		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Mean dietary exposure in total population									
Toddlers	0.09	0.09	0.09	0.26	0.27	0.28	1.49	1.57	1.65
Other children	0.13	0.14	0.14	0.31	0.32	0.32	1.45	1.49	1.54
Adolescents	0.07	0.08	0.08	0.31	0.31	0.32	1.06	1.09	1.12
Adults	0.07	0.07	0.07	0.24	0.24	0.25	1.04	1.08	1.12
Elderly	0.06	0.06	0.07	0.25	0.26	0.26	0.61	0.63	0.65
Very elderly	0.05	0.06	0.06	0.24	0.25	0.25	0.37	0.38	0.39
P95 dietary exposure in total population									
Toddlers	0.66	0.68	0.70	1.57	1.59	1.62	2.70	2.72	2.74
Other children	0.73	0.75	0.76	1.59	1.60	1.62	4.60	4.96	5.04
Adolescents	0.41	0.42	0.42	1.32	1.38	1.48	5.04	5.05	5.06
Adults	0.50	0.51	0.53	1.11	1.13	1.14	3.00	3.04	3.08
Elderly	0.34	0.34	0.35	1.23	1.24	1.26	2.49	2.49	2.49
Very elderly	0.13	0.14	0.16	1.15	1.17	1.19	1.40	1.42	1.42

b.w.: body weight; Hg: mercury; LB: lower bound; MB: middle bound; P95: 95th percentile; UB: upper bound.

6.2.1. 乳児 (1歳未満)

母乳栄養児

6 ヶ月未満の子どもの曝露評価のために 3 ヶ月児の値が選択され、体重 6.1 kg を仮定し、1 日あたり平均母乳摂取量 800 mL 、最大の母乳摂取量 $1,200 \text{ mL}$ を推定した (表 12)。水銀含有量データについては、文献に報告されたメチル水銀の平均含有量を用いた (4.4.3.章参照)。CONTAM パネルはこれらの研究中 2 つで毛髪中総水銀濃度 1 mg/kg 未満の母親の母乳についてはメチル水銀が測定されていないのに気づいたが、これはデータに大きな影響を及ぼしそうにないと結論した。

ヒトの母乳中のメチル水銀の平均濃度を記した報告値によると、平均的な母乳を飲んでいる乳児の食事由来のメチル水銀曝露量は平均で $0.09\sim 0.62 \mu\text{g/kg}$ 体重/週であった (表 12)。多めの母乳を飲む乳児の食事由来の曝露量は $0.14\sim 0.94 \mu\text{g/kg}$ 体重/週であった。

この曝露評価は母乳中のメチル水銀濃度を報告する僅かな研究に基づいている。ヒトの母乳中の総水銀に対するメチル水銀の比率には大きなバラツキがある。ヒト母乳中の総水銀のみを報告する 1 つの研究は化学種分析を提供した他の研究よりも高い濃度を示していた (表 9)。したがって、欧州ではヒト母乳から食事由来のより高いメチル水銀曝露を受けている可能性は除外できない。

表 12. 文献に報告された平均水銀含有量データ (4.3.3.章参照) を基にした 6 ヶ月未満乳児の平均および多めの母乳摂取に由来するメチル水銀曝露のシナリオ

Country	Dietary exposure to methylmercury ($\mu\text{g Hg/kg b.w. per week}$)		Reference
	Average human milk consumption	High human milk consumption	
Slovenia ^(a)	0.62	0.94	Miklavčič et al. (2011b)
Italy	0.18	0.28	Valent et al. (2011)
Italy ^(a)	0.16	0.23	Miklavčič et al. (in press) and Miklavčič, personal communication, 2012
Croatia ^(a)	0.17	0.25	
Greece ^(a)	0.09	0.14	

b.w.: body weight; Hg: mercury.

(a): methylmercury was only analysed in human milk from mothers with total mercury concentrations in hair above 1 mg/kg.

乳児の食事由来の総摂取量

乳児の摂食データを報告した摂取調査は 2 編のみしかなく、食事由来の曝露量の算出は欧州の乳児母集団を代表すると考えることはできなかった。さらに、これらのうちの 1 編は対象者がわずか 16 人であった。したがって、これらのデータは表 11 に含めなかった。これらの限界を考慮した上で、食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.02 および 0.08 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週となった。

6.2.2 小児および思春期 (1 歳～18 歳未満)

幼児 (1～3 歳未満) の食品摂取について報告した 9 調査が利用可能で対象者は計 1,597 人であった (Appendix D の表 D1)。食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.09～1.57 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であり、その中央値は 0.27 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であった。95 パーセンタイル値は 0.68～2.72 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の範囲であり、その中央値は 1.59 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であった (表 11)。

幼童 (3～10 歳未満) の食品摂取を報告する 17 調査が利用可能で対象者は 8,468 人であった (Appendix D の表 D2)。食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.14～1.49 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の範囲であり、その中央値は 0.32 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であった。95 パーセンタイル値は 0.75～4.96 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の値をとり、その中央値は 1.60 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であった。

思春期 (10～18 歳未満) の食品摂取を報告している 12 の調査が利用可能であり、対象者は 6,329 人であった (Appendix D の表 D3)。食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.08～1.09 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の値であり (中央値は 0.31 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週), 95 パーセンタイル値は 0.42～5.05 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の値 (中央値は 1.38 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週) であった。

報告された年齢階級のうち、幼童と思春期で食事由来のメチル水銀曝露量の平均値の中央値が最大を示した (各々 MB で 0.32 と 0.31 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週)。幼児と幼童が食事由来の曝露量 95 パーセンタイル値の中央値で最大を示した (各々 1.59 と 1.60 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週)。この結果は、体重に比して魚摂取量が多いことに影響されていると思われる。このことは包括的データベースの殆どの調査で、小児と思春期を成人と比べる時に認められた。

6.2.3. 成人 (18歳~65歳未満)

成人の食品摂取量について報告した 15 の調査結果が利用可能であり、対象者は 30,778 人であった (Appendix D の表 D4). 食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.07~1.08 µg/kg 体重/週の範囲にあり、その中央値は 0.24 µg/kg 体重/週であった. 95 パーセンタイル値では 0.51~3.04 µg/kg 体重/週の値をとり、その中央値は 1.13 µg/kg 体重/週であった.

6.2.4. 前期高齢者 (65歳~75歳未満) および後期高齢者 (75歳以上)

前期高齢者の食品摂取量について報告した 7 調査が利用可能であり、対象者は 4,056 人であった (Appendix D の表 D5). 食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.06~0.63 µg/kg 体重/週の範囲にあり、その中央値は 0.26 µg/kg 体重/週であった. 95 パーセンタイル値は 0.34~2.49 µg/kg 体重/週の値をとり、その中央値は 1.24 µg/kg 体重/週であった.

後期高齢者の食品摂取量を報告している 6 調査が利用可能で、対象者は 1,614 人であった (Appendix D の表 D6). 食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は 0.06~0.38 µg/kg 体重/週の範囲であり、その中央値は 0.25 µg/kg 体重/週であった. 95 パーセンタイル値は 0.14~1.42 µg/kg 体重/週の値をとり、その中央値は 1.17 µg/kg 体重/週であった.

食事由来の曝露量は地中海諸国 (イタリア, スペイン, フランス) でおこなわれた調査でもっとも多かった. 高い曝露量は、摂取量というより摂取する魚のタイプに依存するように見えた. 実際、メチル水銀量の多いバスやボラはイタリア, フランス, スペイン, ギリシアで報告されており、北ヨーロッパでは報告されておらず、むしろタラやニシン、サケが好まれていた. さらに、メチル水銀濃度が典型的に高く南ヨーロッパ諸国のみで摂食の報告があった魚種はメカジキ (イタリア, スペイン, ギリシア) とサメ (イタリア, フランス, スペイン) であり、これは調査そのものに依存していた可能性がある (Welch ら, 2002).

6.2.5. メチル水銀曝露への異なる食品の寄与

「魚および海産物」食品群の FoodEx Level 2 の下位カテゴリー6つの食事由来のメチル水銀曝露への影響を、各調査の年齢階級毎に検討し、その要約を表 13 に示した. 食事由来のメチル水銀曝露量は MB 平均値を対象集団の個人摂取量と結合し、調査別に算出した平均値の寄与率を表した.

魚肉が全ての年齢階級で食事由来のメチル水銀曝露の主要な寄与をしており、魚加工品がそれに次いだが、魚加工品は特に高齢者よりは若年者で寄与率が高かった. 魚の内臓は両生類、は虫類、カタツムリおよび昆虫と同様に、魚の内臓の摂食が僅かに多い幼童を除けば各々メチル水銀曝露量の 1%未満しか占めていなかった.

「魚肉」は FoodEx Level 3 でさらに個別の魚種に分けられた. 結果は曝露量割合の区間 (0~5%, 5~10%, 10~25%, 25~50%, 50~75%, 75~90%, 90%以上) に入る調査数として報告する (表 14). FoodEx Level 2 における同じ曝露量割合区間に入る調査数は Appendix D の表 D7 に示した.

食事由来のメチル水銀曝露量に対する個々の魚種の占める割合は調査と年齢階級の間でかなり変動し、欧州各国での異なる食品摂取習慣を反映していた. 特にマグロ、メカジキ、タラ、ホワイティング、カワカマスが成人のメチル水銀食事由来の曝露に主に寄与しており、同じ種とメルルーサが小児の年齢階級でもっとも重要な寄与をしていた. 残念なことに、幾つかの調査では魚摂取の大部分が個別の魚種に

細分化されておらず、「魚種不明の魚肉」の平均寄与割合が高くなっていた。

表 13. 「魚および海産物」の FoodEx Level 2 下位カテゴリーでの中位推定濃度によるメチル水銀慢性食
事由来の曝露量割合 (%): 各年齢階級と食品群毎の平均割合値のレンジを示す

Food category	Lowest mean contribution – highest mean contribution (%)					
	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Fish meat	59-100	69-100	74-97	81-100	92-100	90-100
Fish products	0-40	0-29	0-22	0-13	0-2.2	0-1.5
Molluscs	0-5.3	0-8.2	0-9.7	0-7.2	0-6.3	0-6.9
Crustaceans	0-5.1	0-3.2	0-12	0.0-6.4	0-3.5	0-2.8
Fish offal	0	0-1.9	0-0.9	0-1.0	0-0.6	0-0.7
Amphibians, reptiles, snails, insects	0	0-0.1	0-0.1	0-0.1	0-0.1	0-0.1

表 14. 年齢階級毎の食事性メチル水銀曝露に対するの魚種 (FoodEx Level 3) の寄与割合 (% , MB 推定値) 別の調査数

	Toddlers							Other children							Adolescents						
	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	75-90 %	>90 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	75-90 %	>90 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	75-90 %	>90 %
Fish meat (unspecified)	3	-	2	4	-	-	-	4	-	3	6	3	-	1	4	-	2	5	-	1	-
Tuna	5	3	1	-	-	-	-	4	4	8	-	1	-	-	2	1	4	3	2	-	-
Swordfish	9	-	-	-	-	-	-	15	-	1	1	-	-	-	10	-	1	1	-	-	-
Cod and whiting	5	1	1	2	-	-	-	9	2	4	2	-	-	-	4	6	2	-	-	-	-
Pike	7	-	1	1	-	-	-	14	-	3	-	-	-	-	11	-	1	-	-	-	-
Hake	7	-	1	1	-	-	-	14	-	-	3	-	-	-	9	-	1	2	-	-	-
Carp	9	-	-	-	-	-	-	16	-	1	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Salmon and trout	5	2	2	-	-	-	-	11	5	1	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Plaice	9	-	-	-	-	-	-	16	1	-	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Perch	8	-	1	-	-	-	-	14	3	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Bream	9	-	-	-	-	-	-	16	1	-	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Herring	9	-	-	-	-	-	-	16	1	-	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Bass	8	1	-	-	-	-	-	15	2	-	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Fish meat, marine, high	9	-	-	-	-	-	-	16	-	-	1	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Angler fish	8	-	-	1	-	-	-	16	1	-	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Mackerel	8	-	1	-	-	-	-	15	1	1	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Sole	7	-	-	2	-	-	-	16	1	-	-	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-
Anchovy	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Whitefish	8	-	1	-	-	-	-	16	-	-	1	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Sardine and pilchard	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Eel	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Ray	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Halibut	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Fish meat, freshwater	9	-	-	-	-	-	-	15	1	1	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Fish meat, marine, low	9	-	-	-	-	-	-	16	1	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Sea catfish, wolf-fish	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Grey mullet	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Shark	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Sprat	9	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-
Redfish	6	1	2	-	-	-	-	14	-	3	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-

次頁に続く.

	Adults							Elderly							Very elderly						
	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	75-90 %	>90 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	75-90 %	>90 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	75-90 %	>90 %
Fish meat (unspecified)	3	2	4	3	1	2	-	2	1	1	3	-	-	-	3	-	-	3	-	-	-
Tuna	2	1	4	7	1	-	-	2	1	3	-	1	-	-	1	-	2	3	-	-	-
Swordfish	11	2	1	1	-	-	-	4	1	1	1	-	-	-	4	2	-	-	-	-	-
Cod and whiting	5	4	5	1	-	-	-	1	-	6	-	-	-	-	-	3	2	1	-	-	-
Pike	13	1	-	1	-	-	-	6	-	-	-	1	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Hake	13	-	2	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Carp	14	-	1	-	-	-	-	6	-	1	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Salmon and trout	9	6	-	-	-	-	-	4	3	-	-	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-
Plaice	14	1	-	-	-	-	-	6	-	1	-	-	-	-	5	-	1	-	-	-	-
Perch	14	1	-	-	-	-	-	5	1	1	-	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-
Bream	14	1	-	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-
Herring	14	1	-	-	-	-	-	5	1	1	-	-	-	-	4	1	1	-	-	-	-
Bass	14	1	-	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Fish meat, marine, high	14	1	-	-	-	-	-	6	-	1	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Angler fish	14	1	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Mackerel	14	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Sole	15	-	-	-	-	-	-	5	2	-	-	-	-	-	5	-	1	-	-	-	-
Anchovy	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Whitefish	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Sardine and pilchard	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Eel	15	-	-	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-
Ray	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Halibut	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Fish meat, freshwater	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Fish meat, marine, low	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Sea catfish, wolf-fish	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Grey mullet	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Shark	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Sprat	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Redfish	15	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-

6.2.6. 特定の集団に対するメチル水銀食事由来の曝露量

6.2.6.1. 出産可能年齢女性

メチル水銀の神経発達影響では胎児期が生涯でもっとも感受性の高い時期であるので、出産可能年齢女性については別途、食事由来の曝露量を算出した。包括的データベース中の調査 15 で利用可能であった 18～45 歳の女性の摂取量データをメチル水銀濃度と合わせた。この下位集団を一般成人と比べたが、特段の差異は認められなかった。

6.2.6.2. 高濃度および高頻度魚摂食者

高濃度および高頻度の魚肉摂食者が食事由来の高いメチル水銀曝露を有する恐れがある。そのような仮説を検証するために、摂食者に限定して日々の魚肉摂取量からの食事由来の 95 パーセンタイル相当の曝露を調査の包括的データベースから抜き出すと、60 人を超えた。

食事由来のメチル水銀曝露の 95 パーセンタイル値の最小値、中央値、最大値を含む 25 の調査から計算された結果を表 15 に示す。高濃度ないし高頻度摂食者における食事由来の曝露推定値は、MB 最低値が前期高齢者の 0.54 µg/kg 体重/週であり、MB 最大値が幼童の 7.48 µg/kg 体重/週であった。

高濃度ないし高頻度魚肉摂食者の食事由来のメチル水銀曝露量は成人より小児の方が高かった。これは小児の摂食量が体重の割に多いことで説明される。

高濃度ないし高頻度摂食者の食事由来のメチル水銀曝露量は対象者全体のおおよそ 2 倍であるが、この増加は 1 倍から 7 倍までの範囲があった。詳細は Appendix D の表 D8 を参照のこと。

表 15. 年齢階級毎の魚肉摂食者の食事由来のメチル水銀曝露の 95 パーセンタイル値の最小値、中央値、最大値 (単位は µg/kg 体重/週) (詳細は Appendix D の表 D8 参照)

Age group	P95 dietary exposure in the fish meat consumers only								
	Minimum			Median			Maximum		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Toddlers	4.60	4.66	4.72	4.73	4.88	5.02	4.87	5.10	5.32
Other children	1.39	1.41	1.43	3.51	3.88	4.09	7.47	7.48	7.49
Adolescents	0.80	0.80	0.81	2.53	2.56	2.58	7.22	7.25	7.29
Adults	0.56	0.57	0.58	2.05	2.08	2.10	6.15	6.16	6.17
Elderly	0.54	0.54	0.55	2.03	2.05	2.06	4.52	4.52	4.52
Very elderly	1.07	1.10	1.12	1.63	1.64	1.65	2.29	2.31	2.33

b.w.: body weight; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; Hg: mercury.

6.3. EFSA に報告されたデータに基づく無機水銀の曝露評価

メチル水銀の曝露評価と同様に、食事由来の無機水銀曝露の平均値と 95 パーセンタイル値が、包括データベースの個人レベルの摂食データを用いて、対象者全体の国別および年齢階級別に算出した。4.2 章と Appendix A に記述された食品カテゴリー毎の LB と UB の総水銀平均の結果値は、6.1 章の変換係数を適用して算出した無機水銀値に変換した後、含有量として用い、さらに曝露評価用の摂取データと合わせた。

食事による無機水銀曝露の推定は、LC データの割合が多くかつ LB と UB 濃度の差が大きいため、LB

最小値と UB 最大値を基にした。

表 16 は、異なる年齢階級毎に、食事由来の無機水銀曝露の平均値と 95 パーセンタイル値の最小値、中央値、最大値からなる調査結果の概要を示している。食事由来の無機水銀曝露の平均値はもっとも低い前期高齢者の LB 最小値 0.13 µg/kg 体重/週からもっとも高い幼児の UB 最大値 0.55 µg/kg 体重/週までであった。食事由来の曝露推定値の 95 パーセンタイル値は前期および後期高齢者の 0.25 µg/kg 体重/週から幼児の 4.06 µg/kg 体重/週までの値であった。食事由来の曝露算出の詳細な結果は調査および年齢階級別に Appendix D の表 D9～D14 に示されている。

表 16. 年齢階級毎の食事性無機水銀の曝露量 (µg/kg 体重/週) の要約: 欧州でおこなわれた食事調査からの曝露量の平均値および 95 パーセンタイル値の最小値、中央値、最大値 (詳細は Appendix D の表 D9～D14 参照)

Age group	Minimum			Median			Maximum		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Mean dietary exposure in total population									
Toddlers	0.27	0.79	1.31	0.37	1.13	1.71	0.59	1.36	2.16
Other children	0.24	0.59	0.89	0.38	0.84	1.24	0.76	1.13	1.75
Adolescents	0.16	0.39	0.59	0.25	0.44	0.68	0.51	0.73	0.94
Adults	0.14	0.26	0.38	0.23	0.41	0.55	0.40	0.53	0.70
Elderly	0.13	0.23	0.33	0.22	0.35	0.48	0.30	0.42	0.55
Very elderly	0.14	0.25	0.35	0.19	0.33	0.47	0.24	0.38	0.52
P95 dietary exposure in total population									
Toddlers	0.67	1.35	2.18	0.84	1.77	2.83	1.07	2.30	4.06
Other children	0.50	1.12	1.66	0.86	1.62	2.20	1.85	2.27	3.37
Adolescents	0.31	0.71	1.00	0.62	0.88	1.26	1.70	1.85	2.33
Adults	0.36	0.53	0.72	0.59	0.78	1.02	1.52	1.66	1.83
Elderly	0.25	0.40	0.55	0.54	0.72	0.92	0.77	0.94	1.12
Very elderly	0.25	0.40	0.54	0.47	0.62	0.82	0.64	0.81	1.01

b.w.: body weight; Hg: mercury; LB: lower bound; MB: middle bound; P95: 95th percentile; UB: upper bound.

食事由来の無機水銀曝露推定に関して、かなりの不確実性が存在する。FoodEx Level 1 の食品群に報告された試料数の中には低いものがある。それら食品群の中の 11 個で LC データの割合は 6 割を超えていた。最終的に「魚および海産物」食品群の総水銀に対する無機水銀の比率に関する想定は保守的なものがある。これらのことを考慮して結果は解釈されるべきである。

6.3.1. 乳児 (1 歳未満)

母乳栄養児

6 ヶ月未満の乳児の食事由来の無機水銀曝露量は 6.2.1.章で述べたように算出された。水銀含有量データには、無機水銀濃度は総水銀とメチル水銀の差として算出された (4.3.3.章参照)。本 CONTAM パネルはこれらの研究の中の 2 つで毛髪中総水銀濃度 1 mg/kg 未満の母親の母乳についてメチル水銀が測定されていないのに気づいたが、これはデータに大きな影響を及ぼさないだろうと結論した。

ヒトの母乳中の平均無機水銀濃度に基づいて、母乳を平均的に飲んでいる乳児の平均的な 1 週間当たりの曝露量は 0.17～1.29 µg/kg 体重/週であった (表 17)。母乳を多めに飲む乳児の食事由来の曝露量は 0.25

～1.94 µg/kg 体重/週であった。

表 17. 文献に報告された平均水銀含有量データ (4.3.3.章参照) に基づく平均的および多めの母乳を飲んでいる 6 ヶ月未満児の無機水銀曝露のシナリオ

Country	Dietary exposure to inorganic mercury (µg Hg/kg b.w. per week)		Reference
	Average human milk consumption	High human milk consumption	
Slovenia ^(a)	0.39	0.59	Miklavčič et al. (2011b)
Italy	0.44	0.67	Valent et al. (2011)
Italy ^(a)	0.28	0.41	Miklavčič et al. (in press); Miklavčič, personal communication (2012)
Croatia ^(a)	0.17	0.25	
Greece ^(a)	1.29	1.94	

b.w.: body weight; Hg: mercury.

(a): methylmercury was only analysed in human milk from mothers with total mercury concentrations in hair above 1 mg/kg.

この曝露評価はヒトの母乳のメチル水銀と総水銀濃度を報告している少数の研究に基づいたものである。無機水銀濃度は総水銀と無機水銀の差として算出された。ヒトの母乳においては総水銀に対する無機水銀の比率が大きくバラついていて、母乳中の総水銀のみを報告する 1 つの研究では、水銀化学種分析をおこなった研究よりも高い母乳中総水銀濃度が示されていた (表 9)。したがって、欧州では母乳から食事由来のより高い無機水銀曝露を受けている可能性が否定できない。

乳児の食事による総摂取量

乳児の摂取量を報告していたのはわずか 2 つの食事調査しかなかったため、曝露算出値は欧州に住む乳児集団を代表すると考えるべきではない。さらに、これらのうちの 1 つは対象者が 16 人のみであった。このため、これらのデータは表 16 に含めなかった。これらの限界を考慮し、食事由来の無機水銀曝露量の MB 平均値はこの 2 つの対象集団については 0.74 および 0.80 µg/kg 体重/週であった。

6.3.2. 小児および思春期 (1～18 歳未満)

幼児の食品摂取量を報告していた 9 調査が利用可能であり、対象者数は計 1,597 人であった (Appendix D の表 D1)。食事由来の無機水銀曝露の平均値は LB 最小値 0.27 µg/kg 体重/週から UB 最大値 2.16 µg/kg 体重/週の範囲であった。食事由来の曝露の 95 パーセンタイル推定値は 0.67～4.06 µg/kg 体重/週の間であった (表 16)。

児童の食品摂取量を報告していた 17 調査が利用可能であり、対象者数は計 8,468 人であった (Appendix D の表 D10)。食事由来の無機水銀曝露の平均値は LB 最小値の 0.24 µg/kg 体重/週から UB 最大値の 1.75 µg/kg 体重/週の範囲であった。食事由来の曝露の 95 パーセンタイル推定値は 0.50 µg/kg 体重/週から 3.37 µg/kg 体重/週までの値を示した。

思春期の食品摂取量を報告していた 12 調査が利用可能であり、対象者数は総計で 6,329 人であった (Appendix D の表 D11)。食事由来の無機水銀曝露量は平均値で LB 最小値の 0.16 µg/kg 体重/週から UB 最大値 0.94 µg/kg 体重/週の範囲であった。食事由来の曝露の 95 パーセンタイル推定値は 0.31 µg/kg 体重/

週から 2.33 µg/kg 体重/週までであった。

6.3.3. 成人 (18～65 歳未満)

成人の食品摂取量を報告していた 15 調査が利用可能であり、対象者は計 30,788 人であった (Appendix D の表 D12)。食事由来の無機水銀曝露の平均値は LB 最小値 0.14 µg/kg 体重/週と UB 最大値 0.70 µg/kg 体重/週の間であった。食事由来の曝露の 95 パーセンタイル推定値は 0.36 µg/kg 体重/週から 1.83 µg/kg 体重/週の範囲であった。

6.3.4. 前期高齢者 (65～75 歳未満) および後期高齢者 (75 歳以上)

前期高齢者の食品摂取量を報告していた 7 調査が利用可能であり、対象者数は総計で 4,056 人であった (Appendix D の表 D13)。食事由来の無機水銀曝露量は平均で前期高齢者の LB 最小値 0.13 µg/kg 体重/週から UB 最大値 0.55 µg/kg 体重/週までの値をとった。食事由来の曝露の 95 パーセンタイル値は 0.25～1.12 µg/kg 体重/週の間と推定された。

後期高齢者の食品摂取量を報告していた 6 調査が利用可能であり、対象者数は総計で 1,614 人であった (Appendix D の表 D14)。食事由来の無機水銀曝露の平均値は LB 最小値 0.14 µg/kg 体重/週から UB 最大値 0.52 µg/kg 体重/週までの値をとった。食事由来の曝露の 95 パーセンタイル値は 0.25～1.01 µg/kg 体重/週の間と推定された。

6.3.5. 無機水銀曝露への異なる食品の寄与

FoodEx 分類システムの FoodEx Level 1 の 20 の主要食品群各々についての食事由来の無機水銀曝露量に対する寄与を、調査および年齢階級別に推定した。食事由来の曝露量は無機水銀濃度 (平均値) を個人摂取量と統合して算出し、異なる調査毎に算出される平均比率のレンジとして Appendix D の表 D15 に示した。寄与比率の区間 (0～5%, 5～10%, 10～25%, 25～50%, 50～75%) に入る調査数として報告された結果概要を表 18 に示す。

食事由来の無機水銀曝露量に対する主要な寄与は異なる摂取パターンを反映する年齢階級の間で変わった。「魚および海産物」は 15 調査で食事性無機水銀曝露の 25%以上寄与していた。主に幼童からなる 9 調査では「調理品」が、また、主に成人からなる 8 調査では「非アルコール性嗜好飲料」が 25%以上寄与していた。食事由来の曝露は、「魚および海産物」および魚成分を含む「調理品」では高濃度の水銀に引っ張られているようであったが、「非アルコール嗜好飲料」では摂取量そのものが効いているようであった。「調理品」の場合は、幾つかの食品群で LC データの割合が高いことも食事由来の曝露の算出結果に影響していた。

食事由来の無機水銀曝露に大きな影響力をもつ別の食品群として、「野菜および野菜製品」、「果物および野菜ジュース」、「穀物および穀物製品」、「牛乳および乳製品」および「肉および肉製品」があり、いずれの場合も高い比率の LC データ (主要な食品群の中で、または下位 FoodEx レベルの食品カテゴリーの中で LC が 60%以上であるデータ) に引っ張られていた。

表 18. 年齢階級毎の食事性無機水銀曝露に対する主要食品 (FoodEx Level 1) の寄与割合 (%、MB 推定値) 別の調査数

	Toddlers					Other children					Adolescents				
	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %
Fish and other seafood	4	2	1	2	-	2	8	4	3	-	2	1	5	4	-
Non-alcoholic beverages	7	2	-	-	-	7	9	1	-	-	5	3	4	-	-
Composite food	5	3	1	-	-	7	3	3	4	-	5	4	-	3	-
Vegetables and vegetable products	3	4	2	-	-	7	8	2	-	-	7	4	1	-	-
Fruit and vegetable juices	-	1	7	1	-	1	4	9	3	-	1	6	4	1	-
Grains and grain-based products	-	4	5	-	-	-	3	14	-	-	-	3	9	-	-
Milk and dairy products	-	-	7	2	-	-	2	15	-	-	-	5	7	-	-
Meat and meat products	6	3	-	-	-	10	7	-	-	-	5	5	2	-	-
Starchy roots and tubers	8	1	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Alcoholic beverages	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Fruit and fruit products	5	4	-	-	-	12	5	-	-	-	11	1	-	-	-
Drinking water	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Products for special nutritional use	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	11	1	-	-	-
Animal and vegetable fats and oils	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Legumes, nuts and oilseeds	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Herbs, spices and condiments	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Sugar and confectionery	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Eggs and egg products	9	-	-	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Snacks, desserts, and other foods	8	1	-	-	-	16	1	-	-	-	12	-	-	-	-
Food for infants and small children	4	2	3	-	-	17	-	-	-	-	12	-	-	-	-

次頁に続く.

	Adults					Elderly					Very elderly				
	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %	0-5 %	5-10 %	10-25 %	25-50 %	50-75 %
Fish and other seafood	1	4	7	2	1	-	1	4	2	-	1	-	4	1	-
Non-alcoholic beverages	4	-	7	4	-	1	-	5	1	-	-	2	1	3	-
Composite food	9	4	-	2	-	6	1	-	-	-	4	2	-	-	-
Vegetables and vegetable products	5	8	1	1	-	1	4	2	-	-	2	2	2	-	-
Fruit and vegetable juices	6	4	5	-	-	3	3	1	-	-	4	2	-	-	-
Grains and grain-based products	-	9	6	-	-	-	1	6	-	-	-	2	4	-	-
Milk and dairy products	1	11	3	-	-	-	4	3	-	-	-	5	1	-	-
Meat and meat products	3	10	2	-	-	2	4	1	-	-	1	4	1	-	-
Starchy roots and tubers	14	1	-	-	-	7	-	-	-	-	4	2	-	-	-
Alcoholic beverages	14	1	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Fruit and fruit products	14	1	-	-	-	1	6	-	-	-	-	6	-	-	-
Drinking water	14	1	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Products for special nutritional use	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	5	1	-	-	-
Animal and vegetable fats and oils	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Legumes, nuts and oilseeds	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Herbs, spices and condiments	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Sugar and confectionery	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Eggs and egg products	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Snacks, desserts, and other foods	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Food for infants and small children	15	-	-	-	-	7	-	-	-	-	6	-	-	-	-

主要な寄与要因 (すなわち、無機水銀曝露の寄与が 5%以上である FoodEx Level 2 の食品) を年齢階級毎に表 19 に挙げた。調査数ともっとも高い寄与割合 (%) を記している。

表 19. 食事性無機水銀曝露に寄与する FoodEx Level 2 の食品: 中位 (MB) 平均推定値の寄与割合 5%以上の調査数と最大寄与割合

Food category	Toddlers		Other children		Adolescents		Adults		Elderly		Very elderly	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non alcoholic beverages												
Tea (infusion) ³⁵	2	6	3	19	3	19	11	40	6	28	6	30
Soft drinks	-	-	5	7	4	10	2	7	-	-	-	-
Fish and other seafood												
Fish meat	6	26	15	28	10	34	14	39	7	27	5	23
Molluscs	-	-	1	7	3	8	3	7	1	6	-	-
Crustaceans	-	-	-	-	1	10	2	7	-	-	-	-
Composite food												
Cereal-based dishes	-	-	5	20	3	25	2	11	-	-	-	-
Prepared salads	-	-	2	17	2	18	1	22	-	-	-	-
Ready to eat soups	-	-	3	9	1	9	2	11	1	7	1	8
Fish and seafood based meals	-	-	1	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Meat-based meals	-	-	4	7	1	7	1	7	-	-	-	-
Mushroom-based meals	-	-	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-
Vegetables and vegetable products												
Fungi, wild, edible	-	-	1	15	1	11	1	15	2	10	1	9
Fungi, cultivated	1	11	-	-	1	6	1	6	1	7	1	5
Vegetable products	1	5	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Fruit and vegetable juices												
Fruit juice	8	16	15	20	9	20	4	13	3	9	2	8
Concentrated fruit juice	1	15	3	15	2	16	2	7	-	-	-	-
Mixed fruit juice	3	7	4	21	1	11	1	6	-	-	-	-
Fruit nectar	-	-	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-
Grains and grain based products												
Bread and rolls	6	7	10	9	9	8	9	10	6	10	6	10
Pasta (raw)	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grain milling products	1	5	-	-	-	-	1	5	1	5	-	-
Breakfast cereals	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Fine bakery wares	-	-	1	5	2	5	-	-	-	-	-	-
Milk and dairy products												
Fermented milk products	7	17	13	13	2	6	2	6	1	6	-	-
Liquid milk	8	15	12	11	6	8	2	5	2	5	1	5
Milk and dairy products	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Milk and milk products imitates	1	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concentrated milk	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-

N: number of surveys; %: highest mean contribution.

「非アルコール嗜好飲料」食品群の中では、「茶 (浸出)」と「ソフトドリンク」が食事由来の無機水銀曝露に各々40% (成人) と 10% (思春期) で寄与し、特に前者は主に紅茶の高い消費に牽引されていた。

³⁵ 紅茶やその他摂取用に調製されたものを含む (表 19 内)。

「魚肉」食品群も FoodEx Level 2 で食事由来の無機水銀曝露に主要な寄与 (最大が成人で 39%) を示しており, FoodEx Level 3 の魚種では主に「魚肉, 種名不特定」(最大 18%), 「マグロ」(最大 15%), 「メカジキ」(最大 13%), 「タラおよびホワイティング」(最大 11%) であった (データ非提示).

「調理品」からの食事性無機水銀曝露は主に「穀物を主とする料理」と「調理済みサラダ」中の高含有量によるものであり, 各々の最大寄与率は 25%と 22%であったが, そのような値は僅かな調査においてのみ見られた. 「穀物を主とする料理」食品群では, FoodEx Level 3 で主に寄与していたのは「調理パスタ」(最大 18%) と「ピザおよびピザに似たパイ」(最大 8%) であった. 「調理済みサラダ」の FoodEx Level 3 の主な寄与は「調理済みミックス野菜サラダ」(最大 14%) であった (データ非提示).

いずれかの年齢で食事性無機水銀曝露に寄与した FoodEx Level 3 の他の重要な食品群には, 「ミックスフルーツジュース」(最大 21%), 「牛乳ヨーグルト」(最大 16%), 「ポルチーニないし不明の濃縮フルーツジュース」(最大 15%), 「リンゴジュース」および「牛乳」(ともに最大 14%), 「オレンジジュース」および「濃縮オレンジジュース」(ともに最大 13%), 「不明の発酵乳製品」(最大 9%), 「マルチフルーツジュース」および「小麦パン」(ともに最大 8%), 「小麦ライ麦混合パン」(最大 6%) があった.

米からの食事性無機水銀曝露への寄与は最大 2%であり, 無視できる程度と考えられた.

6.3.6. 特定集団に対する無機水銀の食事由来の曝露

6.3.6.1. サプリメント食品の摂食者

サプリメント食品の摂食者は食事由来の無機水銀曝露が高い恐れがある. 特に欧州市場で通常購入されるアジアの伝統医療で使われる伝統的なハーブ製品は極めて多くの水銀を含んでいる可能性がある (Martena ら, 2010). 対象者全体の中でサプリメント食品の摂食者は稀であるため, この意見書ではサプリメント食品からの無機水銀の曝露評価は摂食者のみに分けておこなった. 著しく異なる無機水銀濃度が認められたサプリメント食品は 2 群あり, (i) 「不明のサプリメント食品」と「植物エキス剤」を含む高濃度群 (LB 平均値で 54 µg/kg, UB 平均値で 513 µg/kg), と (ii) 低濃度のその他のサプリメント食品群 (LB 平均値 5.58 µg/kg, UB 平均値 11.7 µg/kg) であった. サプリメント食品からの無機水銀曝露量はこの 2 群について個別に, 各個人の摂取量に基づいて算出された.

食事由来の無機水銀曝露量の平均値と 95 パーセンタイル値についての最小値, 中央値, 最大値を含む欧州の 8 調査について, 算出された結果を表 20 に示す. サプリメント食品の摂食者の食事由来の平均曝露量は, 殆ど全ての年齢階級の LB 最小値 0.00 µg/kg 体重/週から後期高齢者の UB 最大値 0.19 µg/kg 体重/週の範囲であった. サプリメント食品摂食者の食事性曝露の 95 パーセンタイル値は LB 最小値 0.00 µg/kg 体重/週と成人の UB 最大値 0.24 µg/kg 体重/週の間にあった. しかし, この結果は対象者数が少ないため全ての年齢階級で得られたわけではない.

サプリメント食品摂食者の食事由来の無機水銀曝露量は後期高齢者でもっとも多いようである. 但し, この年齢階級では 1 調査事例しか利用可能でなかったため, この結果は解釈に際しかなりの制約があることを肝に銘じておく必要がある.

表 20. 年齢階級毎のサプリメント食品からの日常摂食に由来する曝露量 (µg/kg 体重/週) の要約: 欧州における食事調査数と曝露平均値および 95 パーセンタイル値の最小値, 中央値, 最大値

	N	Minimum			Median			Maximum		
		LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Mean dietary exposure in the dietary supplements consumers only										
Infants ^(a)	4	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Toddlers	446	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03	0.04
Other children	742	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.02	0.06	0.06	0.07
Adolescents	182	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Adults	1 426	0.00	0.00	0.00	0.03	0.03	0.04	0.06	0.06	0.06
Elderly	227	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03
Very elderly ^(a)	17	0.18	0.18	0.19	0.18	0.18	0.19	0.18	0.18	0.19
P95 dietary exposure in the dietary supplements consumers only										
Infants ^(a)	4	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)
Toddlers	446	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.05
Other children	742	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.02	0.09	0.09	0.09
Adolescents	182	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Adults	1 426	0.01	0.01	0.01	0.10	0.11	0.11	0.23	0.24	0.24
Elderly	227	0.01	0.01	0.02	0.07	0.07	0.07	0.13	0.13	0.13
Very elderly ^(a)	17	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)	_(b)

b.w. body weight; Hg: mercury; LB: lower bound; MB: middle bound; N: number of participants; P95: 95th percentile; UB: upper bound.

(a): Minimum, median and maximum calculation not possible since only one survey was available.

(b): Calculation of P95 not possible due to a low number of participants.

6.4. 以前報告されたヒトの曝露評価

最近報告された曝露評価は Amich ら (2012) が要約した. 表 21 のデータは Amich ら (2012) に基づき, より新しいデータで改訂し, 比較可能なように曝露量を週当たりになっている.

表 21. 各国の食事に由来する水銀の曝露評価の要約

Country	Mean adult exposure µg/kg b.w. per week	Mean children's exposure ^(a) µg/kg b.w. per week	Reference
Total mercury			
Australia	0.07-0.63 ^(b)	0.07-1.4 ^(b)	FSANZ (2003)
Australia	0.21-0.35 ^(b)	0.42-0.56 ^(b)	FSANZ (2011)
Chile	0.49 ^(b)		Muñoz et al. (2005)
China	0.63 ^(b)		Sun et al., 2011
France	0.16-1.39 ^(b)	0.26-1.94 ^(b)	Arnich et al. (2012)
Korea	0.21* ^(b)		Lee et al. (2006)
Lebanon	0.28 ^(b)		Nasreddine et al., (2006)
Norway	0.35		Jenssen et al., (2012)
Spain	2.1** ^(b) in men 1.96** ^(b) in women 0.63* ^(b) 4.69* ^(b)		Falcó et al. (2005) Rubio et al. (2008) Domingo et al. (2012)
UK	0.14-0.55 ^(b)	0.21-0.56 ^(b)	Rose et al. (2010)
USA	0.28-0.56 ^(b)		Dougherty et al. (2000)

次頁に続く.

Country	Mean adult exposure µg/kg b.w. per week	Mean children's exposure ^(a) µg/kg b.w. per week	Reference
Methylmercury			
Australia	0.43	0.43	FSANZ (2011)
France	0.12-0.13	0.15	Armich et al. (2012)
Japan	0.71* in pregnant women		Yaginuma-Sakurai et al. (2009)
Spain	0.88 in pregnant women 0.98 in women of child- bearing age		Ortega-Garcia et al. (2009)
Sweden	0.42 in women in child- bearing age ^(b)		Ström et al. (2011)
Germany	0.13*		Kuballa et al. (2011)

b.w.: body weight

(a): children generally from 3 to < 10 years.

(b): reported by the authors as µg/kg b.w. per day.

* Assuming a 60 kg b.w.

** Assuming a 60 kg b.w. for women and 70 kg b.w. for men.

最近報告された食事由来の曝露推定値は総水銀量で示されており、フランス、英国、米国、オーストラリアからの結果は全て LB および MB に関して大体一致していた。フランス国民の食事由来の総水銀曝露量の平均は成人で LB 値 0.16 µg/kg 体重/週で UB 値 1.39 µg/kg 体重/週と推定され、子どもで平均は 0.26 (LB) および 1.94 (UB) µg/kg 体重/週と推定された (Armich ら, 2012)。最近の英国トータルダイエツトスタディ (TDS) は総水銀摂取量が成人で平均 0.14~0.35 µg/kg 体重/週、子どもで 0.21~0.56 µg/kg 体重/週と報告した (LB および UB, Rose ら, 2010)。Dougherty ら (2000) は米国の食事由来の曝露量は平均で 0.28~0.56 µg/kg 体重/週 (LB および UB) であると報告した。オーストラリアでは食事由来の曝露量の平均は 2003 年の成人では 0.07~0.63 µg/kg 体重/日 (表 21 の脚注) であり、子どもでは 0.07~1.4 µg/kg 体重/週であった (FSANZ, 2003)。2011 年の成人では 0.21~0.35 µg/kg 体重/週、子どもで 0.42~0.56 µg/kg 体重/週であった (FSANZ, 2011)。成人の平均摂取推定量はチリ (0.49 µg/kg 体重/週, Muñoz ら, 2005)、中国 (0.63 µg/kg 体重/週, Sun ら, 2011)、レバノン (0.28 µg/kg 体重/週, Nasreddine ら, 2006)、ノルウェー (0.35 µg/kg 体重/週, Jenssen ら, 2012) でも公表されている。韓国では Lee ら (2006) が成人の平均摂取量を 11.3 µg/日 (体重 60 kg を仮定すると約 0.21 µg/kg 体重/週) と推定した。もっとも高かったのは Domingo ら (2012) によって報告されたスペイン成人で平均 282.8 µg/週 (約 4.69 µg/kg 体重/週) である。スペインの嘗ての研究 (Falcó ら, 2005) では成人の平均曝露量は男女各々 151.9 と 116.9 µg/週 (男性体重を 70 kg, 女性体重を 60 kg と仮定すると、約 2.10 と 1.96 µg/kg 体重/週) と推定されていた。著者らの研究では主に魚と穀物が総水銀に寄与していると述べていた。平均総水銀濃度は魚および海産物で 97 µg/kg であり、穀物で 30 µg/kg であった。スペインのカナリア諸島では Rubio ら (2008) によって低い値が報告されており、総水銀の推定摂取量は平均で 39.9 µg/週であった。但し、これらの低値は検出限界未満の値に関する仮定の違いで説明できる。Rubio ら (2008) は検出限界未満の時に LB を仮定したが、Falcó ら (2005) と Domingo ら (2012) は MB のアプローチすなわち検出不能時には LOD/2 を仮定した。

食事由来のメチル水銀曝露量の算出には、魚および海産物の水銀の 100% がメチル水銀として存在することが仮定されている。フランス国民の魚および海産物摂取による食事性メチル水銀曝露量は成人で平均 0.12 µg/kg 体重/週、子どもで 0.15 µg/kg 体重/週と推定された (Armich ら, 2012)。オーストラリアでは

TDS の調査報告は平均的な食事由来の曝露量を成人も 6～12 歳児も $0.43 \mu\text{g/kg}$ 体重/週とした (FSANZ, 2011). スペイン女性の食事由来の曝露量は妊娠可能年齢女性で平均 $0.98 \mu\text{g/kg}$ 体重/週, 妊婦で $0.88 \mu\text{g/kg}$ 体重/週とし (Ortega-Garcia ら, 2009), スウェーデンの妊娠可能年齢女性のメチル水銀曝露量の平均値と 95 パーセンタイル値は各々 0.42 と $1.05 \mu\text{g/kg}$ 体重/週 (Ström ら, 2011), 日本人妊婦では平均 $0.70 \mu\text{g/kg}$ 体重/週と報告されている (Yaginuma-Sakurai ら, 2009). ドイツでは魚および海産物からのメチル水銀曝露量が成人で平均 $8 \mu\text{g/週}$ と推定されており, これは 60 kg の成人で $0.13 \mu\text{g/kg}$ 体重/週に相当する (Kuballa ら, 2011).

フランス国民の海産物以外の食品摂取による無機水銀曝露量は, 成人の LB 平均値で $0.04 \mu\text{g/kg}$ 体重/週と UB 平均値で $1.26 \mu\text{g/kg}$ 体重/週, また子どもにおいては LB 平均値で $0.10 \mu\text{g/kg}$ 体重/週と UB 平均値で $1.82 \mu\text{g/kg}$ 体重/週と推定されている (Arnich ら, 2012). この研究では海産物以外の食品の水銀は 100% が無機水銀であると仮定していた. オーストラリアの TDS は平均曝露量は成人で $0.21\sim0.35 \mu\text{g/kg}$ 体重/週で, 子どもで $0.42\sim0.56 \mu\text{g/kg}$ 体重/週と推定している.

以前報告されたデータとこの意見書の食事由来の曝露推定量との比較

文献に報告されたデータとこの意見書で示したデータを直接比較することを困難にしている要因が幾つかある. その大きな理由は, 食事由来の曝露量の推定にどの方法が用いられたか, またどのデータを用いたか (例えば, LC データの扱い) が必ずしも明らかでなく, 用いられる年齢層も異なるためである. 総水銀とメチル水銀を推定する際に, 用いる方法にも違いがある. EFSA が曝露評価に用いた方法は保守的であるため, 若干高めの値となるだろう. 上記のデータの質的検討は 6.2 章で述べた詳細な曝露評価法を支持する.

6.5. 食事によらない曝露

食品に加えて, 無機水銀の曝露は医薬品や代替医療や宗教儀式などで用いられる製品から生じる (FAO/WHO, 2011b に要約されている). 1 価や 2 価の水銀化学種を医療用として使用することは事実先進国ではなくなり, かつ EU で無機水銀を化粧品の活性成分として使用することも禁止されているが, 開発途上国ではなお美白クリームが多く使われている (Chan, 2011). 最近ニューヨークで行われた集団に基づく無機水銀バイオモニタリングによって, 先進国でもスキンケア製品が高度曝露源となりうることが明らかになった (McKelvey ら, 2011).

最近, 米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) が金属水銀曝露 (特に小児への曝露に焦点を当てて) について要約し, 水銀を内蔵する装置 (例えば温度計) や蛍光管の破損, 水銀触媒を含む床材からの放出, 歯科アマルガムからの蒸気放出が挙げられている (ATSDR, 2009). 水銀蒸気はすぐに肺で吸収され, 吸入した金属水銀の 80% までがヒトの組織に滞留し (ATSDR, 1999), 迅速に酸化されて 2 価水銀になる. 歯科アマルガムからの曝露評価はアマルガム充填歯表面当たり $0.2\sim0.4 \mu\text{g/日}$, あるいはアマルガム充填歯 1 本当たり $0.5\sim1 \mu\text{g/日}$ となる (例えば Health Canada, 1995; Richardson ら, 2011); アマルガム充填歯表面当たり尿中水銀を $0.1 \mu\text{gHg/L}$ ないし $0.06\sim0.07 \mu\text{g Hg/g}$ (クレアチニン補正) 上昇させる (Richardson ら, 2011 に要約あり). 食物, 水, 大気からの 1 日当たり総水銀推定吸収量 $2.6 \mu\text{g}$ に基づくと (WHO, 1990, 1991), 歯科アマルガムからの 1 日当たり金属水銀吸収量推定値は $3\sim17 \mu\text{g}$ (WHO 1990, 1991) となり, アマルガム充填数の多い人の場合には総水銀吸収量の 87% ($19 \mu\text{g}$ のうち $17 \mu\text{g}$) まで占めることになる. アマルガ

ム充填数の少ない人ではこの曝露源は総水銀吸収量の 50% (5.6 μg のうち 3 μg) を占めるであろう (ATSDR, 1999 に要約あり). ヒト体内で金属水銀は酸化されて 2 価水銀になることが知られている. しかし, これまでに体内の 2 価水銀曝露のどれ程が金属水銀によるかについて信頼できる数値は存在しない.

一般的に, 大気中の水銀蒸気は濃度が低く, ヒトの曝露は無視でき, 典型的な外気中の水銀濃度は 1 ~4 ng/m^3 の範囲である (例えば, Pacyna ら, 2009; Watras ら, 2009; Cairns ら, 2011). しかし, 金属水銀にはなお多くの工業的応用があり, それには例えば蛍光灯製造や苛性ソーダ塩素の製造があり, 水銀蒸気が作業環境に漏れるかもしれない (Berlin ら, 2007). 水銀を内蔵する温度計や小型蛍光灯の破損によって室内水銀濃度が一時的に高 $\text{ng} \sim \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲になりうる (例えば, Smart 1986; Fromme ら, 2011; Salthammer ら, 2012). 蛍光灯破損後, 換気によって気中水銀濃度を急速に減少させうる (Salthammer ら, 2012). WHO, カリフォルニア州 OEHHA, 米国 EPA, ドイツ環境・自然保護・建設・原子炉安全省 (Umweltbundesamt, UBA) 等の機関は作業場所ではない室内・大気環境について吸入量に基づくガイドラインを出版している^{36,37} (Link, 1999; WHO, 2000, 2003).

チメロサル (thiomersal) はワクチンの多人数用バイアル (チメロサルの濃度は 0.001~0.01% (米国 FDA, 2009)) や化粧品, コンタクトレンズの洗浄液に保存料として用いられている (Ashner ら, 2010). 0.01%チメロサルを含むワクチンは用量 0.5 ml あたり 50 μg のチメロサルを含有し, それは用量あたり水銀約 25 μg に相当する.

7. 危害要因の同定と特徴

7.1. 毒物動態学

2 価, 1 価の水銀, メチル水銀化学種の毒物動態学を, ATSDR (ATSDR, 1999), EFSA (EFSA, 2008a), JECFA (FAO/WHO, 2007, 2011b) の報告, 多くの総説 (Clarkson & Magos, 2006; Berlin ら, 2007; Mutter ら, 2007; Bridges & Zalups, 2010; Ceccatelli ら, 2010; Hirner & Rettenmeier, 2010; Bernhoft, 2012; Syversen & Kaur, 2012), および最近の原著に基づいて考察する.

7.1.1. 吸 収

腸管での 2 価および 1 価の水銀塩の吸収は概して低く, 2 価の方が 1 価より水溶性が高いためより吸収されやすい. 実験動物では 2 価水銀塩の吸収率は形態や実験条件により異なり, 2~38%である. ヒトの古い実験データは摂取した 2 価塩化水銀の約 2%が吸収されることを示唆している. 高度な摂取では, 2 価塩化水銀の腐食作用が腸管の透過性を障害すると思われるので, それにより吸収率は上がる. 2 価塩化水銀塩の吸収はマウス, ラット, ヤギなどの実験動物で高く, 栄養因子 (例えば, セレン, SH 含有分子, フィチン酸などの有機残基) に強く影響される. 2 価水銀が腸管で吸収される過程は, 2 価水銀が結合して特定の分子を生じることになる腸管内のリガンドの存在に大きく依存すると示唆されている. したがって, 消化管内で形成された 2 価水銀チオ抱合体は, 小腸全域で特定の腸管内皮の搬送体で吸収されるアミノ酸やペプチドのような内因性分子の構造機能上の類似分子として働くことが議論されている.

³⁶ <http://www.oehha.ca.gov/air/allrels.html>

³⁷ <http://www.epa.gov/iris/subst/0370.htm#inhalrftc>

メチル水銀化学種は経口摂取後、2 価や 1 価の無機水銀より多量かつ迅速に吸収される。吸収率は 80% 以上であり、ヒトと実験動物で大きくは違わない。ヒトの胃の酸性で塩素濃度の高い状況で海産物に含まれるメチル水銀のシステインその他の S-化合物が塩化メチル水銀に変化するかどうかはなお不明である。金属水銀同様に、メチル水銀も受動的な拡散によって細胞膜を通過すると考えられる。メチル水銀 L-システイン複合体 (MeHgCys) は L-メチオニンを真似てそのアミノ酸輸送体を介して輸送されると信じられている。メチル水銀の L-システインやグルタチオンの複合体は有機アニオン輸送体によっても輸送されると思われる。ヒトではメチル水銀は腸肝循環系を循環し、栄養因子は初めの吸収よりもメチル水銀の再吸収率の方に影響するらしい (Chapman & Chan, 2000). 再吸収時にメチル水銀は腸管細菌叢と出会い、それにより 2 価水銀に変換されうる。さらに、メチル水銀吸収での遺伝的背景の差異の影響が最近議論されている (Gundacker ら, 2010b).

7.1.2 体内分布

血液中で 2 価水銀は血漿と赤血球に分配されるが、2 価水銀は僅かに血漿中の方が多い。赤血球内では 2 価水銀はヘモグロビンの SH 基に結合しており、おそらくメタロチオネインやグルタチオンにも結合している。血漿では様々な血漿蛋白質分画に分布している。脂質親和性が低いいため、1 価や 2 価の水銀はすぐには胎盤や脳血管関門を通過しない。体内の 2 価水銀分布は特定の臓器とその臓器中では特定の細胞に強度に局在している。体内負荷量の大きな割合は腎臓に、その中では近位尿細管に存在する。腎臓中の 2 価水銀集積はメタロチオネインとの結合や水銀グルタチオン複合体形成がうながされることに関連している。その次に大きな貯蔵は肝臓で生じ、もっとも濃度の高いのは類洞周囲腔である。この他、腸管粘膜、皮膚表皮、睪丸間質細胞、脳脈絡叢が 2 価水銀を集積させ易い。

2 価水銀と対照的に、メチル水銀はヒト血液で殆ど (> 90%) が赤血球に集積し、ヘモグロビンのシステイン残基に結合する。興味深いことは、赤血球に結合するメチル水銀の割合は強く種に依存し、ヒトでは赤血球/血漿比は約 20 であり、マウスやサルでは約 10、ラットでは約 300 である。ラット赤血球でのメチル水銀集積は、ラットのヘモグロビンはヒトと比べて約 2 倍の遊離 SH 基のあることによると思われる。このため最近ラットのヘモグロビンはヒトヘモグロビンより極めて多いエチル水銀を結合することが示されたが、メチル水銀においても同様であると考えられる (Janzen ら, 2011)。血漿では殆どのメチル水銀 (約 99%) は末端システイン残基に遊離 SH 基を有するアルブミンに結合している。複雑なリガンド交換機構によって、メチル水銀は血漿蛋白質からグルタチオンやシステインの低分子量 SH 基に転移する。

この両親媒性メチル水銀は乳腺を通過して母乳中に分泌され、哺乳により子どもに到達しうる。ヒト母乳では、総水銀の平均 26~63%がメチル水銀であることが見出されているが、メチル水銀の摂取量が増えとこの割合も上昇しうる (Miklavčič ら, 2011b)。4.4.章も参照せよ。さらにメチル水銀は毛包、胎盤、脳血管関門を通過し、毛髪、胎児、脳に集積可能となる。胎児での分布は母親に似ているが、胎児の赤血球中メチル水銀レベル (Sakamoto ら, 2004, 2008, 2010) や脳の総水銀レベルはより高いと考えられる。メチル水銀がこれらの関門を通過する正確な機序は十分には解明されていない。メチオニンの構造に類似しているため、メチル水銀 L-システインが特異的なアミノ酸輸送体を介して膜を通過することが提唱されている。恐らく、メチル水銀は赤血球に結合することで脳に入るのが遅れるため、赤血球/血漿比と血液/脳比は相関する。したがって、ラットの血液/脳比がヒトより高いことは、メチル水銀の神経毒

性研究にラットを用いる際に考慮しておかねばならない。

ヒトでは、血液中に吸収されてから血液と体組織との平衡が成立するのに 30 時間から 3 日かかり、約 5% と 10% が各々血液と脳に配分される (Kershaw ら, 1980; Clarkson, 2002)。メチル水銀はあらゆる膜や関門を通過しうるので、組織間の分布は一般に一樣で、血中レベルに応じて一定となる傾向がある。細胞膜から細胞内への輸送はメチル水銀のシステインかホモシステインとの複合体によって生じ、グルタチオン結合体として内因性のグルタチオン輸送体を介して排出されると考えられている。総水銀濃度の最大値は腎臓で認められる。

7.1.3. 代謝

水銀化学種の代謝は酸化／還元サイクルとグルタチオンとの抱合が関与し、ヒトと実験動物で類似していると思われる。マウスの実験で、少量の 2 価水銀が金属水銀に還元されて金属水銀蒸気として排出されうること示唆する限定的な証拠が存在する。これに対し、金属水銀は過酸化水素とカタラーゼですぐに酸化されて 2 価水銀になる。ヒト組織中でメチル化水銀化学種生成に関する文献的証拠は存在しない。哺乳類では、メチル水銀は活性酸素分子種 (例えば、ヒドロキシルラジカル) の存在下で部分的に脱メチル化を受けて 2 価水銀となり、肝臓ではこれはニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) チトクローム P450 還元酵素が関与して作られる (Suda & Hiyayama, 1992)。肝臓の他に、脱メチル化は主に腸管や脾臓で、一部は貪食細胞で、また緩徐には脳で起こる。このように、脳の 2 価水銀は一般に有機水銀分子種 (メチル水銀やチメロサルを含む) のその場での脱アルキル化 (Rodrigueues ら, 2010b) や金属水銀の酸化で生じる。脱メチル化には、これら以外の腎臓や膀胱などの組織も除外できない。

7.1.4. 排出

吸収された 2 価水銀の主な排出経路は尿であり、僅か大便である。大便を介する排出には胆汁への分泌に先立ちグルタチオン複合体形成が関与する可能性が高い。吸収された 2 価水銀のヒト体内での半減期は約 40 日である。

ヒト体内におけるメチル水銀の半減期は約 70～80 日であり、90% は 2 価水銀として大便から排出される。この半減期は動物種によって大きく異なり、例えばマウスとラットでは各々 8 日、16 日程である。メチル水銀の排出はヒトでは主にグルタチオン-S-転移酵素 (GSTs) による肝臓での抱合後、胆汁を介する。この酵素は安定なグルタチオン-金属抱合体を作り、この抱合体は主に大便から排出される (Ballatori & Clarkson, 1985)。GSTs はヒトでは高度に多型で、特定の GST 遺伝形質 (例えば, GSTM1*0/GSTT1*0) と金属滞留との関連が解明されている (Mazzaron Barcelos ら, 2012)。メチル水銀は腸肝循環に入り、そこで一部は腸内菌叢によって 2 価水銀に変換され、2 価水銀は腸管での吸収効率が低いので大便に排出される。

7.1.5. 曝露の生体指標

多くの研究で、魚摂取は血中 (例えば, Schober ら, 2003; Mahaffey ら, 2004)、赤血球 (例えば, Sanzo ら, 2001)、毛髪の水銀と正の相関があり、このためこれらの指標が個人でのメチル水銀曝露の代理指標となっている。血中総水銀は摂食したメチル水銀と強く相関し、一般に短期曝露を反映する (直近 2～5 ヶ月間の曝露量推定となる)。しかし、頻回に規則的な魚摂取パターンをもつ集団では、血中総水銀は定

常的な濃度を反映し、時間経過を平均した摂取量の正確な指標となりうる (NRC, 2000; Roman ら, 2011).

血中総水銀は普段より魚を食べている集団ではメチル水銀曝露量とよく相関するが、一般には血中総水銀は歯科アマルガム中の金属水銀やメチル水銀の脱メチル化、その他の無機水銀曝露源に由来する無機水銀も含んでいる。したがって、無機水銀曝露の程度に応じて、全血の総水銀はメチル水銀曝露量を多く見積もり過ぎることが知られている。この理由から水銀化学種同定が役に立つ。

血中メチル水銀の 90%以上は赤血球中に存在し、無機水銀はより一様に赤血球と血漿中に分布するので、赤血球中と血漿中の総水銀は各々メチル水銀と無機水銀の曝露指標としてしばしば用いられる (魚を殆どまたは全く食べないメチル水銀曝露量の低い集団の場合) (NRC, 2000). 赤血球中の総水銀は (全血中総水銀に比べて) 優れたより正確なメチル水銀の曝露指標であるが、あまり報告に用いられていない (Berglund ら, 2005; Roman ら, 2011). 魚を食べる集団では、血漿中総水銀は無機水銀とも有機水銀とも関連することが示されているので (Berglund ら, 2005), 血漿中の総水銀は無機水銀曝露の信頼性のある生体指標とは言えない。

尿中のほぼ全ての水銀は無機水銀であるので、尿中総水銀 (比重またはクレアチニンで補正) は無機水銀 (および金属水銀) 曝露の良い生体指標と考えられる。尿中無機水銀は歯科アマルガム充填 (Berglund ら, 2005) や職業性の無機/金属水銀曝露 (Morton ら, 2004) と強く関連しているが、魚の摂取量との強い関連は報告されていない。無機水銀の職業性曝露や歯科アマルガムがない場合、頻繁なマグロ摂取 (週 1 ~ 7 食) (Carta ら, 2003) や多量摂食 (週 4 食を超える肉食魚) (Passos ら, 2007) により尿中総水銀は肉食魚摂取と関連することが示されている。これは魚からの無機水銀摂取とメチル水銀の脱メチル化の両方によると思われた (Passos ら, 2007).

毛髪中総水銀はあらゆる曝露レベルでメチル水銀曝露を反映すると信じられており (例えば, Cernichiari ら, 1995; Lindberg ら, 2004; Berglund ら, 2005; Hsiao ら, 2011), 長期の平均的メチル水銀曝露の最良の指標となっている。母親毛髪の 1 cm 断片の総水銀は妊娠中の母親のメチル水銀曝露経過を測るのに用いられる (Boischio & Cernichiari, 1998; Sakamoto ら, 2012). 毛髪メチル水銀は長期間かなり安定的であり、毛髪中で脱メチル化が殆ど生じないと考えられる (al-Shahristani & Shihab, 1974; Phelps ら, 1980; Berglund ら, 2005). しかし、整髪や血液から毛幹への水銀取込みの毒物動態学的な個人差、毛髪成長速度が毛髪濃度に影響する可能性を考慮しなければならない。JECFA も頻繁に用いられる総水銀の血液/毛髪比 1:250 を用いた (FAO/WHO, 2004). 大きな研究間や個人間のバラツキの存在することが、特に頻繁ではなく魚を摂取する集団でよく知られており (WHO, 1990; FAO/WHO, 2004; Berglund ら, 2005; Mergler ら, 2007), 総水銀の血液/毛髪比はより低いという指摘があるが (例えば, Sakamoto ら, 2007; Yaginuma-Sakurai ら, 2012), 本パネルはその証拠をより適切な比を決定するには不十分と考えた。Appendix E の表 E1 に報告されている血液/毛髪比の全貌を示す。

毛髪の水銀同様、足や手の爪の水銀が一定時間以上のメチル水銀曝露の指標として用いられ、恐らく無機水銀の曝露ではないメチル水銀曝露の長期の生体指標となっている (Wickre ら, 2004; Björkman ら, 2007; Ohno ら, 2007; Rees ら, 2007; Mozaffarian ら, 2011). 報告された総水銀の毛髪/足爪比は 2.38 ~ 3 であり (Appendix E の表 E4), 報告された血液/足爪比は Appendix E の表 E3 に要約した。

臍帯組織と臍帯血は前回の評価で重点的に議論して要約した (FAO/WHO, 2007). 概括すると、出産時の母親の血液より臍帯血中の総水銀とメチル水銀は一般に高濃度 (1.7 ~ 2.2 倍) である (例えば, Björnberg ら, 2005; Kim ら, 2011; Sakamoto ら, 2012). 臍帯組織の総水銀は臍帯組織のメチル水銀と相関が

あり、臍帯組織の総水銀とメチル水銀は臍帯血の総水銀と相関する。妊娠中の魚の摂取と臍帯血中総水銀との有意な関連が報告されている (FAO/WHO, 2007)。最近、臍帯血中総水銀が母親毛髪の水銀と相関し、出産時の頭皮からもっとも近い母親毛髪の 1 cm 断片との間にもっとも強い相関が認められた (Sakamoto ら, 2012)。Appendix E の表 E2 に、報告された臍帯血と母親の生体指標との比について報告されたものを示す。

7.1.6. 食事由来曝露と血中濃度の変換のための毒物動態学的モデル

血液中の水銀濃度は、次の式で表される 1 コンパートメント毒物動態学モデルによって、定常的な食事由来の曝露と関連している (WHO, 1990; US-EPA, 2001b) :

$$d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f \cdot bw)$$

但し、 d = 1 日当たりの曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

C = 血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)

b = 消失定数 ($\ln 2 /$ 血中半減期 = 0.014/日)

V = 血液量 (L)

A = 腸管吸収率 (0.95)

f = 吸収量の血中への分配割合

bw = 体重 (kg)

異なる水銀のリスク評価で、このモデルのパラメータのうち 2 つで少し違う値が用いられている。血液量 5 L が WHO (WHO, 1990) の体重 70 kg (体重の 7.1%に相当) と米国 EPA (US-EPA, 2001b) の体重 60 kg (体重の 8.3%に相当) の両方で用いられていた。WHO は吸収量の血中への分配割合を 0.05 としたが、EPA は 0.059 を用いた。JECFA は後に妊婦を考慮に入れるためモデルを精細化して血液量を体重の 9% (70 kg の妊婦では 6.3 L に相当) とし、吸収量の血液への分配割合を 0.05 とした (FAO/WHO, 2004)。同様の毒物動態学モデル中のパラメータに関する変動や不確実性について Stern (2005) が徹底した議論を提供している。本パネルはパラメータについて新規の情報を見出していないが、魚の水銀を $3.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を 14 週間摂取させ、15 週間の洗い出し期間を追跡した最近の介入研究では水銀のより長い血中半減期が報告されている (Yaginuma-Sakurai ら, 2012)。しかし、背景曝露を補正するとこの半減期は以前 WHO と米国 EPA が用いた 50 日と同じ範囲に入った。

7.5.1.章に、当リスク評価で用いたパラメータ値の全貌を記す。

7.2. 実験動物の水銀毒性

実験動物での無機水銀と有機水銀の毒性を以下に検討する。金属水銀とチロメサールの毒性は、食物中には事故や故意による無機水銀の混入を除けば毒物学上問題となる量ではないので、この意見書では検討しない。金属水銀と 2 価水銀とでは毒物動態学上の違いが極めて大きい。金属水銀蒸気は直ぐに肺に吸入されて親油性のため容易に生体膜と生理学的関門を通過する (ATSDR, 1999)。一方で、金属水銀は速やかに酸化されて 2 価水銀になるため金属水銀の体内残存期間は短い。神経系への影響は金属水銀曝露によるもっとも感受性の高い毒性影響と考えられており (WHO, 2008)、金属水銀蒸気の曝露後の本質的な神経毒性化学種は 2 価水銀であるとする根拠が存在する (Warfvinge, 2000)。

7.2.1. メチル水銀

以下に記述する全ての実験で、投与された物質は塩化メチル水銀である。

実験動物を用いた有機水銀特にメチル水銀の影響に関して、広範な毒性学データが存在する。それらについては別に総説がある (US-EPA, 1997; ATSDR, 1999; NRC, 2000; WHO, 2000; FAO/WHO, 2004, 2007). EFSA 協力者の報告書 (Hassuer ら, 2012) を出発点として用いたので、以下に要約した他に、2002 年以來の有機水銀に関する実験動物を用いた毒性研究の詳細はその報告書に書かれている。メチル水銀の健康に基づく指針値を決定するための重要な毒性学的情報はヒトの疫学データから得られたため、実験動物のデータはここでは短く扱う。

CONTAM パネルの以前の意見書 (EFSA, 2008) にまとめたように、実験動物の塩化メチル水銀経口曝露は水銀量で 0.5 mg/kg 体重/日以上で腎臓、胃、大腸の障害、血圧、心拍数の変化、精子と雄性生殖器に有害影響を引き起こした。この他、胎児死亡の増加、胎児の体重減少、ラットでの催奇形性 (口蓋裂、脊椎骨欠損、小脳の組織学的異常、涙腺や肋骨への影響) が報告されている (ATSDR, 1999)。

7.2.1.1. 心血管毒性

実験動物において、心血管系に有機水銀の有害影響が及ぶ証拠が存在する。Grotto ら (2009b) は経口経管で 0.1mg/kg 体重/日の塩化メチル水銀 (水銀で 0.08 mg/kg 体重/日に相当) を 100 日間投与した雄ラット成獣で収縮期血圧の有意な上昇を報告した。Jin ら (2012) も経口経管で 3 mg/kg 体重/日 (用量はメチル水銀で表した) 14 日間投与したラット成獣が心血管系病変が増えることを示す幾つかの生体指標の変化を見出した。すなわち、メチル水銀により尿中 F2-イソプロスタニン増加、血中パラオキシナーゼ 1 活性減少、血清中酸化低比重リポ蛋白 (LDL) 増加、および関連する全身性炎症と内皮機能障害である。

7.2.1.2. 成獣と発達神経毒性

メチル水銀の実験動物への影響に関する研究の主な焦点は脳である。成獣と胎児の脳はどちらもメチル水銀毒性で障害を受ける。齧歯類成獣では主な臨床影響は視覚機能低下などの感覚機能の異常徴候の他、運動失調、ふるえ、麻痺などの運動機能障害である。主体をなす神経病理学的特徴は小脳変性で、多くの運動機能異常のメカニズムに関わっていると思われる (US-EPA, 1997)。発達中の神経系は成獣のものより感受性が高いと考えられる。実験動物は発達中にメチル水銀の曝露による障害について証拠を与えるが、その影響は曝露が止まっても加齢に伴い遺残／継続してゆく。以前の文献を考慮すると (NRC, 2000 に総説あり)、発達神経毒性はメチル水銀で表して 1 mg/kg 体重/日以上を妊娠期間、授乳期間、離乳後のいずれか、または複数期間に経口投与を受けたサル、ラット、マウス、モルモットの仔に認められた。例えば、サルでは社会行動、視覚、聴覚、体性感覚機能の障害が報告されている。齧歯類または霊長類で有害影響を及ぼしたメチル水銀の最低用量は、メチル水銀で表して 0.01 mg/kg 体重/日であった。

以前の研究にもあったが、低濃度のメチル水銀曝露の発達神経毒性に関する最近の研究の幾つかは、ヒドロキシメチル水銀で表して 0.5 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.47 mg/kg 体重/日) 以下で有害影響を起こすことを示唆している。感覚障害、運動障害、認知機能障害、抑うつ類似行動が胎児期／周産期の曝露後に齧歯類の仔で観察される主な変化であり、メチル水銀の発達神経影響に雄が影響を受け易い (Onishchenko ら, 2012 の総説に載る研究)。例えば、動機づけ解発行動の変容 (すなわち強制水泳試験の不活発さで測定される抑うつ) がヒドロキシメチル水銀で 0.5 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.47mg/kg 体重/

日) を飲水で妊娠 7 日目授乳 7 日目まで曝露したマウスの仔で示された。この影響は長期間続き、海馬の脳由来神経栄養因子遺伝子のエピゲノム修飾と関連している (Onishchenko ら, 2008)。

Bourdineaud ら (2011) は 3 週から 1, 2 ヶ月飼育した雄マウスを、メチル水銀の混入した魚を含む飼料、メチル水銀を直接加えた飼料、および対照群との間で比較した。摂取量は介入群どちらも総水銀で表して 0.05 mg/kg 体重/日であった。メチル水銀の混入した魚を含む飼料を食べた群は投与 2 ヶ月後に Y 字迷路 (自発的な変更の低下) とオープンフィールド試験 (身繕いの減少と中心で過ごす時間の増加) で有意な行動変化、海馬のドパミン代謝上昇を示した。投与 1 ヶ月後では行動に有意な変化はなかった。メチル水銀を直接加えた飼料を与えられた群にはそのような変化は見られなかった。

Paletz ら (2006) は繁殖環境に入る 2 週間前から授乳 16 日目まで飲水によるメチル水銀に曝露したラットの仔で空間および (空間以外の) 視覚弁別逆転学習を検討した。曝露濃度は水銀で表して母親の曝露約 0.04 および 0.4 mg/kg 体重/日に相当した。仔が成獣となった 15~20 ヶ月で 2 種類の弁別逆転学習試験について 2 用量ともに特に初回の逆転試験で誤りが増加していた。その後 24~27 ヶ月では処置の影響はなかった。

より最近の研究のうちの 2 件で、0.01 または 0.02 mg/kg 体重/日の投与で有害影響が認められた。それらを以下に記述する。

妊娠第 8~18 日に塩化メチル水銀を含む飼料により胎児期曝露したマウスの 2 ヶ月齢での研究が、メチル水銀で表して 0.01 mg/kg 体重/日 (水銀で 0.009 mg/kg 体重/日に相当) の曝露で、ロータロッド試験の有意な時間短縮とオープンフィールド試験での有意な活動量減少という運動機能への影響を報告した (Montgomery ら, 2008)。但し、対照群、用量群ともに 1 群のみが検査され、検査した仔は雌雄各々 4~15 匹で、統計的比較には生じうる同腹仔効果は考慮されていないようである。

Huang ら (2011) は経口経管で塩化メチル水銀 0.02 mg/kg 体重/日 (水銀で 0.019 mg/kg 体重/日に相当、この研究の詳細は 7.2.2.3 章参照) を曝露後のマウスで、発達指標、運動、聴覚機能を検討した。検討したのはこの 1 用量のみであった。投与がおこなわれたのは、雌雄両親に交配前 4 週、妊娠授乳中の雌で、仔の一部には出生 21 日目に離乳してから更に 7 週間おこなわれた。胎児期または離乳前に曝露されない仔もあったが、離乳後 7 週は曝露がおこなわれた。離乳後 7 週経過後に 12~15 匹の雄からなる各処置群について運動、行動、聴覚検査がおこなわれた。産仔数、10 週での雄仔の体重増加、自発運動性、聴覚機能に有意な有害影響が認められた。自発運動性については、マウスよりラットの感受性が低いようである。飲水に塩化メチル水銀を加えた研究では無毒性量 (NOAEL) のメチル水銀 0.04 mg/kg 体重/日 (水銀で 0.037 mg/kg 体重/日に相当) が成獣慢性曝露後の自発運動性について、メチル水銀に胎児期と離乳前に曝露された仔で NOAEL のメチル水銀 0.4 mg/kg 体重/日 (検討された最大用量、水銀で 0.37 mg/kg 体重/日に相当) が報告されている (Day ら, 2005)。

7.2.1.3. 発達免疫毒性

メチル水銀の発達と免疫指標への影響が塩化メチル水銀を妊娠第 6 日から授乳第 10 日まで経口経管でメチル水銀 0, 0.1, 0.4, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0 mg/kg 体重/日 (水銀 0, 0.08, 0.32, 0.56, 0.8, 1.2, 1.6 mg/kg 体重/日に相当) が投与されたラットの仔で研究された (Tonk ら, 2010)。標準的な発達、生殖の指標の他、脾臓、胸腺、骨髄の発達を含む広範な免疫の形態機能指標と自然、液性、細胞免疫系の機能を含む検査への反応が研究された。免疫学的指標は雄仔で生後 (postnatal day) 第 21, 42, 70 日に検査された。用量

-反応データは BMD 法で検討された。メチル水銀投与によって生後 1~21 で同腹全ての死亡、仔の成長不全、仔の死亡増加が生じた。もっとも感受性の高い指標は同腹全ての死亡で、BMR 10%の BMD 値が塩化メチル水銀 0.91 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.73 mg/kg 体重/日)、BMDL 値が塩化メチル水銀 0.18 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.14 mg/kg 体重/日) であった。多くの免疫学的指標で 3 検査日のうち 1 以上で影響が認められ、そのうち幾つかは同腹全ての死亡、仔の成長、仔の死亡を生じた用量より低用量で認められた。もっとも感受性の高い免疫学的指標は生後 35 日での 1 次抗原刺激への抗 KLH (スカシガイヘモシアニン) IgG 産生を計測する T 細胞依存性抗体産生反応であった。これは用量-反応的に減少を示し、BMR 5%の BMD 値が塩化メチル水銀 0.039 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.03 mg/kg 体重/日)、BMDL 値が 0.010 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.008 mg/kg 体重/日) であった。低用量で影響を受けた他の免疫学的指標は幾つかの赤血球の指標で [訳注: 実際は「他に幾つかの免疫学的指標と赤血球を主とする血液学的指標に影響が見られ」、絶対的および相対的脾臓重量、絶対的胸腺重量、脾リンパ球数種の数と割合の用量依存性の減少があった。機能指標では、NK 細胞活性とリンパ球増殖反応の用量依存性減少と幾つかのサイトカインの用量依存性の増加があった。まとめると、この研究は発達中の実験動物の免疫学的指標の幾つかが、標準的な発達指標よりもメチル水銀影響に感受性の高いことを示し、もっとも低い BMDL 値は塩化メチル水銀 0.01 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.008 mg/kg 体重/日) であった。本パネルはこの BMD 値が検査に用いた用量より低いことに注目した。

7.2.1.4. 発がん性

メチル水銀についての発癌性研究は別に要約されており (US-EPA, 1997; NRC, 2000; WHO, 2000; FAO/WHO, 2004, 2007), 2 系統のマウスで発癌性の証拠があるが、ラットの研究では認められていない。ICR および B6C3F1 マウス雄が塩化メチル水銀を経口投与され、腎の腺腫、腺癌、癌発症増加が認められた。腎上皮細胞の増生と腫瘍は甚だしい腎毒性のある時のみ見られるので、腫瘍は障害された腎の修復性変化かもしれない。腫瘍発生の増加はラットやネコでおこなわれた研究ではなかった。まとめると、腫瘍は単一部位、単一の種、性で観察された。したがって、それらは発癌の限定的証拠と考えられた (US-EPA, 1997; NRC, 2000)。

7.2.1.5. メチル水銀に関する結論

実験動物での最近の研究は低用量での影響を示唆している。1 研究は水銀で 0.02 mg/kg 体重/日の用量 (この用量でのみ試験されている) でマウスの産仔数、雄仔の体重増加、自発反応と聴覚機能の変化に有害影響を認めている。ある発達免疫学研究では動物実験でのメチル水銀のもっとも低い BMDL 値が塩化メチル水銀 0.01 mg/kg 体重/日 (水銀 0.008 mg/kg 体重/日に相当)であることを報告した。本パネルはこの BMD 値が試験された用量より低いことに注目した。

7.2.2. 無機水銀

無機水銀の毒性は JECFA の 2010 年 2 月の会合で検討され (FAO/WHO, 2011b), 腎臓が最重要の標的臓器であると結論された。本パネルも以前の意見書「動物飼料中の有害物質としての水銀」(EFSA, 2008) において無機水銀の毒性を短く検討した。これらの総説からの重要な情報を、2010 年以降に出版され以前報告された腎臓の最小毒性量 (LOAEL) および NOAELs と同等かそれ以下の用量での有害影響を報告す

る研究からの情報で改訂し、以下にまとめる。EFSA 契約者の報告 (Hassauer ら, 2012) を出発点に用い、2002 年以来出版された他の実験動物を用いた無機水銀の毒性研究の詳細はその報告中にある。これらは知られている標的臓器や作用様式 (すなわち、腎、肝臓、神経系、免疫系、生殖系、胚-胎児の発達、酸化的ストレス) については無機水銀の以前の知見を再確認するものである。重要な新しい研究については原著に基づいて本パネルが評価した。辰砂 (cinnabar) としても知られる硫化水銀(II) を用いた研究は高い経口用量を用いているので、塩化水銀(II) の研究がもっとも適切である。

7.2.2.1. 急性毒性

無機水銀で生じる神経毒性を報告する実験動物研究は複数あるが、無機水銀化合物の急性摂取の影響については腎臓が重要な標的臓器であると思われる。塩化(II)水銀として経口経管で週 5 日 14 日にわたって水銀で 25 mg/kg 体重/日投与されたラットやマウスの無機水銀の急性曝露で、腎重量増加が生じた。同じ投与方法または経口経管 1 回投与でのより高い用量で尿管壊死が引き起こされた (ATSDR, 1999)。雄ラットは雌より感受性が高く、より著明な組織学的変化が生じた (NTP, 1993)。無機水銀のより高い用量で、血液学および肝機能への影響が認められ、さらに高い用量では著明な、特に 1 価水銀化合物に比べて 2 価水銀化合物でより腐食性の消化管の障害が認められた (WHO/IPCS, 2003; FAO/WHO, 2011b)。

7.2.2.2. 亜急性および亜慢性毒性

齧歯類の反復投与、亜急性および亜慢性投与試験においても腎臓は主要な標的臓器であり、腎尿細管上皮の障害や免疫学的糸球体疾患を引き起こす (US-EPA, 1997; ATSDR, 1999; FAO/WHO, 2011b)。遺伝的に感受性の高い系統のラットやマウスで自己免疫性糸球体腎炎が塩化水銀(II) に誘導され、無機水銀に曝露したヒトでも糸球体の自己免疫性反応を引き起こす可能性があることを示している (NRC, 2000)。

2011 年の JECFA の総説に先立ち、他の期間が利用可能な毒性学データベースから齧歯類の研究を選出し、健康に基づく指針値の算出に用いたが、それらは皆腎障害の影響に基づいていた (WHO/IPCS, 1991, 2003; US-EPA, 1995; ATSDR, 1999)。それらにはラットでの蛋白尿 (Driet ら, 1978)、ラットでの糸球体と腎動脈への IgG 沈着 (Bernaudin ら, 1981; Andres, 1984)、マウスでの腎重量の変化と尿管上皮の空胞形成 (NTP, 1993) が含まれている。JECFA のモノグラフはこれに関する研究を詳細に記述している (FAO/WHO, 2011b)。

JECFA が無機水銀の PTWI (暫定的耐容週間摂取量) を定めるのに考慮した重要な研究は NTP がおこなった 6 ヶ月齢のラットとマウスの研究であった (NTP, 1993)。各群雄雌各 10 匹の Fischer 344 ラットに週 5 日 6 ヶ月間、経口経管で塩化水銀(II) を 0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg 体重/日 (水銀で 0, 0.23, 0.46, 0.92, 1.9, 3.7 mg/kg 体重/日に相当) を投与した。各群雄雌各 10 匹の B6C3F1 マウスに週 5 日 6 ヶ月間、経口経管で塩化水銀(II) を 0, 1.2, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0, 0.92, 1.9, 3.7, 7.4, 14.8 mg/kg 体重/日) を投与した。ラットでは、雄の最大用量と雌の 0.46 mg Hg/kg 体重/日以上で、体重増加が減弱した。雄雌とも 0.46 mg Hg/kg 体重/日以上で絶対的および比較的腎重量が有意に増加し、腎重量の変化は 0.23 mg Hg/kg 体重/日では認めなかった。腎症は対照群と投与群のラットの殆どに存在したが、0.92 mg Hg/kg 体重/日を投与された雄、および最高投与量 3.7 mg Hg/kg 体重/日を投与された雌で障害が重篤になっていた。マウスでは、最大用量を与えられた雄で体重増加の減弱が認められた。3.7 mg Hg/kg 体重/日以上で絶対的腎重量の有意な上昇が認められ、雄の 7.4, 14.8 mg Hg/kg 体重/日で比

較的腎重量の有意な上昇が認められた。腎重量の低下には 3.7 mg Hg/kg 体重/日以上に曝露した雄での尿管上皮空胞形成の増加が伴っていた。雌マウスは腎臓の変化を示さなかった。

7.2.2.3. 成獣と発達神経毒性

メチル水銀に関する研究の数に比べると実験動物で 2 価または 1 価の水銀塩の低用量で生じるかもしれない神経毒性についての研究数は比較的少ない。

最近の低用量での研究 (Huang ら, 2011) では、より大きな研究の一部として (他の部分についての記述は 7.2.1.2. 章参照) マウスは塩化水銀(II) に経口経管曝露された。処置は、雄雌両方に交配前 4 週間曝露、妊娠・授乳中の母親に曝露、仔の一部に生後 21 日目に離乳してから 7 週間曝露 (それ以外の仔は離乳後曝露なし) とした。これ以外の仔の 1 群は、出生前または離乳前に曝露はないが、離乳後から 7 週間の出生後曝露を受けた。対照群は溶媒 (蒸留水) を投与され、投与群は塩化水銀(II) 0.5 mg/kg 体重/日 (水銀 0.37 mg/kg 体重/日に相当) が投与された。検討したのはこの 1 用量のみであった。交配前と妊娠期間に曝露した群に産仔数の有意な減少が認められた。10 週齢での仔の雄の体重増加は出生前と授乳中に曝露した群で有意に小さかったが、離乳後に曝露した群では有意差はなかった。離乳後 7 週間の投与期間の後、各処置群につき 12~15 雄仔で運動、行動および聴覚検査がおこなわれた。オープンフィールド試験では処置群は塩化水銀(II) に曝露していた期間に関係なく対照群に比べて自発運動が有意に増加していた。離乳後のみ曝露群で「ステレオタイプ 1」行動が有意に減少し、出生前、授乳中、授乳後続けて曝露していた群で「ステレオタイプ 1」行動が有意に増加していた。「ステレオタイプ 1」行動が何かを著者らは一切記述していない。出生前、授乳中、離乳後続けて曝露していた雄は、回転の増加する棒に留まれる時間が有意に減少していた。無麻酔動物で聴性脳幹反応 (聴性脳幹誘発電位) によって 110 と -5 dB 間の音圧変化によるクリック音刺激で聴覚閾値が測定された。処置期間に拘わらず塩化水銀(II) に曝露した全ての群で対照群に比べて 20~30 dB の有意な聴覚閾値上昇が認められた。105 dB で固定した音圧で記録した聴性脳幹反応波形の絶対的および頂点間潜時が雄である全ての処置群で有意に延長していた。大脳皮質、小脳皮質、脳幹の脂質過酸化レベルは全ての処置雄で有意に上昇していた。Na⁺/K⁺-ATP アーゼの活性は全ての処置雄の大脳皮質と脳幹で有意に高く、小脳皮質では離乳後のみ曝露した群で有意に少なく、出生前と授乳中の曝露ないし全期間の継続曝露した群で有意に高かった。一酸化窒素濃度は離乳後のみ曝露した雄仔の全血で有意に減少し、出生前と授乳中の曝露、および出生前、授乳中、離乳後の継続曝露をした群の全血で有意に増加していた。脳組織中 (大脳皮質、小脳皮質、脳幹) では一酸化窒素は処置期間の長さによらず全ての曝露雄仔で有意に減少していた。全血と脳組織の水銀濃度測定によって、処置動物の曝露は対照と比較して全血で 50 倍まで、大脳皮質で 20 倍まで、小脳皮質と脳幹で 10 倍以上の有意な上昇となっていることが確認された。この研究の著者らは、水銀の聴覚毒性は酸化ストレス、Na⁺/K⁺-ATP アーゼや一酸化窒素合成酵素の活性変化、およびこれら 3 系統の情報伝達に媒介されているだろうと指摘した。

以前の研究では、硫化水銀(II) の多量曝露 (硫化水銀で 1.000 mg/kg 体重/日、水銀 862 mg/kg 体重/日に相当) を経口経管で受けたマウスの聴覚機能に悪影響が認められた (Chuu ら, 2001)。より低用量の硫化水銀(II) 100 mg/kg 体重/日 (水銀で 86 mg/kg/日に相当) が NOAEL であった。聴覚系への影響の生じる用量が、塩化水銀(II) に比べて、硫化水銀(II) で多くなる必要があるのは、塩化水銀(II) に比べて硫化水銀(II) の溶解度と消化管吸収がかなり低いことを反映していると思われる (ATSDR, 1999; Liu ら, 2008)。

Huang ら (2011) の研究は、妊娠中、周産期、離乳後のどれかまたは全てで総水銀 0.37 mg/kg 体重/日に相当する無機水銀曝露でマウスに聴覚毒性が生じることを示唆している (この用量のみで試験)。この作用量は腎重量への影響が認められないため JECFA が PTWI を定めるのに用いた NTP (1993) の研究での水銀 0.23 mg/kg/日より僅かに高かった。但し、聴覚毒性の NOAEL は定められず、その知見は再確認されていない。しかし、JECFA が腎重量の影響についての BMDL₁₀ の最小値である (水銀で表して) 0.06 mg/kg 体重/日を PTWI を定めるための参照点として用いたことに注意すべきである。この BMDL₁₀ は上記の聴覚毒性の作用レベルより 6 倍低い。

7.2.2.4. 発達および生殖毒性

無機水銀への経口曝露は、吸収、胎児異常などの発達毒性や、性周期や排卵の変化などの生殖毒性を引き起こすことが報告されている (詳細は US-EPA, 1997; FAO/WHO, 2011b を参照)。これらの影響は (腎重量変化に基づく) BMDL₁₀ の最小値である水銀 0.06 mg/kg 体重/日より高い用量で生じる。

最近の鉛、カドミウム、水銀に関する低用量 2 世代研究 (Lukačínová ら, 2011, 2012) では、Wistar ラットに飲水中 1 µM 塩化水銀(II) を両親世代の生後 52 日から F1, F2 世代各々で 156 週まで投与した。1 群各 10 匹の雄雌が交配に用いられ、交配は第 13 週齢から第 78 週齢まで継続が許された。飲水中の塩化水銀(II) 濃度は 270 µg/L に相当した。実験全期間にわたる体重と飲水量について著者らが示した平均値から、両親、F1, F2 世代を通して、塩化水銀(II) 曝露の平均値は塩化水銀(II) 0.03~0.04 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.022~0.029 mg/kg 体重/日) と算出できる。78 週齢で、両親、F1, F2 世代の塩化水銀(II) 曝露群は対照群に比べ 26%, 27%, 40% の有意な体重減少が認められた。塩化水銀(II) の曝露で 3 年間の生存割合 (対照群 90~100%, 曝露群 30~35%) すなわち寿命が 3 世代全てで有意に減少したと報告されている。塩化水銀(II) に曝露されたラットは両親世代では対照群より出産回数が多く、F1 では同等で、F2 では有意に対照群より少なかった。出産時産仔数は F2 世代で対照に比べ塩化水銀(II) 曝露群で減少した。出生から離乳時まで生きた仔の割合も 3 世代全ての交配で塩化水銀(II) 曝露群の方が低かった (対照群 90~91% に対して 56~64%)。重金属曝露の生体指標と考えられる血清の総蛋白、アルブミン、トランスフェリン、フェリチン濃度は塩化水銀(II) 投与後に有意に増加した。

Lukačínová ら (2011, 2012) らの多世代研究はこれまで腎臓への影響として報告されていたより低レベルの水銀曝露で、生存、寿命、生殖指標についての悪影響を報告した。NTP の研究 (NTP, 1993) では、多世代研究ではなく 6 ヶ月間のみだったため、これらの曝露がどの程度まで生存に影響するかは知らなかった。1 用量のみで 1 群 10 匹のみが使われたことに注意すべきである。もう一つ注意すべきことは、3 世代の非曝露対照群の 3 年間生存割合が、同じ世代の水銀曝露動物群で 30~35% であるのに対し 90~100% と報告されているのが普通ではないことである。対照 Wistar ラットのような高い生存率は 3 歳時では期待されない。このような種々の理由から本パネルは、この結果はリスク評価に使うことはできないと考えた。但し、ラットでの妊孕性/産仔数、出生後生存率や仔の体重増加、マウスでの妊孕性に対する有害影響が他の研究グループからも既に 2 編の多世代研究として報告されており、そこでは塩化水銀(II) が経口経管で継続的に Sprague-Dawley ラットの親と F1 世代、C57BL/6 マウスの親と F1 世代に投与された (Atkinson ら, 2001; Khan ら, 2004)。用量はラットの研究で塩化水銀(II) として 0.5~2.5 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.37~1.85 mg/kg 体重/日)、マウスの研究で塩化水銀(II) として 0.25~1.0 mg/kg/日 (水銀換算で 0.18~0.74 mg/kg 体重/日) であった。2 つの研究の全ての曝露レベルで 1 つ以上の生殖指標に有害

影響が認められたが、ラットでは F1, F2 世代より親の方が影響がより強く、マウスでは妊孕性は用量に依存せず対照群の妊孕性は低かった。これらの 2 つの研究で NOAEL は一つも定められなかったが、生殖への影響として報告された最小用量は JECFA の PTWI 設定の参照点として用いられた腎臓への影響を起こす BMDL₁₀ の最小値である 0.06 mgHg/kg 体重/日より 3 倍高い。

7.2.2.5. 発がん性

以前の意見書 (EFSA, 2008) に要約したように、実験動物の塩化水銀(II) の発癌性には曖昧な証拠が存在する。NTP (1993) がおこなった 2 年間の経口経管投与実験では 1 群 60 匹の B6C3F1 マウスが塩化水銀(II) を 0, 0.5 および 10 mg/kg 体重/日 (水銀 3.7 および 7.4 mg/kg 体重/日に相当) を週 5 日投与された。1 群 60 匹の Fisher 344 ラットは 0, 2.5 および 5 mg/kg 体重/日 (水銀 1.9 および 3.7 mg/kg 体重/日に相当) を週 5 日投与された。前胃部に限局性の乳頭状過形成と扁平上皮乳頭腫、甲状腺に嚢状腺腫および癌が、3.7 mgHg/kg 体重/日を投与された雄ラットに認められた。3.7 mgHg/kg 体重/日を投与された雌ラットに前胃部扁平上皮乳頭腫、7.4 mgHg/kg 体重/日を投与された雄マウスに腎の腺腫と癌の発生率上昇が認められた。しかし NTP や他の機関が注意しているように、前胃部腫瘍は悪性化しなかった (NTP, 1993; US-EPA, 1997)。甲状腺癌の重要性も、ふつうは過形成や腺腫の発生増加と共に認められるのにこの研究ではそうではなかったため疑問視されている (NTP, 1993; US-EPA, 1997)。マウスで認められた腎の腫瘍は腎毒性もある用量で生じており、遺伝毒性ではない機序で生じたと推定された (ATSDR, 1999)。JECFA の総説 (FAO/WHO, 2011b) では発がん試験のデータは PTWI 設定のための用量-反応モデルに必要なデータとは考えられていなかった。当 CONTAM パネルはこの見解、特に PTWI が腫瘍を生ずるよりかなり低い用量での腎臓の影響に基づいているという点、に同意する。

7.2.2.6. 無機水銀毒性に関する結論

無機水銀の重要な標的臓器は腎臓である。他の標的器官には肝臓、神経系、免疫系、生殖系および発達中の器官がある。無機水銀に曝露した実験動物に関する最近のデータを考慮したが、当 CONTAM パネルは無機水銀曝露動物に NTP の研究 (1993) で腎重量への影響から算出された BMDL₁₀ 0.06 mgHg/kg 体重/日より低い濃度で腎臓への影響を示唆する研究を見出していない。表 22 は塩化水銀(II) に関する低用量実験動物毒性研究を要約する。本パネルは最近の研究 (Huang ら, 2011; Lukačínová ら, 2011, 2012) が比較的低用量での聴覚毒性と生殖毒性を報告していたことに注目した。これらの研究には限界があり、そのことは 7.2.2.3. 章と 7.2.2.4. 章で既に考察した。

表 22. 塩化水銀(II) に関する低用量実験動物毒性研究の要約

Species, route, dose, duration	Toxic effects	NOAEL/LOAEL/BMDL expressed as mercury	Comment	Reference
Rat, s.c. 0, 0.05 0.1, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0 mg HgCl ₂ /kg b.w., 3 times per week for 8 or 12 weeks	Immune type glomerulonephritis, proteinuria	LOAEL 0.226 mg Hg/kg b.w. per day	Brown Norway rat, regarded as good surrogate for effects of mercury in sensitive humans	Druet et al. (1978)
Rat, oral gavage 3.0 mg HgCl ₂ /kg b.w. once per week for up to 60 days	Immune type glomerulonephritis, proteinuria	LOAEL 0.317 mg Hg/kg b.w. per day	Brown Norway rat	Bernaudin et al. (1981)
Rat, oral gavage 0, 3.0 mg HgCl ₂ /kg b.w., 2 times per week for 60 days	Immune type glomerulonephritis	LOAEL 0.633 mg Hg/kg b.w. per day	Brown Norway rat	Andres (1984)
Rat, oral gavage 0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg HgCl ₂ /kg b.w. per day, 5 days per week, for 6 months	Absolute and relative kidney weights	NOAEL 0.23 mg Hg/kg b.w. per day LOAEL 0.46 mg Hg/kg b.w. per day BMDL ₁₀ 0.06 mg Hg/kg b.w. per day	Fisher 344 rat BMDL ₁₀ of 0.06 mg Hg/kg b.w. per day used by JECFA to establish a PTWI of 4 µg/kg b.w.	NTP (1993)
Rat, oral gavage 0, 0.5 – 2.5 mg HgCl ₂ /kg b.w. per day, two-generation study	Dose-related reductions in fertility live pups per litter, postnatal survival and offspring body weight	LOAEL 0.36 mg Hg/kg b.w. per day	NOAEL not established. At lowest dose tested, substantial effects on F ₀ fertility and live pups per litter in F ₁ . In F ₂ , effects only on live pups per litter and postnatal survival at highest dose tested.	Atkinson et al. (2001)
Mouse, oral gavage 0, 0.25 – 1.0 mg HgCl ₂ /kg b.w. per day, two-generation study	Reduced fertility	LOAEL 0.18 mg Hg/kg b.w. per day	NOAEL not established. At lowest dose tested, substantial effect on fertility, but low in controls (44 %) and no dose-response (16 % in all three dose groups)	Khan et al. (2004)
Mouse, oral gavage 0, 0.5 mg HgCl ₂ /kg b.w. per day, one-generation study	Reduced litter size; offspring had reduced weight gain, changes in motor, behavioural and auditory function	Effects at only dose tested: 0.37 mg Hg/kg b.w. per day	NOAEL not established, only one dose tested	Huang et al. (2011)
Rat, oral in drinking water 0, 0.03 - 0.04 mg HgCl ₂ /kg b.w. per day, two-generation study	Reduced body weight in parents and offspring; reduced litter size, reduced offspring survival to 3 years	Effects at only dose tested: 0.022- 0.029 mg Hg/kg b.w. per day	NOAEL not established only one dose tested; very high survival rate to 3 years in controls (see 7.2.2.4.)	Lukačinová et al. (2011, 2012)

b.w.: body weight; BMDL: 95 % benchmark dose lower confidence limit; Hg: mercury; HgCl₂: mercuric chloride; LOAEL: lowest-observed-adverse-effect level; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; s.c.: subcutaneous.

7.3. 作用機序

機構論からは、メチル水銀と塩化水銀(II) の細胞毒性は主としてそれらの親電子的性質に依存し、それらは弱求核原子団、主に低分子量や高分子量の生体分子の SH 基とセレノールとの相互作用を可能とする (特にメチル水銀 (例えば, Wagner ら, 2010)). これらの生体分子との相互作用は細胞レベルでは酸化ストレス, カルシウム恒常性の障害, 細胞内骨格の乱れの原因となる可能性が高く, 標的臓器での毒性の原因や修飾因子となる。

ATSDR (ATSDR, 1999)や JECFA (FAO/WHO, 2007, 2011b) の最近の報告や多くの最近の総説および原著に基づいて, この章は特に塩化水銀(II) とメチル水銀の神経毒性の作用機序, 遺伝毒性, 心血管系毒性のメカニズムに焦点をあてる。

メチル水銀の作用機序に関しては, 殆どの毒性学研究がガラス器内 (*in vitro*) 研究も生体 (*in vivo*) 研究も塩化塩, すなわち塩化メチル水銀を用いていることに注目する必要がある。ところが魚のメチル水銀はペプチドや蛋白質の一部であるシステインと結合しており (Harris ら, 2003), 初期の研究はメチル水銀システイン (MetHgCys) は, 塩化メチル水銀とは生物学的利用能, 体内分布, 毒性の点で異なることを示している。したがって, メチル水銀分子種間の違いは検討した動物種の違いを反映していた可能性もある。こうして雄 Wistar ラットでメチル水銀の混入した魚を含む魚粉を与えられたものと混入しない魚に同レベルの塩化メチル水銀を加えた魚粉を与えられたもので, Berntssen ら (2004) は塩化メチル水銀を加えたものに比べ自然にメチル水銀が入った魚に曝露した方が便への排泄が多く, 組織への集積とメタロチオネイン誘導が少ないのを観察した。マウスで, 塩化メチル水銀かメチル水銀システインに腹腔内曝露後の肝と脳の取込みは, メチル水銀システインの方が高かったが, 腎の水銀濃度は塩化メチル水銀曝露の方が高かった (Roos ら, 2010)。Glover ら (2009) は母マウスの飼料中メチル水銀化学種が発達中の仔に及ぼす影響を検討し, 化学種間に毒性影響の重要な差があると結論したが, 組織集積の変化には影響は現れなかった。こうしてメチル水銀システインではなく塩化メチル水銀は仔の行動を障害し, 仔の脳のマイクロアレイ分析は水銀化学種間の大きな違いを現した。利用可能な唯一のガラス器内試験で実験直前に調製したメチル水銀システインを用いたものがある。この研究は塩化メチル水銀と自然生成され, しかもより問題とされるメチル水銀システインとの細胞毒性に大きな違いを示した (Oyama ら, 2000)。

7.3.1. 神経毒性と神経発達毒性の機序

メチル水銀の神経毒性と神経発達影響は多面的作用で生じている可能性が高く, そのことは最近の多くの総説に要約されている (Castoldi ら, 2008; Ashner ら, 2010; Ceccatelli ら, 2010; Farina ら, 2011a,b; Kaur ら, 2011; Suversen & Kaur, 2012)。脳でメチル水銀は程度は知られていないが部分的に 2 価の水銀に変換される (Clarkson & Magos, 2006)。2 価水銀がメチル水銀曝露後の脳での究極の毒性化合物であろうと主張する幾つかの研究はあるが, 多くの報告は 2 価水銀がそのような役割を果たすことはできないという証拠を提供している。したがって, 脳細胞でメチル水銀の脱メチル化によってできる 2 価水銀はメチル水銀摂取で起きる神経学的影響を引き起こす水銀化学種ではないということは大いにありうる (Syversen & Kaur, 2012 に要約あり)。

感受性の高い脳の標的細胞について, Takeuchi ら (1989) は水俣病患者の脈絡膜上皮細胞に水銀の蓄積を示した。さらにメチル水銀投与ラットの脈絡膜に水銀顆粒が認められ, 最近では塩化メチル水銀のラットへの多量投与が血液-脳脊髄液 (CSF) 関門機能を障害し, アルブミンに結合したメチル水銀が CSF に

漏れることが示された (Nakamura ら, 2011). また, 星状膠細胞とミクログリアはメチル水銀の主要な標的と考えられている. ラットから取り出された星状膠細胞とミクログリアとに対する影響を直接比較することで, 最近の研究はミクログリアの方が星状膠細胞より細胞死と酸化ストレスという影響指標から見て塩化メチル水銀に対して影響を受け易いという証拠を提供している. この所見はミクログリアにおけるグルタチオン濃度が通常低く, 水銀取込が高いことと整合する (Ni ら, 2011). しかし, グリア細胞はメチル水銀の集積しやすい場所ではあるようであるが, 神経細胞, 特に発達中の脳のものがメチル水銀毒性により感受性が高いと思われる.

メチル水銀曝露に対する発達中の脳の高い感受性を説明するメカニズムは脳の発達期に高度に制御された過程, きわめて速くしかも強力に細胞増殖, 分化, 移動が同時的に起こっていること, が障害されるためと考えることができる. 極めて低く細胞毒性に至らない濃度の塩化メチル水銀 (2.5~50 nM, 48 h) はラット胚大脳皮質からの前駆細胞初代培養に G1/S 期細胞周期停止を引き起こし, それは恐らく制御にあたるサイクリン E の発現と細胞外情報に制御されるリン酸化酵素が関わる経路の攪乱を介しており, このリン酸化酵素は成長因子のシグナル伝達の鍵となる分子の 1 つである (Xu ら, 2010). ラットの神経幹細胞では, 塩化メチル水銀 (2.5~5 nM) は Notch シグナル伝達の活性化を介して (Tamm ら, 2008) 神経分化を抑制した (Tamm ら, 2006). さらに, ナノモル濃度のメチル水銀に曝露した神経幹細胞では長期間受け継がれる効果が全般的な DNA メチル化減少と関連することが報告された (Bose ら, 2012). メチル水銀発生期曝露で引き起こされる遺伝子特異的エピジェネティック修飾が成熟マウスで報告されている (Onishchenko ら, 2008). ヒト羊水幹細胞の増殖が 300~3,000 nM 塩化メチル水銀で抑制されることが最近報告された (Gundacker ら, 2012).

多くのガラス器内 (*in vitro*) および生体 (*in vivo*) 研究で, 活性酸素種および窒素種 (RONS) の増加による細胞内の酸化還元恒常性の攪乱, それは酸化ストレス蓄積につながる, がメチル水銀と 2 価水銀の毒性に重要な役割を果たすことが示されている. その根拠となる機序はミトコンドリアの機能の変調に関係していると思われ (Garrecht & Austin, 2011), 細胞のスーパーオキシドアニオンとそれに引き続く過酸化水素とヒドロキシルラジカルの増加が起こり, グルタチオン減少, スーパーオキシドディスムターゼ, グルタチオン還元酵素, グルタチオン過酸化酵素の活性阻害で示される細胞の酸化防御能障害が生じる. 酸化ストレスに Na^+/K^+ -ATP アーゼ活性変化も伴いうる (Huang ら, 2008). RONS の増加により脂質過酸化, 蛋白質酸化, 酸化的 DNA 障害も生じうる (Farina ら, 2011b).

Caenorhabditis elegans での最近の研究において, 塩化メチル水銀や 2 価水銀は酸化ストレスを引き起こし, 無機水銀化学種より有機水銀化学種の方がより低い濃度で引き起こすことを示した. さらに, 塩化メチル水銀は, 摂食, 運動, 生殖を含む固有の神経筋活動をもたらし影響指標に関して, 塩化水銀(II) よりも毒性が強く, *C. elegans* の成長で見た影響は似ていた (McElwee & Freedman, 2011). ラットでは塩化メチル水銀 10 mg/kg 体重/日 (水銀で 8 mg/kg 体重/日に相当) を 5 日経口投与すると電子伝達系の阻害と小脳ミトコンドリアのチトクローム c 逸出を引き起こした (Mori ら, 2011). 低用量の塩化メチル水銀 (0.02 mg/kg 体重/日, 水銀で 0.016 mg/kg 体重/日に相当) と塩化水銀(II) (0.5 mg/kg 体重/日, 水銀で 0.037 mg/kg 体重/日に相当) を経口投与されたマウスの発生発達中の仔の脳では脂質過酸化, 一酸化窒素濃度, Na^+/K^+ -ATP アーゼ活性が増加し, それらは観察された神経行動学的障害と聴覚障害に寄与したと議論された (Huang ら, 2011).

水銀化学種の細胞内骨格に対する影響は 1970 年代から知られている. 機構論からは水銀化学種はチュ

ブリンが SH 基を持つため特に微小管を標的にする。水銀化学種による微小管の脱重合は生存、増殖、移動、分化を含む様々な細胞過程を障害することが示されている (Johansson ら, 2007; Crespo-Lopez ら, 2009)。

メチル水銀と塩化水銀(II) はグルタミン酸、コリン、ドパミン作動性の神経伝達系 (Ashner ら (2010) に要約), 細胞内 Ca^{2+} の恒常性 (Denny & Atchison, 1996; Limke ら, 2004) を障害しうる。水銀曝露は神経細胞を含む多くの種類の細胞で細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を引き起こし、その結果分解酵素の活性化、ミトコンドリア機能の障害、RONS が引き起こす障害の増加、それに続く細胞死が生じることが示されている。さらに、細胞周期、細胞移動、分化が障害されうる (Ashner ら, 2010; Farina ら, 2011a,b)。

7.3.2 遺伝毒性

幾つかの研究が塩化水銀(II) と塩化メチル水銀がヒトリンパ球を含む様々な培養哺乳類細胞に遺伝毒性を引き起こすことが示されている (Crespo-Lopez ら, 2009, 2011; FAO/WHO, 2011b に要約)。基盤となるメカニズムとして、酸化ストレス、微小管の障害、DNA 損傷応答や修復反応との相互作用が議論されている (Christie ら, 1986; Cebulski-Wasilewska ら, 2005)。単離した DNA を用いて、塩化水銀(II) と特に塩化メチル水銀は DNA 塩基の環内および環外の窒素と共有結合することが示されている (Li ら, 2006)。しかし、これまでにそのような水銀化学種の DNA 付加体は生理学的条件では研究されていない。

塩化水銀(II) の遺伝毒性に関する実験動物データは決定的ではない (FAO/WHO, 2011b)。先頃、飲水中で塩化水銀(II) 50 ないし 100 mg/L を 90 日間投与された雄ラットで染色体異常総数と異常を有する分裂中期骨髄細胞の割合の有意な増加が示された (Boujbiha, 2012)。塩化メチル水銀について最近の研究がラットの経口曝露後の遺伝毒性の証拠を提供している。塩化メチル水銀 1 日 100 μg を 100 日間 (経口経管で) 投与後、ラット白血球は対照より有意な DNA 損傷の増加 (コメットアッセイで測定) を示し、セレン同時投与ではおそらくグルタチオン過酸化酵素活性回復により DNA 損傷は減少した (Grotto ら, 2009a)。同グループは市販の飼料またはメチル水銀汚染のない魚を加えた飼料との比較で、メチル水銀汚染魚を加えた飼料を 12 週間与えた群で末梢血の DNA 損傷増加を示した。酸化ストレスのバイオマーカーは全く影響を受けなかった (還元型グルタチオン、グルタチオン過酸化酵素活性、カタラーゼ活性、スーパーオキシドディスムターゼ活性、総 NO) ないし僅かに (マロンジアルデヒド) 影響した (Grotto ら, 2011)。

ヒトで無機水銀食事由来の曝露後の遺伝毒性を検討した信頼できる研究はない。金属水銀吸入後に血中金属水銀は 2 価水銀に酸化されるので (ATSDR, 1999), 以下には金属水銀曝露後のヒトリンパ球の遺伝毒性について要約する。ヒトリンパ球の遺伝的損傷 (染色体異常で評価) は金属水銀と有機水銀への職業性曝露後に認められている (Verschaeve ら, 1976; Popescu ら, 1979; Cebulski-Wasilewska ら, 2005)。姉妹染色体交換 (Popescu ら, 1979; Cebulski-Wasilewska ら, 2005) とアルカリコメットアッセイで測定した DNA 損傷 (Cebulski-Wasilewska ら, 2005) はこれらの研究では有意差はなかった。金属水銀蒸気に曝露した作業員 25 人のリンパ球の修復効率は職業性曝露のない 50 人に比べて X 線照射アッセイで測定して減弱していた (Cebulski-Wasilewska ら, 2005)。他の研究では職業性の水銀曝露者に尿中 8-ヒドロキシ-2-デオキシグアノシン増加が認められ (作業員 35 人, 職業性曝露のない者 13 人), 尿中 8-ヒドロキシ-2-デオキシグアノシンは血清と尿の水銀濃度と相関があった (Chen ら, 2005)。他方で職業性水銀曝露後に遺伝子損傷が認められない研究も存在する (Verschaeve ら, 1979; Mabilly ら, 1984; Barregard ら, 1991; Hansteen ら, 1993)。

汚染された海産物を食べてメチル水銀に曝露した 51 人の漁師 (週あたり海産物を主体とする食事を

6.97±3.49 食) で、小核の頻度と血中総水銀濃度とに有意な相関が認められた ((Franchi ら, 1994). 血中水銀レベルはレンジが 10.08~252.25 µg/L で平均±標準偏差が 81.97±49.96 µg/L であった. 主食がアザラシ肉であるグリーンランドのエスキモー147 人のリンパ球で姉妹染色体交換が血中水銀濃度と線形相関しているのが認められ (Wulf ら, 1986), 血中水銀濃度の 10 µg/L 上昇が細胞あたり 0.3 姉妹染色体交換の増加に対応していた.

以上を要約すると、水銀とメチル水銀はガラス器内で哺乳類の細胞に遺伝毒性を及ぼすが、実験動物とヒトとのデータでは一貫性はない. もっともありうる作用機序は酸化ストレスで、これが閾値となっていると考えられる. 無機および有機水銀化学種は単離された DNA に共有結合することが示されているが、そのような DNA 付加体形成は細胞系や生体で検討されていないので、この相互作用の遺伝毒性との関係は明らかでない.

7.3.3. 血管/心血管毒性の機序

水銀で生じる血管/心血管毒性は最近まとめられて、よく知られた作用モードである酸化ストレス、炎症、脂質過酸化、ミトコンドリア機能障害の他、血栓、血管平滑筋と内皮の機能障害、脂質異常などが含まれる (Houston, 2011; Roman ら, 2011; Azevedo ら, 2012). メチル水銀曝露に関連する心拍変動 (HRV) 減少は神経系へのメチル水銀の毒性によると考えられるが、この機序についての具体的な証拠は欠如したままである.

哺乳類の肺動脈内皮細胞で、塩化メチル水銀は酸化ストレスを生じ、最近ホスホリパーゼ D 活性化とホスファチジン酸産生を起こすことが示され、ホスホリパーゼ A2 の上流での活性化やシクロキシゲナーゼとリポキシゲナーゼによるエイコサノイド産生を介して肺動脈内皮の細胞毒性に至る (Sherwani ら, 2011). 塩化水銀(II) の Wistar ラットへの慢性投与 (筋肉内) 初回 4.6 µg/kg 体重/日続いて 0.07 µg/kg 体重/日, 30 日 (各々水銀で 3.4 µg/kg 体重/日, 0.05 µg/kg 体重/日に相当) は、酸化ストレスで誘導された一酸化窒素の利用能減少で示された [訳注: 正確には「セロトニンやアセチルコリンに対する血管の反応に現れた」] 冠動脈内皮の機能異常を引き起こした (Furieri ら, 2011a). さらにこの処置によって曝露ラットからの心臓 (ランゲンドルフ灌流法) で、Na⁺/K⁺-ATP アーゼ活性低下、筋小胞体/小胞体 Ca²⁺-ATP アーゼと Na/Ca 交換の減少、ホスホランバン蛋白発現の増加の結果として収縮機能障害が引き起こされた. この慢性投与を受けた実験動物で、血圧、心拍数、左室収縮期圧に影響はなかったが、左室拡張末期圧はわずかだが有意に上昇していた (Furieri ら, 2011b).

7.3.4. メチル水銀毒性を予防する可能性のある栄養因子

メチル水銀の毒性を減らしたり防いだりする食事因子として検討されたのは *n*-3 PUFAs (長鎖多価不飽和脂肪酸)、セレン、ヨウ素、コリン、ビタミン E である. 多くのガラス器内および生体研究が存在し、最近の総説があるので (例えば Ralston & Raymond, 2010; Kaur ら, 2011), ここでは詳細な議論はしない.

交絡機序を考慮して、もっとも広範に研究された食品中の物質はセレンのようである. 水銀のセレン結合親和性是对応する形態のイオウ結合親和性より 100 万倍高く、セレンと水銀を含む解毒生成物質の探索がおこなわれた (例えば、セレン化水銀). これらの化合物が実際に水銀化学種を解毒するかは全く示されていない. 水銀を排除する他に水銀毒性に対するセレンの作用機序には、抗酸化効果、グルタチオン過酸化酵素活性上昇、グルタチオン生成、セレン蛋白量増多、メチル水銀の脱メチル化促進が含ま

れる (最近 Syversen & Kaur, 2012 に要約).

機構論からは, ドコサヘキサエン酸 (DHA) は神経細胞でメチル水銀に誘導される酸化ストレスの防御をされると思われる. さらに, 神経の細胞株や初代細胞ではあらかじめ DHA を投与するとメチル水銀取込みが減少した (Kaur ら, 2011 に要約).

7.4. ヒトにおける観察

7.4.1. 欧州人の生体試料中濃度

2000 年以來の欧州人の血液、臍帯血、毛髪、爪、尿を含む生体試料中の水銀濃度データの詳細な要約を Appendix F に示した。例えば試料数や数学／統計学的指標等の関連する情報全てが揃った研究のみをリストしている。表 23 は Appendix F に示した研究を要約し、成人と小児の臍帯血、血液、毛髪中の総水銀の平均濃度の範囲を示している。フェロー諸島の濃度は表 24 に示し、そこでの鯨肉摂取によって特に高値であるため表 23 には含めなかった。

表 23. 欧州人の生体試料中総水銀の平均濃度の範囲 (詳細は Appendix F)

Matrix (unit)	Adults and elderly	Children
Cord blood (µg/L)		0.86 – 13.9
Blood (µg/L)	0.2 – 4.85	0.12 ^(b) – 0.94 ^(b)
Hair (mg/kg)	0.17 – 1.45	0.14 ^(b) – 1.99

(a): Faroe Islands not included.

(b): Geometric mean.

これらの表に示されたように、欧州諸国間にはかなりの差異が存在する。Hrubá ら (2012) の研究は直接総水銀血中濃度を比較する唯一の研究で、欧州 6 か国の小児 (7～14 歳) を対象としている。

そのデータは、欧州諸国で血中総水銀濃度が相当異なる可能性があり、その差はアマルガム充填と魚摂取に関連するらしいことを示唆している (Hrubá ら, 2012)。Miklavčič らの研究 (印刷中) は地中海諸国 4 か国でヒト母乳と臍帯血中の総水銀濃度を比較し、各国間の有意差を認めた。一般に小児と思春期は成人より尿中と血中の水銀濃度は低い。

一般集団の生物学的モニタリングに基づく年次変化に関するデータはドイツ (Karch ら, 2011; Link ら, 2012) とチェコ共和国 (Puklová ら, 2010) のものが利用できる。ドイツの研究では 1997～2000 年の 13 年間までに尿と血液の水銀濃度は減少したにも拘わらず、1996～2008 年のチェコ共和国の成人では明確な時間傾向は認められなかった。但し、小児では尿でも血液でも減少が認められた。

7.4.2. メチル水銀に関する新たな疫学研究

水銀曝露と種々の影響指標との関連についての新規な発展と疫学研究のまとめの出発点として、EFSA 契約者 (Hassauer ら, 2012) の報告を用いた。JECFA の PTWI (FAO/WHO, 2004, 2007) はセイシェルとフェロー諸島のコホートからのデータに基づいており、母親毛髪の総水銀濃度 14 mg/kg が出発点 (point of departure) として用いられた。健康に基づく指針値の改訂の基盤を作るために、有害影響は毛髪総水銀 14 mg/kg 未満の曝露に関連していなければならない。しかし、異なる疫学研究で異なる生体曝露指標が用いられていた。現在の PTWI の出発点に比べ、新しい疫学研究の曝露が高いか低いかを見積もる目安として、血液/毛髪比 250 を用いて対応する母親血中濃度 56 µg/L を算出した。以下の議論は以前の文献に基づいているが、2004 年の詳細な研究のみ扱う。魚摂取、ヒト母乳摂取からのメチル水銀と合わせてワクチン中チロメサルからの水銀曝露量と神経発達指標との関連を検討した複数の文献は、チロメサルはエチル水銀陽イオンを放出しそれは食物中には存在しないため、当意見書には関係しないと考えられ

た。鉱山採掘による金属水銀と食物中水銀の混合曝露を検討する論文は、金属水銀は食物中に存在しないため用いず、したがって、これらの研究は健康に基づく指針値設定には用いられなかった。

7.4.2.1. 神経発達と神経毒性の影響

メチル水銀曝露に関連する健康リスクについての科学上の発見は、1865年に実験室従業者の致死的メチル水銀曝露の症状として歩行障害、構語障害、視野狭窄、聴覚障害、感覚障害を記述した報告に始まる。全貌は Grandjean ら (2010a) を参照して頂きたい。環境汚染源へ高度に曝露した集団の神経発達毒性は1950年代に日本の水俣で、妊娠中に高度に汚染された魚の摂取との関連で認識された。これは、高濃度曝露した成人に神経毒性影響を起こしていただけでなく、胎児期に曝露した子どもに少なくとも30例の脳性麻痺や重篤な発達遅延を起こしていた (Harada ら, 1968)。これらの神経影響は、水俣で影響を受けた成人と妊婦の曝露が極めて高く、母親の毛髪中水銀濃度は50 mg/kg から最大値705 mg/kg までの範囲にあったことを反映している (Harada, 1995)。1972年にはイラクでメチル水銀防黴剤処理をされた小麦種子をパンにして摂取したことにより住民数千人の中毒が生じ、そこでも新生児と乳児が神経毒性影響をもっとも受けやすい集団であることが知られた。

2つの事件での子どもの脳の構造障害や機能不全は、(i) メチル水銀の親油性、(ii) メチル水銀の胎盤や脳血管関門を通過する能力、(iii) その結果として胎児や新生児の血液での高濃度、(iv) 神経系およびその発達に直接および不可逆的に影響する能力、によったと考えられる。乳児や小児の感受性が高いことと同様、胚と胎児がきわめて影響を受けやすいことが2006年のJECFAの評価で強調された (FAO/WHO, 2007)。

7.4.2.1.1. 胎児性曝露

A. フェロー諸島

フェロー諸島で1986～2009年に5つの出生コホートが構築され、全てで水銀曝露に関する情報が提供されている³⁸。神経発達影響はそれらの最初の2つ、1986～1987年に構築されたコホート1 (n=1,022) と1994～1995年に構築されたコホート2 (n=182) とで研究されている。コホートの対象者は7歳と14歳で様々な神経行動検査がおこなわれ、研究には神経系機能に焦点をあてた診察が含まれた。コホート2の対象者ではプレヒテル新生児神経学的検査における最適スコア (Neurological Optimality Score, NOS) が2週、7、18、30、42ヵ月、および4.5、5.5歳で測定され (広範な診察が42ヵ月でおこなわれ)、7、10歳でも詳細な神経行動学的検査がおこなわれた。

フェロー諸島のコホート1の7歳児の神経毒性が (セイシェルからのデータとともに) JECFA がメチル水銀のPTWIを1.6 µg/kg 体重と定めるのに用いられた (FAO/WHO, 2004)。コホート2での胎児性メチル水銀曝露と新生児の神経学的状況との関連も考慮に入れられた。後の改訂 (FAO/WHO, 2007) ではフェロー諸島のコホート1での14年間追跡研究2つ (Murata ら, 2004b; Debes ら, 2006) が使えるようになっていた。2004年のJECFA評価以来利用可能となったフェロー出生コホート研究の再解析や新規データを下記と表24に要約する。

³⁸ <http://www.chef-project.dk/>

フェロー諸島のコホート1の子どもは14歳の時に聴性脳幹誘発電位 (BAEP) を測定する臨床検査に参加した (Murata ら, 2004b). これは聴覚刺激に応じて頭蓋上に置いた電極から記録される非常に小さな電位で、聴神経、蝸牛核、脳幹の上オリーブ核、下丘の神経活動を反映する。生じうる神経学的影響を測定する生理学的基盤が、教育水準や社会的修飾のある刺激に影響されないために、この研究の強みになっている。14歳で毛髪を採取し、その濃度は7歳時に比べて約1.5倍に増加していた (Budtz-Jørgensen ら, 2004) が、幾何平均値は妊娠末期の母親毛髪より約25%低かった。対数変換後の臍帯血水銀濃度に対する相関は中等度であり (7歳で $r=0.33$, 14歳で $r=0.35$, $P<0.01$)、経時的な曝露状況 (環境や家族での食習慣) が似ていることの体系的な影響が示唆された。同じ検査法が7歳で用いられ、盲検法で同じ生理学的指標が測定された。強度65 dB (0.1 ms インパルス) で20Hzおよび40Hzのクリック音を右耳に聞かせ、反対側はホワイトノイズ (音圧レベル45 dB) でマスクした。聴覚障害の可能な影響をコントロールするため、標準法の聴力検査をおこなった。得られたデータセットについて年齢、性別、曝露指標を独立変数とし、神経心理学的検査で用いられた変数を交絡変数として重回帰分析がおこなわれた。追加の解析にはポリ塩化ビフェニル (PCB) と生後のメチル水銀曝露量を含めた。測定されたBAEP潜時は7歳で得られた結果と同様の結果であった。母親毛髪と臍帯血の両方または一方の総水銀は、I-III 頂点間潜時と有意に関連していた ($P<0.05$)。III 潜時との関連はもっとも頑健で、両周波数で有意であり、7歳の結果とも同じであった。著者らによれば、交絡変数や測定結果のある者については同時曝露としてのPCBを加えても回帰係数に影響しなかった。7歳時の回帰係数は14歳時に観察されたものの約2倍であった。これは子宮内水銀曝露の神経毒性影響が持続することを示唆するが、14歳児の回帰係数が幾分か小さかったのはある種の補償が生じた可能性がある。14歳の2つ周波数条件下のIII波に関する臍帯血水銀濃度のBMDL₀₅の結果も母親毛髪水銀濃度で平均約10 mg/kg 相当であった。14歳児検査の時に測定された子どもの毛髪水銀濃度はIII-V 頂点間潜時の延長と関連していた (40Hzで $P<0.05$)。III-V 頂点間潜時の延長は2つの周波数条件下で胎児期の曝露量との関連は有意でなかった。最近の出生後曝露量を調整しても胎児期曝露量に対する回帰係数に影響しなかった。

フェロー諸島のコホート1の14歳時の再調査では参加生存者1,010人のうち860人が詳細な神経行動学検査を受けた (Debes ら, 2006)。7歳時に受けた検査と同じ基準で神経心理学検査項目が選択された。母親毛髪と臍帯血の水銀濃度は、調整された重回帰分析で持続性パフォーマンス検査 (Continuous Performance Test, CPT) のフィンガータッピングや反応時間の低下との間に有意な関連が認められた。ボストン呼称検査 (Cued) は臍帯血中水銀と有意な負の関連が認められた。臍帯組織水銀濃度はこれらの影響指標とに明確な関連がなかったが、呼称および言語学習課題の低得点と関連していた。胎児期曝露の変数と異なり、出生後曝露指標は一般に14歳時の認知機能スコアと弱くしか関連していなかった。PCBとの同時曝露は影響指標と弱い有意でない関連しか示さなかった。7歳と14歳の結果を比較すると、7歳で低得点であった子は14歳でも低得点であり続ける傾向が示唆された。このデータを潜在構造分析でさらに解析すると、水銀は運動と注意の検査結果ともっとも強い関連が認められ ($P<0.05$)、魚摂取量を調整すると言語性課題との間にほぼ有意な関連 ($P=0.051$) が認められた。潜在構造分析についての概要、および選んだ神経機能の標的変数のスコアを標準化する方法については Budtz-Jørgensen ら (2002) の論文を参照せよ。記憶と空間認知はメチル水銀の胎児期曝露とは関連しないようであった。母親の妊娠中の魚摂取量は弱くて有意でないものの有益影響が見られた。

Budtz-Jørgensen ら (2007b) はフェロー諸島のコホート1からの7歳と14歳のデータを再評価すること

により、魚および海産物摂取からリスクと便益を分離しようと試みた。このコホートの水銀曝露は鯨肉摂取と強く関連しており (Grandjean ら, 1992), 他方で魚料理 (主にタラ) の頻度は臍帯血 ($r = 0.25$)、および母親毛髪 ($r = 0.26$) 水銀濃度と有意な相関があった。交絡バイアスの程度は潜在構造分析を用いて解析された。一連の交絡変数には以前述べた共変量を入れた (Budtz-Jørgensen ら, 2007a; Grandjean ら, 1997)。魚摂取量を調整すると以前報告された水銀の回帰係数 (Grandjean ら, 1997; Budtz-Jørgensen ら, 2002; Debes ら, 2006) は説明された分散が増加する方向に変化した。PCB 曝露は過去の分析で水銀に及ぼす影響が限局的であったので (Grandjean ら, 2001; Debes ら, 2006), 共変量に加えなかった。その上, PCB はコホートの半数以上で使用できなかった。多く摂ることが望まれる栄養素の指標である魚摂取は, 5 つの神経心理学的指標 (運動, 注意, 空間, 言語および記憶機能) の全スコアに影響していた。その関連は運動パフォーマンス (7 歳時/14 歳時検査) と空間認知および操作 (spacial orientation and operations) 課題 (14 歳時検査) で有意であった。著者らは魚摂取の情報の不正確性が曝露と神経学的指標との関連に及ぼす役割を考察し, 食事摂取頻度調査票データの使用がもっとも不正確性が高く, 次いで毛髪からのメチル水銀曝露推定量であると結論した。信頼性比率 43%以下 (すなわち測定誤差によって生じる全変動の比率 >0.57) を仮定すると, 以前報告されたフェロー出生コホート研究の胎児期メチル水銀曝露と神経発達指標との関連は, 魚摂取の有益影響と魚摂取測定の不正確さを考慮しないならば最大 2 倍まで過小評価されるかもしれないと著者らは結論した。

曝露の測定誤差 (食物調査データとともに異なる時期/年齢での各種水銀測定), 交絡因子設定, モデル選択の誤謬, および影響過小評価のリスクに係わる分析については Budtz-Jørgensen ら (2003), Grandjean ら (2004a) および Grandjean & Budtz-Jørgensen (2010) の論文を利用されたい。

文献検索ではコホート 2 で水銀に関して報告した研究は 1 報のみである (Budtz-Jørgensen ら, 2010)。この研究は 2 つの当初のフェロー出生コホートに 7 年間の追跡データを組み合わせたものであり, 神経発達影響と水銀曝露の関連に PCB が交絡するか否かに焦点を当てたものである。結果の殆どが 2 つのコホートからのデータを併用する形で報告しているが, PCB 曝露を調整していない関連については 2 コホート別々に報告している。これらの結果はコホート 2 の 7 歳児の結果がコホート 1 の同年齢の観察を裏付けられるかどうかの情報を提供する。コホート 2 で報告された影響指標 (神経行動評価システム, フィンガータッピング, CPT の反応時間, ボストン呼称検査, Wechsler 知能検査 (Wechsler Intelligence Scale), カリフォルニア言語学習検査 (California Verbal Learning Test)) のうち, ボストン呼称検査の水銀との負の関連に関する結果のみがコホート 1 の観察と一致していた。さらに, CPT の一部の指標 (反応時間と誤刺激の総数) や言語性学習 (短期および長期遅延) がコホート 1 と同じ方向の結果を示した。この結論はコホート 2 のサイズが小さいため (解析にはコホート 1 から約 900 人, コホート 2 から 160 人の子どもが含まれる) 極めて限局的である。PCB のあり得る (正の) 交絡については, 2 つのコホートデータを合併したもので解析結果を示した。PCB はどの影響指標とも有意な関連を示さなかった。しかし, 水銀と PCB をモデルに同時に含めるとボストン呼称検査での水銀の回帰係数は約 2.1 から 1.5 に減少した。したがって, PCB の交絡を除外することは難しい。

胎児期水銀曝露と神経行動学的障害との関連に対する胎児期 PCB 曝露の交絡については, 最近, さらなる議論 (Grandjean ら, 2012) がコホート 1 の 7 歳児検査に参加したほぼ全員 923 人の臍帯血中 PCB 類の新たな測定に基づいておこなわれた。胎児期 PCB 曝露はボストン呼称検査のみで有意な負の関連が示された。7 歳時のテストバッテリーからの影響指標は潜在構造分析で運動と言語に関わる機能について潜

在変数を用いて解析された。PCB の影響は弱い有意であり、胎児期水銀曝露を調整するとさらに弱まった。胎児期水銀曝露との関連は胎児期 PCB 曝露を調整しても有意であり、その回帰係数は調整後僅か増加した。著者らは、以前コホートで報告したメチル水銀の神経毒性は PCB によっては説明されないと結論した。

Julvez ら (2010) はフェロー諸島のコホート 1 参加者の 14 歳時の検査で、CPT の視覚情報処理のスピードと誤謬率の結果を報告した。CPT-ヒット反応時間潜時 (Continuous Performance Test-Hit Reaction Time, CPT-HRT) 検査が用いられ、得点はコンピュータ支援検査の課題時間に応じて異なる神経心理学的機能の指標とされた。この検査は視覚認知、注意、運動の機能を評価する。交絡因子を調整するため重回帰分析を用い、CPT 課題に要した時間は胎児期メチル水銀曝露に依存していた。3 段階の得点 (1~2, 3~6, 7~10 分の HRT 結果) は互いに強い相関があった。学習相は速度発揮や選択的注意の機能を含むと解釈される第 2 相に比べてメチル水銀曝露との関連は弱かった。第 2 相の得点は、運動速度と単純反応時間を統制した後でも、胎児期メチル水銀曝露と強く関連していた。第 3 相の得点は著者らによれば持続性注意の指標と考えられるが、胎児期メチル水銀曝露ともっとも強い関連を示した。検査当時の水銀濃度 (毛髪近位 2 cm 断片中の水銀) は明確な関連構造を示さなかった。

以上より、JECFA の PTWI 設定 (FAO/WHO, 2004) 以後のフェロー諸島からの 14 年間の追跡と再解析は一貫して胎児期メチル水銀曝露の有害影響を示唆している。胎児期曝露と神経学的聴覚機能との関連は 14 歳でもなお存在したが、弱くなっており、出生後曝露量推定値とは関連していなかった。魚摂取の便益影響と測定に係わる不正確性はフェロー諸島の研究での神経毒性上の関連に交絡していた可能性はあるが、メチル水銀の影響を 2 倍程度まで過小評価させていたと推測された。神経学的聴覚機能を除く神経発達影響の指標の殆どがより小さなコホート 2 で 7 歳時に評価された。コホート 1 での神経学的指標と水銀との関連の殆どが結果を裏付けるものではなかった。フェロー諸島のコホート 1 および 2 を一緒に評価すると PCB 曝露による大きな交絡は認められなかったが、その交絡によってコホート 1 で水銀影響が過大評価されている可能性は除外されなかった。コホート 1 での 7 歳時の神経発達指標の、殆ど全ての参加者について臍帯血 PCB の新たな結果を加えておこなった再評価では、PCB が強い交絡因子であるとは示されなかった。

B. セイシェル

セイシェル人は大量にしかも高頻度に海洋魚 (深海と珊瑚礁の魚) を摂取し、人口の 80%以上が少なくとも 1 日 1 度は主な蛋白源として魚料理を食べる。海洋哺乳類の摂取は稀である。セイシェル共和国には大きな工業的水銀汚染源はなく、PCB 曝露も低い。女性の飲酒量は少ない (Myers ら, 2007)。水銀曝露と小児発達の関連はセイシェルの 3 つの異なるコホートで研究され、それはセイシェル小児発達パイロット研究、主研究 (セイシェル小児発達研究, SCDS)、栄養研究 (セイシェル小児発達栄養研究, SCDNS) と呼ばれている。

セイシェルの疫学研究プロジェクトは 1980 年代半ばに始まり、パイロット研究には 1986 年で母児約 800 組が参加した。パイロット研究に続き、主研究がマヘ島で 1989~1990 年に母児 779 組を集めた。主な研究目的は魚摂取による胎児期メチル水銀曝露が小児の神経発達に有害影響を及ぼすか否か検討することであった。子どもは 6 ヶ月時点で参加した。母親は週平均 12 食の魚料理摂取を報告していた。胎児期メチル水銀曝露は妊娠時に伸びた母親の毛髪総水銀として測定された (平均 6.9 mg/kg, 標準偏差 4.5

mg/kg). 主コホートは 6, 19, 29 ヶ月および 5.5, 9, 10.5, 17 歳で発達指標の検査を受けた. JECFA の 2004 年評価で用いることのできた最長追跡は 9 歳であった (Myers ら, 2003). 神経認知, 言語, 記憶, 運動, 知覚運動, 行動の機能を検査するテストバッテリーの指標を従来の線形回帰モデルで解析した. 著者らはこれらのデータは集団に胎児期水銀曝露からの神経発達リスクが存在するという仮説を支持しないと結論した. 9 歳の解析結果は, (フェロー出生コホート研究からの結果と併せて) PTWI 設定の基盤 (FAO/WHO, 2004) として用いられた 5.5 歳の結果を確認した.

3 つ目の栄養コホートは妊娠中の栄養や食事状態が水銀の神経毒性を修飾した可能性を検討するために設立された (Myers ら, 2007; Davidson ら, 2008b). 2001 年に第 1 トリメスターの女性 300 人が参加した. 参加時と出産時に, 母親の毛髪と血液, 子どもの臍帯血が採取された. 胎児期水銀曝露は妊娠中に伸びた母親の毛髪総水銀として測定された. 子どもの発達に影響するかもしれない栄養因子は 28 週で採取された母親の血液で測定された (甲状腺刺激ホルモン (TSH) と遊離サイロキシン (free T4) で測定したヨウ素の状態, 鉄の状態, および異なる長鎖多価不飽和脂肪酸 (PUFAs)). 母親の魚摂取は妊娠 28 週での 14 日間についての食事調査とそれに続く 4 日間の食事記録 (週日 2 回と週末 2 回) で測定された. 食事性コリン摂取量は食事記録から推定し, コリン状態の間接計測として用いた. 母親たちは週平均 9 食の魚 (537 g) を摂取していた. 母親の妊娠中に伸びた毛髪の平均水銀濃度は 5.7 mg/kg (範囲 0.2~18.5 mg/kg) であった. 子どもの発達は 5, 9, 25, 30 ヶ月および 5 歳で検査された. 主な発達指標は 9 および 30 ヶ月での Bayley 乳幼児発達検査第 2 版 (Bayley Scales of Infant Development-second edition, BSID-II) で, 認知発達指標 (mental developmental index, MDI) と運動発達指標 (psychomotor developmental index, PDI) の 2 指標を得た. 5, 9, 25 ヶ月の追加検査では認知により特化した検査をおこなった. それらは 5 および 9 ヶ月でおこなわれた新奇選好を測定する Fagan 乳児知能検査 (Fagan Infantest, FTII) と視覚認知記憶 (visual recognition memory, VRM) を測定する視覚期待パラダイムであった. 計画, 抑制, 注意, ワーキングメモリを測定する A-not-B 検査と遅延空間交替検査 (Delayed Spatial Alteration test) は 25 ヶ月でおこなわれた.

以前の評価 (FAO/WHO, 2004) 以後, セイシェル小児発達研究の主コホートにおける幾つかの統計解析とともにさらなる追跡結果について報告している. 追加の再解析の幾つかは 2006 年の改訂 (FAO/WHO, 2007) に利用され, それらは以下の要約と表 24 に含めた. さらに栄養コホートの結果が発表された. それらは下述するとともに表 24 に要約した.

主コホート (セイシェル小児発達研究)

Davidson ら (2004) は胎児期曝露と 19 ヶ月児の知能との関連に対する社会環境因子の影響が 5.5 歳でも存在するのか, また 19 ヶ月児と 5.5 歳児の結果に一貫性があるのか否か検討した. 著者らは, 5.5 歳児において見られた社会環境要因による小さな影響は初期の研究結果と内的に一貫性がないと結論し, 統計的に有意な結果が見られたのは偶然によるだろうと考えた.

繰り返し測定されたこれらの影響指標に焦点を当て, 19, 29 週および 5.5 歳, 9 歳の主コホート結果を時系列分析した (Davidson ら, 2006a). 発達指数ないし知能指数 (IQ), 学力検査, 社会行動, 記憶の測定結果より全般的な認知機能が検討された. 最近の出生後の曝露も考慮に入れた. その結果, 胎児期曝露と影響指標との間に有意な関連は認められなかった. 同じコホートの過去の横断研究と同様, 家庭環境得点 (HOME) と社会経済状態 (SES) のような鍵となる共変量は影響指標と有意に関連していた.

9年間の追跡結果 (Myers ら, 2003) は, Huang ら (2005) によって, 胎児期曝露の非線形性の関連があるか否か検討するために平滑化の自由度を変えたセミパラメトリック加法モデルを用いて再解析された。その結果, 胎児期の総水銀濃度と1つの検査すなわち Grooved Pegboard 利き手スコア (運動速度と協調性の検査) との間に有意な非線形の関連が見られた。このモデル化によって母親毛髪 12 mg/kg まで影響はないが, それ以上ではわずかであるが有害影響が示された。但し不確実性は高い。このデータは総説 (Davidson ら, 2006b) 中に要約されている。

Myers ら (2003) により報告された影響指標に別の7指標を加え, 9年間の追跡結果における BMDL 算出が試みられた。26指標の BMDL₁₀の母親毛髪水銀濃度は 20.1 mg/kg (ロジスティックモデル) から 20.4 mg/kg (k-power モデル) までの値であった (van Wijngaarden ら, 2006)。

感受性が均一ではなかった可能性を考慮するために Hang ら (2007) は 9年間の追跡結果を回帰木 (regression tree) 法で再解析した。著者らによると, 結果は Myers ら (2003) に記述された以前の解析結果を支持し, セイシェル主コホートで胎児期メチル水銀曝露の影響に一貫性のある根拠はないことを確認した。

Thurston ら (2009) は影響指標への曝露影響について, 様々な影響指標間の類似した群 (所謂, 領域) を考慮するのに一般化線形混合ベイズモデルを使った。この方法で, 胎児期メチル水銀曝露と 9歳時に測定された4領域 (認知, 記憶, 運動, 社会行動) に含まれる種々の神経発達指標 (Myers ら, 2003) との関連が検討された。著者らは線形回帰で解析した過去の結果と合致する所見を報告したが, 研究自体は主に方法論的な問題に焦点を当てており, この評価に役立つ情報はない。

別の9歳時解析では, 個別の影響指標18を1つの順序変数にまとめることで発達指標についても集約して順序ロジスティック回帰分析をおこない, 胎児期メチル水銀曝露と発達指標との関連がないことを示した (van Wijngaarden ら, 2009)。

Davidson ら (2008a) は, 10.5歳児に模写課題と再生課題の得点が出る Bender Visual Motor Gestalt 検査を用い, 重回帰分析で胎児期水銀曝露と視覚空間機能との関連を調べた。この検査はフェロー研究の7歳児検査で使われており (Grandjean ら, 1997), しかも同じ採点法を採用した。ただ, フェロー研究と異なり, 胎児期メチル水銀曝露と模写課題得点の間には有意な関連を認めなかった。全参加者ではメチル水銀と再生課題得点との間に有意な負の関連は認められたが, 曝露が低く再生課題得点の高い1人の外れ値を除去すると有意性は消失した。

さらに, Davidson ら (2010) は共変量を調整して学力検査が胎児期か最近のメチル水銀曝露と関連するか検討した。主要な影響指標はコホート643名の9歳と17歳時のセイシェル全国標準学年末試験の得点であった。追加の解析はセイシェル主コホートのうち地域試験 (Southern and Eastern African Consortium for Monitorin Educational Quality, SACMEQ) を9歳時に受けた一部 (n=215) でおこなわれた。重回帰分析によって, 胎児期曝露および最近の曝露とも9ないし17歳時の学年末試験得点と関連しなかった。胎児期曝露と SACMEQ 試験得点との関連も有意でなかった。但し, 最近の曝露は男子での低得点と関連していた。著者らはこの所見を説明できず, さらなる研究で確認が必要と結論した。

最近になって Davidson ら (2011) は胎児期メチル水銀曝露と17年追跡の27影響指標との関連を報告した (対象者数は n=371~462)。検査バッテリーには幾つかの認知機能検査と生徒の問題行動を測定する検査が含まれていた。統計解析では全ての影響指標について, 過去の報告で用いた交絡要因の他, 最近のメチル水銀曝露を調整した。27の影響指標のうち21で, 胎児期曝露との関連は見られなかった。4指

標で高い胎児期曝露と良い得点 (Woodcock Jonson-II 数学計算得点, Intra-Extradimensional Shift set on the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery の試行数の低下, 学校での薬物使用報告回数や問題行動回数の少なさ) との関連が認められた。胎児期曝露と学校カウンセラーへの紹介が最低頻度 (1~3) であることとに有意な関連は認められたが, 胎児期曝露と 3 回以上紹介されたこととは関連はなかった。著者らによれば, 良好な成績は魚の有益な栄養素と関連しており, 以前の低年齢時に認められていた関連と一致する。結論として, 胎児期水銀曝露と 17 歳の検査結果との間に有害影響を示すような一貫性のあるパターンはなかった。

栄養コホート (セイシエル小児発達栄養研究)

Davidson ら (2008b) はセイシエル小児発達栄養研究 (SCDNS) のコホートの 9 および 30 ヶ月齢児 (影響指標と共変量の完備した子ども $n=229$) に BSID-II をおこなった。基本的な解析はメチル水銀, 母親の栄養測定 (質問票による魚摂取とコリン摂取データ, 母親血液中の TSH, $n-3$ PUFA である DHA, $n-6$ PUFA であるアラキドン酸 (AA) および鉄) と子どもの BSID-II の得点との関連を検討した。交絡因子を調整すると, 胎児期メチル水銀と 30 ヶ月の PDI 得点との間に負の関連 (回帰係数は -0.55 , $P=0.04$) を示した。BSID-II 得点との関連は, 胎児期メチル水銀のみの場合 (「判定線上で有意」と記されたが, 回帰係数は -0.44 , $P=0.07$) あるいは栄養因子の場合ともに有意でなかった。5, 9 および 25 ヶ月におこなった追加評価では胎児期メチル水銀曝露との有意な関連を認めなかった。著者らは栄養状態とメチル水銀曝露は発達指標に同時に反対方向に影響したと結論し, 胎児期メチル水銀曝露による神経発達影響のリスクを検討するためには魚の栄養と総体的な食事の有益影響を考慮する必要があると示唆した。

上記と同じコホートのデータを分析した Strain ら (2008) は, 在胎 28 週と生後 1 日の母親の血液中 $n-3$ および $n-6$ PUFA の 9 および 30 ヶ月児の運動発達指標と認知発達指標 (BSID-II の PDI と MDI) に及ぼす影響を報告した。5 つの共変量を調整した線形回帰モデルが用いられ, モデル 1 は DHA+AA, モデル 2 は DHA+エイコサペンタエン酸 (EPA, 海洋性 $n-3$ PUFAs の指標として)+AA, モデル 3 は $n-3$ PUFAs (DHA+EPA+ α -リノレン酸 (ALA))+ $n-6$ PUFAs (AA+リノール酸 (LA)), モデル 4 は DHA に対する AA の比, モデル 5 は $n-3$ PUFA に対する $n-6$ PUFA の比を調整した。Davidson ら (2008b) の結果と異なり, 統計モデルでは上記外の栄養因子を調整しなかった。その結果, 母親血清の $n-3$ PUFA は 9 ヶ月齢の PDI 得点に有意な影響 ($P<0.02$) を及ぼしていた。母親の $n-3$ PUFA 値が上昇するにつれて PDI 得点は高くなった。同様に, 9 ヶ月の PDI 得点は $n-6/n-3$ PUFA 比に対して有意な逆方向の関連を示した ($P<0.02$)。 $n-6/n-3$ PUFA 比が上昇すると PDI 得点は減少した。9 および 30 ヶ月での MDI 得点や, 30 ヶ月の PDI 得点にはメチル水銀曝露を調整してもしなくても, PUFA の回帰係数に有意なものはなかった。認められた関連は, 解析に胎児期メチル水銀曝露を含めた時がもっとも強かった。30 ヶ月の PDI 得点 (9 ヶ月の PDI ではない) は回帰分析に PUFA を含めた時に胎児期水銀曝露が増えると低下する有意な関連 ($P<0.04$) が認められた。

Stokes-Riner ら (2011) は Strain ら (2008) や Davidson ら (2008b) と同じデータを用いたが 9 ヶ月と 30 ヶ月の検査データを別個に解析せず, 2 回の検査の個人内の関連を考慮できるモデルで検討した [訳注: 実際は linear mixed model]。これは胎児期メチル水銀曝露が子どもの運動発達機能に影響するという仮説をよりよく反映する。研究のパワーも効果的に上昇した。さらに時系列を捉えられるモデルのため, メチル水銀, PUFA, 共変量のどれかまたは複数が 9 ヶ月から 30 ヶ月への変化に影響したかの検討が可能

となった。結果は、母親毛髪水銀と子どもの運動発達機能 (PDI 得点) とに有意な負の影響が認められた。同時に、母親 *n*-3 PUFA (DHA+EPA+ALA ないし DHA のみで測定) と認知発達機能との有意な良好関係が認められた。どの関連も子どもの成長に伴って有意に変化しなかった。子どもの発達に対する *n*-3 PUFAs の有意な正の関連とメチル水銀の有意な負の関連を合わせて、胎児期メチル水銀曝露のあり得る影響を研究する際には母親の栄養状態を調整する必要があるを示していると言者らは考えた。

Lynch ら (2011) は栄養コホートの 9 および 30 ヶ月児の BSID-II 指標 (MDI, PDI), 胎児期の母親毛髪水銀濃度, および Davidson ら (2008b) が述べた 5 つの魚の栄養素による母親の栄養状態との交互作用を係数変化モデルで検討した。5 つの栄養素と BSID-II 指標との関連がメチル水銀濃度の変化に合わせて変化するのを, この回帰係数が効果修飾因子としての毛髪中メチル水銀水銀濃度の関数として変化すると捉えた。あり得る効果修飾は母親毛髪メチル水銀の平滑化関数 (罰則付きスプラインを使用) でモデル化した。この統計解析の結果は, メチル水銀曝露量の増加は栄養上の共変量である DHA の便益を失ってしまうことと関連することを示した。この所見はメチル水銀曝露量が多いと 4 つの BSID-II 指標 (9 および 30 ヶ月児の MDI と PDI) で認められた。母親毛髪水銀約 11 mg/kg で, 30 ヶ月での PDI の回帰係数の傾きは負となり, DHA は BSID-II 指標と正の関連を示さなくなった。著者らは回帰係数の傾き推定において大きなバラツキをもつ毛髪水銀濃度 11 mg/kg を超える対象者が少ないことを強調した。DHA は 30 ヶ月児の PDI 得点と正の関連を有するが, その有益影響は母親の毛髪メチル水銀曝露が約 11 mg/kg を超えると胎児期メチル水銀曝露による負の影響に打ち負かされると考えられる。この BSID-II 指標は Davidson ら (2008b) の解析でも有意であったことは特筆すべきである。この解析の結果は, DHA の良好な発達影響は胎児期メチル水銀曝露が増えるに従い押さえこまれてしまう可能性を示唆した。

最近, 計 10 の指標をもつ発達検査バッテリーがおこなわれた 5 年追跡研究が発表された (Strain ら, 2012)。この発達検査は, 器用さとフィンガータッピング (利き手と反対側), 未就学幼児用言語尺度改訂版 (総言語得点, 言語能力得点, 聴性理解得点) による言語, Woodcock Jonson 知能検査 (文字語認識と応用問題), Child Behaviour Checklist の行動を計測した。子どもの IQ は言語性課題 (verbal) と非言語性課題 (matrices) からなる Kaufman 簡易知能検査で測定した。検査の指標と種々の組合せの母親 PUFA 状態との関連が, 胎児期水銀曝露を含む/含まない共変量聴性線形回帰モデルで検討された。母親 PUFA 状態を調整しない場合についても胎児期水銀曝露と発達指標との関連を検討した。いずれにも有意な関連も認められず, 有害影響を示唆する点推定値もなかった。未就学言語得点は母親の DHA が高くなると得点は上昇し, 母親 AA が高くなると低下した。注目すべきこととして, 栄養コホートの 9 および 30 ヶ月の結果と対照的に, 胎児期メチル水銀はどの影響指標ともどのモデルでも有意な関連がなかった。著者らはこの所見を PUFAs を調整後そのような関連を見出したこと (Strain ら, 2008; Lynch ら, 2011; Stokes-Riner ら, 2011) と関連づけた考察をおこなっていない。

要 約

要約すると, セイシェル小児発達研究の主コホートの 4.5 年, 10.5 年, 17 年追跡研究の結果を何度検討しても, 胎児期水銀曝露と神経発達指標との間に一貫性のある結論を見出せなかった。このコホートでは *n*-3 PUFAs の調整は (それらを測定していなかったため) できなかった。大きな新しい発展は小さな栄養コホート (セイシェル小児発達栄養研究) の結果からもたらされた。その新しい結果は, 母親血中 *n*-3 PUFA 濃度を考慮すると, 胎児期メチル水銀曝露と 9 および 30 ヶ月児の神経発達指標との間に負の関

連が示唆された。あり得る効果修飾が母親毛髪メチル水銀の平滑化関数でモデル化された。この結果は、メチル水銀曝露レベルが上がると栄養上の共変量である DHA の有益影響が失われる関連を示唆し、見かけの NOEL 母親毛髪 11 mg/kg が観察された。この研究の 5 年間追跡により胎児期水銀曝露と発達影響指標との間に有意な関連は認められず、出産時の母親 DHA と就学前言語得点との間に正の関連が報告された。

C. 他の地域

上で述べた大規模出生コホート研究の他に、小規模のコホート研究と横断研究が公表されている。これらの研究を以下に述べ、また表 24 に要約してある。

胎児期の高度曝露とその後の生涯での観察

比較的高い水銀の影響がカナダのヌナビクで生まれたイヌイトで検討された。その子どもたちは PCB にもかなりの胎児期曝露があった。109 人の子どもの 5 歳での神経運動機能のフォローアップは重回帰分析で、胎児期水銀（臍帯血総水銀の幾何平均: 15.9 $\mu\text{g/L}$ ）は指差し運動のふるえ測定に有意な関連を示したが、他の機能の反応時間には関連が示されなかった (Després ら, 2005)。臍帯血水銀濃度と BSD-II の行動指標や注意および活動レベルに関する行動観察による得点との間に、交絡要因を調整後の有意な回帰は認めなかった。対象に含まれる 78 人の子どもで視覚誘発電位が検討された (Saint-Amour ら, 2006)。これらの電位は視覚刺激による反応で、電気生理学的に測定・記録できる。刺激コントラスト 3 段階 (95, 30 および 12%) で 3 成分 (N75, P100, N150) を測定した。コントラスト 30%での P100 潜時の増加が、交絡要因を調整した線形回帰分析で臍帯血水銀濃度と有意な関連を有していたが、他の測定では認められなかった。これに対して、潜時の減少つまり単純に有害影響と言えない方向の変化がコントラスト 95 および 30%での N75 と P100 について、子どもの現在の水銀濃度と関連していた。さらに 116 人のイヌイトの子どもで 11 歳時に聴覚の電気生理学的検査がおこなわれ、線形回帰分析で臍帯血中水銀と反応時間遅延、N1 波の振幅増大と潜時遅延に関連が認められ、この比較的高い曝露が感覚情報の早期の処理に及ぼす影響が示唆された (Boucher ら, 2010)。さらに著者らは水銀濃度は Go/No-go 課題の結果には関連せず、胎児期水銀曝露は胎児期鉛曝露の幾つかの影響指標への関連に有意な交互作用を示したことを報告した (Boucher ら, 2012)。

Chevrier ら (2009) は、ブラジルの 3 つの村 ($n=253$) とフランス領ギアナの 2 つの村 ($n=142$) のアマゾン族の 7~12 歳の子ども 395 人で視覚空間機能を検討する横断研究をおこなった。Stanford-Binet Copying 検査の部分尺度は、3 および 2 次元の図形を紙と鉛筆で能動的に再生する課題を含んでいる。著者らは成績評価に（単純な解けた／解けないの分類を避け）ゆるい評価スキームを採用し、スコア分布の高い弁別性能と子どもがおかした誤りのタイプについての情報を求めようとした。毛髪水銀濃度は子どもの 95% と母親の 68%から取得できた。主な曝露源は魚摂食による経口曝露であった。毛髪水銀の結果は濃度が金採掘地の近さに依存することが示された。母親と子どもの毛髪水銀濃度の相関はフランス領ギアナの村 ($r=0.09\sim0.28$) の方がブラジルの村 ($r=0.50\sim0.57$) より低かった。ブラジルとフランス領ギアナの統合データについての交絡因子を調整した回帰分析は、毛髪水銀濃度は母親も子どもも 2 つの下位尺度（模写とブロックの得点）とに負の関連を示唆した。結果得点に性別と水銀曝露量との交互作用はなかった。著者らによると、毛髪水銀が 10 mg/kg の子の 1 mg/kg の子の発達の遅れは Stanford-Binet Copying 検査課

題の低得点から見て 2 歳に相当する。胎児期と出生後の影響は分離できなかった。

胎児期の低および中等度曝露とその後の生涯での観察

Oken ら (2005) は米国コホートの一部である 135 人の 6 ヶ月児で、視覚認知記憶検査の新奇選好割合によって乳児の認知を検討した。多量に魚を摂取していた母親の子は殆ど摂取していなかった母の子より視覚記憶検査成績が良かった。この関連は母親の毛髪水銀濃度を調整するとより強くなった。この調整したモデルで、週当たり魚料理 1 食の増加は 4.0 点の得点増と関連していた (95%CI 1.3~6.7)。母親毛髪水銀 1 mg/kg の上昇は検査得点の 7.5 点減少と関連していた (95%CI -13.7~-1.2)。母親毛髪水銀の平均は 0.55 mg/kg、範囲は 0.02~2.38 mg/kg であった。同じコホートからのより多数の子ども (n=341, 恐らく前回の 135 人を含む) を 3 歳まで追跡し、発達を Peabody Picture Vocabulary 検査と Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRAVMA) で検査した (Oken ら, 2008)。魚摂取による正の関連と胎児期水銀曝露による負の関連について以前の研究と同じパターンが繰返され、今回は赤血球水銀濃度が測定された。両検査の総合得点は水銀濃度が最大十分位の母 (> 9.1 ng/赤血球 g, このコホートではおよそ毛髪水銀濃度 1.2 mg/kg に相当) の子で魚摂取量を調整後得点が減少していた。報告はメチル水銀曝露との関連についてのデータを提供しているけれども、主眼が魚摂取の有益影響のようであった。

認知発達と胎児期 PCB 曝露に焦点を当てたオンタリオ湖岸住民 (n=212) の研究はメチル水銀曝露の効果を見出さなかった (Stewart ら, 2003)。しかし、臍帯血 PCB と母毛髪水銀濃度との有意な交互作用が 38 ヶ月の認知機能得点に対して認められ、4.5 歳では認められなかった (子ども 137 人が交互作用検討に用いられた)。認知機能は McCarthy General Cognitive Index で測定された。母親毛髪水銀の中央値は 0.50 mg/kg であった。9 歳時に検査が 183 人の子でおこなわれ、その内 145 人にメチル水銀と PCB 両方の測定値があった (Stewart ら, 2006)。検査は子どもが反応の遅延と抑制に対応することを要した。母親毛髪水銀が低得点と有意に関連しており (PCB 曝露を調整する回帰モデルで $P=0.03$)、母親 PCB も同様であった (母親毛髪水銀を調整しても $P=0.02$)。

2001 年 9 月 11 日後に生まれたニューヨークの子ども 151 人が臍帯血と母親血液の水銀データを有していた。この集団は 12, 24, 36, 48 ヶ月に追跡調査がおこなわれた。臍帯血水銀濃度と BSID-II 結果との関連は 36 ヶ月の PDI 得点の低下との関連 (n=111, 線形回帰で $P=0.002$) 以外には始めの 3 回の追跡調査で認められなかった。48 ヶ月のデータでは、認知機能低下 (改訂版 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 検査で) と臍帯血水銀上昇とに関連が認められた (n=107, $P<0.001$)。このモデルは限られた対象者数に対しておそらく投入変数が多すぎっていた (Lederman ら, 2008)。

ポーランドのクラクフで 233 人の出生コホート中での症例対照研究として発達 (BSID-II) が検討された。36 人の子が 1 歳時の検査で発達遅延に分類された (症例)。これらの子どもの母親は健常 (対照) 群の母親より妊娠中の血中水銀が高かった (幾何平均: 0.75 vs 0.52 $\mu\text{g/L}$, $P=0.010$)。同様の差は臍帯血水銀でも有意に近い結果だった (Jedrychowski ら, 2006)。このコホートはその後 2 歳と 3 歳の検査の際に幾らか増員したが (n=374), 1 歳での結果は確認できなかった。2 歳と 3 歳の追跡調査で PDI と MDI の解析は有意な関連を示さなかった (Jedrychowski ら, 2007a)。

上記の研究に加えて Daniels ら (2004) は、イギリスのブリストルでの大きなコホートからの子ども 1,054 名で検討し、発達検査得点の低さは母親の妊娠中魚摂取量の多さに対する関連について有意に低い Odds 比を示したが、胎児期の水銀曝露との関連は認められなかった。曝露評価に、臍帯血でなく臍帯組

織が用いられたが、他の研究との比較が困難である。

日本人の横断研究で、子どもが約 7 歳の時、研究時の母親毛髪が妊娠時の母親水銀の代替として採取された (n=327)。妊娠後食習慣を変えた母親の子は含められなかった。この研究は身体動揺、ふるえ、協調運動、反応時間、聴性脳幹誘発電位、心電図心拍変動と検査時の母親毛髪水銀濃度とに明確な関連を見出さなかった (Murata ら, 2004a)。母親の毛髪総水銀の中央値は 1.63 mg/kg (0.11~6.86 mg/kg) であった。約 7 歳の子どもの毛髪総水銀値は 1.65 (0.35~6.32) mg/kg であった。

胎児期水銀曝露および魚摂取の、注意欠如・多動性障害 (ADHD) に関わる行動に対する関連が米国マサチューセッツ州ニューベッドフォードの出生コホート (1993~1998 年に募集) で回帰モデルを用いて検討された (Sagiv ら, 2012)。出産後 10 日頃に採取した母親毛髪 (n=421) の総水銀濃度を測定し、中央値 0.45 mg/kg であった。毛髪水銀と 8 歳での注意欠如、多動症を含む ADHD に関わる行動とに有意な関連が認められた。Conners Rating Scale-Teachers と CPT 反応時間について、著者らは ADHD に関わる行動のいわゆる「見た目の閾値」約 1 mg Hg/kg を定めた。その一方で、1 mg/kg 未満の水銀レベルで僅かに水銀曝露と ADHD に関わる行動とに負の関連が認められた。さらに、幾つかの影響指標について、関連は基本的に男子に認められた。ADHD に関わる行動特に多動性・衝動性行動に対して、魚摂取が保護的に関連することが認められた。

出生時の観察

日本の新生児 498 人の研究は、生後 3 日の機能と母親毛髪水銀 (レンジ 0.29~9.35 mg/kg, 中央値 1.96 mg/kg; Suzuki ら, 2010) とに有意な関連 ($P<0.05$) を見出した。この関連は重回帰分析で母親の PCB レベルを調整したものである。回帰の傾きは海産物の摂取を調整すると大きくなったが、他の交絡要因になりうる因子は判定線上の効果しかなかった。

中国浙江省に生まれた 384 人の生後 3 日新生児 (母親毛髪水銀は幾何平均 1.2 mg/kg) の研究は、母親の水銀曝露と新生児の行動の関連を検討した。男児で、行動得点の満点をとらない者の割合はロジスティック回帰モデルで、母親水銀曝露と有意に関連していた。この関係は女児には認められず、活動および受動筋緊張の指標についても認められなかった (Gao ら, 2007)。

他の地域の研究に関する結語

認知機能については、幾つかの研究がフェロー諸島やセイシェルのコホートで報告されたよりも低濃度の水銀曝露と関連することを見出した。しかし、低濃度曝露の全体像は結論を導ける情報を提供していない。さらに、魚摂取の有益影響も示されている。結論として、これらの研究は量-影響関係にはフェロー諸島やセイシェルの研究ほど優れた基盤は提供しない。

表 24. 胎児期水銀曝露と子どもの神経発達および神経毒性影響指標に関する疫学データの概要

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Faroe Islands						
Murata et al. (2004b)	Longitudinal cohort study, Faroese Cohort 1	859 children, age: 14 years	THg in cord blood: GM 22.6 (IQR 13.2-40.8) µg/L (highly correlated to maternal hair). THg in maternal hair: GM 4.22 (IQR 2.55-7.68) mg/kg. THg in hair at 7 years: GM 0.60 (IQR 0.34-1.24) mg/kg. THg in hair at 14 years: GM 0.96 (IQR 0.45-2.29) mg/kg	BAEP	Increased latencies III and V by about 0.012 ms by doubling in cord blood Hg concentration. BMDLs similar as those obtained at 7 years. Child's hair Hg at age 14 years associated with prolonged III-V interpeak latencies. The results indicate that some associations between prenatal exposure and neurotoxic endpoints extend into the teenage period	Age, gender, PCB exposure (from cord tissue of 438 cohort members)
Debes et al. (2006)	Longitudinal cohort study, Faroese Cohort 1	860 children, age: 14 years	THg in cord blood: GM 22.5 (IQR 13.1-40.8) µg/L THg in maternal hair: GM 4.21 (IQR 2.53-7.66) mg/kg THg in hair at 7 years: GM 2.99 IQR 1.71-6.20) mg/kg^(d) THg in whole blood at 7 years: GM 9.00 (IQR 5.00-18.4) µg/L THg in hair at 14 years: GM 0.96 (IQR 0.45-2.29) mg/kg THg in whole blood at 14 years: GM 4.08 (IQR 2.29-7.46) µg/L	motor, attention, working memory/executive function, language, visuospatial and memory functions and mood status	Prenatal Hg exposure associated with decreased finger tapping speed, reaction time in a CPT, and cued naming, but associations were weaker than at 7 years	Age, gender, maternal Raven score, domicile, maternal and paternal employment, time of the day at testing, used language, computer game experience, the participant's grade in school. Prenatal PCB (cord tissue of 438 cohort members) was considered but not statistically significant

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Faroe Islands (continued)						
Budtz-Jørgensen et al. (2007b)	Longitudinal cohort study, Faroe Cohort 1	917 children, age: 7 years 860 children, age: 14 years	7 years (Grandjean et al., 1997): THg in cord blood: GM 22.9 (IQR 13.4-41.3) µg/L THg in maternal hair: GM 4.27 (IQR 2.6-7.7) mg/kg THg in hair at 7 years: GM 2.99 (IQR 1.7-6.1) mg/kg 14 years: see Debes et al. (2006)	motor, attention, working memory/executive function, language, visuospatial and memory functions and mood status	Fish intake improved test scores statistically significant for the motoric performance (7 and 14 years) and for the functioning in tasks for spatial orientation and operations (14 years).	Not specified, refers to Grandjean et al. (1997) and Budtz-Jørgensen et al. (2007a). PCB exposure was not included as a covariate
Budtz-Jørgensen et al. (2010)	Longitudinal cohort studies Faroe Cohort 1 and Faroe Cohort 2	Faroe Cohort 1: about 860 children, age: 7 years Faroe Cohort 2: about 182 children, age: 7 years	Faroe 1: see Murata et al. (2004b), Debes et al. (2006) Faroe 2 (Steuerwald et al., 2000): THg in cord blood: GM 20.4 (range 1.90-120) µg/L THg in cord serum: GM 2.54 (range 0.70-8.74) µg/L THg in maternal hair: GM 4.08 (range 0.36-16.3) mg/kg	motor, attention, working memory/executive function, language, visuospatial and memory functions	The joint analysis using a structural equation model approach showed statistically significant negative coefficients association between prenatal Hg exposure and the verbal function variable while the motor function variable was close to significance. A very close agreement between the cohorts was seen for the Boston Naming Test, whereas the effect estimates for the other outcomes showed less convinced agreement (although test for equality were non-statistically significant except for 'NES2 Finger tapping – preferred hand').	The effect of PCBs were also investigated and a set of variables identified by Grandjean et al. (1997) were included in the models. Finally, the number of maternal pilot whale dinners during pregnancy was included in the models.
Julvez et al. (2010)	Longitudinal cohort study, Faroe Cohort 1	860 children, age: 14 years	See Murata et al. (2004b), Debes et al. (2006)	CPT-HRT latencies	The test phase regarded as indicators of sustained attention by the authors showed the strongest associations with prenatal Hg exposure. Current proximal hair Hg concentrations did not show any clear association structure.	Similar to Debes et al. (2006). In addition in further analyses, Catsys scores, and CPT-HRT during the first 2 min

次頁に続く。

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Seychelles: main cohort (SCDS)						
Davidson et al. (2004)	Longitudinal cohort study SCDS	711 children, age: 5.5 years	THg in maternal hair: P50: 5.9 (range 0.5-26.7) mg/kg THg in hair at 5.5 years: P50: 5.8 (range 0.9-26) µg/g	Cognitive ability, language development, drawing and copying, Letter-Word recognition, scholastic achievement, and child behaviour.	No consistent associations between prenatal mercury exposure and the measured outcomes.	Caregiver intelligence, the Hollingshead measure of socioeconomic status, home environment, gender, recent postnatal Hg exposure. Low levels of Pb not considered, 28 PCBs below LOD.
Huang et al. (2005)	Longitudinal cohort study SCDS	643 children, age: 9 years Reassessment of results from Myers et al., 2003	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SD: 6.9 ± 4.5 mg/kg. THg in hair at 9 years: $\mu \pm$ SD: 6.1 ± 3.5 mg/kg.	neurocognitive, language, memory, motor, perceptual-motor, behavioural functions as described in Myers et al., 2003	Re-analysis by using semi-parametric additive models with different degrees of smoothing showed little evidence for adverse effects from prenatal mercury exposure in the Seychelles main cohort.	Sex, maternal age, examiner, caregiver's intelligence, the child's medical history, family resource scale, number of biological parents living with the child, Hollingshead measure of socioeconomic status, Henderson's early learning process scale, child's age at testing, Home environment during toddlerhood, the child's hearing score, recent postnatal Hg exposure

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Seychelles: main cohort (SCDS) (continued)						
Davidson et al. (2006a)	Longitudinal cohort study SCDS	738 children, age: 19 months 736 children, age 29 months 711 children, age: 5.5 years 643 children, age: 9 years	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SD: 6.8 ± 4.5 (range 0.5-26.7) mg/kg. THg in hair at 5.5 years: $\mu \pm$ SD: 6.5 ± 3.3 (range 0.9-25.8) mg/kg THg in hair at 9 years: $\mu \pm$ SD: 6.1 ± 3.5 (range 0.5-24.8) mg/kg ^(a) THg in hair at 19 and 29 months not reported by Davidson et al. (1995)	global cognition, reading and mathematics scholastic achievement, social behaviour and memory	No statistically significant association between prenatal MeHg exposure and child development.	Sex, maternal age at child's birth, birth weight, the child's medical history, alcohol consumption during pregnancy, the child's hearing status as measured by portable audiometry, the preschool version of the HOME, caregiver intelligence, the Hollingshead measure of socioeconomic status, the Family Resource Scale and the Henderson Environmental Learning Profile Scale
Davidson et al. (2008a)	Longitudinal cohort study SCDS	613 children, age: 10.7 years	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SD: 6.83 ± 4.4 mg/kg THg in hair at 9 years ^(b) : $\mu \pm$ SD: 6.07 ± 3.5 mg/kg, see additional information in Davidson et al. 2006a	Visuospatial ability	No statistically significant association between prenatal MeHg exposure and visual motor coordination	Sex, maternal age, the child's medical history, the child's age at testing, the tester who administered the Bender, the preschool version of the HOME, caregiver intelligence, the Hollingshead measure of socioeconomic status, the Family Resource Scale, the Henderson Environmental Learning Profile Scale to measure the quality of stimulation in the current home environment, Child's hair THg at 9 years, and the child's hearing status measured by audiometry at age 9 years.

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Seychelles: main cohort (SCDS) (continued)						
Davidson et al. (2010)	Longitudinal cohort study SCDS	643 children, age: 9 and 17 years	THg in maternal hair: $\mu \pm \text{SD}$: 6.89 ± 4.52 mg/kg THg in hair at 9 years: $\mu \pm \text{SD}$: 6.09 ± 3.47 mg/kg THg in hair at 17 years: $\mu \pm \text{SD}$: 8.00 ± 4.68 mg/kg The SACMEQ subgroup had higher levels of THg in hair at 9 years ($\mu \pm \text{SD}$: 7.48 ± 3.98 vs 5.39 ± 2.94)	Scholastic achievements in nationally standardised end-of-year examinations given at 9 and 17 years of age, and a regional test called SACMEQ at 9 years in a subgroup (n = 215)	No pattern of associations between prenatal or recent postnatal exposure with the 9- or 17-year end-of-year examination scores. No associations between prenatal exposure and the SACMEQ test score results were seen. However, recent postnatal exposure had a negative association with these test scores in boys.	From home and family: Family Resource Scale, the Henderson Environmental Learning Profile Scale to measure home environment, caregiver's intelligence, socioeconomic score. From 9 years study on child: sex, region of school attendance, child's IQ, the long delay free recall score from the California Verbal Learning Test, Visual Memory, and the total T score from the child behaviour. For SACMEQ endpoints: teachers competence
Davidson et al. (2011)	Longitudinal cohort study SCDS	371 to 462 children (n depends on the outcome measure), age: 17 years	THg in maternal hair: $\mu \pm \text{SD}$: 6.89 ± 4.40 (range 0.54 – 22.74) mg/kg. THg in hair at 17 years: 7.98 ± 4.64 (range 0.33–28.33) mg/kg.	Cognitive functions including verbal learning, memory, learning and reversal learning and attention and measures of problematic behaviours	No consistent pattern of adverse associations between prenatal mercury exposure and the tested outcome variables at age 17 years was found.	All models adjusted for sex, socioeconomic status, maternal intelligence and recent postnatal Hg exposure. All neurocognitive endpoints adjusted for child's age at testing. The youth risk behaviour and problematic behaviour endpoints were adjusted for IQ measures at 107 months.

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Seychelles: nutrition cohort (SCDNS)						
Davidson et al. (2008b)	Longitudinal cohort study SCDNS	229 children, age 5, 9, 25 and 30 months	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SD: 5.7 ± 3.7 (range: 0.2-18.5) mg/kg	Main outcomes tested were mental and psychomotor development (BSID-II) at 9 and 30 months). In addition, novelty preference and VRM at 5 and 9 months. Aspects of planning, inhibition, attention and working memory at 25 months	The adjusted results showed a negative association between prenatal methylmercury and the mean PDI scores on BSID-II at 30 months ($r = 0.55$, $p = 0.04$). The association with prenatal methylmercury alone was 'borderline statistically significant', ($r = 0.44$, $p = 0.07$). The additional assessments at 5, 9 and 25 months showed no association with prenatal methylmercury exposure. The results suggest that maternal fish intake is a possible confounder in studies that investigate the associations between prenatal MeHg exposure and child development.	Maternal blood TSH, DHA, AA, Fe, estimated choline intake, fish consumption, socioeconomic status, home environment, maternal intelligence, the tester for each child (except BSID-II), birth weight, maternal age sex, both parents living with the child at 9 months.
Strain et al. (2008)	Longitudinal cohort study SCDNS	229 children, age: 9 and 30 months	See Davidson et al, 2008b	mental and psychomotor development (BSID-II)	Maternal serum n-3 LCPUFA measured during the last trimester was positively associated with the PDI at 9 months of age. PDI score was inversely related to the n-6/n-3 ratio. Associations between maternal measures of n-3 LCPUFA and positive outcome were strengthened when the confounding factor of prenatal exposure to methylmercury was adjusted for in the regression models.	Same as Davidson et al, 2008b, but not including maternal blood TSH, Fe, estimated choline intake and fish consumption

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Sevchelles: nutrition cohort (SCDNS) (continued)						
Lynch et al. (2011)	Longitudinal cohort study SCDNS, longitudinal analysis approach	See Davidson et al., 2008b	See Davidson et al., 2008b	mental and psychomotor development (BSID-II)	The positive effect of DHA on the outcomes (MDI and PDI at 9 and 30 months) was absent or reduced at higher Hg levels (approximately 11 mg/kg). The number of observation with high mercury levels in the study were small.	The same covariates were used as by Davidson et al. (2008b).
Stokes-Riner et al. (2011)	Longitudinal cohort study SCDNS, longitudinal analysis approach	228 children, age 9 and 30 months	See Davidson et al., 2008b	psychomotor development (BSID-II)	Maternal THg was negatively associated with PDI, whereas maternal n-3 LCPUFA was positively associated with PDI. The association was not different at 9 and 30 months of age.	Maternal blood n-3 and n-6 LCPUFAs, socioeconomic status, home environment, maternal intelligence, birth weight, maternal age, sex, both parents living with the child at 9 months
Strain et al. (2012)	Longitudinal cohort study SCDNS	225 children, age: 5 years	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SD: 5.7 ± 3.7 (range: 0.2-18.5) mg/kg	Different outcomes for child development from tests on finger tapping, language, letter word recognition and applied problems, child behaviour, Child's IQ	No statistically significant associations between prenatal mercury exposure and developmental outcomes. Improved test results on preschool language scores were associated with increasing maternal DHA, and diminished with increasing maternal AA.	Sex, number of immediate family members living with the child, maternal age, maternal IQ, socioeconomic status, home environment, child age at testing, birth weight. Different combinations of LCPUFAs in prenatal maternal serum included in different models
South America						
Chevrier et al. (2009) (Brazil and French Guiana)	Cross-sectional study	395 children, age 9.5 years,	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SE: 10.3 ± 0.5 (range 0.6-41.7) mg/kg THg in hair at 9.5 years: $\mu \pm$ SE: 9.8 ± 0.4 (range 0.5-63.8) mg/kg Correlation child's hair-mother's hair: Higher ($r = 0.5-0.57$) in Brazil than in French Guiana ($r = 0.09-0.28$).	Visuospatial ability (Stanford-Binet Copying test)	Mercury exposure negatively associated with scores on the drawing/rotation task: a score reduction of 1.2 (SE 0.3) points was observed in the children with a hair-mercury concentration above 10 mg/kg compared to those with a hair level below 1 mg/kg; the associations appeared to be stronger in the younger children. Components of the test varied according to the study site (e.g. Block organization). Separate impact of pre- and postnatal exposure could not be distinguished	Age, sex, village, maternal marital status, education, alcohol consumption during pregnancy. Maternal Raven Score not determined in the Brazilian study, maternal education used as proxy.

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Europe						
Daniels et al. (2004) (United Kingdom)	Longitudinal cohort study	1054 children, age 15 and 18 months	THg in cord tissue: GM $\pm$ SD: 0.01 $\pm$ 0.4 (IQR of 0.0076-0.0220 mg/kg,	Language and communication development (MCDI) at 15 months, and language, social, fine and gross motor skills (DDST) at 18 months, both assessed by the child's mother and returned by mail.	No association to Hg after adjustments. No crude results given.	Child's age at testing, sex, birth order, fish intake, breastfeeding status, and maternal fish intake, age, education, dental treatment, smoking and alcohol use during pregnancy, and HOME score.
Jedrychowski et al. (2006) (Poland)	Longitudinal cohort study	233 children, age: 1 year	THg in cord blood: P50: 0.85 μ g/L, GM: 0.88 (range: 0.10-5.00) μ g/L THg in maternal blood: P50: 0.60 μ g/L, GM: 0.55 (range: 0.10-3.40) μ g/L	mental and psychomotor development (BSID-II), dichotomised into normal and delayed performance.	36 children with delayed performance had higher maternal blood Hg than those with normal performance (GM: 0.75 vs. 0.52 μ g/L; $p = 0.010$). The same association was close to statistical significance also for cord blood Hg. In a logistic regression model, the RR for delayed performance at maternal blood Hg > 0.50 μ g/L was 2.82, 95 % CI 1.17-6.79 (3.58; 1.40-9.14 for cord blood Hg > 0.80 μ g/L).	Sex, gestational age, maternal age, and maternal education was used as covariates in the logistic regression model.
Jedrychowski et al. (2007a) (Poland)	Longitudinal cohort study	374 children, age: 1, 2 and 3 years	THg in cord blood and maternal blood. Concentrations not given, but can be assumed to be similar to those in Jedrychowski et al., 2006.	mental and psychomotor development (BSID-II)	Mental and Psychomotor Development Indices showed negative association with cord blood Hg (dichotomised with cut-off at 0.90 μ g/L) at 1 year ($p = 0.01$ and 0.04, respectively), but not at 2 or 3 years (p -values between 0.20 and 0.42)	Sex, environmental tobacco smoke, parity, and maternal education.
North America						
Després et al. (2005) (Canada)	Longitudinal cohort study	109 Inuit children, age: 5.4 years (mean).	THg in cord blood: $\mu \pm$ SD: 22.2 $\pm$ 18.4 μ g/L, GM15.9 (range: 1.8-104.0) μ g/L	Different measures of neuromotor function	No association to Hg for reaction time, measures related to sway or alternating movements. Both prenatal Hg and current Pb was associated with tremor in pointing movements.	Pb. A range of other covariates considered, including PCB and socioeconomic factors.

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
North America (continued)						
Saint-Amour et al. (2006) (Canada)	Longitudinal cohort study	78 Inuit children, age: 5.4 years (mean) (Same cohort as Després et al., 2005)	THg in cord blood: $\mu \pm \text{SD}$: $24 \pm 20 \mu\text{g/L}$, GM: $17 \mu\text{g/L}$ (range: 1.8-104) $\mu\text{g/L}$ THg in blood at 5.4 years: $\mu \pm \text{SD}$: $10 \pm 9 \mu\text{g/L}$, GM: $5.9 \mu\text{g/L}$ (range: 0.2-38) $\mu\text{g/L}$	Latency (ms) and amplitude (μV) of visual evoked potentials as measured in electrophysiological recordings at three different contrasts, three components each (N75, P100, N150)	Increased latency of the P100 component at 30 % contrast was associated with cord Hg after confounding adjustment. Decreased latencies were associated with current child Hg for both N75 and P100, at both 95 and 30 % contrast.	Considered confounders included socioeconomic variables, caretakers education, n-3 LCPUFA, and PCB.
Boucher et al. (2010) (Canada)	Longitudinal cohort study	116 Inuit children, age: 11 years	THg in cord blood: $\mu \pm \text{SD}$: $21.5 \pm 18.8 \mu\text{g/L}$, P50: $14.2 \mu\text{g/L}$ (range: 1.8-99.3) $\mu\text{g/L}$ THg in blood at 11 years: $\mu \pm \text{SD}$: $4.69 \pm 4.9 \mu\text{g/L}$, P50: $2.8 \mu\text{g/L}$ (range: 0.2-28.1) $\mu\text{g/L}$	ERPs in EEG recording	MeHg in cord blood was associated with slower reaction times and greater amplitude and delayed latency of the N1 wave. Current blood Hg was not associated with outcome.	DHA, Se, Pb, PCB, breast-feeding. Other factors were considered, e.g. mother's smoking and alcohol consumption.
Plusquellec et al. (2010) (Canada)	Longitudinal cohort study	110 Inuit children, age: 5.4 years, (Same cohort as Després et al., 2005 and Saint-Amour et al., 2006)	THg in cord blood: $\mu \pm \text{SD}$: $22.2 \pm 18.4 \mu\text{g/L}$ (range: 1.8-104.0) $\mu\text{g/L}$ THg in blood at 5.4 years: $\mu \pm \text{SD}$: $9.6 \pm 8.9 \mu\text{g/L}$ (range: 0.2-38.2) $\mu\text{g/L}$	behaviour, attention and emotional expression, (including the Infant Behaviour Rating Scale from BSID-II and observational data).	No associations between outcomes and Hg	Considered confounders included socioeconomic variables, caretakers education, cord and child's Se and LCPUFA, PCB and lead.
Boucher et al. (2012) (Canada)	Longitudinal cohort study (same cohort as Boucher et al., 2010)	193 Inuit children, age: 11 years	THg in cord blood: $\mu \pm \text{SD}$: $21.2 \pm 17.6 \mu\text{g/L}$, P50: $16.6 \mu\text{g/L}$ (range: 1.0-99.3) $\mu\text{g/L}$ THg in blood at 11 years: $\mu \pm \text{SD}$: $4.69 \pm 4.9 \mu\text{g/L}$, P50: $2.8 \mu\text{g/L}$ (range: 0.2-28.1) $\mu\text{g/L}$	ERPs in EEG recording, but the N1 wave, for which Hg associations have been observed, was not included.	No associations with Hg in adjusted model, but interaction with effects of other contaminants was suggested.	PCB and Pb, which were the pollutants in focus

次頁に続く.

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
North America (continued)						
Stewart et al. (2003) (USA)	Longitudinal cohort study follow up at 38 months and 4.5 years of age	212 children, age: 38 months and 4.5 years	THg in maternal hair, first half of pregnancy: P50: 0.50 (IQR 0.40-0.60) mg/kg THg in maternal hair, second half of pregnancy: P50: 0.50 (IQR 0.40-0.70) mg/kg	Cognitive performance, as assessed by the McCarthy General Cognitive Index.	No direct association between cognitive performance and Hg was observed, but an interaction between cord blood PCBs and maternal hair Hg was found at 38 months, but not at 4.5 years	A large range of covariates was considered, including maternal and paternal factors, nutrition, drugs, etc, but not variables related to fish consumption or n-3 LCPUFAs.
Oken et al. (2005) (USA)	Prospective cohort study	135 children, age: 6 months.	THg in maternal hair: μ : 0.55 (range: 0.02-2.38) mg/kg	VRM (assessing the magnitude of preference for the child to look at a picture of new face, as compared to a picture of a face the child has seen before).	For each additional weekly fish serving, the VRM score was 4.0 points higher (95 % CI: 1.3-6.7) after adjusting for Hg, for which each mg/kg was associated with a 7.5 points decrement (95 % CI: -13.7 to -1.2).	Participant characteristics, such as maternal age, education, marital status, birth weight, etc.
Stewart et al. (2006) (USA)	Longitudinal cohort study	183 children, age: 9.5 years (from the same cohort as Stewart et al., 2003)	THg in maternal hair at first or second half of pregnancy: μ : 0.56 mg/kg	Performance on a task that requires the child to manage delays in response, a so called differential reinforcement of low rates schedule.	Impaired performance was associated with maternal hair Hg ($p = 0.029$ in a model controlled for PCB exposure).	A large range of covariates was considered, including maternal and paternal factors, nutrition, drugs, etc, and also PCB, but not variables related to fish consumption or n-3 LCPUFAs.
Lederman et al. (2008) (USA)	Longitudinal cohort study	151 children with at least one follow-up (at 1, 2, 3, or 4 years of age).	THg in cord blood: $\mu \pm$ SD: $7.82 \pm 9.71 \mu\text{g/L}$, P50: 4.3 (range: <0.2-63) $\mu\text{g/L}$ THg in maternal blood: $\mu \pm$ SD: $2.32 \pm 2.3 \mu\text{g/L}$, P50: 1.7 (range: <0.14-16.4) $\mu\text{g/L}$	Mental and psychomotor development at 1, 2, and 3 years (BSID-II), and performance, verbal and full IQ scores at 4 years (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Revised).	In an adjusted model of outcome vs. Log Hg no associations with cognitive functions was observed at 1 or 2 years. At 3 years an association was observed with PDI ($p = 0.007$) and at 4 years with Performance ($p = 0.023$), Verbal ($p = 0.023$), and Full IQ scores ($p = 0.002$).	Race, maternal IQ, per capita family income, and child's sex and gestational age at birth. Another model controlled for additional potential confounders.

次頁に続く。

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
North America (continued)						
Oken et al. (2008) (USA)	Prospective cohort study	341 children, age: 3 years (in part same children as in Oken et al., 2005)	THg in maternal red blood cells sampled during the second trimester: $\mu \pm$ SD: 3.8 ± 3.8 (range: <0.5–21.9) ng/g	Cognitive performance, as assessed by the Peabody Picture Vocabulary Test, and Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities	The overall score for both tests were decreased in children of women with Hg in the highest decile (> 9.1 ng/g, in this cohort roughly corresponding to hair Hg 1.2 mg/kg), after adjustment for fish intake, which was associated with increased scoring.	Fish intake and other potential confounders, such as gestational length, primary language, maternal vocabular test score and education.
Sagiv et al. (2012) (USA)	Longitudinal cohort study	421 children, age: 8 years	THg in maternal hair collected about 10 days postpartum: P50: 0.45 (range: 0.03–5.14) mg/kg	Inattentive and impulsive/hyperactive behaviour (teacher rating scale and neuropsychological testing)	Statistically significant associations between maternal THg in hair and ADHD-related behaviours at age 8 years. Threshold associations were detected at approximately 1 mg/kg.	Fish intake and other potential confounders. There was a protective association for fish consumption and ADHD-related behaviours.
Asia and other regions						
Murata et al. (2004a) (Japan)	Cross-sectional	210 Japanese children, age: 6.3–7.5 years (mothers have not reported changes of dietary habits since pregnancy)	THg in current maternal hair: P50: 1.63 (range: 0.11–6.86) mg/kg	Postural sway, tremor, ear-hand coordination, eye-hand coordination, reaction time, brainstem evoked potentials, HRV	Two out of 39 tested correlations were statistically significant (one of 16 sway tests and one of four ear-hand coordination tests).	Age, gender, height
Suzuki et al. (2010) (Japan)	Cross-sectional	498 babies at 3 days of age	THg in maternal hair: $\mu \pm$ SD: 2.22 ± 1.16 mg/kg, P50: 1.96 (range: 0.29–9.35) mg/kg	behaviour and reflexes according to the NBAS	Impairment related to maternal hair mercury ($p < 0.05$) after adjustment for PCB. Further adjustment for seafood intake increased the magnitude of the association, while further adjustment for potential confounders only marginally affected the association.	Seafood intake, maternal PCB level, as well as a range of other potential confounders, such as maternal age, birth weight, and thyroid related hormones.

次頁に続く。

Author (country) ^(c)	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Outcome	Results ^(e)	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Asia and other regions (continued)						
Gao et al. (2007) (China)	Cross-sectional	384 babies at 3 days of age	THg in cord blood: GM: 5.6 (IQR: 4.0-7.8) µg/L THg in maternal hair: GM: 1.2 (0.9-1.7) mg/kg	according to the NBNA scale	In logistic regression analysis, the probability of getting full mark for behaviour score was negatively associated with maternal Hg (both cord blood and hair) for boys but not girls. For cord blood Hg an OR of 1.235 (95 % CI 1.078-1.414) was calculated, presumably for each increment of 1 µg/L. There were no associations for active and passive tones.	Several potential confounders were considered, but only paternal smoking and maternal Hg exposure qualified for the logistic regression model for behaviour score.

µ: mean; AA: arachidonic acid; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; BAEP: Brainstem Auditory Evoked potentials; BMDL: 95 % benchmark dose lower confidence limit; BSID-II: Bayley Scales of Infant Development-II; CI: confidence interval; CPT: Continuous performance test; CPT-HRT: Continuous Performance Test-Hit Reaction Time latencies; DDST: Denver Development Screening Test; DHA: docosahexaenoic acid; ERP: event-related potential; Fe: iron; GM: geometric mean; Hg: mercury; HOME: Home Observation for Measurement of the Environment; HRV: heart-rate variability; IQ: intelligence quotient; IQR: interquartile range; LCPUFA: long-chain polyunsaturated fatty acids; LOD: limit of detection; MCDI: MacArthur Communicative Development Inventory; MeHg: methylmercury; n.r.: not reported; n-3 LCPUFA: n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids; NBAS: Neonatal behaviour assessment scale; NBNA: Neonatal behavioural neurological assessment; OR: odds ratio; P50: 50th percentile; Pb: lead; PCB: polychlorinated biphenyls; PDI: Psychomotor Developmental Index; RR: relative risk; SACMEQ: Southern and Eastern African Consortium for Monitoring Educational Quality; SCDNS: Seychelles Child Development Nutrition Study; SCDS: Seychelles Child Development Study; SD: standard deviation; SE: standard error; SES: socio-economic status; THg: total mercury; TSH: thyroid stimulating hormone; VRM: Visual recognition memory.

(a): values in 143 males with shaved heads were missing at nine years and were substituted by previous measurements;

(b): no concentrations of THg in hair are reported by the authors at 10.7 years of age;

(c): country specified except for the cohorts from the Seychelles and Faroe Islands;

(d): the levels of THg in hair at seven years are reported by both Debes et al. (2006) and Murata et al. (2004b). The CONTAM Panel noted that the levels in both papers are substantially different.

(e): associations were assessed in some cases by correlation, but mostly by (multiple) linear regression of the outcome on the respectively used mercury measures available. However, only the more advanced statistical regression methods are mentioned in the table.

7.4.2.1.2. 出生後曝露と小児における観察

スペインの4歳男児72人の横断研究(毛髪水銀の幾何平均1.81 mg/kg)は毛髪水銀1 mg/kg以上の男児(対象児の約半数)に毛髪水銀濃度がより低い子と比べた認知機能(一般認知, 記憶, 言語スコア)の低下を見出した(Freire ら, 2010). 著者らは魚摂取と幾つかの交絡要因を調整した.

「鉛に曝露した子どもの治療」研究の臨床試験に参加した米国人小児780名のコホートでは, 低濃度メチル水銀曝露(血中濃度の中央値0.5 µg/L, 四分位レンジ(IQR)0.4~0.8 µg/L)の認知機能への影響は認められなかった. これに対して, 著者らはメチル水銀濃度が増えるとIQが増加し, 問題行動が減少する傾向に注目した. 彼らはこの傾向が, 解析では扱わなかった魚摂取による栄養(例えば, *n*-3 PUFA)の寄与ではないかと示唆した(Cao ら, 2010).

米国人小児355名の横断研究では様々な認知機能指標との有意な関連を認めなかった(Surkan ら, 2009). 毛髪水銀は低く平均約0.32 mg/kgであった. 影響指標の2つで毛髪水銀との関連が直線から乖離した. これらの指標を平滑化曲線でモデル化すると, 毛髪水銀0.5 mg/kgでは傾きが正であり, 0.5~1.5 mg/kgでは傾きが負となることが示唆された. しかし, 0.5 mg/kgより高い観察数は少なく, 高濃度域での関連は有意ではなかった.

5.5歳児(694名で毛髪総水銀の平均±SDが6.5±3.3 mg/kg)と9歳児(537名で毛髪水銀濃度6.1±3.6 mg/kg)において, 生後の魚摂取によるメチル水銀曝露の知能指数に及ぼす影響をMyers ら(2009)が報告した. 母親と子の毛髪水銀の相関は子の年齢が高くなるにつれ弱くなった. 母親との相関は6ヵ月児で中等度($r=0.3$)であったが, 5歳児では低くなり($r=0.16$), 9歳児ではかなり低い相関($r=0.07$)であった. 著者らは線形回帰分析で, 出生後曝露の3つの異なる尺度を採用し, 幅広い交絡因子を含めた. 出生後の水銀曝露尺度は9歳の知能指数を予測せず, 回帰分析では出生後曝露の一定の影響は示されないと著者らは結論した. さらに, セイシェル小児発達研究では出生後曝露について十分な情報を提供しないであろうと述べた.

子ども100人についてのTorrente ら(2005)の研究はサイズが小さいことと交絡因子の調整がおこなわれていないことからレビューに含めなかった. 社会集団, 曝露が異なる2つの研究(Tavares ら, 2005; Fonseca ら, 2008)も研究デザインの限界からレビューに含めなかった.

幾つかの研究が, 特に子どものADHDに焦点を当てていた. 香港の症例対照研究はADHDの子52人が対照59人より血中水銀濃度が高いことを示した(幾何平均3.6 vs. 2.3 µg/L; $P<0.001$) (Cheuk & Wong, 2006). この解析は年齢, 性別, 両親の職業を調整していたが, 魚摂取量についての変数は調整していなかった.

韓国人小児1,778名の横断研究では, ADHDと血中水銀濃度(平均±SDが約2.9±1.5 µg/L)との関連は認められなかった(Ha ら, 2009). 血中水銀が高くなるとADHDリスクが減少する傾向が現れた($P=0.10$).

8~12歳のルーマニアの子ども83名の横断研究は, ADHD関連指標と0.5~5 µg/Lの血中水銀濃度との関連を認めなかった(Niculescu ら, 2010).

さらにMyers ら(2009)はセイシェルの9年追跡調査($n=537$)でConnor's Teacher Ratings Scale ADHD指数に回帰モデルで最近の出生後毛髪水銀と有意性の高い関連($P<0.0001$)を認めた.

多くの研究がメチル水銀レベルと子どもの自閉症との関連を検討してきた(Holmes ら, 2003; Ip ら, 2004; Adams ら, 2007; Kern ら, 2007; Geier ら, 2010; Hertz-Picciotto ら, 2010; Majewska ら, 2010; Woods ら,

2010; Kaluzna-Czaplinska ら, 2011; Lakshmi Priya & Geetha, 2011; De Palma ら, 2012; Wright ら, 2012). これらの研究の結果は水銀の生体指標と子どもの自閉症との関連について一貫性のある展望を与えていない。関連の向きも正負両方向が認められており、研究は概して小集団である。2 研究のみ診断前の水銀曝露指標を調べようとした。Adams ら (2007) は自閉症児 16 名と対照群 11 名の乳歯の水銀を測定し、Holmes ら (2003) は生まれて初めて切られた毛髪中の水銀が自閉症児 94 名 (平均 0.47 mg/kg) の方が対照群 45 名 (3.63 mg/kg) より低いことを見出した。但し、対照群の毛髪試料中濃度は米国にしては高いと言わざるを得ない。他の研究は自閉症児と対照群を横断研究で比較しており、その障害の、あるいは診断の魚摂取量や歯科アマルガム状態の判定の影響によりバイアスを生む可能性がある。そのようなバイアスが結果が異なった理由の一つである。水銀の影響を受ける可能性のあるポルフィリンに焦点を当てた研究もある (Geier & Geier, 2007; Geier ら, 2009a, b; Kern ら, 2010; Woods ら, 2010) が、これらは食事由来の水銀曝露の立場から解釈できない。ポルフィリンは自閉症に関連する可能性が示唆されているが、水銀との関連ではない (Woods ら, 2010)。自閉症と環境中水銀排出に関する生態学的研究 (Palmer ら, 2006) は食事由来の曝露のリスク評価と関係しないと考えられた。

結論として、子どもの出生後水銀曝露は上記の一貫性のない結果から神経毒性作用を憂慮すべき理由にはならない。自閉症の研究は食事由来の水銀曝露からのリスク増加を示唆していないが、ADHD に対しては水銀との関連を認める研究も存在する。しかし、要約すると、これらの結果は結論が出せる情報を提供していない。

7.4.2.1.3. 成人の神経毒性

JECFA の評価以後、水俣から日本の低曝露対照群も含めた様々な追跡研究や再解析が発表されている (Futatsuka ら, 2005; Ninomiya ら, 2005; Uchino ら, 2005; Ekino ら, 2007; Yorifuji ら, 2008, 2009a, 2009b, 2011; Gilbertson, 2009; Sakamoto ら, 2010)。しかし、過去のメチル水銀曝露は JECFA の PTWI が根拠としたフェローやセイシェルのコホートにおけるものより高かった。したがって、現在の PTWI が十分に予防に機能するかを評価する際に、CONTAM パネルはこれらの研究を考慮しなかった。

Carta ら (2003) は横断研究で、イタリア成人の生マグロ摂食者 22 名と非摂食者 22 名で神経行動学検査とふるえ検査をおこなった。色彩語反応検査、数字反応検査、フィンガータッピング速度は生マグロ摂食者で有意に低く、増減法による重回帰分析で血中有機水銀と関連していた。しかし血中および尿中の水銀 (総水銀および有機水銀) は摂食者 10 名と非摂食者 6 名しか測定していなかった。各々の血中総水銀の中央値 (範囲) は摂食者 44.0 (15~93) µg/L, 非摂食者 3.9 (1.2~5.4) µg/L であった。サンプルサイズが小さいので著者らはこの研究を予備的研究と見做されるが、CONTAM パネルはマグロ摂取者の曝露量が高いことには注目した。

Chang ら (2008) は、台湾の 1982 年に閉鎖した食塩電解工場の近くに住む 240 人 (女性 99 人) の神経毒性を検討した。平均居住期間は 49.3 年であり、殆どが 40~70 歳であった。現在の水銀曝露は主に魚食によるものであった。血中総水銀とメチル水銀が測定され、研究対象者は高濃度曝露群 46 名 (血中メチル水銀濃度の平均±SD は 27.0±10.4 µg/L) と低濃度曝露群 92 名 (11.6±4.7 µg/L) に分けられ、年齢、性別、教育についてマッチしていた。対象者の認知機能は Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) 検査とミニメンタルステート検査で評価した。高濃度曝露群と低濃度曝露群で比較すると、長期記憶 (Odds 比 10.1, 95%CI 1.7~216.1), 知的操作 (Odds 比 5.3, 95%CI 1.7~29.7), 見当識 (Odds 比 3.3, 95%CI 1.7

～9.6), 言語の流暢さ(Odds 比 5.0, 95%CI 1.1～39.4) で高濃度曝露群の方が低得点であった。短期記憶, 注意力, 抽象的思考, 言語, 作図に有意差は認められなかった。

Choi ら (2009) は捕鯨従事者 41 名 (詳細は 7.4.2.2.章および表 25 参照) を検討し, 水銀曝露と BAEP 潜時との間に有意な関連を認めなかった。

全血中 *n*-3 PUFA ないし総水銀の認知症あるいはアルツハイマー病との関連について認知症患者 149 名と対照患者 514 名がカナダの加齢健康調査で検討された (Kröger ら, 2009)。認知症と *n*-3 PUFA の関連は認められなかった。血中水銀が四分位のもっとも高い群 (平均±SD は $2.48 \pm 1.64 \mu\text{g/L}$) では, *n*-3 PUFA 濃度が中央値より高い者が低い者に対して, 有意な認知症リスクの低下 (0.53, 95%CI 0.33～0.88) が認められた。著者らは水銀に関する結果は (対象者の選択バイアスによる) 見かけの関連であろうと示唆している。

Philibert ら (2008) はカナダケベック州の 2 地域の淡水魚摂食者 243 名の横断研究で, 簡易症状評価尺度で測定した神経精神症状と血中 *n*-3 PUFA との関連や *n*-3 PUFA と水銀との交互作用を認めなかった。対象者は *n*-3 PUFA が低値 (EPA+DHA の中央値は 0.11 g/L) で, 水銀曝露量も低かった (中央値が血中で $2.22 \mu\text{g/L}$, 毛髪で 0.54 mg/kg)。

ボルティモア記憶研究 (平均 59 歳, 50～70 歳; 血中水銀平均 $2.1 \mu\text{g/L}$, 0～16 $\mu\text{g/L}$) の成人 474 名 (内, 女性 185 人) を対象とし, 12 の神経行動学検査を測定する横断研究がおこなわれた (Weil ら, 2005)。線形回帰で, 血中水銀が上昇すると視覚記憶の検査結果が悪くなり, 手の器用さ (フィンガータッピング) が良くなる関連が認められた。著者らは, この集団で血中水銀と神経行動検査結果の低得点との関係を示唆する根拠はなかったと結論した。

Benefice ら (2010) はベニ川 (ボリビア) 沿岸に住む 2 先住民族の女性 170 名で神経学的異常と血圧を検討した。毛髪総水銀 (平均±SD, $5.5 \pm 4.2 \text{ mg/kg}$) と 24 時間思出し法質問票による魚摂取量が記録された。著者らは, 漁撈行為または魚摂取頻度と毛髪水銀濃度との有意な関連を報告した。毛髪水銀濃度が 5 mg/kg より高い女性は低い女性と比べて神経学的異常 (異感覚, 静的・動的平衡異常, 運動強調性低下) を持つ者が多かった。血圧と水銀濃度との関連は認めなかった。毛髪水銀濃度の高い女性は低い女性より高い乳児死亡を報告した。水銀濃度が高く乳児死亡を報告していた女性は, 水銀濃度の低い女性に比べて, 伝統的な漁撈をおこない, 若く, 健康状況が悪い集団に属する傾向があった。

要約すると, 上で引用した研究は低濃度水銀曝露と成人の神経学的有害影響との関連を示していない。

7.4.2.2. 心血管系への影響

JECFA が 2006 年にメチル水銀の評価をおこなった時, 神経発達指標に加えて成人の心血管指標も考慮した。成人の水銀濃度の心血管疾患との関連に関する 5 疫学研究が考慮され, 表に示した (表 25 の始めの 5 研究; FAO/WHO, 2007)。それらの中の 2 つ (Guallar ら, 2002; Virtanen ら, 2005) は高い水銀濃度に急性の冠動脈発作ないし心筋梗塞リスクの増加を認め, 1 つ (Hallgren ら, 2001) は高い水銀濃度で心筋梗塞のリスク低下を認め, 残り 2 つ (Ahlqvist ら, 1999; Yoshizawa ら, 2002) は心筋梗塞と水銀濃度との間に有意な関連を認めなかった。1 つの研究 (Salonen ら, 1995) は, Virtanen ら (2005) と同じコホートに関するものであったので上記 5 編に含めなかった。

JECFA の評価 (FAO/WHO, 2007) は胎児期メチル水銀曝露を受けた小児の心血管機能についても考慮した。心臓自律神経を反映する心拍変動 (HRV) についての 2 研究 (Grandjean ら, 2004b; Murata ら, 2006)

を JECFA は検討した。結果は胎児期メチル水銀曝露が心臓自律神経に悪影響を及ぼすことを示唆した。Murata ら (2006) の研究は出産時母親毛髪濃度への換算中央値 2.24 mg/kg で有意な関連を示唆した。この値は神経発達指標のものより低かった。JECFA はこの値に注目したが、PTWI には反映しなかった。

成人の心血管疾患

心血管疾患と水銀に関する主な疫学研究は 2005 年以来 6 編が出版されており、表 25 に要約した (Wennberg ら, 2007; Engström ら, 2011; Mozaffarian ら, 2011; Wennberg ら, 2011; Bergdahl ら, 2012; Virtanen ら, 2012)。これらのうち 1 件 (Engström ら, 2011) は他の研究 (Hallgren ら, 2001; Wennberg ら, 2011) と同じ対象者について遺伝子-環境相互作用を検討していた。したがって、そのデータはここでは議論せず表 25 にも含めなかった。さらに、水銀濃度と *n*-3 PUFA のリスク便益モデルがフィンランドとスウェーデンの既報データをプールして公表されている (Wennberg ら, 2012)。なお、1953~1970 年の水俣における心血管系影響についての生態学的研究 (Inoue ら, 2012) は個人曝露情報を欠くため用量-反応関係の解釈が困難であるために当レビューには含めなかった。

Wennberg ら (2007) は、水銀、魚摂取量、*n*-3 PUFA との関連で初回の脳卒中を研究した。この研究は血液試料を血液銀行に保存したコホート内症例対照研究であった。したがって、研究参加後に脳卒中を発症した 369 症例が特定され、対照群 738 名は年齢、性別、試料採取時点、住所をマッチした。赤血球総水銀、赤血球膜の *n*-3 PUFA が測定された。魚摂取の情報は食品摂取頻度調査票から得た。この研究の対象母集団 (症例と対照) の赤血球水銀濃度 (中央値) は 3.63 ng/g であった。観察された脳卒中に対し、水銀も *n*-3 PUFA (EPA+DHA) も有意な関連を示さなかった (水銀 Odds 比 0.99, 95%CI 0.93~1.06; *n*-3 PUFA Odds 比 1.08, 95%CI 0.92~1.28)。

Wennberg ら (2011) は魚摂取量と初回心筋梗塞リスクとの関連について検討した。これは前述の脳卒中の研究や Hallgren ら (2001) の研究と同様に、予め血液試料を集めてあるコホート内症例対照研究であった。症例群は女性 150 名男性 350 名、対照群は女性 275 名男性 350 名であり、性、年齢、血液採取時期、住所をマッチした。赤血球水銀と血漿リン脂質の *n*-3 PUFA が測定された。水銀濃度の中央値は 3.54 µg/L であった。水銀と *n*-3 PUFA は相関した。水銀は急性心筋梗塞のリスク低下と関連があった。このことを著者らは魚摂取の前向き影響であると解釈した。

Wennberg ら (2011) のデータは後に Hallgren ら (2001) および Virtanen ら (2005) のデータと統合された。その結果、水銀と *n*-3 PUFA の曝露レンジが広くなり、急性心筋梗塞のリスクを水銀と *n*-3 PUFA の関数としてモデル化することが容易になった (Wennberg ら, 2012)。しかし、この研究は新規参加者を加えておらず、結果モデルはリスクを上昇させる水銀と減少させる *n*-3 PUFA との両方にどのように関連しうるかを描いた。血漿中 PUFA 濃度が低い時、心筋梗塞と毛髪水銀の有意な関連は、毛髪水銀約 3 mg/kg より高い時に認められた。彼等が提示した図から読み取ると、血漿中 PUFA 濃度が等しい者を比べてこのモデルの毛髪水銀 4~5 mg/kg の相対危険度 (RR) は約 1.2 となる [訳注: 図にはモデル式が記されており、PUFA 4%で毛髪水銀が 4 および 5 mg/kg の時、RR は 1.15 と 1.26 となる]。

Mozaffarian ら (2011) は心血管疾患患者 3,427 人と対照群 3,427 人を検討した。この研究は予め足の爪を採取した 2 つのコホート内でおこなわれ、同じコホートの一部は以前 Yoshizawa ら (2002) が研究に使用していた。足爪の水銀濃度の十分位レンジは症例群で 0.06~0.94 mg/kg、対照群で 0.07~0.97 mg/kg であった。水銀は魚摂取量と相関していた ($r = 0.39$, $P < 0.001$) が、冠動脈疾患や脳卒中のリスク増加とは

関連しなかった。魚からの *n*-3 PUFA 摂取を含めた多くの因子について調整がおこなわれた。*n*-3 PUFA は生化学的に測定されたものでなく、食事調査票データに基づいたものであった。妥当性研究では、調査票データから推定された海洋性 *n*-3 PUFA と皮下脂肪試料での測定結果との相関係数で 0.43～0.49 が示されていた (Hunter ら, 1992)。推定された *n*-3 PUFA およびトランス脂肪酸のような他の食事性危険因子とともに心血管系指標との関連は示唆されなかった。この研究はこうして水銀曝露と心血管疾患との関連を見い出せなかった。特に、検討された足爪の水銀濃度のもっとも高い十分位 (中央値で 1.00 mg/kg) でも心血管系のリスク上昇は認められなかった [訳注: 本文の数値は 0.97 であったが, Mozaffarian ら (2011) によると, 1.00 であると考えられる]。著者らはこの爪濃度は毛髪 2.7 mg/kg に相当すると述べた。

Bergdahl ら (2012) は以前 Ahlqvist ら (1999) が研究したコホートを追跡した。血漿中水銀濃度の中央値は 1.4 (範囲 0.1～13) µg/L であり、低レベルの無機および有機水銀曝露を反映していた。初回の研究に一致して、血漿中水銀濃度の高いことは急性心筋梗塞リスク低下と関連しており、すなわち有害影響は示唆されなかった。社会経済因子および魚摂取 (24 時間思出し法を用いており、適切な調整には不十分) を調整すると、急性心筋梗塞死の減少との関連は有意なままであったが脳卒中のリスク上昇との関連が現れた。但し、急性心筋梗塞総発症数との関連は有意ではなくなった。この研究は低濃度水銀曝露での心筋梗塞リスク低下を示唆したが、主な結論は歯の健康ないし魚摂取の心血管疾患への予防効果に関するものであった。結果は魚摂取と水銀曝露に関連する効果は脳卒中と心筋梗塞とで異なるとともに、心筋梗塞の致命的なものとそうでないものとも異なることを示唆した。

フィンランド人コホート (Salonen ら, 1995; Virtanen ら, 2005 に記載された) の新しい追跡研究 (20 年間) が心臓突然死の新規発生 91 例を検出した (Virtanen ら, 2012)。毛髪水銀は、連続量として扱くと水銀 0.5 mg/kg 上昇で心臓突然死 7% (95%CI 3～11%) の増加と関連することが認められた。*n*-3 PUFA との交互作用が認められ、毛髪水銀が中央値 (1.28 mg/kg) 未満の者では血漿 *n*-3 PUFA 濃度 0.5% 上昇につきハザード比が 0.77 (95%CI 0.64～0.93) となる関連が認められたが、毛髪水銀濃度が高い者では *n*-3 PUFA との関連は認められなかった (交互作用は $P=0.01$)。著者らは水銀の心拍変動 (HRV) または酸化ストレスが関与する可能性を示唆した。

最近の文献は魚に存在する残留性有機汚染物質 (POPs) と心血管リスクとの関連を示唆しているが (Goncharov ら, 2011; Lee ら, 2012), これらの研究はいずれも POPs を考慮していない。

脳卒中と心臓疾患についての主な新しい結果を要約すると、低濃度曝露での Wennberg ら (2007) の研究もいくらか高濃度曝露である Mozaffarian ら (2011) の研究も脳卒中と水銀曝露との関連を示唆していない。急性心筋梗塞については低濃度水銀曝露でのスウェーデン人の 2 研究 (Wennberg ら, 2011; Bergdahl ら, 2012) は水銀と心筋梗塞リスクの低下との関連を示しており、著者らは (水銀と言うよりは) 魚摂取の有益影響によると示唆した。1 研究 (Mozaffarian ら, 2011) では水銀と心疾患リスクとの関連を認めなかった。心臓突然死の研究は毛髪水銀との関連を示した (Virtanen ら, 2012)。この研究は水銀と *n*-3 PUFA との交互作用も示した。これらの研究は全て以前に研究されたコホートの全体ないし一部分の場合もあるが、長期間追跡した研究に基づいている。水銀の急性心筋梗塞リスクと *n*-3 PUFA の有益影響のモデルはフィンランドとスウェーデンのデータを統合して記述されたものである (Wennberg ら, 2012)。

思春期および成人における血圧および心拍変動／心臓自律神経

この章で既述したように、メチル水銀の胎内曝露は心臓自律神経の障害に関連する。最近、現在の水

銀曝露が心臓自律神経に影響するかを検討する目的で、比較的高い水銀曝露を受けている成人における研究がおこなわれている。これらの研究を以下および表 25 に要約する。

良好に機能している心臓は連続的に心拍血圧等を調節することによって恒常性を維持している。この時に細かい心拍の変動が観察される。この心拍変動 (HRV) が小さ過ぎると、それは調節が上手くいっていない徴候となる。HRV は自律神経バランスの記述に用いることができ (Akselrod, 1988), 自律神経系の適応機序を反映しうる (Aubert & Ramaekers, 1999)。自律神経系の神経活動は 2 つの経路で心拍に影響する。心拍数を増やす交感神経経路と抑える迷走神経経路である。重要な大血管にある圧受容体からフィードバックが働く。交感-迷走神経バランスは心イベントの大きなリスクになりうる (Malliani, 2000)。

この心血管調律状況は通常異なる周波数帯で検討される。通常、主な周波数帯 3 つが検出される。ヒトでは各々約 0.00 Hz (超低周波, VLF), 0.11 Hz (低周波, LF), 0.25 Hz (高周波, HF) が中心周波数となる。LF および HF 成分は周波数と振幅が測定され、後者は通常各々の成分面積 (すなわちパワー) として評価される。さらに、成分の値を総パワー (それから VLF を引いたもの) で割り 100 を掛けて%として算出される標準化した単位が用いられる。異なる周波数帯は自律神経系の異なる領域の調整に対応する。LF 変動 (LF, 0.04~0.15 Hz) は主に交感神経の調整に対応するが、迷走神経や圧受容器反射にも影響され、HF 変動 (HF, 0.16~0.4 Hz) は迷走神経あるいは副交感神経の心拍調整に関連している。

Valera ら (2008, 2011a) は高濃度 (血中総水銀が 100 µg/L 以上) および中等度のメチル水銀に曝露された成人を研究した。その結果は水銀と HRV 減少との関連を示したが、回帰モデルの調整の有無により、また 2 つの研究の中で完全には一致していなかった。市部と魚摂取量の多い地域を比較した別の研究では、10 歳代の子どもで HRV の幾つかのパラメータが水銀と関連する変化が示唆されたが、成人では認められなかった (Valera ら, 2011b)。但し、これらの結果では 2 つの異なる集団に属する者同士の大きな差を反映しており、結論を引き出すのが困難であった。Choi ら (2009) は捕鯨従事者 41 人を検討し、水銀濃度に伴い HF および LF 成分とも HRV が増加する関連を見出した。但し、仮説では変動減少がメチル水銀曝露による負の影響であった。中等度の曝露を受けている韓国人集団 (毛髪濃度は平均で 1.02 mg/kg) における大規模横断研究では、水銀に伴う HF パラメータの減少を示す関連が見られた (Lim ら, 2010)。

対象者 27 人が総水銀 1.08 mg/kg (1.0 mg メチル水銀/kg に相当) を含有する魚を 14 週間食べる介入研究では、介入前および対照群に比べて LF 成分の変動増加が認められた (Yaginuma-Sakurai ら, 2010)。介入群の各対象者はメバチあるいはメカジキを週約 200 g 与えられた。各対象者に与えられた量は体重に依存するので、27 人は全てメチル水銀 3.4 µg/kg 体重/週が投与された。14 週間後の毛髪水銀濃度は平均で 8.76 mg/kg になった。与えられたメバチとメカジキ以外のメチル水銀濃度の高い魚の摂取は禁止されていた。対照群の 27 人は普段の食事を続けるよう指示された。HRV と血漿中 DHA および EPA が摂取前、第 15、29 週に測定された。介入群の LF 成分の HRV は第 15 週で増加していたが、洗出し期間後の第 29 週では摂取前のレベルに戻っていた。対照群ではそのような変化は現れなかった。LF 成分の増加に HF 成分の変化は伴っておらず、したがって、2 成分の比は変化した。DHA+EPA の血漿中濃度は観察した 3 時点でもわずかに変化した。HRV と同じ変化パターンではなかった。逆に介入群ではその濃度は摂取前に比べ 29 週では僅かに低く、15 週ではその中間であった。HRV の結果で LF 成分が増加したことは部分的に Choi ら (2009) の結果に似ていた。しかし、この介入研究では HF 成分が変化せずに LF 成分が増えており、交感-迷走神経バランスが交感神経活動側に偏位したことを示唆した。したがって、この HRV 変化は有益影響とは考えられないが、有害性の程度について結論するのは困難である。

以上をまとめると、心臓自律神経の研究は水銀の HRV に対する影響を示唆したが、研究間で一貫性がなく、健康への示唆は現在のところ不明である。良く計画された介入研究はメチル水銀 3.4 µg/kg 体重/週を 14 週間投与した後に HRV の変化を示した。この変動は洗出し期間の 15 週間後に元に戻った。

大きく異なる食物摂取パターンを代表するグリーンランド人 145 名とデンマーク人 41 名の男女の研究で、水銀は収縮期血圧に関連していなかったが、拡張期血圧は血中水銀が増加すると低下していた。これに符合して、脈圧は血中水銀と関連していた (Pedersen ら, 2005)。平均血中水銀濃度はグリーンランド人で 16.2 µg/L、デンマーク人で 2.2 µg/L であった。アマゾン先住民 545 名 (平均毛髪水銀 4.2 mg/kg、最大値約 40 mg/kg) の研究は毛髪水銀と血圧に一貫した関連を示さなかった。統計解析では年齢、性別等が調整されていなかった (Dórea ら, 2005)。

ブラジルアマゾンで魚を食べる移住民集団の研究で、Fillion ら (2006) は毛髪水銀が 10 mg/kg より高い者で収縮期血圧上昇の Odds 比が 2.91 (おそらく 95%CI は 1.26~7.28) を見出した。さらに、拡張期血圧上昇リスクが上昇していた。イヌイット成人の研究では収縮期血圧と水銀 (血中濃度最大値が極めて高い 100 µg/L 以上) との関連が示された (Valera ら, 2008)。以前の研究やその他の研究も加えた、その後の大集団の研究報告 (Valera ら, 2009) でも、収縮期血圧との関連が示されたが、傾きは小さくなり (調整された回帰係数は 2.14, 95%CI 0.94~3.33, $P<0.001$)、この研究の関連性はある程度初期の研究の対象者によって規定されていた可能性が示唆された。カナダの研究 (Valera ら, 2011a, 2012) とフランス領ポリネシアの研究 (Valera ら, 2011b) は、考え得る交絡因子を調整すると、血圧と水銀濃度の間に何等関連を見出せなかった。睡眠に関連する要因を研究するために作られた米国コホートの一部で小規模研究 ($n=101$) がなされ、毛髪水銀濃度が 0.496 mg/kg を超える者はそれ以外に対して高血圧のリスクが 4.19 (95%CI 1.28~13.76) 倍になることを見出した (Bautista ら, 2009)。

米国高齢者 495 名の研究は足爪の水銀濃度と収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧との関連を調べたが、有意な結果を見出さなかった (Mordukhovich ら, 2012)。点推定値は僅かに負 (水銀レベルが高いと血圧が低い) の関係であったが、有意には程遠かった。足爪水銀濃度の中央値は 0.22 mg/kg であった。

海産物摂取で高い水銀曝露を受けているグリーンランドの先住民の横断研究は、血中水銀の高値と拡張期血圧低値との関連を示したが、男性のみについてであり女性では認められなかった (Nielsen ら, 2012)。この研究は 1,861 人の対象でおこなわれ、血圧と血中鉛についての線形およびロジスティック回帰分析には降圧剤治療を受けていない男性 615 名、女性 787 名が用いられた。男性の収縮期血圧も拡張期血圧と同じ方向の結果ではあったが、有意でなかった。さらに、高血圧 (血圧 $\geq 140/90$ mmHg またはガイドラインに基づく降圧剤使用者) [訳注: このロジスティック回帰分析のみ男性 663 名、女性 889 名でおこなわれた] リスクは血中水銀の高い男性で低下していたが、女性ではそうではなく、異なる回帰モデルを用いると一貫した結果は得られなかった。脈圧は水銀と関連しなかった。血中水銀の中央値は 18 µg/L であり、四分位レンジは 8.8~34.1 µg/L (25~75 パーセンタイル値) であった。

血中水銀低濃度 (男性で中央値 1.9 µg/L、四分位偏差 1.6 µg/L、女性で中央値 1.7 µg/L、四分位偏差 1.5 µg/L) のスウェーデンの男性 507 名と女性 509 名の研究では、収縮期血圧との関連が認められなかった (Olsén ら, 2012) が、LDL-コレステロール値上昇と HDL-コレステロール値低下との関連が示された。但し、喫煙が血中水銀と関連していたが調整されなかった。この水銀が食物に含まれるメチル水銀なのか歯科アマルガム由来の無機水銀なのかは明らかでない。フェロー諸島で捕鯨に従事する男性 41 名でも血圧と水銀曝露生体指標との有意な関連が認められた (Choi ら, 2009)。この研究では Salonen ら (2000) の知

見に合致する頸動脈内膜中膜複合体厚との関連を見出した。

米国人女性で血圧と水銀との関連が検討され (Vupputuri ら, 2005), 魚摂取者では関連は認められなかったが, 水銀のもっとも高い四分位 (血中水銀が 2.1 µg/L 以上) に含まれる魚非摂取者はそれより低い四分位集団と比べて収縮期血圧が約 5 mmHg 高かった。これは魚非摂取者で見られたことから水銀の由来は食物というよりは歯科アマルガムと考えられるであろう。

また, セイシエルのコホートでは (Thurston ら, 2007), 思春期の血圧が胎児期曝露と関連して研究されていた。15 歳男児の拡張期血圧 (傾き 0.36, 標準誤差 0.12 mmHg) では関連が認められたが, 12 歳や女児では関連が認められなかった。

安静時心拍数と水銀の関連についての研究も複数存在する。その結果はこのレビューには含めない。最近の研究 (Valera ら, 2013) で増加が報告されたが, 環境中水銀曝露を受けた成人についての以前の研究と整合しない。

以上より, 血圧に関する結果は, 例えば収縮期血圧と拡張期血圧のどちらが影響を受けるか, など一貫性が見られないものが多い。このため, 用量-反応関係の評価に耐えうる基礎ができていない。

結 語

2006 年の JECFA の評価時には, メチル水銀と心血管疾患のリスク増加との関連を示唆する主要な疫学研究は 2 つだけであった (Guallar ら, 2002; Virtanen ら, 2005)。2 つとも急性冠動脈疾患か心筋梗塞を課題としていた。報告された水銀レベルは足爪の水銀濃度で 0.14~0.57 mg/kg (Guallar ら, 2002) と毛髪水銀で 0~15.7 mg/kg (平均 1.9 mg/kg) (Virtanen ら, 2005)。過去に研究したコホート (Virtanen ら, 2005) を長期間追跡することにより心臓突然死に関する研究が可能となり, 最近同じ方向の結果が示された (Virtanen ら, 2012)。Yoshizawa ら (2002) のネガティブな結果は, 毛髪水銀が 2.7 mg/kg より高い集団においても心血管疾患リスクが認められないとする Mozaffarian ら (2011) の結果でさらに強められた。他の幾つかの研究は曝露濃度が低く, このためか, ネガティブな結果であった。

メチル水銀の心血管影響を研究する際には魚摂取の有益影響を考慮することが重要であることが明確になった。Yoshizawa ら (2002) と Mozaffarian ら (2011) の研究は交絡因子である *n*-3 PUFA の補正を食事調査票に基づいていたが, Guallar ら (2002) と Virtanen ら (2005) は生化学的測定を用いており, このことが部分的に異なった結果を招いたことを説明するかもしれない。

このように, 心筋梗塞に関連した観察において, HRV とおそらく血圧は潜在的に重要であるが, 未だ結論を出すには至っていない。

表 25. 心血管系影響に関する疫学データの概観

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
CVD considered by JECFA (adapted from FAO/WHO, 2007)						
Guallar et al. (2002) Eight European countries and Israel	Case-control	Cases: 684 men Controls: 724 men	THg in toenail: range 0.14-0.57 mg/kg (authors presented averages in control patients across study centers) (toenails collected after occurrence of MI, analysed in 1991-1992)	First acute MI	Adjusted OR for MI: highest quintile of Hg compared with lowest quintile: 2.16 (95 % CI 1.09-4.29)	
Yoshizawa et al. (2002) USA	Case-control within prospective cohort study	Cases: 470 men Controls: 464 men matched on age and smoking status	THg in toenail : controls: range: 0.03-14.6 mg/kg dentists: $\mu \pm \text{SD}$: 0.91 $\pm$ 1.47 mg/kg others: $\mu \pm \text{SD}$: 0.45 $\pm$ 0.40 mg/kg (toenails collected before the onset of CHD, analysed in 1987)	CHD	Adjusted OR for CHD: Highest quintile of Hg compared with lowest quintile in dentists: 0.97 (95 % CI, 0.63-1.50) Adjusted OR for CHD: Highest quintile of Hg compared with lowest quintile, excluding dentists: 1.27 (95 % CI, 0.62 to 2.59)	
Hallgren et al. (2001) Sweden	Case-control within a prospective cohort study	Cases: 78 men and women	THg in erythrocytes: range: 0.6- 67 ng/g (blood samples stored in 1985 for future research purposes, analysed 1998) N.B. Slightly incorrect: stored after 1984 would be correct.	First MI	Adjusted OR for MI: Intermediate Hg (3-6 ng/g) compared with lowest Hg (< 3 ng/g): 0.9. Highest Hg (< 6 ng/g) compared with lowest Hg (< 3 ng/g): 0.4 (95 % CI, 0.19-0.95)	
Ahlqwist et al. (1999) Sweden	Prospective cohort study of women	1462 women, enrolled in 1968- 1969	Serum THg (blood samples collected in 1968-69, then 1980- 81 for future research; mostly used earlier samples)	MI (n = 87, 39 died); all-cause death (n = 253)	An inverse, but not statistically significant correlation between serum Hg and MI was found. A statistically significant negative correlation between serum Hg and death from all causes was found after adjusting for age and education.	

次頁に続く.

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
CVD considered by JECFA (adapted from FAO/WHO, 2007) (continued)						
Virtanen et al. (2005) Eastern Finland	Prospective cohort study of men, 14 year follow- up	1871 men who were free of CVD at baseline (1984- 1989)	THg in hair: μ : 1.9 (range: 0- 15.7) mg/kg (hair collected before onset of disease or death, analysed in 1992-1993)	Acute CE (n = 282); Death from CVD (n = 132), Death from CHD (n = 91), All-cause death (n = 525)	Adjusted RR for acute CE: Middle third of Hg compared with lowest third: 1.1. Highest third of Hg compared with lowest third: 1.7*. Adjusted RR for CVD death: Middle third of Hg compared with lowest third: 0.7. Highest third of Hg compared with lowest third: 1.3. Adjusted RR for CHD death: Middle third of Hg compared with lowest third: 0.6. Highest third of Hg compared with lowest third: 1.2. Adjusted RR for any death: Middle third of Hg compared with lowest third: 0.9. Highest third of Hg compared with lowest third: 1.3* *range of 95 % CI above 1.0.	
Recent CVD studies, not considered by JECFA						
Wennberg et al. (2007) Sweden	Case-control within prospective cohort study	Cases: 369 men and women. Controls: 738 men and women	THg in erythrocyte: P50: 3.63 (range up to 24) ng/g. Hg in erythrocytes sampled after 1984 and before any diagnosed stroke	First stroke	No association to Hg or EPA+DHA.	

次頁に続く.

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Recent CVD studies, not considered by JECFA (continued)						
Mozaffarian et al. (2011) USA	Case-control within two prospective cohort studies (nurses and male health professionals)	Cases: 1211 men, 2216 women. Controls: 1211+2216	THg in toenail: IDR: 0.06-0.94 mg/kg in cases and 0.07-0.97 mg/kg in controls. Prospectively collected	CHD, stroke	RRs for fifth quintile of Hg vs. the first: CHD: 0.85 (95 % CI 0.69-1.06); stroke: 0.83 (95 % CI 0.30-1.15)	Matched for age, sex, race, smoking, time of toenail sampling. Adjusted for BMI, physical activity, alcohol, diabetes, hypertension, cholesterol, estimated intake of EPA and DHA.
Wennberg et al. (2011) Sweden	Case-control within prospective cohort study	Cases: 150 women and 350 men. Controls: 275 women and 350 men.	THg in erythrocyte: P50: 3.54 (range 0.01-87) µg/L. (sampled after 1984 and before any diagnosed MI)	First MI	OR for > 4.98 µg/L (adjusted model): 0.55, after adjustment for EPA+DHA: 0.61 (the latter not statistically significant).	
Bergdahl et al. (2012) Sweden (Gothenburg)	Prospective cohort study of women. New follow up of Ahlqwist et al. (1999)	1397 adult women with serum Hg, total 1462 in cohort	THg in serum: P50: 1.4 (range: 0.1-13) µg/L. Serum Hg	Mortality, AMI, stroke	HR for highest quartile (from 1.8 µg/L) adjusted only for age: Total mortality: 0.76; 95 % CI: 0.59-0.97; incident AMI: 0.56; 95 % CI: 0.34-0.93, fatal AMI: 0.31; 95 % CI: 0.15-0.66; stroke: 1.26; 95 % CI: 0.81-1.97. After adjustments only fatal AMI 0.43 (0.19-0.98) and stroke (1.80; 1.11-2.92) was statistically significant. Confirms indications from Ahlqwist et al. (1999). Lower risk of AMI associated with S-Hg.	Age, number of teeth, social class, education, serum triglycerides, wine consumption. (Considered but not related to exposure and therefore not potential confounders: smoking, waist/hip ratio, serum cholesterol, hypertension, and diabetes.)

次頁に続く.

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Recent CVD studies, not considered by JECFA (continued)						
Virtanen et al., (2012) Finland	Prospective cohort study of men, 20 year follow-up	1857 men who were free of CVD at baseline (1984-1989)	THg in hair: μ : 1.91 (range: 0-15.67) mg/kg. (hair collected before onset of disease or death, analysed in 1992-1993)	Sudden cardiac death (n = 91)	HR in highest tertile (2-15.67 mg/kg) vs. the lowest: 1.48 (95 % CI: 0.87-2.54). In continuous model: HR changed 1.07 (95 % CI: 1.03-1.11) for each 0.5 μ g/g. Both results come from adjusted models. EPA+DPA+DHA was associated with decreased risk in individuals below the median hair Hg concentration (1.28 μ g/g): HR: 0.77 (95 % CI: 0.64-0.93) for each 0.5 percentage unit increase in n-3 LCPUFA, while not so in individuals with hair Hg concentration at or above the median: HR: 1.02 (95 % CI: 0.95-1.09).	Association between sudden cardiac death and Hg was adjusted for age, examination year, body mass index, pack-years of smoking, alcohol intake, EPA+DPA+DHA content in serum.
Effect indicators that are not disease outcome, e.g. blood pressure (BP), heart-rate variability (HRV), carotid intima-media thickness						
Dórea et al. (2005), Brazil	Cross-sectional	621 (545 with Hg data) Amazon Indians, men, women and children, age ca 14-80 years	THg in hair: μ : 4.2 (range ca 0-40) mg/kg. Hair Hg	BP	Hair Hg was not associated with BP, except when the village with highest exposure was excluded.	None

次頁に続く.

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Effect indicators that are not disease outcome, e.g. blood pressure (BP), heart-rate variability (HRV), carotid intima-media thickness (continued)						
Pedersen et al. (2005) Greenland and Denmark	Cross-sectional	Men and women originating from Greenland (n = 145) and Denmark (n = 41)	THg in blood: μ: 16.2 μg/l Danes: μ: 2.2 μg/L, Range up to ca 150 μg/L.	BP, Pulse	Diastolic, but not SBP, was decreased with increasing log blood Hg (p = 0.014). Pulse pressure increased with increasing log blood Hg (p = 0.001).	Age, BMI, gender, residence.
Vupputuri et al. (2005) US (NHANES)	Cross-sectional	1240 women, 16-49 years	THg in blood: μ: 1.8 μg/L; P50: 0.9 (range: 0.1-21.4) μg/L.	BP	No association among fish consumers, but in non-fish consumers, the highest Hg quintile (from 2.1 μg/L) had ca 5 mmHg higher SBP vs. other groups (95 % CI available only for model estimates).	Age, race, income, BMI, pregnancy status, and dietary sodium, potassium, and total calories.
Fillion et al. (2006) Brazilian Amazon	Cross-sectional	118 women, 133 men, adults ≥15 years	THg in hair: μ: 17.8 (range 0.21-77.2) mg/kg	Blood pressure	OR 2.91 [1.26-7.28, supposedly 95 % CI] for elevated SBP (≥130 mmHg) with hair Hg ≥10 mg/kg. OR 2.29 [0.95-6.06] for DBP (≥90 mmHg)	Age, sex, BMI, smoking, community
Thurston et al. (2007) Seychelles	Prospective	343 girls 336 boys BP at age 12 and 15. Hg exposure <i>in utero</i> .	THg in maternal hair: μ: 7.0 (girls), 6.5-6.6 (boys); range 0.5-26.7 mg/kg.	BP	DBP at 15 years increased in boys only (slope: 0.36 mmHg; SE: 0.12). No associations at 12 years or in girls.	Birth weight, BMI, height, maternal hypertension
Valera et al. (2008) Canada, Nunavik	Cross-sectional	120 women 85 men Inuit adults > 40 years	Range of blood Hg: 0.5-152 μg/L.	BP, HRV	BP: SBP (also pulse pressure) positively associated with Hg. DBP close to statistical significance. SDANN negatively associated with Hg. Both after adjustments. Other HRV variables negatively associated with Hg in crude model.	Potential confounders considered: gender, age, waist circumference, insulin sensitivity, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, smoking, alcohol, physical leisure-time activity, income, n-3 LCPUFA in erythrocyte membranes. For BP also blood Se.

次頁に続く.

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Effect indicators that are not disease outcome, e.g. blood pressure (BP), heart-rate variability (HRV), carotid intima-media thickness (continued)						
Bautista et al. (2009) US (sleep cohort study)	Cross-sectional	48 women 53 men adults	THg in hair: GM: 270 mg/kg; P75: 496 mg/kg THg in blood: GM: 1.16 µg/L, P75: 2.01 µg/L.	Hypertension, vasodilating function	4.19 (95 % CI: 1.28-13.76) higher risk for hypertension for those in the highest hair Hg quartile vs. others. Corresponding for blood Hg: 1.93 (0.66-5.65).	Sex, age, BMI, fish intake.
Choi et al. (2009) Faroe Islands	Cross-sectional	41 whaling men	THg in blood: GM: 29.5 (range: 5.19-128.4) µg/L THg in hair: GM: 7.31 (range: 4.52-13.4) mg/kg; THg in toenail: GM: 2.04 (range: 1.35-3.29) mg/kg.	HRV, BP, carotid intima-media thickness, BAEP	Structural equation models showed statistically significant associations between some, but not all, Hg biomarkers and blood pressure and carotid intima-media thickness. An association with slight delays of BAEP latencies was also observed. Associations with measures of HRV were partly in the opposite direction vs. expected (i.e. increased variability).	Age, smoking, BMI, consumption of alcohol and fish, cholesterol, triglycerides and PCB were considered, though not all included in the model.
Valera et al. (2009) Canada, Nunavik	Cross-sectional	413 women 319 men > 18 years Includes the 205 of Valera et al. (2008)	THg in blood: range: 0-240 µg/L	BP	SBP associated with Hg, but with smaller regression and correlation coefficients, as compared to the 2008 article, suggesting that the association is mainly driven by the same individuals as in the previous article.	Potential confounders considered, as in Valera et al. (2008) with minor additions.
Lim et al. (2010)	Cross-sectional	Mainly adults, but 10-20 % children. 852 females 737 males	THg in hair: µ: 1.02 (range 0.01-13.36) mg/kg	HRV	The HF parameter decreased by 8.4 % (95 % CI: 2.2-15.1 %) with an 1 mg/kg increase in hair Hg.	Age, heart rate, history of diabetes, smoking. Other variables, e.g. cholesterol and triglycerides were considered.
Yaginuma-Sakurai et al. (2010)	Intervention	Adult volunteers 26 women 28 men	Controlled MeHg intake. THg in hair: µ at week 15: 8.76 mg/kg µ in control group: 2.14 mg/kg	HRV	14 weeks intake at Japan's PTWI 3.4 µg/kg b.w. LF component CV increased at 15 weeks, compared to both baseline and control group.	

次頁に続く.

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Effect indicators that are not disease outcome, e.g. blood pressure (BP), heart-rate variability (HRV), carotid intima-media thickness (continued)						
Valera et al. (2011a) Canada, James Bay	Cross-sectional	724 adults (663 with HRV data) (> 18 years) from Cree communities	THg in blood: IQR: 1-9 µg/L THg in hair: IQR: 0.2-1.6 mg/kg.	BP, HRV	BP associated with Hg only in crude data, not after adjustments. HRV: SDANN and other parameters negatively associated in unadjusted analysis, but not in adjusted models. In contrast, LF, HF and LF/HF associated with Hg in adjusted models.	Potential confounders considered: sex, age, waist circumference, fasting glucose, triglycerides, smoking, physical activity, PCB 153, lead, selenium, n-3 LCPUFAs.
Valera et al. (2011b) French Polynesia	Cross-sectional	157 adults 82 teenagers Recruited from an urban area and a rural area, representing different Hg exposure and different life-styles	THg in blood: IQR: 8.5-22 µg/L	BP, HRV	No effects observed in adults on BP or any HRV variable. In teenagers: Tertile 3 vs 2 showed lower square root of the mean squared differences of successive R-R intervals (rMSSD), lower HF, though not in normalised units, higher LF/HF ratio.	Age, gender, triglycerides, fasting glucose, obesity, selenium, n-3 LCPUFAs. Smoking and alcohol consumption was considered but not adjusted for, due to lack of statistically significant associations.
Mordukhovich et al., 2012 USA	Cross-sectional	495 older men with mean age 72 years	THg in toenail: P50: 0.22 (range: 2.40; IQR: 0.31) mg/kg	BP	The point estimates for Hg in relation to SBP and DBP, as well as pulse pressure, were all negative, but far from statistical significance.	Age, smoking, season and year of clinical visit, BMI, education, race/ethnicity, alcohol and fish intake.
Nielsen et al., 2012 Greenland	Cross-sectional	805 men and 1040 women with Hg data. All were Inuit aged 30-69.	THg in blood: P50: 18 (IQR: 8.8-34.1) µg/L.	BP	Lower DBP, was associated with higher Hg in men but not in women. Weaker and non-statistically significant results in the same direction was found for SBP, but no associations were shown for pulse pressure. The risk for hypertension decreased with blood Hg in men only, but not with statistical significance in all chosen models.	Age, smoking, selenium, ratio of n-3/n-6 LCPUFA, waist circumference.
Olsén et al., 2012 Sweden	Cross-sectional	507 men and 509 women at age 70.	THg in blood: P50 for men: 1.9 (IQR: 1.6) µg/L; for women 1.7 (1.5) µg/L.	BP	No association was found to SBP (but with increased LDL-cholesterol and decreased HDL-cholesterol.	Gender and kidney function (glomerular filtration rate)

次頁に続く。

Author/ Country	Study design	Study participants	Ascertainment of mercury concentration	Disease or death	Results	Adjustments for confounding (or case matching), fish, LCPUFA, SES, etc.
Valera et al. (2012) Canada, Nunavik	Cross- sectional	313 adults with complete data on potential confounders	THg in blood: P50: 17 (IQR: 9.0- 28.4; range: 0.8-112.0) µg/L.	BP, resting heart rate	No statistically significant associations between Hg and SBP, DBP, or pulse pressure. Resting heart rate increased (p for trend: 0.02), with 6.9 beats per minute more in the fourth vs. the first quartile.	Age, sex, fasting glucose, LDL- cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglycerol, alcohol, smoking, physical activity, anti-hypertensive treatment, lead, PCB, and n-3 LCPUFAs were all considered, but only those that changed the regression coefficient more than 10 % were retained in the model.

µ: mean; AMI: acute myocardial infarction; BAEP: Brainstem Auditory Evoked potentials; BMI: body mass index; BP: blood pressure; CE: coronary event; CHD: coronary heart disease; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease; DBP: diastolic blood pressure; DHA: docosahexaenoic acid; DPA: docosapentaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; GM: geometric mean; HDL: high-density lipoprotein; HF: high frequency; Hg: mercury; HR: hazard ratio; HRV: heart-rate variability; IQR: interquartile range; LCPUFA: long-chain polyunsaturated fatty acids; LDL: low-density lipoprotein; LF: low frequency; MeHg: methylmercury; MI: myocardial infarction; n-3 LCPUFA: n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids; n-6 LCPUFA: n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids; NHANES: National Health and Nutrition Examinations Survey; OR: odds ratio; P50: 50th percentile; PCB: polychlorinated biphenyls; PTWI: provisional tolerable weekly intake; RR: relative risk; SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation; SDANN: standard deviation of the average R-R intervals calculated over 5-minute periods; SE: standard error; SES: socio-economic status; THg: total mercury.

7.4.2.3. その他の影響

免疫毒性

カナダの研究が魚食住民の新生児 48 名と対照住民の新生児 60 名の免疫状況を比較した (Belles-Isles ら, 2002). 魚食住民では臍帯血中で PCB は 3 倍, 水銀は 2 倍であった (水銀濃度の平均は各々 1.8 と 0.9 $\mu\text{g/L}$). 魚食住民と対照群の比較の他, 未分化ヘルパー T 細胞のサブセットが水銀および PCBs と負の相関を示し, ガラス器内 (*in vitro*) 分裂刺激による T 細胞増殖が PCBs と負の相関, 血漿 IgM レベルは水銀と負の相関, IgG は PCBs と正の相関をしていた.

ブラジル・アマゾン川流域の母子 61 組の横断研究では, 母と胎児のメチル水銀曝露と総免疫グロブリンおよび特異抗体の抗体価との関連を検討するために母と臍帯の血清を調べた (Nyland ら, 2011). 総水銀濃度は臍帯血の方が母体血よりも高かった (各々幾何平均 9.63 $\mu\text{g/L}$ と 6.90 $\mu\text{g/L}$). 総 IgG レベルは水銀と母親血 ($r=0.60$) も臍帯血 ($r=0.61$) も有意な相関があったが, 各 IgG アイソタイプには相関はなかった.

アマゾン川流域に住む 2 集団, すなわち魚多食群 105 名と都市部に住む対照群 105 名で抗核抗体 (ANA) が比較された (Alves ら, 2006). 毛髪水銀濃度の平均は魚多食群 (35.4 mg/kg) の方が対照群 (1.0 mg/kg) より有意に高かった. 血清抗核抗体陽性者の頻度は魚多食群 (12.4%) の方が対照群 (2.9%) より高かったが, 毛髪水銀と抗核抗体の間に有意な関連はなかった. 著者らは, 魚多食による水銀曝露で自己免疫疾患は生じないであろうと結論づけた.

韓国の地域住民についての研究で水銀曝露と成人におけるアトピー性皮膚炎との関連が検討された (Park & Kim, 2011). 対象は成人 1,990 人で, 10.9% にアトピー性皮膚炎の既往があった. 血中水銀濃度はアトピー性皮膚炎の既往と正の関連があった (血中水銀濃度が 3.56 $\mu\text{g/L}$ 以下の最小 3 分位に対する 6.04 $\mu\text{g/L}$ 以上の最大 3 分位の Odds 比は 1.50, 95%CI 1.02~2.01 であり, 傾向分析では $P=0.057$). この関連は調査時までの 1 年以内の発症者ではより強かった (Odds 比 1.82, 95%CI 1.17~2.83, 傾向分析 $P=0.026$).

母子の毛髪水銀濃度と喘鳴および湿疹との関連が日本人の 29~39 ヶ月児 582 人で検討された (Miyake ら, 2011). 毛髪水銀濃度のレンジは母で 0.26~6.05 mg/kg , 子どもで 0.13~9.51 mg/kg であった. 調整後の Odds 比は喘鳴, 湿疹いずれについても, 母の毛髪水銀濃度でも子どもの毛髪水銀濃度でも有意でなかった.

1999~2001 年に集められたフェロー諸島のコホート (フェロー出生コホート 3) では PCBs およびメチル水銀の曝露量と授乳期間に関して, 免疫疾患の感作とその後の経過が検討された (Grandjean ら, 2010b). この研究には 464 人の子どもが集められ, 5 歳と 7 歳で喘息と皮膚炎の診断がなされた. PCB とメチル水銀の濃度は出産時とフォローアップ時に採取した血液から測定された. 水銀濃度の幾何平均は母親毛髪で 2.21 mg/kg , 臍帯血で 11.3 $\mu\text{g/L}$, 5 歳時の子の血液で 2.65 $\mu\text{g/L}$, 7 歳時の子の血液で 2.01 $\mu\text{g/L}$ であった. 授乳期間と PCB 濃度との間に正の関連が観察される一方で, 他方, 影響指標との関係においては, 胎児期メチル水銀濃度と牧草に特異的な血清 IgE 濃度との間に正の (=保護的な) 関連があった.

Heilmann ら (2010) は, Grandjean ら (2010b) らと同じフェロー出生コホート 3 で 5 歳と 7 歳でのトキシドワクチンの血清濃度を検討した. PCB 曝露の上昇はジフテリア抗体価の低下, および僅かに破傷風抗体価の低下と関連することが認められたが, 胎児期および出生後の水銀曝露はそれら指標と関連しなかった.

生殖毒性

米国ミシガン州住民の研究で水銀レベルと早産との関連が見出された (Xue ら, 2007). この研究は「出産とコミュニティヘルス研究」参加女性 1,024 人でおこなわれ、毛髪総水銀の平均は 0.29 (範囲 0.01~2.50) mg/kg であった. 在胎 35 週未満で出産した女性は 37 週以降に出産した女性に比べて毛髪水銀レベルが 90 パーセンタイル値 (0.55 mg/kg) 以上となる Odds が高かった (Odds 比 3.0; 95%CI 1.3~6.7).

米国健康栄養調査 (NHANES) 1999~2002 年からの女性 1,425 人の研究は金属と内膜症および子宮筋腫との関連を検討した (Jackson ら, 2008). 研究対象の女性は 20~49 歳、閉経前で妊娠・授乳はしていなかった. 血中水銀に関して、交絡しうる要因を考慮しても影響指標とに有意な関連はなかった. 血中水銀の平均は 1.00 (95 % CI 0.94~1.05) µg/L であった.

米国ニューヨーク州バッファローの「バイオサイクル研究」で、金属と生殖ホルモンや無排卵との関連が閉経前女性 252 人で検討された (Pollack ら, 2011). 血中水銀の幾何平均は 1.03 (25~75 パーセンタイル値 0.58~2.10) µg/L であった. 水銀と検討した結果要因との有意な関連はなかった.

スウェーデンの漁師 195 名でメチル水銀と精子のパラメータとの関連が検討された (Rignell-Hydbom ら, 2007). 対象男性は地元産の魚を比較的多く摂取することで選定された. 血中メチル水銀量は血中の総水銀と無機水銀の差として算出され、レンジは 0.11~16.59 µg/L (中央値 2.25 µg/L) であった. 血中メチル水銀は検討した影響指標 (精子運動能、総精子数、精子クロマチン完全性、Y 染色体保有精子割合) と関連がなかった. 同じ研究の中で、メチル水銀曝露と PCB-153 (2,2',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニル) との交互作用の有無が検討されたが、交互作用は認められなかった.

香港の研究では、ガラス器内 (*in vitro*) 不妊治療を受けた不妊カップルの男性 111 名を対象とした (Choy ら, 2002). 血中水銀の平均は 8.3 µg/L で、精液中の平均は 4.4 µg/L であった. 運動精子の割合も精子濃度も水銀濃度と関連がなかった. その一方、精液中水銀濃度は精子形態異常 ($r_s=0.26$) 特に頭部 ($r_s=0.49$) と中片部 ($r_s=0.49$) 欠落とに有意な相関 ($P<0.05$) があった. 精子の運動特性の複数の指標でも精液水銀濃度と有意な相関があった.

神経毒性および免疫毒性以外の発達毒性

「EDEN 母子コホート」では魚摂取量が質問票に基づいて推定され、フランス人女性 691 名の毛髪水銀濃度が測定された (Drouillet-Pinard ら, 2010). この 2 つのパラメータと胎児の成長の関連が推定された. 母の水銀濃度中央値は 0.52 mg/kg で、女性対象者全員では水銀と胎児の成長との関連は見出されなかった.

カナダの研究で、*n*-3 PUFA や環境汚染物質 (水銀、鉛、PCBs 等) と在胎週数や出生時体重との関連が検討された (Lucas ら, 2004). 海産物摂食住民 (ヌナビク 454 名) とケベック州南部の対照群 29 名で *n*-3 PUFA と汚染物質の臍帯血血漿中濃度が測定された. *n*-3 PUFA と出生影響指標 (在胎週数では有意であったが、出生体重では有意でない) に正の関連が認められたが、汚染物質には影響指標と負の関連が認められなかった. ヌナビク住民の臍帯水銀濃度の幾何平均はケベック州南部住民に比べて 18 倍高かった (14.1 vs 0.8 µg/L).

韓国人女性の研究が水銀とグルタチオン S-転移酵素 M1 および T1 との交互作用が出生体重減少に関連することを示唆した (Lee ら, 2010). 「母子環境健康研究」で韓国人女性 417 名と新生児を対象とし、総水銀の幾何平均は妊娠早期母親血中で 3.67 µg/L、妊娠後期で 3.30 µg/L、臍帯血で 5.57 µg/L であった. 遺伝子型で GSTT1 を欠損する母親は妊娠後期血中水銀高値は低体重のリスクが上昇していた. GSTM1 と

GSTT1 の両方を欠損する母親は母体血と臍帯血でメチル水銀濃度が低体重と関連していた。

「世界貿易センターコホート」(ニューヨーク) で、臍帯水銀と子ども初期発達との関連が検討されたが、曝露と出生影響指標 (出生体重, 身長, 頭囲長, 在胎週数) とに有意な関連は認められなかった (Lederman ら, 2008)。

Case ら (2011) は毛髪水銀 1 mg/kg の母親 (平均 2.37 mg/kg) の新生児 30 人の小脳の長径と幅を計測して対照 107 人 (平均 0.46 mg/kg) と比較した。水銀濃度の高い母親の子どもたちは対照に比べて小脳の長径が短かった (18.4 vs. 20 mm, $P=0.019$)。小脳の幅には差は認められなかった。

スペインの INMA バレンシアコホートでは、2004~2006 年に生まれた 554 人の子どもについて臍帯水銀濃度と出生影響指標との関連を検討した (Ramón ら, 2009)。総水銀の幾何平均は 9.4 µg/L であった。総水銀最大四分位の新生児は最小四分位のものに比べて体重が有意に低く (143.7g), 胎児発育遅延になる Odds が高かった (Odds 比 5.3, 95%CI 1.2~23.9, $P=0.03$)。統計解析で魚摂取量が他の要因とともに共変量に含められた。

その他

ブラジルアマゾンの魚食コミュニティ12 から成人参加者 135 名を募った横断研究が水銀曝露の種々のバイオマーカーと酸化ストレスとの関連を線形回帰で検討した (Grotto ら, 2010)。水銀の中央値 (範囲) は血中で 40.5 (1.70~179.3) µg/L, 血漿中 4.7 (0.2~30.9) µg/L, 毛髪中 10.1 (1.0~57.8) mg/kg であった。この研究はグルタチオン過酸化酵素, グルタチオン, カタラーゼ, δ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ALA-D) 活性と血中または毛髪中水銀との有意な負の関連を示し ($P<0.05$)。ALA-D 再活性化割合は血中水銀に有意な正の関連があった ($P<0.0001$)。血漿水銀は ALA-D 再活性化割合と正の関連, グルタチオン過酸化酵素, グルタチオン, ALA-D 活性に負の関連をしていた ($P<0.05$)。但し, 幾つか性別の違いがあった。

ブラジルのアマゾン先住民地域の以前の研究は毛髪水銀濃度と抗酸化防御力 (グルタチン濃度やカタラーゼ活性で評価) との関連を検討していた (Pinheiro ら, 2008)。この研究は 2 つの曝露集団と 1 つの曝露集団の 3 集団の女性についておこなわれた。合計 87 名が参加し, 曝露集団の曝露レベルはかなり高かった。毛髪水銀の幾何平均は曝露集団中の年齢別下位集団間で 9.81~17.32 mg/kg の値をとり, 非曝露集団の年齢別下位集団間で 2.72~3.89 mg/kg の値をとっていた。水銀濃度が高いとグルタチオン濃度が高く, カタラーゼ活性が低い有意な相関が認められた。

高齢者では年齢依存性の白内障が視覚障害の原因であった。ブラジルのアマゾン先住民地域の 12 地域からの参加者 211 名で, 一方の水銀とセレン曝露と他方の年齢依存性白内障有病割合との関連について横断研究がおこなわれた (Lemire ら, 2010)。65 歳未満での年齢依存性白内障の有病割合は, 血漿セレンが第 1 四分位 (110 µg/L) 未満で血中水銀が第 1 四分位 (25 µg/L) より高い者では, 血漿セレンが 110 µg/L より, 高く血中水銀が 25 µg/L 未満の者より有意に高かった。但し, この増加は 65 歳以上では有意ではなかった。対象者数が限られており, 有病者数も少ない ($n=69$) ので, この結果の解釈には注意が必要である。

フランスパリの母親新生児 81 組の研究は一方を妊娠時女性と新生児のカルシウムポンプ活性とし他方を水銀曝露とする関連を報告した (Huel ら, 2008)。増減法による重回帰分析を用いると, 水銀は母や新生児のカルシウムポンプ活性のバラツキの約 7% を説明した。母親の毛髪水銀中央値は 1.20 mg/kg であった。

韓国の対象者 343 人で毛髪中塩類の測定を用いた塩類とメタボリックシンドロームとの関連が検討さ

れた (Park ら, 2009). 毛髪水銀濃度の平均は健常者群($n=270$)で 1.7 mg/kg , メタボリックシンドローム群 ($n=73$) で 2.9 mg/kg であった. 水銀最大四分位の対象者は最小四分位の者に対して Odds 比 7.35 (95% CI 1.73~31.1) となった.

Cho ら (2012) は韓国閉経後女性 481 名について重金属と骨の塩類密度および骨粗鬆症との関連を検討した. 血中水銀濃度最大四分位 ($\geq 5.23 \text{ } \mu\text{g/L}$) の女性は最小四分位 ($< 2.67 \text{ } \mu\text{g/L}$) の者に比べて骨粗鬆症が少なかった. Odds 比 0.36 (95% CI 0.19~0.68) が得られた.

北部日本の職業性曝露のない女性 59 人 (平均年齢 20 歳) について, 毛髪, 足爪, 尿の総水銀が腎臓尿管機能との関連で検討された (Ohno ら, 2007). 水銀濃度の平均は, 毛髪で 1.51 mg/kg , 足爪で 0.59 mg/kg , 尿で 0.86 mg/kg (クレアチニン補正) であった. この女性群で, *N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ活性と α 1-ミクログロブリンは (食品摂取頻度調査票から推定した) 1 日当たり水銀摂取量や毛髪, 足爪, 尿の水銀濃度と (弱くはあるが) 正の相関を有した ($P < 0.001$).

米国で NHANES 調査において 3~5 歳の子ども 1,005 人について水銀とホモシステインの関連が, (ビタミン B12 の欠乏の指標である) メチルマロン酸の高値または低値の者や葉酸の状態を区別して検討された (Gallagher & Meliker, 2011). メチルマロン酸が高く葉酸が低い男児の集団 135 名で (水銀とホモシステインの) 逆相関の関連が認められたが, 他の子どもでは認められなかった. 水銀が $700 \text{ } \mu\text{g/L}$ より高い子どもは最小四分位 ($\leq 140 \text{ } \mu\text{g/L}$) の子に対してホモシステインが $189 \text{ } \mu\text{g/L}$ 低かった ($P < 0.001$).

まとめ

多くの結果要因がただ 1 つないしわずかな研究でのみ検討されており, したがって, それらの研究結果の重要性を評価するのは困難である. さらに, 比較的サイズの小さい研究や, 検討された結果要因の数が多い研究が存在し, それらには結果が偶然である疑惑も生じる.

7.4.2.4. 2004 年の EFSA 意見書以後の新しい進展に関する要約

メチル水銀に関する新規の疫学的観察は以下のとおりである.

- セイシェル小児発達栄養研究の結果は, *n-3* PUFA に関する有益影響を調整後, メチル水銀の影響を 9 および 30 ヶ月で示唆したが, 5 歳では示さなかった. 胎児期メチル水銀曝露後の子どもの認知機能に影響はないというセイシェル小児発達研究の嘗ての解釈は, 再考する必要がある. このセイシェル小児発達研究の結果は *n-3* PUFA を調整していなかったからである.
- フェロー出生コホート研究 1 からの新しい結果は, 胎児期メチル水銀曝露と神経発達指標との関連が弱いながらも 14 歳で尚存在することを示している. さらに, 小規模のフェロー出生コホート研究 2 の結果が得られている. コホート 1 の 7 歳での神経学的影響指標と水銀との関連の殆どがコホート 2 では確認できなかった.
- フェロー出生コホート研究 1 の統計解析で母親の魚摂取に関する有益影響の調整をおこなうと, 過去に報告された胎児期メチル水銀曝露の影響は過小評価されていたことを示唆した. フェロー出生コホート研究の 1 と 2 を統合して評価しても PCB 曝露による主な交絡影響は捉えられなかった.
- 心臓自律神経の新しい研究は心拍変動 (HRV) への水銀の影響を示唆する. 多くの疫学研究に加え, よくデザインされた介入研究が, メチル水銀 $3.4 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 体重/週摂取後に HRV の変化を検出

した。しかし、結果は研究間で一貫せず、健康への示唆は現在明確ではない。

- フィンランドの最近の研究は水銀と心臓突然死の関連を示した。心血管疾患に関する他の新規の疫学研究は、メチル水銀と心血管疾患のリスク上昇との関連を示唆していない。
- メチル水銀の心血管影響研究の際に魚摂取の有益影響を考慮することの重要性が明確になった。メチル水銀と心筋梗塞リスクとの関連を示唆し、その際に交絡因子補正をおこなった *n-3* PUFA を以前は生化学的に測定していた。最近の心血管疾患リスク上昇とメチル水銀との関連を示唆しない 1 大規模研究は、食事による *n-3* PUFA の測定を食事頻度調査票より算出したものであり、これが結果の差異の一部を説明するかもしれない。
- このように、心筋梗塞、HRV および恐らく血圧は影響を受ける可能性はあるが、未だ結論には達していない。

7.4.3. 無機水銀に関する疫学データ

FAO/WHO (2011b) に要約されているように、無機水銀経口曝露の健康への悪影響に関するヒトのデータは主に症例報告で、用量-反応関係推定に用いることはできない。無機水銀経口曝露後の毒性に関する症例報告や疫学研究で FAO/WHO (2011b) に含まれていないものは、EFSA 契約者の報告 (Hassauer ら, 2012) に要約されており、これを出発点として用いた。疫学研究は免疫系、肝臓、腎臓、内分泌系、細胞遺伝毒性についての影響を報告している。これらの疫学研究には、対象が小規模である、交絡の制御が不十分である、曝露評価が不十分である、水銀化合物と曝露経路の区別が不十分である、などの限界があることに当 CONTAM パネルは気づいている。したがって、現在のヒトデータは無機水銀のリスク評価の基盤にはできない。

7.5. 健康に基づく指針値の設定

7.5.1. メチル水銀

今回の意見書において、CONTAM パネルは、2004 年から前回の EFSA 意見書以来、メチル水銀毒性についての新知見を評価してきた。前回の意見書では JECFA が設定した PTWI である 1.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の値について言及した (FAO/WHO, 2004)。その PTWI は疫学研究からの神経発達影響に基づいていた。すなわち、その PTWI の背景の出発点は、セイシェル小児発達研究 (主コホート) の胎児期曝露のもっとも高い NOEL の平均値 (母親毛髪 15.3 mg/kg) とフェロー出生コホート研究 1 の 7 歳の神経発達影響の BMDL_{05} (母親毛髪 12 mg/kg) に基づいており、これらから出発点としての母親毛髪水銀 14 mg/kg の数値が得られた。

ラットの発達免疫毒性に関する最近の研究は低用量での影響を示唆し、抗体反応低下の BMDL_{05} が塩化メチル水銀で表して 0.01 mg/kg 体重/日 (水銀換算値で 0.008 mg/kg 体重/日) であった (Tonk ら, 2010)。本パネルはこの BMD が検査されたもっとも低い用量以下であることに注目した。これらのデータはさらに確認する必要がある。それゆえ本パネルは健康に基づく指針値のために、疫学研究データ以上により良い基盤を提供する新たな動物実験研究を見出すことはなかった。メチル水銀曝露と心血管疾患との関連が JECFA の 2006 年改訂の際に記載され (FAO/WHO, 2007)、さらにそれに続く研究が利用可能である。心筋梗塞、HRV および恐らくは血圧に関する観察データは可能性として重要であるが、未だ結論に達していない。したがって、神経発達影響以外の、特に、心血管疾患の影響指標を慎重に考慮した末、CONTAM パネルはメチル水銀曝露と胎児期曝露後の神経発達影響指標との関連がなおメチル水銀の健康に基づく指針値を引き出す上での最善の根拠であると結論する。

以前の EFSA 意見書の 2004 年以来の大きな進展は、胎児期メチル水銀曝露と神経発達指標との関連への魚に含まれる成分の有益影響による交絡についての理解である。セイシェル小児発達栄養研究 (栄養コホート) からの結果、並びにフェロー諸島からの以前の結果の再解析において、魚摂取による交絡が検討された。新しい方法は以前の結果を部分的に修正する。

以前得られたセイシェル小児発達研究からの NOEL 母親毛髪中 15.3 mg/kg は *n*-3 PUFA を考慮に入れていなかった。新しい栄養コホートからの 9 および 30 ヶ月の検査結果は、母親毛髪中水銀濃度約 11 mg/kg より高いと *n*-3 PUFA 摂取の有益影響はもはやメチル水銀曝露の悪影響にうち勝てないことを示唆した。但し、この曝露レベル以上の観察数は少ないので不確実性は増加する。注意すべきことは、5 歳児の検査で胎児期 *n*-3 PUFA 曝露と神経発達指標得点との正の関連が見られ、その回帰モデルに水銀を加えても結果に影響しなかった。セイシェル小児発達栄養研究の 9 および 30 ヶ月の観察に基づき、CONTAM パネルは毛髪メチル水銀濃度 11 mg/kg が母親血中 *n*-3 PUFA 濃度も調整してあり、したがってセイシェル小児発達研究から得た調整前 NOEL (15.3 mg/kg) より優れた出発点であることを知った。

フェロー出生コホート研究からの新しい結果は限られており、注意すべきは、フェロー諸島のコホート 2 の 7 歳児の結果はコホート 1 の結果を追認せず、このことはより小規模なコホート 2 の検出力の低さのみでは説明できない。フェロー出生コホート研究での PCB 曝露による交絡に関する問題はフェロー出生コホート研究の 1 および 2 を統合して解析することで対応され、PCB 曝露による交絡の証拠は弱いと考えられた。コホート 1 から母親の魚摂取の有益影響による交絡の証拠が出されていたが、セイシェル小児発達栄養研究の母親血液 *n*-3 PUFA の交絡の証拠のほうが強い。CONTAM パネルはフェロー出生

コホート研究からの当初の結果に対するこれらの追加には注目したが、フェローの研究からは以前 JECFA が選定した BMDL₀₅ 母親毛髪中 12 mg/kg より良い出発点は見つからなかった。

以上のように要約したことに基づき、CONTAM パネルはセイシェル小児発達栄養研究からの 9 および 30 ヶ月児で観察された見かけの NOEL (母親毛髪 11 mg/kg) と、フェロー出生コホート研究 1 からの 7 歳での BMDL₀₅ (母親毛髪 12 mg/kg) との平均を用い、母親毛髪 11.5 mg/kg を健康に基づく指針値設定の根拠と決定した。

WHO (1990) の式 (i) で述べたように 1 コンパートメント毒物動態学モデルを用い、JECFA は 1 日当たりの水銀摂取量平均に対応する血中の定常状態濃度を算出した (FAO/WHO, 2004)。

$$(i) C = (d \cdot A \cdot f \cdot bw) / (b \cdot V)$$

JECFA は妊婦の状態をよく反映させるために WHO が用いたパラメータについて幾つかの修正をおこなった。以下が JECFA の用いたパラメータである。

C=血中水銀濃度 (μg/L)

d=1 日当たりの水銀摂取量 (μg/kg 体重/日)

A=吸収係数 (0.95)

f=血中に分配される吸収割合 (0.05)

bw=体重 (妊婦として 65 kg)

b=排出率定数 ($\ln 2 /$ 血中半減期 =1 日当たり 0.014)

V=血液量 (妊婦の体重の 9 %)

母親の毛髪/血液比 250 を当て嵌め、特に有害響に関連しない母親毛髪濃度 (11.5 mg/kg) を母親血中濃度 46 μg/L に変換した。1 コンパートメント毒物動態モデルを用いて母親血中の値 46 μg/L を 1 日当たりの水銀摂取量 1.2 μg/kg 体重/日に変換した。

JECFA (FAO/WHO, 2004) は毛髪/血液比の変動に関して、データ由来の係数 (data-derived factor) 2 を用いた。定常状態の血中水銀濃度を 1 日当たりの推定摂取量に変換する際の毒物動態に係わる個人間変動として 3.2 ($=10^{0.5}$) の標準係数 (standard factor) を使うことにした。

CONTAM パネルは JECFA が用いた 1 コンパートメントモデルのパラメータと不確実係数 (FAO/WHO, 2004) を変更するに十分な根拠となる研究を見つけることができなかった。

したがって、CONTAM パネルはメチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) を水銀で表し、1.3 μg/kg 体重/週と定めた。本パネルはこの TWI が、Tonk ら (2010) がラットで報告した抗体反応低下の BMDL₀₅ と比べて 40 倍のマージン (margin) があることに注目した。

7.5.2 無機水銀

7.4.3.章および FAO/WHO (2011b) によって要約してあるように、無機水銀の経口曝露についてのヒトのデータは用量-反応評価に相応しくないが、それらは実験動物で認められる腎臓影響がヒトにも関連することを明瞭に示している。上記 JECFA の総説 (FAO/WHO, 2011b) は様々な実験動物種で一貫して腎臓に影響すること (重量変化、近位尿細管障害と進行性腎症) を記しており、実際、塩化水銀(II) 曝露後のラットに観察された相対的な腎重量の増加は腎臓への水銀蓄積の用量依存的な増加や腎皮質の有意な変化 (近位尿細管や糸球体容量の増加を含む) とも関連していた。JECFA は、以上より、一般的に他の腎影

響と同じかあるいはより低い用量で現れる腎重量変化をモデルとするのが適切であると考えた。ラットにおける塩化水銀(II)の半減期は30日未満と推定され、4～6ヵ月以内に腎の水銀濃度は定常状態となり、しかも同量の長期曝露により早期死亡が起こるので (FAO/WHO, 2011b), その6ヵ月曝露は健康に基づく指針値を設定するのに十分であると見做された。

JECFA は、相対腎重量の10%増加をもって BMR として BMD 値および BMDL 値を算出した。EFSA 科学委員会は、動物実験の連続量データに対してはデフォルト値として BMR=5%を用いるべきであるが、この値は統計学ないし毒物学的熟慮により修正できると勧告している (EFSA, 2009)。CONTAM パネルは、塩化水銀(II) 0.625, 1.25, 2.5, 5.0 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.46, 0.92, 1.9, 3.7 mg/kg 体重/日) を投与した雄ラットで相対腎重量が統計的にも有意に増加した (コントロール群と比べ、全ての群でおおよそ120%になった) ことを報告している NTP 研究に注目した (表 26)。塩化水銀(II) 0.312 mg/kg 体重/日 (水銀換算値で 0.23 mg/kg 体重/日) の投与では、相対的腎重量はコントロール群の110%であったが、これは有意な差とはならなかった。腎症の増加 (=腎重量の増加) が認められた最小用量は塩化水銀(II) 0.625 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.46 mg/kg 体重/日) であった。本 CONTAM パネルは、この研究の中で相対腎重量の10%増加は腎病理学的変化を伴っておらず、したがって適切な BMR であったと結論した。

JECFA は、ラットがマウスより感受性が高く、かつ雄ラットは雌より低い BMD/BMDL 値を示すので、その PTWI を雄ラットの相対腎重量の変化を根拠とした。もっとも低い BMD₁₀ 値は塩化水銀(II) 0.220 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.112 mg/kg 体重/日) であった (図 9 を参照せよ³⁹)。塩化水銀(II) 中の水銀量 (73.9%) と週 7 日でなく 5 日の投与であったことを補正し、BMD₁₀ 値は水銀量で 0.12 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀ 値は水銀量で 0.06 mg/kg 体重/日とした。この BMDL₁₀ に不確実係数 100 を用い、かつ 1 週間当たりに変換し、有効数字 1 桁に丸めることで、JECFA は無機水銀の PTWI を水銀量で 4 µg/kg 体重/週と設定した。本パネルはこれら一連の BMD 計算を確認した。

³⁹ FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2011. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Methylmercury. WHO Food Additives Series, 63, 605-684, から WHO の許可を得て引用。

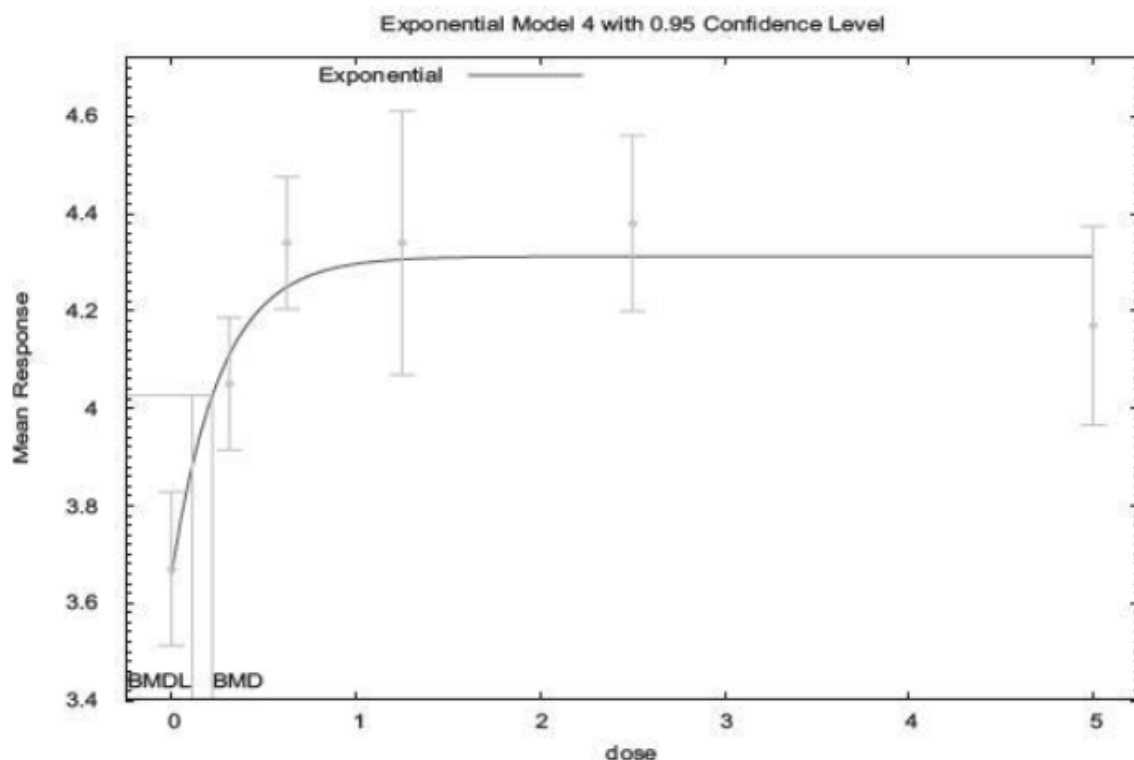


図 9. 6 ヶ月間の NTP (1993) 研究より雄 F344 ラットにおける相対腎重量データの自然対数 4 パラメータモデル (FAO/WHO, 2011b からの転載 39). 注: Mean response=相対腎重量 (g); BMDL は塩化水銀(II) で表し、投与スケジュールは未補正.

表 26. 塩化水銀(II) 経口投与を 6 ヶ月間続けたラットの米国 NTP 研究 (FAO/WHO, 2011b を修正) の結果: 雄/雌ラットの相対腎重量と雄ラットの腎症

Dose (mg HgCl ₂ /kg b.w. per day)	Dose (mg Hg/kg b.w. per day)	n	Relative (to body weight) kidney weights (g)						Male nephropathy	
			Males			Females			minimal	mild
			mean	SE	SD	mean	SE			
0	0	10	3.67	0.07	0.22	3.80	0.07	8/10	0/10	
0.312	0.23	10	4.05	0.06	0.19	4.09	0.10	10/10	0/10	
0.625	0.46	10	4.34 ^(b)	0.06	0.19	4.29 ^(a)	0.05	9/10	1/10	
1.25	0.92	10	4.34 ^(b)	0.12	0.38	4.46 ^(a)	0.09	6/10	4/10 ^(a)	
2.5	1.9	10	4.38 ^(b)	0.08	0.25	4.57 ^(a)	0.11	7/10	3/10	
5.0	3.7	10	4.17 ^(b)	0.09	0.28	4.62 ^(a)	0.11	6/10	4/10 ^(a)	

HgCl₂: mercuric chloride; n: number of animals; SD: standard deviation; SE: standard error.

(a): $p \leq 0.05$

(b): $p < 0.01$

Source: NTP (1993)

無機水銀に曝露した実験動物についてのより最近のデータを考慮したが、本パネルは、NTP (1993) 研究で腎重量に及ぼす影響より同定した 0.112 mg 塩化水銀(II)/kg 体重/日の BMDL₁₀、およびそれを基に水銀量として算出した BMDL₁₀ 0.06 mg/kg 体重/日 (FAO/WHO, 2011b) より低い用量を示す他の (無機水銀曝露による腎影響を扱った) 実験動物研究を見つけることができなかった。

本パネルは最近の幾つかの研究 (Huang ら, 2011; Lukačínová ら, 2011, 2012) が比較的低用量下での聴覚毒性や生殖毒性について報告していることを知っている。しかしながら、これらの研究には幾つかの限界があり、それを 7.2.2.3.章および 7.2.2.4.章で考察したが、それ以上考慮しない。本パネルは、したがって、極めて重要な影響として雄ラットの腎重量変化における $BMDL_{10}$ 値である 0.06 mg/kg 体重/日を根拠とし、種内および種間の違いによる総不確実係数 100 を用いて健康の基づく指針値を $4 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 体重/週 (FAO/WHO, 2011b) と設定した JECFA の理由付けに同意した。本 CONTAM パネルは斯くして無機水銀の TWI を $4 \text{ } \mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週と定めた。

8. リスク判定

8.1. メチル水銀のリスク判定

食事由来のメチル水銀曝露量は「魚および海産物」のみから算出され、メチル水銀に利用できるデータは限られるので、魚では総水銀量を、その他の海産物ではその 80%がメチル水銀であると見做した。総水銀含有量データのうち 10%未満は LC (左側打ち切り) であり、食事由来の曝露推定値の UB および LB (上限および下限推定値) に実質的な差はなかったことから、リスク判定にはメチル水銀の MB (中央) 推定値を用いた。

各調査の平均的な食事由来のメチル水銀曝露量の中央値は年齢階級のバラツキは小さく、成人の 0.24 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週から小児の 0.32 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週であり、これは TWI である 1.3 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週と比べ十分に低いと言える。成人の食事由来の曝露量の平均値は調査した欧州全体で 0.07~1.08 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週の範囲にあり、0.09~1.57 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週であった幼児や小児がもっとも高値であった。これは平均的な曝露を受けている子どものある一部が TWI を超えうることを示唆する。食事由来の曝露量の 95 パーセンタイル値の中央値は調査全体を通して変動が小さく、全年齢階級間の値は 1.13~1.6 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週であり、いずれの年齢階級でも TWI に近いか僅か超える程度であった。成人における食事性曝露量の 95 パーセンタイル値は欧州全体で 0.51~3.04 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週の間であり、0.42~5.05 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週の間にある小児と思春期がもっとも高値であった。食事性曝露量の 95 パーセンタイル値については、調査の殆どが全ての年齢階級で TWI を超えていた。

「魚肉」食品群が食事由来のメチル水銀曝露にもっとも寄与しており、高濃度または高頻度の魚摂取者は TWI を超えるリスクが高い。魚肉摂取者のみで曝露評価をおこなうと、食事由来の曝露推定値は一般に調査対象全員の時の 2 倍となった。魚肉多摂取者の食事由来の曝露推定値の調査した欧州諸国間で、最高は小児であり、7.48 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週と、TWI の約 6 倍であった。

TWI は胎児期における妊婦の食事摂取由来の曝露による神経発達影響に基づいているので、胎児を守るためには妊婦の食事由来の曝露量を TWI 未満にすることが重要である。食事調査に参加した 18~45 歳女性は一般成人と食事性曝露量は似通っていた。その成人集団では魚肉多量摂取者での食事性曝露量の中央値は 2.06 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週であったが、最大値は 6.17 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週 (TWI の 4.7 倍) であった。

ヒトの母乳による食事由来のメチル水銀曝露量の算出は少ない観察例に基づいた。平均的な母乳量を摂取した乳児の平均的なメチル水銀曝露量は 0.09~0.62 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週であり、母乳を多く摂取した乳児では 0.14~0.94 $\mu\text{g Hg/kg}$ 体重/週となった。これは TWI 未満である。しかし、ヒトの母乳中の総水銀中のメチル水銀比率も、またヒト母乳中の総水銀濃度も大きく変動するので、欧州で母乳からより高い食事性メチル水銀曝露が起こっている可能性は否定できない。

メチル水銀の曝露評価の妥当性を検討するため、CONTAM パネルは成人で算出される食事由来の曝露量に対応する血中水銀濃度を算出し、欧州で観察された血液と毛髪の水銀濃度と比較した。7.5.1.章で述べた 1 コンパートメント動態モデルを用い、妊娠していない成人の血液量ではなく、成人の MB 平均値および 95 パーセンタイル曝露量 (表 11) を用いて、血液相当量の濃度を算出した (表 27)。

表 27. 成人の欧州食事調査の食事性メチル水銀曝露の MB 平均値および 95 パーセンタイル値 (表 11) に基づく血中の推定水銀濃度 ($\mu\text{g/L}$)

	Mean ^(a)	P95 ^(a)
Minimum	0.48	3.5
Median	1.7	7.8
Maximum	7.5	21

P95: 95th percentile.

(a): Calculations are based on the following assumptions: $C = d \cdot A \cdot f \cdot b.w. / (b \cdot V)$, where C = mercury concentration in blood ($\mu\text{g/L}$), d = daily mercury intake ($\mu\text{g/kg b.w. per day}$), b = elimination constant (0.014 days⁻¹), V = blood volume in the body (5 L in adults of 70 kg b.w.), A = absorption factor (0.95), f = fraction of daily intake distributed to the blood (0.05), b.w. = body weight (70 kg).

7.4.1.章で述べたように、成人と前期高齢者で血中総水銀濃度は平均で 0.2~4.85 $\mu\text{g/L}$ の範囲である (表 23)。欧州成人で報告された濃度の平均はこの食事性曝露量から推定しうる平均値と同じ範囲ないし恐らく少し低い (表 27)。95 パーセンタイル値は約 10~15 $\mu\text{g/L}$ であり、その最大は 40 $\mu\text{g/L}$ と報告されていた (Appendix F の表 F1, F2 参照)。これも 95 パーセンタイル曝露量から推定される値と一致する (表 27)。

血中水銀濃度の平均値は欧州の平均毛髪水銀濃度によって支持され、その成人集団における範囲は 0.17~1.45 mg/kg であった (表 23)。殆ど例外なく、異なる調査のより高いパーセンタイル値の毛髪水銀濃度も 10 mg/kg 未満であった。欧州人で報告された毛髪水銀濃度は、それゆえ、僅かな例外はあるものの、低リスクに関連するこのもっとも高い濃度 (出発点) よりは低い。

TWI を超えるメチル水銀曝露は憂慮すべきであるが、もしメチル水銀曝露を減らす方策を考えるなら、魚摂取による潜在的な有益影響をその時考慮すべきである。

8.2. 無機水銀のリスク判定

食事由来の曝露評価は総水銀含有量に基づいた。本 CONTAM パネルは魚において総水銀の 20%が、甲殻類と軟体動物においては 50%が、そして他の全食品においては 100%が無機水銀とみなした。これは食事由来の曝露を過小評価しないためにおこなった。ヒトの母乳には無機水銀濃度は総水銀とメチル水銀の差として算出したが、これは総水銀に対する無機水銀の平均的な寄与率が曝露評価の基盤形成には必ずしも十分でないと判断されたためである。食品中総水銀の含有量データの 60%以上は LOC ないし LOQ 未満 (LC) と報告されており、CONTAM パネルはリスク判定のために実際の食事由来の曝露量が収まる範囲を表すのに LB と UB を用いた。

欧州の調査を通じて、無機水銀の食事性曝露の平均 LB および UB 推定値は大きく変動した。欧州調査内の食事由来の成人平均曝露量は 0.14~0.70 $\mu\text{gHg/kg 体重/週}$ (LB 最小値~UB 最大値) であり、もっとも高い幼児で 0.27~2.16 $\mu\text{gHg/kg 体重/週}$ であった。成人の食事由来の 95 パーセンタイル曝露量は欧州の中では 0.36~1.83 $\mu\text{gHg/kg 体重/週}$ (LB 最小値~UB 最大値) であり、もっとも高い幼児および幼童で 0.50~4.06 $\mu\text{gHg/kg 体重/週}$ であった。食事由来の曝露 UB 推定値の平均値および 95 パーセンタイル値は殆どの研究で TWI の 4 $\mu\text{g/kg 体重/週}$ より十分に低かった。幼児の食事由来の曝露 UB 推定値の 95 パーセンタイル値は最大の場合 TWI に近かったが、LB と UB の推定値の広いレンジによって示されているようにこの値は過大評価されており、かつ高い不確実性を反映している。

欧州においてはヒト母乳中の無機水銀含有量について限られたデータしかなかったが、3 ヶ月児で母乳

だけを飲む子の食事由来の曝露量は平均含有量で平均的な摂取の場合、約 0.17～1.29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週となる。母乳栄養を多量に摂取する場合は、食事由来の曝露量は 0.25～1.94 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週となった。これは TWI 未満である。しかし、ヒトの母乳におけるの総水銀に対する無機水銀比率も母乳中の総水銀濃度も大きく変動するので、欧州においてヒト母乳から食事由来のより高い無機水銀曝露を受けている可能性は否定できない。

欧州での推定された食事性無機水銀曝露は憂慮する必要がない。アマルガム充填からのガス放出は総水銀曝露を増やすであろう。金属水銀はヒト体内で酸化され 2 価水銀になるので、アマルガム充填数が多いと内因性の無機水銀曝露は上昇すると考えられるので、TWI を超える可能性はある。大気からの曝露は無視しうると考えられる。水銀を含むスキンケア製品は EU では許可されていないが付加的な汚染源となり得るので、使用時には注意を要す。

9. 不確実性の解析

メチル水銀と無機水銀の曝露評価に内在する不確実性の評価は、「食事由来の曝露評価の不確実性に関する科学委員会の意見」(EFSA, 2006) の指針に基づいておこなわれた。さらに、「曝露評価の不確実性の判定とコミュニケーション」についての報告書 (WHO/IPCS, 2008) も考慮に入れた。EFSA 意見書 (2006) で提示された指針により、次の不確実性発生源を検討した：評価の目的、曝露シナリオ、曝露モデル、モデル投入 (パラメーター) 情報。

9.1. 評価の目的

評価の目的は引用中の条項で定義されている。CONTAM パネルは JECFA が定めた PTWI、メチル水銀について 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、無機水銀について 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週がなお適切と考えられるか否かを評価するために、無機水銀とメチル水銀に関する新規の発展を考慮した。また、CONTAM パネルは感受性の高い具体的集団と食事以外の水銀曝露源を考慮し、ヒトの食事由来の曝露量を評価した。引用中の条項で記された目的に関して不確実性はない。

9.2. 曝露シナリオ／曝露モデル

EFSA の水銀に関するデータ収集の呼びかけに応じて、2002 年から 2011 年まで欧州 20 か国からの 59,650 件のデータが解析に含められた。データにもっとも寄与したのはスロバキア (35%) でドイツ (26%)、ノルウェー (11%) が続いたが、結果数が極めて少ない国も幾つかあった。市場の食品の地域差について不確実性のある可能性があり、食品データは EU 市場の食品を十分には反映していない証拠が存在する。

報告された分析結果数が食品群毎にかなり違っており、殆どの試料が「魚および海産物」食品群に含まれ、次が「肉および肉製品」で、他のカテゴリー (例えば、混合食品、スナック、ハーブなど) の試料は僅かであるため、食事由来の無機水銀曝露量の推定に不確実性を作り出した。

測定値が第 2 番目の値より 10 倍以上高く、しかも平均濃度に著しい影響を与える場合に限り、その値を除外した。しかし、除外されなかった高い値が実際の値であるか、あるいは誤って報告されたのかについて不確実性は存在し、これは食事由来の曝露量の過大評価につながりうる。

水銀含有量のデータは監視プログラムや公的機関の食品管理活動における定常的な測定に由来し、無作為抽出データも作為抽出データも含んでおり、これは過大評価につながりうる。

データの大多数は総水銀として報告されており、メチル水銀 ($n=1,083$) や無機水銀 ($n=3$) で使用できる結果は限られている。したがって、総水銀に対するメチル水銀や無機水銀の寄与率を知るために、総水銀に対するメチル水銀と無機水銀の比率の文献値に基づく変換係数を用いた。CONTAM パネルは保守的なアプローチを採用し、魚の水銀の 100% がメチル水銀で 20% が無機水銀と仮定した。海産物では総水銀の 80% がメチル水銀で、50% が無機水銀と仮定した。その他の食品群は全てメチル水銀 0%、無機水銀 100% と仮定した。これらの仮定は食事性曝露量の推定において過大評価となった。

ヒト母乳では、曝露評価は総水銀とメチル水銀を報告する数少ない研究に基づいた。ヒト母乳中の総水銀に対するメチル水銀の比率に関しては利用できるわずかなデータは大きく変動しており、その比率の平均値は曝露評価の基盤とするには十分頑健であるとは考えられなかった。したがって、ヒト母乳中のメチル水銀濃度を用いて、無機水銀の曝露評価には総水銀濃度とメチル水銀濃度の差を用いた。しかし、ヒト母乳中の総水銀のみを報告する 1 編の研究は化学種分析も提供された他の研究よりも高い濃度 (5~11 倍) を報告している。したがって、欧州ではヒト母乳からより高いメチル水銀食事由来の曝露を受けている可能性は否定できない。

ある種の調理が魚のメチル水銀濃度を重量変化 (水分や油) によって増加させる作用のあることが示されているが、その変化は調理法に依存する。

試料のかかなりの割合が LOD/LOQ 未満であることは、食事由来の曝露量の推定全体に (特に無機水銀に) 対してかなりの不確実性をもたらした。この意見書の LB 値の利用は過小評価する傾向となり、また UB 値の利用は過大評価する傾向がある。

曝露評価において、2 つの特定の曝露集団 (妊娠可能年齢の女性と高濃度または高頻度の魚摂食者) は別に考慮した。調査に参加した妊娠可能年齢女性の数には少なかった (15 のうち 10 の調査で 500 人以下) ので、広い欧州人に外挿するには難しいかもしれない。同様の不確実性は小数の参加者による 2 調査のみが使用可能であった乳児の年齢階級でも存在する。

調査期間が短く食事由来の曝露が「摂食者のみ」で評価される調査では、高濃度または高頻度の魚肉摂取者の食事由来の曝露量が過大評価となる可能性がある。その市場供給食品が稀であったり、季節性があったりする国ではそれはとりわけ正しい。調査期間が増えるにつれ、通常の商品も稀に食べる商品も報告する人の割合が上昇するが、摂食者のみで算出される摂取量の平均値と高いパーセンタイル値は減少する (Merten ら, 2011)。

9.3. その他の不確実性

メチル水銀

TWI はセイシェル共和国とフェロー諸島のコホート研究の水銀曝露に関連した神経発達影響に基づいている。セイシェル人は魚摂食によってメチル水銀に曝露しているのに対し、フェロー諸島における主な曝露源は鯨肉で魚摂食の寄与は僅かである。魚摂取による有益影響をもたらす交絡が検討され、また水銀曝露源はコホートのうちの 1 つのみにおいて魚で、そのような交絡はこれらのコホートの結果に異なって影響するかもしれないので、評価における不確実性を増加させる可能性がある。

セイシエル小児発達栄養研究における出発点は対象者数が少ないため、これもリスク評価の不確実性を上昇させる。

ラットの発達免疫学研究は免疫抑制効果がもっとも感度の高い指標であることを示唆した (7.2.1.3.章参照)。疫学研究では免疫毒性は十分には究明されておらず、TWI がもっとも感度の高い指標に基づいているかについて不確実性を増加させている。

心筋梗塞や心拍変動についてのヒト所見が潜在的に重要であり、そのことは TWI が感受性のもっとも高い影響指標に基づいているのか、あるいは妊婦と胎児のみがリスク集団に属するのかに関する不確実性に寄与する。

総水銀濃度の毛髪/血液比には研究間、対象者間の大きなバラツキが存在し、毛髪総水銀濃度を血中濃度に変換するために平均的な値である 250:1 を用いた。毛髪/血液比のバラツキに対して観察例に基づく係数 2 が用いられ、重要な集団である妊娠可能年齢女性を含む成人の新規データにおける毛髪/血液比のバラツキはこの係数に収まることを示した。しかし、総水銀の毛髪/血液比は小児で高いことが示唆されているので、出生後曝露が重要である場合にはこれはリスクの過小評価につながるかもしれない。1 コンパートメント毒物動態モデルで血中濃度から食事摂取量に変換する際に用いるパラメータである血中のメチル水銀半減期と血中移行割合について、不確実性が存在する。

無機水銀

本パネルの設定した TWI は 6 ヶ月間塩化水銀(II) を投与した雄ラットの腎重量への影響を基に BMDL₁₀ 0.06 mg/kg 体重/日 (水銀で表示) を定めている (7.2.2.2.章参照)。この値を出発点とする選択は腎影響を検討した他の研究の結果にも支持されており、そこでは感度のよい実験動物モデルと考えられている Brown Norway ラットの免疫型腎反応も含めて腎影響が検討され、全てより高い毒性量である。

より最近の実験動物研究では、塩化水銀(II) の低レベルでの他の影響が報告されているが、その NOAELs や BMDLs は定められなかった。これらの研究の最小毒性量は繁殖パラメータについて水銀で 0.022~0.029 mg/kg 体重/日であった (7.2.2.4.章参照)。既に述べた通り、これらの研究には限界があるので、TWI 設定には用いられなかった。

9.4. 不確実性に関する要約

表 28 および 29 にそれぞれメチル水銀と無機水銀に対する不確実性評価をまとめた。主な不確実性の発生源に焦点をあて、それぞれの発生源が曝露や結果としてのリスクの過大評価または過小評価をおこす可能性を示した。

本 CONTAM パネルはメチル水銀および無機水銀曝露のリスク評価における不確実性の影響はかなりあり、その評価は保守的であろうと結論した。

表 28. 食事由来のメチル水銀曝露のリスク評価に対する不確実性の影響に関する質的評価の要約

Sources of uncertainty	Direction
Measurement uncertainty of analytical results	+/- ^(a)
Extrapolation of occurrence data to whole Europe	+/-
Use of analytical data from both targeted and random sampling	+
Applying conversion factors to convert total mercury to methylmercury	+
Not including exposure from food groups other than fish and other seafood	-
Exposure estimation from rarely consumed food and/or in high consumers	+/-
Exposure from human milk based on limited data	+/-
Value of point of departure from the Seychelles and the Faroe Islands cohorts	+/-
Possibility that other endpoints are more sensitive (e.g. developmental immunotoxicity and cardiovascular effects)	-

(a): + = uncertainty with potential to cause over-estimation of exposure/risk; - = uncertainty with potential to cause under-estimation of exposure/risk.

表 29. 食事由来の無機水銀曝露のリスク評価に対する不確実性の影響に関する質的評価の要約

Sources of uncertainty	Direction
Measurement uncertainty of analytical results	+/- ^(a)
Extrapolation of occurrence data to whole Europe	+/-
Use of analytical data from both targeted and random sampling	+
Applying conversion factors to convert total mercury to inorganic mercury	+
Use of LB and UB occurrence data in the dietary exposure estimations	+/-
Limited occurrence data from several food groups	+/-
Exposure from human milk based on limited data	+/-

LB: lower bound; UB: upper bound.

(a): + = uncertainty with potential to cause over-estimation of exposure/risk; - = uncertainty with potential to cause under-estimation of exposure/risk.

結論と勧告

結 論

背 景

- 水銀は自然および人工の排出源から環境中に放出される金属である。一旦環境中に放出されると、水銀は継続する複雑な変換を受け、大気、海洋、陸上を循環する。
- 水銀の化学的 3 形態は、(i) 金属水銀 (Hg^0), (ii) 無機水銀 (1 価 (Hg_2^{2+}) および 2 価 (Hg^{2+})), (iii) 有機水銀 (例えば、メチル水銀) である。
- 2003 年に FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) はメチル水銀の暫定的耐容週間摂取量 (PTWI) を見直して改訂 PTWI $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を決定した。
- 2010 年、JECFA は総水銀の PTWI を見直して無機水銀の PTWI $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を設定した。

試料収集と分析法

- 総水銀には、冷蒸気原子吸光分析 (CV-AAS) または冷蒸気原子蛍光分析、増加傾向にある誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) がもっとも広範に用いられる分析法である。欧州では CV-AAS と ICP-MS の検出法を用いた 2 つの標準法が使用可能である。
- 化学種分析にはガスクロマトグラフィーに質量分析計か ICP-MS を結合するのがもっとも広く用いられる方法である。高速液体クロマトグラフィー法の使用が増えているがガスクロマトグラフィー法の方が液体クロマトグラフィーより感度が高い。水銀化学種の分離と検出のために十分に妥当性の検討された方法もしくは標準法は存在しない。
- 総水銀とメチル水銀には幾つかの標準品ないし認証済み参照物質が利用可能である。食品中の総水銀およびメチル水銀分析の質の保証を示し維持するために、複数の提供元が定期的な技能試験スキームを企画している。

水銀含有量

- データ収集の呼びかけに応じて、欧州 20 か国が 2002 年から 2011 年にわたる約 60,000 件の水銀分析結果を提供し、そのデータの 98%は総水銀であった。
- 総試料数の殆どは「魚および海産物」食品群 (12%が左側打切りデータ (LC)) であった。これに「肉および肉製品」(LC データ 56%) と「穀物および穀物製品」(LC データ 60%) が続いた。FoodEx Level 1 の各食品群中で検出限界または定量限界未満の試料の割合は 12~90%であった。
- 総水銀濃度平均が最大であったのは次の食品である：魚および海産物、特に魚肉 (中でもメカジキとサメ)、野生のキノコ、食品サプリメント。
- 水銀はヒト母乳に移行しうる。文献では総水銀濃度の平均は欧州で $0.3 \sim 3.53 \mu\text{g}/\text{L}$ と報告されている。
- 総水銀のうちメチル水銀の割合は魚で 80~100%、魚以外の海産物で 50~80%である。その他の食品では水銀は無機水銀として含まれていると推定される。
- 欧州の研究 3 つがヒト母乳のメチル水銀と総水銀を測定しており、総水銀に対するメチル水銀

の割合の平均は 25～63%であった。

- 食品の調理は水銀含量にほとんど影響しない。したがって食品材料の水銀データは食事由来の曝露量推定に適している。

ヒトの食事由来の曝露量

- メチル水銀食事由来の曝露量について、EFSA 食物連鎖における汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) は保守的に扱うこととし、魚の総水銀の 100%、魚以外の海産物の 80%がメチル水銀の形態であると仮定した。
- 無機水銀食事由来の曝露量については、CONTAM パネルは魚の総水銀の 20%、魚以外の海産物の 50%、その他の食品の 100%が無機水銀の形態であると仮定する保守的な方法を用いた。
- 食事由来の曝露量推定のために、食事調査の個人の摂食量データに、対応する食品カテゴリーの平均水銀含有量を掛けて、曝露量分布を得、そこから食事調査と年齢階級毎に平均と 95 パーセンタイル値を算出した。
- ヒト母乳に対しては、総水銀に対するメチル水銀の割合に関して利用できるデータは限られており、かつ大きくばらつき、平均比率は食事由来の曝露量推定の根拠とするには必ずしも頑健とは認められなかった。したがって、ヒト母乳のメチル水銀濃度を食事由来のメチル水銀曝露評価に用い、ヒト母乳中総水銀とメチル水銀濃度の差を無機水銀食事由来の曝露評価に用いた。

メチル水銀

- 魚および海産物の摂取のみが関与すると考えられたので、これを食物 (ヒト母乳以外) 摂取によるメチル水銀曝露評価に用いた。
- メチル水銀食事由来の曝露量の推定は、下限量 (LB) と上限量 (UB) の違いが実際になかったので中位量 (MB) データに基づいた。
- 食事由来のメチル水銀曝露量の MB 平均値は高齢者および後期高齢者の 0.06 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週という最小値から、幼児の 1.57 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週という最大値まで広がっていた。
- 食事由来の曝露量の 95 パーセンタイル MB 値は、後期高齢者の 0.14 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週という最小値から思春期の最大値 5.05 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週までの値を示した。食事調査で魚肉摂取を報告した者では、食事由来の曝露量の 95 パーセンタイル MB 値は、高齢者の最小値 0.54 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週から幼童の最大値 7.48 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週までの値を示した。
- 小児 (幼児および幼童) の食事由来の曝露量は成人よりも多く、これは体重に対する食品摂取量の多さで説明できる。
- ヒト母乳の報告されたメチル水銀平均濃度に基づき、乳児の食事由来のメチル水銀曝露量の平均は、平均的な母乳摂取量の子で 0.09～0.62 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週であり、母乳を多く摂取の子で 0.14～0.94 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の範囲であった。但し、欧州でヒト母乳からより高いメチル水銀曝露のある可能性は否定できない。
- 妊娠可能年齢女性の食事由来の曝露量は一般的な成人集団の食事由来の曝露量と殆ど変わらない。
- 魚肉、特にマグロ、メカジキ、タラ、ホワイティング、カワカマスは全ての年齢階級において重要な寄与をしており、小児では多く摂取する集団がいるので、メルルーサも重要な寄与をし

ている。

無機水銀

- 全ての食品群が食事由来の無機水銀曝露量の推定に考慮された。
- 食事由来の無機水銀曝露量の推定は、LC データの割合が高く、LB および UB 濃度の差が大きいため、LB 最小値と UB 最大値に基づいた。
- 食事由来の無機水銀曝露量の平均値は、高齢者の LB 最小値 0.13 µg/kg 体重/週から幼児の UB 最大値 2.16 µg/kg 体重/週の値を示した。
- 食事由来の曝露量の 95 パーセンタイル値は高齢者および後期高齢者の LB 最小値 0.25 µg/kg 体重/週から幼児の UB 最大値 4.06 µg/kg 体重/週までの値を示した。
- サプリメント食品 (摂取者のみ) からの食事由来の無機水銀曝露量の 95 パーセンタイル値は、最大 0.24 µg/kg 体重/週 (UB) で、サプリメント食品は大きな曝露源とは考えられなかった。
- 小児 (幼児および幼童) の食事由来の曝露量は成人より多く、これは体重に対する食品摂取量の多さで説明される。
- FoodEx 第 1 次水準で「魚および海産物」、「非アルコール飲料」、「調理品」が欧州人における無機水銀の食事曝露量に最重要の寄与していた。食事由来の無機水銀曝露は「魚および海産物」と「調理品」(LC データが大きな割合を占める) の場合には濃度の高さに依存していたが、「非アルコール飲料」の場合は摂取量の多さが影響しているようであった。
- FoodEx Level 2 では異なる食品群が食事由来の無機水銀曝露に重要な寄与をしていると推定された: (i) 摂取量の多さにより茶 (浸出), (ii) 高濃度水銀に基づき、魚肉、穀物を主とする料理、調理済みサラダ、野生キノコ, (iii) LC データの割合が高いことにより調理済みスープ, (iv) 摂取量の多さと LC データの割合の高さによりフルーツジュースとパン。
- ヒト母乳中の無機水銀濃度の平均値に基づき、乳児の食事由来の曝露量の平均値は、平均的な母乳摂取児で 0.17~1.29 µg/kg 体重/週、母乳を多く摂取する子で 0.25~1.94 µg/kg 体重/週の範囲にあった。但し、欧州でヒト母乳からより高い無機水銀曝露のある可能性は否定できない。

ヒトの非摂食性曝露

- 欧州連合の一般集団ではメチル水銀の非摂食性曝露の重要性は大きくないと考えられる。
- 歯科アマルガム充填数が多い場合に、アマルガムからのガス放出による金属水銀への曝露が無機水銀の内因性曝露に強く寄与する。

危害要因同定と特徴付け

毒物動態学

- 経口摂取後、メチル水銀は 2 価や 1 価の水銀より多量かつ迅速に吸収される。
- ヒト血中 2 価水銀は血漿と赤血球に分配され、血漿の方が多くなるが、メチル水銀は殆どが (> 90%) 赤血球に集積する。
- 親油性の低さにより、2 価水銀は直ぐには胎盤、血液脳、血液脳脊髄液関門を通過しないが、有機水銀化学種は毛髪毛包に入り、胎盤、血液脳、血液脳脊髄液関門を通過し、毛髪、胎児、脳

に集積する。

- 脳中の 2 価水銀は一般にその場所での有機水銀化学種の脱メチル化か金属水銀の酸化生成物である。
- 吸収された 2 価水銀の排出は主に尿からで、メチル水銀の排出経路は便 (2 価水銀の形態で) からである。
- 尿中総水銀は無機 (および金属) 水銀の適切な生体指標と考えられるが、メチル水銀曝露には適切ではない。毛髪および血液中の総水銀は通常メチル水銀の長期曝露の生体指標として用いられている。頻繁に用いられる総水銀の血液/毛髪比は 1:250 であるが、大きなバラツキが、特に低頻度魚摂食者で存在する。

毒 性

メチル水銀

- 1 用量のみをマウスに投与した最近の発達研究で、体重増加、運動機能、聴覚機能に影響が示唆された。ラットの大規模研究で、低濃度での発達免疫学的影響が示され、特異的抗体反応の BMR 5%のベンチマークドース 95%下限値 (BMDL₀₅) が塩化メチル水銀で表して 0.01 mg/kg 体重/日 (水銀換算で 0.008 mg/kg 体重/日) がもっとも低い BMDL 値であった。
- メチル水銀は哺乳類の細胞に遺伝毒性作用を及ぼすが、ヒトでは一貫性がない。

無機水銀

- 無機水銀毒性の標的器官は腎臓である。
- 他の標的器官には肝臓、神経系、免疫系、生殖系と発達系がある。
- 低用量 (腎重量に対する BMDL₁₀ レベルの用量) の生殖影響が報告されているが、その研究には限界があり、CONTAM パネルはこのデータが健康に基づく指針値設定の根拠とするのに必ずしも頑健とは認めなかった。
- 繰返し投与試験で、腎臓へは水銀で 0.23 mg/kg 体重/日以下では影響が認められなかった。CONTAM パネルは、JECFA が算出した腎重量への影響で水銀の BMDL₁₀ 値として 0.06 mg/kg 体重/日を確認した。
- 2 価水銀はガラス器内 (*in vitro*) で哺乳類の細胞に遺伝毒性を及ぼすが、実験動物やヒトの結果では一貫性がない。

作用機序

- ガラス器内 (*in vitro*) や生体 (*in vivo*) の研究の殆どで、魚に存在するメチル水銀化学種と吸収能や体内分布、毒性が異なる塩化メチル水銀を用いていた。
- メチル水銀毒性の分子機構には、蛋白の結合、カルシウム恒常性維持障害、脂質過酸化を含む酸化ストレスが含まれる。記述された作用機序は、ミトコンドリア機能障害、神経伝達系障害、神経および血管/心血管の細胞障害で、後者から炎症、血栓、脂質異常、血管平滑筋と内皮の障害、神経毒性、神経発達毒性などの悪影響が生じると考えられる。
- 遺伝毒性でもっともありそうな機序は、酸化ストレスを介するものであり、それが閾値と考え

られる。無機および有機水銀化学種は単離された DNA に共有結合することが示されているが、そのような DNA 付加体は細胞系や動物で検討されておらず、したがって遺伝毒性がこの相互作用の結果かは明らかではない。

ヒトにおける観察

メチル水銀

- 欧州人の総水銀の平均濃度は臍帯血で 0.86~13.9 µg/L であり、成人および高齢者の血中で 0.2~4.85 µg/L、成人および高齢者の毛髪で 0.17~1.45 mg/kg、子どもの毛髪 (幾何平均) で 0.14~1.99 mg/kg であった。
- 子どもが 14 歳でのフェロー出生コホート 1 の新しいデータは、14 歳でも胎児期曝露と神経学的聴覚機能との関連がなお存在することが示唆されたが、7 歳の時より小さく、出生後の調査時の曝露推定値とは関連していなかった。フェロー出生コホート 1 の 7 歳児データの再評価は、魚摂取の有益影響と、魚摂取量推定と毛髪中水銀測定的不正確さが一緒になって、メチル水銀の影響を 2 倍程度まで過小評価させていた可能性が示唆された。
- 小規模なフェロー出生コホート 2 の 7 歳での神経行動学指標の殆どがフェロー出生コホート 1 で見出された神経学的指標と水銀との関連を再確認できなかった。フェロー出生コホート 1 と 2 を統合した評価、フェロー出生コホート 1 のさらなる解析は PCB による交絡影響を検出しなかった。
- セイシェル小児発達研究の主要コホートの 4.5 歳の再検討と 10.5 歳、17 歳の追跡研究では胎児期水銀曝露と神経発達影響指標との一貫した関連は示されていない。
- セイシェル小児発達研究の小規模な栄養コホートの結果は、胎児期母親血中 *n*-3 長鎖多価不飽和脂肪酸 (*n*-3 PUFA) 調整後、胎児期水銀曝露と 9 および 30 ヶ月時の神経発達指標との関連を示唆した。見かけ上の無影響量 (NOEL) である母親毛髪水銀レベル約 11 mg/kg が認められた。胎児期水銀曝露とこの研究の 5 年間フォローアップでの発達指標との有意な関連は認められなかった。但し、5 年間の追跡では、母の胎児期 DHA と就学前言語得点との正の関連が報告された。
- 他の地域からの研究の幾つかにおいて、胎児期水銀曝露と認知機能との有意な関連を、フェロー諸島やセイシェルのコホートで報告されていたより低い曝露濃度で見出している。しかし、低濃度曝露の全体像は結論を受け入れるに至る情報ではなかった。
- 子どもの出生後水銀曝露に関しては、見つかった研究で観察の一貫性がないことから神経学的影響について憂慮すべき理由は提出されない。自閉症の研究は食事由来の水銀曝露によるリスク上昇は示唆されないが、注意欠陥・多動性障害については水銀との関連を示す報告がある。まとめると、これらの結果は結論を受け入れるに十分な情報を提供しない。
- 成人集団では低レベル水銀曝露と神経学的指標との関連は観察されていない。
- メチル水銀の心血管影響研究の際に魚摂取の有益影響を考慮することの重要性が明らかになった。
- 水銀曝露に関連した脳卒中の研究は関連を示唆していない。
- メチル水銀と急性心筋梗塞および急性心臓死のリスクの関連を示唆する複数の研究がある。他の研究は心臓疾患リスクの上昇を示さない。関連を示した研究は調整に用いた *n*-3 PUFA を生化

学的に測定していたが、関連を示さなかった研究は食品摂取調査票からのデータに基づいていた。その他の研究はより低い曝露レベルを扱っており関連を示さなかった。

- 心筋梗塞に関して、心拍変動とおそらく血圧が重要である可能性があるが、未だ結論には達しない。
- 神経発達毒性、神経毒性、心血管系毒性以外の結果要因はただ 1 つないし僅かな研究でのみ検討されており、したがってこれらの研究結果の重要性を評価するのは困難である。

無機水銀

- 無機水銀経口曝露のヒト健康への悪影響のデータは主に症例報告であり、用量-反応関係の推定には向いておらず、無機水銀のリスク評価の基盤にはできなかった。

健康にかかわる指針値の設定

メチル水銀

- CONTAM パネルは健康に基づく指針値のために、新たな実験動物研究でヒトの疫学データに勝る基盤を提供しうるものを見出さなかった。
- メチル水銀曝露とその後の神経発達影響との関連がなお健康に基づく指針値のもっとも良い基根拠を形成している。
- セイシェル小児発達栄養研究からの 9 および 30 ヶ月での見かけの無作用量 (母親毛髪水銀濃度 11 mg/kg) とフェロー出生コホート研究 1 からの 7 歳児の BMDL₀₅ (母親毛髪 12 mg/kg) の 2 つの毛髪水銀の平均値である 11.5 mg/kg が健康に基づく指針値の算出に用いられた。
- 母親毛髪/血液比 250 を用いて、特に有害影響と関わらない母親毛髪濃度を母親血中濃度 46 µg/L に変換した。
- 1 コンパートメント毒物動態学モデルを用いて母親血中 46 µg/L の値を水銀摂取量 1.2 µg/kg 体重/日に変換した。
- データ由来の不確実係数 2 を毛髪/血液比の変動のために設定した。さらに標準係数 3.2 を毒物動態学上の個人間の変動のために用い、不確実係数は合わせて 6.4 となった。
- CONTAM パネルはメチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) を水銀で表して 1.3 µg/kg 体重/週と定めた。
- 本パネルはこの TWI がラットの抗体減少に関する BMDL₀₅ に対して約 40 倍のマージンがあることに注目した。

無機水銀

- 無機水銀のデータを、2010 年の JECFA のレビューで引用されていなかった最近の研究も含めて考慮したが、本パネルは JECFA が健康に基づく指針値を雄ラットの腎重量変化を重要な影響とし、これに基づいて設定する考えに同意する。
- 水銀で表した BMLD₁₀ 0.06 mg/kg 体重/日と、種内および種間の違いについて不確実係数 100、週当たりに変換し有効数字を 1 桁にまるめ、本パネルは無機水銀の TWI を水銀で表して 4 µg/kg 体重/週と設定した。

リスクの特徴

メチル水銀

- 各年齢階級の食事由来の曝露平均値は、幼児初期と幾つかの調査の小児を除くと、メチル水銀 TWI を超えていない。食事由来の曝露量の 95 パーセンタイル値の中央値は、全ての年齢階級で TWI に近いかこれを超えている。
- 魚肉を多く摂取する者は TWI を約 6 倍までくらい超えるかもしれない。
- 胎児がメチル水銀曝露により発達影響をもっとも受けやすい集団で、妊婦が高濃度または高頻度の魚摂食群に含まれる。
- 血液と毛髪のパイオモニタリングデータは、欧州一般集団において、メチル水銀曝露はほぼ TWI 未満であることを示唆している。しかし、血液と毛髪に高レベルが認められ、食事由来の高い曝露を受ける集団の存在が確認される。
- TWI より高いメチル水銀への曝露は憂慮すべきであるが、メチル水銀曝露を減らす方法を考慮するならば、魚摂取による有益影響も次に考慮すべきである。

無機水銀

- 欧州で食事のみによる無機水銀曝露推定値は TWI を超えていない。歯科アマルガムからの金属水銀蒸気吸入は、吸収後無機水銀となり、無機水銀の体内曝露の追加的曝露源となるので、TWI を超えるかもしれない。

勧告

- 「魚および海産物」以外の食物中の無機水銀について、認証された参照物質と技能試験スキームを開発する必要がある。
- 全体として、曝露量の推定に大きく貢献する全ての食品群のメチル水銀と無機水銀のデータ数を増やすよう努力するべきである。
- 疫学研究から得られる出発点についての不確実性を減らすためには、交絡要因を考慮に入れたより信頼できる量-反応関係を定めることが必要である。
- 免疫学的ないし心血管の影響のような、追加すべき健康影響指標の重要性を明らかにする研究が必要である。

文 献

- Abballe A, Ballard TJ, Dellatte E, di Domenico A, Ferri F, Fulgenzi AR, Grisanti G, Iacovella N, Ingelido AM, Malisch R, Miniero R, Porpora MG, Risica S, Ziemacki G and De Filip E, 2008. Persistent environmental contaminants in human milk: concentrations and time trends in Italy. *Chemosphere*, 73, S220-227.
- Abdelouahab N, Huel G, Suvorov A, Foliguet B, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J, Charles MA and Takser L, 2010. Monoamine oxidase activity in placenta in relation to manganese, cadmium, lead, and mercury at delivery. *Neurotoxicology and Teratology*, 32, 256-261.
- Abrankó L, Kmešlár B and Fodor P, 2007. Comparison of extraction procedures for methylmercury determination by a SPME-GC-AFS system. *Microchemical Journal*, 85, 122-126.
- Adams JB, Romdahlvik J, Ramanujam VM and Legator MS, 2007. Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 70, 1046-1051.
- Agah H, Leermakers M, Elskens M, Fatemi SMR and Baeyens W, 2007. Total mercury and methyl mercury concentrations in fish from the Persian Gulf and the Caspian Sea. *Water Air and Soil Pollution*, 181, 95-105.
- Ahlqvist M, Bengtsson C, Lapidus L, Gergdahl IA and Schutz A, 1999. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57, 168-174.
- Airaksinen R, Turunen AW, Rantakokko P, Mannisto S, Vartiainen T and Verkasalo PK, 2010. Blood concentration of methylmercury in relation to food consumption. *Public Health Nutrition*, 1-10.
- Akselrod S, 1988. Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *Trends in Pharmacological Sciences*, 9, 6-9.
- al-Shahristani H and Shihab KM, 1974. Variation of biological half-life of methylmercury in man. *Archives of Environmental Health*, 28, 342-344.
- Alves MF, Fraiji NA, Barbosa AC, De Lima DS, Souza JR, Dorea JG and Cordeiro GW, 2006. Fish consumption, mercury exposure and serum antinuclear antibody in Amazonians. *International Journal of Environmental Health Research*, 16, 255-262.
- Amouroux D, Seby F, Monperrus M, Pannier F, Mendiguchia C, Benoit-Bonnemason C and Donard OFX, 2011. Chapter 5. Chemical Species. In: *Chemical Marine Monitoring: Policy Framework and Analytical Trends*, First edition. Eds Quevauviller P, Roose P and Verreet G. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, doi: 10.1002/9781119990826.ch5
- Andres P, 1984. IgA-IgG disease in the intestine of Brown-Norway rats ingesting mercuric chloride. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 30, 488-494.
- Arnich N, Sirot V, Riviere G, Jean J, Noël L, Guérin T and Leblanc JC, 2012. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 2432-2449.
- Aschner M, Onishchenko N and Ceccatelli S, 2010. Toxicology of alkylmercury compounds. *Metal Ions in Life Sciences*, 7, 403-434.
- Ask K, Åkesson A, Berglund M and Vahter M, 2002. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environmental Health Perspectives*, 110, 523-526.
- Atkinson A, Thompson SJ, Khan AT, Graham TC, Ali S, Shannon C, Clarke O and Upchurch L, 2001. Assessment

- of a two-generation reproductive and fertility study of mercuric chloride in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 39, 73-84.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1999. Toxicological Profile for Mercury March 1999. CAS#: 7439-97-6. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. Available from <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2009. Children's exposure to elemental mercury: a national review of exposure events. Atlanta, Georgia, U.S. Department of Health and Human Services, Center of Disease Control and Prevention, Public Health Service.
- Aubert AE and Ramaekers D, 1999. Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basics of methodology, physiology and current clinical applications. *Acta Cardiologica*, 54, 107-120.
- Azevedo BF, Furieri LB, Pecanha FM, Wiggers GA, Vassallo PF, Simoes MR, Fiorim J, de Batista PR, Fioresi M, Rossoni L, Stefanon I, Jesus Alonso M, Salices M and Vassallo DV, 2012. Toxic Effects of Mercury on the Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 949048.
- Baeyens W, Leermakers M, Papina T, Saprykin A, Brion N, Noyen J, De Gieter M, Elskens M and Goeyens L, 2003. Bioconcentration and biomagnification of mercury and methylmercury in North Sea and Scheldt estuary fish. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 45, 498-508.
- Ballatori N and Clarkson TW, 1985. Biliary secretion of glutathione and of glutathione-metal complexes. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5, 816-831.
- Baralkiewicz D, Gramowska H and Goldyn R, 2006. Distribution of total mercury and methyl mercury in water, sediment and fish from Swarzedzkie lake. *Chemistry and Ecology*, 22, 59-64.
- Barregard L, Hogstedt B, Schutz A, Karlsson A, Sallsten G and Thiringer G, 1991. Effects of occupational exposure to mercury vapor on lymphocyte micronuclei. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 17, 263-268.
- Bates CJ, Prentice A, Birch MC and Delves HT, 2007. Dependence of blood indices of selenium and mercury on estimated fish intake in a national survey of British adults. *Public Health Nutrition*, 10, 508-517.
- Batista BL, Rodrigues JL, de Souza SS, Oliveira Souza VC and Barbosa Jr F, 2011. Mercury speciation in seafood samples by LC-ICP-MS with a rapid ultrasound-assisted extraction procedure: Application to the determination of mercury in Brazilian seafood samples. *Food Chemistry*, 126, 2000-2004.
- Bautista LE, Stein JH, Morgan BJ, Stanton N, Young T and Nieto FJ, 2009. Association of blood and hair mercury with blood pressure and vascular reactivity. *WMJ*, 108, 250-252.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M and Kolossa-Gehring M 2008. German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. *Environmental Research of the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety. Research Report 202 62 219*. UBA-FB 001026. Federal Environmental Agency (Umweltbundesamt), Dessau-Rosslau, January 2008. Available from www.umweltbundesamt.de.
- Belles-Isles M, Ayotte P, Dewailly E, Weber JP and Roy R, 2002. Cord blood lymphocyte functions in newborns from a remote maritime population exposed to organochlorines and methylmercury. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 65, 165-182.
- Benefice E, Luna-Monrroy S and Lopez-Rodriguez R, 2010. Fishing activity, health characteristics and mercury exposure of Amerindian women living alongside the Beni River (Amazonian Bolivia). *International Journal of*

- Hygiene and Environmental Health, 213, 458-464.
- Bergdahl IA, Ahlqvist M, Barregard L, Bjorkelund C, Blomstrand A, Skerfving S, Sundh V, Wennberg M and Lissner L, 2012. Mercury in serum predicts low risk of death and myocardial infarction in Gothenburg women. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86, 71-77.
- Berglund M, Lind B, Bjornberg KA, Palm B, Einarsson O and Vahter M, 2005. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environmental Health*, 4, 20.
- Berlin M, Zalups RK and Fowler BA, 2007. Chapter 33 - Mercury. In: *Handbook on the Toxicology of Metals* (Third Edition). Eds Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M and Friberg LT. Elsevier, New York, 675-729.
- Bernaudo JF, Druet E, Druet P and Masse R, 1981. Inhalation or ingestion of organic or inorganic mercurials produces auto-immune disease in rats. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 20, 129-135.
- Bernhoft RA, 2012. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 460-508.
- Berntssen MH, Hylland K, Lundebye AK and Julshamn K, 2004. Higher faecal excretion and lower tissue accumulation of mercury in Wistar rats from contaminated fish than from methylmercury chloride added to fish. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 1359-1366.
- Berzas Nevado JJ, Rodríguez Martín-Doimeadios RC, Guzmán Bernardo FJ, Jiménez Moreno MJ, Patiño Ropero MJ and de Marcos Serrano A, 2011. Mercury speciation in fish tissues from a Mediterranean River basin: the Tagus River (central Spain) as a case study. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 61, 642-652.
- Björkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, Bertelsen BI, Morild I, Lilleng P, Lind B, Palm B and Vahter M, 2007. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environmental Health*, 6, 30.
- Björnberg KA, Vahter M, Berglund B, Niklasson B, Blennow M and Sandborgh-Englund G, 2005. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1381-1385.
- Bocca B, Mattei D, Pino A and Alimonti A, 2010. Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 46, 259-265.
- Boening DW, 2000. Ecological effects, transport, and fate of mercury: a general review. *Chemosphere*, 40, 1335-1351.
- Boischio AA and Cernichiari E, 1998. Longitudinal hair mercury concentration in riverside mothers along the Upper Madeira river (Brazil). *Environmental Research*, 77, 79-83.
- Bolann BJ, Rahil-Khazen R, Henriksen H, Isrenn R and Ulvik RJ, 2007. Evaluation of methods for trace-element determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 67, 353-366.
- Bose R, Onishchenko N, Edoff K, Janson Lang AM and Ceccatelli S, 2012. Inherited effects of low-dose exposure to methylmercury in neural stem cells. *Toxicological Sciences*, 130, 383-390.
- Boucher O, Bastien CH, Saint-Amour D, Dewailly E, Ayotte P, Jacobson JL, Jacobson SW and Muckle G, 2010. Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: an event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology*, 31, 373-384.
- Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, Nelson CA, Jacobson SW and Jacobson

- JL, 2012. Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environmental Health Perspectives*, 120, 608-615.
- Boujbiha MA, Ben Salah G, Ben Feleh A, Saoudi M, Kamoun H, Bousslema A, Ommezzine A, Said K, Fakhfakh F and El Feki A, 2012. Hematotoxicity and genotoxicity of mercuric chloride following subchronic exposure through drinking water in male rats. *Biological Trace Element Research*, 148, 76-82.
- Bourdineaud JP, Fujimura M, Laclau M, Sawada M and Yasutake A, 2011. Deleterious effects in mice of fish-associated methylmercury contained in a diet mimicking the Western populations' average fish consumption. *Environment International*, 37, 303-313.
- Bowles KC, Apte SC, Maher WA, Kawei M and Smith R, 2001. Bioaccumulation and biomagnification of mercury in Lake Murray, Papua New Guinea. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 58, 888-897.
- Bramanti E, Lomonte C, Onor M, Zamboni R, D'Ulivo A and Raspi G, 2005. Mercury speciation by liquid chromatography coupled with on-line chemical vapour generation and atomic fluorescence spectrometric detection (LC-CVGAFS). *Talanta*, 66, 762-768.
- Brantsæter AL, Haugen M, Thomassen Y, Ellingsen DG, Ydersbond TA, Hagve TA, Alexander J and Meltzer HM, 2010. Exploration of biomarkers for total fish intake in pregnant Norwegian women. *Public Health Nutrition*, 13, 54-62.
- Bridges CC and Zalups RK, 2010. Transport of inorganic mercury and methylmercury in target tissues and organs. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B*, 13, 385-410.
- Budtz-Jørgensen E, Debes F, Weihe P and Grandjean P, 2010. Structural equation models for meta-analysis in environmental risk assessment. *Environmetrics*, 21, 510-527.
- Budtz-Jørgensen E, Grandjean P and Weihe P, 2007b. Separation of risks and benefits of seafood intake. *Environmental Health Perspectives*, 115, 323-327.
- Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Jørgensen PJ, Weihe P and Keiding N, 2004. Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environmental Research*, 95, 385-393.
- Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P and Weihe P, 2002. Estimation of health effects of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environmental Health*, 1, 2.
- Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P and Weihe P, 2007a. Confounder selection in environmental epidemiology: assessment of health effects of prenatal mercury exposure. *Annals of Epidemiology*, 17, 27-35.
- Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P, Weihe P and White RF, 2003. Consequences of exposure measurement error for confounder identification in environmental epidemiology. *Statistics in Medicine*, 22, 3089-3100.
- Burger J, Dixon C, Boring CS and Gochfeld M, 2003. Effect of deep-frying fish on risk from mercury. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 66, 817-828.
- Cace IB, Milardovic A, Prpic I, Krajina R, Petrovic O, Vukelic P, Spiric Z, Horvat M, Mazej D and Snoj J, 2011. Relationship between the prenatal exposure to low-level of mercury and the size of a newborn's cerebellum. *Medical Hypotheses*, 76, 514-516.
- Cairns E, Tharumakulasingam K, Athar M, Yousaf M, Cheng I, Huang Y, Lu J and Yap D, 2011. Source, concentration, and distribution of elemental mercury in the atmosphere in Toronto, Canada. *Environmental Pollution*, 159, 2003-2008.

- Cao Y, Chen A, Jones RL, Radcliffe J, Caldwell KL, Dietrich KN and Rogan WJ, 2010. Does background postnatal methyl mercury exposure in toddlers affect cognition and behavior? *Neurotoxicology*, 31, 1-9.
- Carbonell G, Bravo JC, Fernandez C and Tarazona JV, 2009. A new method for total mercury and methyl mercury analysis in muscle of seawater fish. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 83, 210-213.
- Carrasco L, Diez S, Soto DX, Catalan J and Bayona JM, 2008. Assessment of mercury and methylmercury pollution with zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) in the Ebro River (NE Spain) impacted by industrial hazardous dumps. *The Science of the Total Environment*, 407, 178-184.
- Carta P, Flore C, Alinovi R, Ibba A, Tocco MG, Aru G, Carta R, Girei E, Mutti A, Lucchini R and Randaccio FS, 2003. Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology*, 24, 617-623.
- Castaño A, Sánchez-Rodríguez JE, Canas A, Esteban M, Navarro C, Rodríguez-García AC, Arribas M, Díaz G and Jiménez-Guerrero JA, 2012. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 191-195.
- Castoldi AF, Onishchenko N, Johansson C, Coccini T, Roda E, Vahter M, Ceccatelli S and Manzo L, 2008. Neurodevelopmental toxicity of methylmercury: Laboratory animal data and their contribution to human risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51, 215-229.
- Cava-Montesinos P, Ródenas-Torralba E, Morales-Rubio Á, Luisa Cervera M and de la Guardia M, 2004. Cold vapour atomic fluorescence determination of mercury in milk by slurry sampling using multicommutation. *Analytica Chimica Acta*, 506, 145-153.
- Cebulska-Wasilewska A, Panek A, Zabinski Z, Moszczynski P and Au WW, 2005. Occupational exposure to mercury vapour on genotoxicity and DNA repair. *Mutation Research*, 586, 102-114.
- Ceccatelli S, Dare E and Moors M, 2010. Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 188, 301-308.
- Čejchanová M, Spěváčková V, Kratzer K, Wranová K, Spěváček V and Beneš B, 2008. Determination of mercury and methylmercury in hair of the Czech children's population. *Biological Trace Element Research*, 121, 97-105.
- CEN (European Committee for Standardization), 2002. EN 13804:2002. Foodstuffs - Determination of trace elements - Performance criteria, general considerations and sample preparation.
- CEN (European Committee for Standardization), 2003. EN 13806:2003. Foodstuffs - Determination of trace elements - Determination of total mercury by cold-vapour atomic absorption spectrometry (CVAAS) after pressure digestion.
- CEN (European Committee for Standardization), 2010. EN 15763:2010. Foodstuffs - Determination of trace elements - Determination of arsenic, cadmium, mercury and lead in foodstuffs by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) after pressure digestion.
- CEN (European Committee for Standardization), 2012. PR NF EN 13804:2012. Foodstuffs - Determination of elements and their chemical species - General considerations and specific requirements. Available in French and in English at http://www.boutique.afnor.org/NEL5DetailNormeEnLigne.aspx?&nivCtx=NELZNELZ1A10A101A107&aff=1&ts=9607348&CLE_ART=FA175124.
- Cernichiari E, Toribara TY, Liang L, Marsh DO, Berlin MW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Choisy O, Davidson P and et al., 1995. The biological monitoring of mercury in the Seychelles study. *Neurotoxicology*,

16, 613-628.

- Chan TY, 2011. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products. *Clinical Toxicology*, 49, 886-891.
- Chang JW, Pai MC, Chen HL, Guo HR, Su HJ and Lee CC, 2008. Cognitive function and blood methylmercury in adults living near a deserted chloralkali factory. *Environmental Research*, 108, 334-339.
- Chapman L and Chan HM, 2000. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication. *Environmental Health Perspectives*, 108 Suppl 1, 29-56.
- Chen C, Qu L, Li B, Xing L, Jia G, Wang T, Gao Y, Zhang P, Li M, Chen W and Chai Z, 2005. Increased oxidative DNA damage, as assessed by urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentrations, and serum redox status in persons exposed to mercury. *Clinical Chemistry*, 51, 759-767.
- Chen YW and Belzile N, 2010. High performance liquid chromatography coupled to atomic fluorescence spectrometry for the speciation of the hydride and chemical vapour-forming elements As, Se, Sb and Hg: a critical review. *Analytica Chimica Acta*, 671, 9-26.
- Cheng J, Gao L, Zhao W, Liu X, Sakamoto M and Wang W, 2009. Mercury levels in fisherman and their household members in Zhoushan, China: impact of public health. *The Science of the Total Environment*, 407, 2625-2630.
- Cheuk DK and Wong V, 2006. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in Chinese children. *Neuropediatrics*, 37, 234-240.
- Chevrier C, Sullivan K, White RF, Comtois C, Cordier S and Grandjean P, 2009. Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children. *Neurotoxicology*, 30, 37-46.
- Chicourel EL, Sakuma AM, Zenebon O and Tenuta-Filho A, 2001. Inefficacy of cooking methods on mercury reduction from shark. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 51, 288-292.
- Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim SH, Lee KW and Kim T, 2012. The relationship between blood mercury level and osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause*, 19, 576-581.
- Choi AL, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Salonen JT, Tuomainen TP, Murata K, Nielsen HP, Petersen MS, Askham J and Grandjean P, 2009. Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in Faroese whaling men. *Environmental Health Perspectives*, 117, 367-372.
- Chojnacka K, Mikulewicz M, Michalak I, Saeid A, Grecka H and Górecki H, 2011. Biomonitoring release of elements from water pipes using hair mineral analysis. *Polish Journal of Environmental Studies*, 20, 1419-1432.
- Choy CM, Yeung QS, Briton-Jones CM, Cheung CK, Lam CW and Haines CJ, 2002. Relationship between semen parameters and mercury concentrations in blood and in seminal fluid from subfertile males in Hong Kong. *Fertility and Sterility*, 78, 426-428.
- Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F and Costa M, 1986. Differences in the effects of Hg(II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by ultraviolet or X-rays. *Molecular Pharmacology*, 29, 173-178.
- Chudzynski K, Jarzynska G, Stefanska A and Falandysz J, 2011. Mercury content and bio-concentration potential of Slippery Jack, *Suillus luteus*, mushroom. *Food Chemistry*, 125, 986-990.
- Chuu JJ, Hsu CJ and Lin-Shiau SY, 2001. Abnormal auditory brainstem responses for mice treated with mercurial compounds: involvement of excessive nitric oxide. *Toxicology*, 162, 11-22.
- Claisse D, Cossa D, Bretaudeau-Sanjuan J, Touchard G and Bombled B, 2001. Methylmercury in molluscs along

- the French coast. *Marine Pollution Bulletin*, 42, 329-332.
- Clarkson TW and Magos L, 2006. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 36, 609-662.
- Clarkson TW, 2002. The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives*, 110 Suppl 1, 11-23.
- Clémens S, Monperrus M, Donard OF, Amouroux D and Guérin T, 2011. Mercury speciation analysis in seafood by species-specific isotope dilution: method validation and occurrence data. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 401, 2699-2711.
- Clémens S, Monperrus M, Donard OF, Amouroux D and Guérin T, 2012. Mercury speciation in seafood using isotope dilution analysis: a review. *Talanta*, 89, 12-20.
- Cossa D, Martin JM, Takayanagi K and Sanjuan J, 1997. The distribution and cycling of mercury species in the western Mediterranean. *Deep-Sea Research Part II - Topical Studies in Oceanography*, 44, 721-740.
- Crespo-Lopez ME, Macedo GL, Arriano GP, Pinheiro Mda C, do Nascimento JL and Herculano AM, 2011. Genotoxicity of mercury: contributing for the analysis of Amazonian populations. *Environment International*, 37, 136-141.
- Crespo-Lopez ME, Macedo GL, Pereira SI, Arriano GP, Picanco-Diniz DL, do Nascimento JL and Herculano AM, 2009. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacological Research*, 60, 212-220.
- da Silva MJ, Paim AP, Pimentel MF, Cervera ML and de la Guardia M, 2010. Determination of mercury in rice by cold vapor atomic fluorescence spectrometry after microwave-assisted digestion. *Analytica Chimica Acta*, 667, 43-48.
- Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J and Alspac Study Team University of Bristol Institute of Child Health, 2004. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology*, 15, 394-402.
- Davidson PW, Cory-Slechta DA, Thurston SW, Huang LS, Shamlaye CF, Gunzler D, Watson G, van Wijngaarden E, Zareba G, Klein JD, Clarkson TW, Strain JJ and Myers GJ, 2011. Fish consumption and prenatal methylmercury exposure: cognitive and behavioral outcomes in the main cohort at 17 years from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology*, 32, 711-717.
- Davidson PW, Jean Sloane R, Myers GJ, Hansen ON, Huang LS, Georger LA, Cox C, Thurston SW, Shamlaye CF and Clarkson TW, 2008a. Association between prenatal exposure to methylmercury and visuospatial ability at 10.7 years in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 29, 453-459.
- Davidson PW, Leste A, Benstrong E, Burns CM, Valentin J, Sloane-Reeves J, Huang LS, Miller WA, Gunzler D, van Wijngaarden E, Watson GE, Zareba G, Shamlaye CF and Myers GJ, 2010. Fish consumption, mercury exposure, and their associations with scholastic achievement in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 31, 439-447.
- Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, Berlin M, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Choisy O, Choi A and Clarkson TW, 1995. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology*, 16, 677-688.
- Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Wilding GE, Shamlaye CF, Huang LS, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Palumbo D and Clarkson TW, 2006a. Methylmercury and neurodevelopment: longitudinal analysis of the Seychelles

- child development cohort. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 529-535.
- Davidson PW, Myers GJ, Shamlaye C, Cox C and Wilding GE, 2004. Prenatal exposure to methylmercury and child development: influence of social factors. *Neurotoxicology and Teratology*, 26, 553-559.
- Davidson PW, Myers GJ, Weiss B, Shamlaye CF and Cox C, 2006b. Prenatal methyl mercury exposure from fish consumption and child development: a review of evidence and perspectives from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 27, 1106-1109.
- Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J and Clarkson TW, 2008b. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology*, 29, 767-775.
- Day JJ, Reed MN and Newland MC, 2005. Neuromotor deficits and mercury concentrations in rats exposed to methyl mercury and fish oil. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 629-641.
- de Fonseca MF, Dorea JG, Bastos WR, Marques RC, Torres JP and Malm O, 2008. Poor psychometric scores of children living in isolated riverine and agrarian communities and fish-methylmercury exposure. *Neurotoxicology*, 29, 1008-1015.
- De Palma G, Catalani S, Franco A, Brighenti M and Apostoli P, 2012. Lack of correlation between metallic elements analyzed in hair by ICP-MS and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 342-353.
- Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF and Grandjean P, 2006. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 363-375.
- Denny MF and Atchison WD, 1996. Mercurial-induced alterations in neuronal divalent cation homeostasis. *Neurotoxicology*, 17, 47-61.
- Després C, Beuter A, Richer F, Poitras K, Veilleux A, Ayotte P, Dewailly E, Saint-Amour D and Muckle G, 2005. Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 245-257.
- Di Leo A, Cardellicchio N, Giandomenico S and Spada L, 2010. Mercury and methylmercury contamination in *Mytilus galloprovincialis* from Taranto Gulf (Ionian Sea, Southern Italy): risk evaluation for consumers. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 3131-3136.
- Díez S and Bayona JM, 2008. Determination of Hg and organomercury species following SPME: a review. *Talanta*, 77, 21-27.
- Díez S, Delgado S, Aguilera I, Astray J, Pérez-Gómez B, Torrent M, Sunyer J and Bayona JM, 2009. Prenatal and early childhood exposure to mercury and methylmercury in Spain, a high-fish-consumer country. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 56, 615-622.
- Djedjibegovic J, Larssen T, Skrbo A, Marjanovic A and Sober M, 2012. Contents of cadmium, copper, mercury and lead in fish from the Neretva river (Bosnia and Herzegovina) determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Food Chemistry*, 131, 469-476.
- Domingo JL, Perello G and Gine Bordonaba J, 2012. Dietary intake of metals by the population of Tarragona County (Catalonia, Spain): results from a duplicate diet study. *Biological Trace Element Research*, 146, 420-425.
- Dórea JG, de Souza JR, Rodrigues P, Ferrari I and Barbosa AC, 2005. Hair mercury (signature of fish

- consumption) and cardiovascular risk in Mundurucu and Kayabi Indians of Amazonia. *Environmental Research*, 97, 209-219.
- Dougherty CP, Henricks Holtz S, Reinert JC, Panyacosit L, Axelrad DA and Woodruff TJ, 2000. Dietary exposures to food contaminants across the United States. *Environmental Research*, 84, 170-185.
- Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, Thiébauges O, Foliguet B, Magnin G, Kaminski M, Cordier S and Charles MA, 2010. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'EDEN mother-child' cohort. *British Journal of Nutrition*, 104, 1096-1100.
- Druet P, Druet E, Potdevin F and Sapin C, 1978. Immune type glomerulonephritis induced by HgCl₂ in the Brown Norway rat. *Annales d'Immunologie*, 129 C, 777-792.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2004. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food. *The EFSA Journal*, 34, 1-14.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2006. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. *The EFSA Journal*, 438, 1-54.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Mercury as undesirable substance in animal feed. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *The EFSA Journal*, 654, 1-74.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2009. Use of the benchmark dose in risk assessment. *The EFSA Journal*, 1150, 1-72.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2010. Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. *EFSA Journal*, 2010; 8(3):1557, 96 pp.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2011a. Evaluation of the FoodEx, the food classification system applied to the development of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database. *EFSA Journal*, 2011; 9(3):1970, 27 pp.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2011b. Use of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database in exposure assessment. *EFSA Journal*, 2011; 9(3):2097, 34 pp.
- Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K and Kitamura T, 2007. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *Journal of the Neurological Sciences*, 262, 131-144.
- Endo T, Haraguchi K, Hotta Y, Hisamichi Y, Lavery S, Dalebout ML and Baker CS, 2005. Total mercury, methyl mercury, and selenium levels in the red meat of small cetaceans sold for human consumption in Japan. *Environmental Science and Technology*, 39, 5703-5708.
- Engström KS, Wennberg M, Strömberg U, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson JH, Lundh T, Norberg M, Rentschler G, Vessby B, Skerfving S and Broberg K, 2011. Evaluation of the impact of genetic polymorphisms in glutathione-related genes on the association between methylmercury or n-3 polyunsaturated long chain fatty acids and risk of myocardial infarction: a case-control study. *Environmental Health*, 10, 33.
- EURL-CEFAO (United States Environmental Protection Agency), 2011. Report of the 14th Proficiency Test. Part A: Third Round on Frozen Fish. Cadmium, Lead, total Arsenic and Mercury, Istituto Superiore di Sanità, 1-59. This report is available at the EURL-CEFAO website - Restricted area.
- European Commission 2005a. Community Strategy Concerning Mercury. COM (2005) 20 final, 28.01.2005.

Available from http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/com/2005/com2005_0020en01.pdf

- European Commission 2005b. Commission Staff working Paper. Annex to the Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on Community Strategy Concerning Mercury. Extended Impact Assessment. COM (2005) 20 final, 28.01.2005. 174 pp.
- Evans EH, Day JA, Palmer C, Price WJ, Smith CMM and Tyson JF, 2006. Atomic spectrometry update. Advances in atomic emission, absorption and fluorescence spectrometry, and related techniques. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 21, 592-625.
- Ewers U, Boening D, Albrecht J, Rädcl R, Peter G and Uthoff T, 2004. Risk assessment of soil contamination in a residential area: the importance and role of human biological monitoring--a case report. *Gesundheitswesen*, 66, 536-544.
- Falcó G, Bocio A, Llobet JM and Domingo JL, 2005. Health risks of dietary intake of environmental pollutants by elite sportsmen and sportswomen. *Food and Chemical Toxicology*, 43, 1713-1721.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 1972. Evaluation of mercury, lead, cadmium and the food additives amaranth, diethylpyrocabamate, and octyl gallate. World Health Organization, Geneva. WHO Food Additives Series, 4, 605-683.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2004. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Methylmercury. WHO Food Additives Series, 52, 565-623.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2007. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Methylmercury. WHO Food Additives Series, 58, 269-315.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2011a. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations; Geneva, World Health Organization. WHO Food Additives Series, 50 pp.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2011b. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Methylmercury. WHO Food Additives Series, 63, 605-684.
- Farias LA, Favaro DI, Santos JO, Vasconcellos MB, Pessoa A, Aguiar J and Yuyama L, 2010. Cooking process evaluation on mercury content in fish. *Acta Amazonica*, 40, 741-748.
- Farina M, Aschner M and Rocha JB, 2011b. Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256, 405-417.
- Farina M, Rocha JB and Aschner M, 2011a. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sciences*, 89, 555-563.
- Fausser P, Saarinen K, Aasestad K and Danielssen H, 2011. Emission of mercury, PAHs, dioxins and PCBs related to NFR 3. 86 pp.
- Fillion M, Mergler D, Sousa Passos CJ, Larribe F, Lemire M and Guimaraes JR, 2006. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environmental Health*, 5, 29.
- Forsyth DS, Casey V, Dabeka RW and McKenzie A, 2004. Methylmercury levels in predatory fish species marketed in Canada. *Food Additives & Contaminants*, 21, 849-856.

- Francesconi KA, 2007. Toxic metal species and food regulations--making a healthy choice. *Analyst*, 132, 17-20.
- Franchi E, Loprieno G, Ballardini M, Petrozzi L and Migliore L, 1994. Cytogenetic monitoring of fishermen with environmental mercury exposure. *Mutation Research*, 320, 23-29.
- Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ, Diez S, Vioque J, Ballester F and Fernandez MF, 2010. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environmental Research*, 110, 96-104.
- Fromme H, Buescher O, Matzen W, Drasch G, Roscher E and Nitschke L, 2011. Indoor air contamination after the breakage of mercury-containing compact fluorescent lamps (CFLs). *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft*, 71, 215-220.
- FSA (Food Standards Agency), 2003. Multi-element survey of infant foods. Food Survey Information Sheet No. 42/03.
- FSA (Food Standards Agency), 2006. Survey of metals in weaning foods and formulae for infants. Food Survey Information Sheet No. 17/06 September 2006. Available from <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fsis1706.pdf>.
- FSANZ (Food Standards Australia New Zealand), 2003. 20th Australian Total Diet Study. Available from http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Final_20th_Total_Diet_Survey.pdf.
- FSANZ (Food Standards Australia New Zealand), 2011. 23rd Australian Total Diet Study. Available from http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/FSANZ%2023rd%20ATDS_v5.pdf.
- Furieri LB, Fioresi M, Junior RF, Bartolome MV, Fernandes AA, Cachoeiro V, Lahera V, Salaices M, Stefanon I and Vassallo DV, 2011b. Exposure to low mercury concentration in vivo impairs myocardial contractile function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255, 193-199.
- Furieri LB, Galan M, Avendano MS, Garcia-Redondo AB, Aguado A, Martinez S, Cachoeiro V, Bartolome MV, Alonso MJ, Vassallo DV and Salaices M, 2011a. Endothelial dysfunction of rat coronary arteries after exposure to low concentrations of mercury is dependent on reactive oxygen species. *British Journal of Pharmacology*, 162, 1819-1831.
- Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Nagano M, Wakamiya J, Miyamoto K, Ushijima K, Inaoka T, Fukuda Y, Nakagawa M, Arimura K and Osame M, 2005. Long-term follow-up study of health status in population living in methylmercury-polluted area. *Environmental Sciences*, 12, 239-282.
- Gallagher CM and Meliker JR, 2010. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1676-1684.
- Gao Y, Yan CH, Tian Y, Wang Y, Xie HF, Zhou X, Yu XD, Yu XG, Tong S, Zhou QX and Shen XM, 2007. Prenatal exposure to mercury and neurobehavioral development of neonates in Zhoushan City, China. *Environmental Research*, 105, 390-399.
- García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández MA, Pérez-Meixeira AM, Gil E, de Paz C, Iriso A, Sanz JC, Astray J, Cisneros M, de Santos A, Asensio A, García-Sagredo JM, García JF, Vioque J, Pollán M, López-Abente G, González MJ, Martínez M, Bohigas PA, Pastor R and Aragonés N, 2011. Mercury, lead and cadmium in human milk in relation to diet, lifestyle habits and sociodemographic variables in Madrid (Spain). *Chemosphere*, 85, 268-276.
- Garrecht M and Austin DW, 2011. The plausibility of a role for mercury in the etiology of autism: a cellular perspective. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 93, 1251-1273.

- Geier DA and Geier MR, 2007. A prospective study of mercury toxicity biomarkers in autistic spectrum disorders. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 70, 1723-1730.
- Geier DA, Audhya T, Kern JK and Geier MR, 2010. Blood mercury levels in autism spectrum disorder: Is there a threshold level? *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Warsaw)*, 70, 177-186.
- Geier DA, Kern JK and Geier MR, 2009b. A prospective blinded evaluation of urinary porphyrins versus the clinical severity of autism spectrum disorders. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 72, 1585-1591.
- Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Nataf R and Geier MR, 2009a. Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *Journal of the Neurological Sciences*, 280, 101-108.
- Gerstenberger SL, Martinson A and Kramer JL, 2010. An evaluation of mercury concentrations in three brands of canned tuna. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29, 237-242.
- Gibb H, Haver C, Kozlov K, Centeno JA, Jurgenson V, Kolker A, Conko KM, Landa ER and Xu H, 2011. Biomarkers of mercury exposure in two eastern Ukraine cities. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 8, 187-193.
- Gibičar D, Horvat M, Nakou S, Sarafidou J and Yager J, 2006. Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands, Greece. *The Science of the Total Environment*, 367, 586-595.
- Gilbertson M, 2009. Index of congenital Minamata disease in Canadian areas of concern in the Great Lakes: an eco-social epidemiological approach. *Journal of Environmental Science and Health. Part C: Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 27, 246-275.
- Glover CN, Zheng D, Jayashankar S, Sales GD, Hogstrand C and Lundebye AK, 2009. Methylmercury speciation influences brain gene expression and behavior in gestationally-exposed mice pups. *Toxicological Sciences*, 110, 389-400.
- Goncharov A, Pavuk M, Foushee HR and Carpenter DO, 2011. Blood pressure in relation to concentrations of PCB congeners and chlorinated pesticides. *Environmental Health Perspectives*, 119, 319-325.
- Goullé JP, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Groenwont S, Guerbet M and Lacroix C, 2009. Application of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Multielement Analysis in Fingernail and Toenail as a Biomarker of Metal Exposure. *Journal of Analytical Toxicology*, 33, 92-98.
- Grandjean P and Budtz-Jørgensen E, 2010. An ignored risk factor in toxicology: The total imprecision of exposure assessment. *Pure and Applied Chemistry*, 82, 383-391.
- Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N and Weihe P, 2004a. Underestimation of risk due to exposure misclassification. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 17, 131-136.
- Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E and Weihe P, 2004b. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *Journal of Pediatrics*, 144, 169-176.
- Grandjean P, Poulsen LK, Heilmann C, Steuerwald U and Weihe P, 2010b. Allergy and sensitization during childhood associated with prenatal and lactational exposure to marine pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1429-1433.
- Grandjean P, Satoh H, Murata K and Eto K, 2010a. Adverse effects of methylmercury: environmental health research implications. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1137-1145.
- Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N and White RF, 2001. Neurobehavioral deficits associated with PCB

- in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 305-317.
- Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E and Videro T, 1992. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium and lead. *Archives of Environmental Health*, 47, 185-195.
- Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, Heinzow B, Debes F and Budtz-Jørgensen E, 2012. Neurobehavioral deficits at age 7 years associated with prenatal exposure to toxicants from maternal seafood diet. *Neurotoxicology and Teratology*, 34, 466-472.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R and Jørgensen PJ, 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 19, 417-428.
- Grotto D, Barcelos GR, Valentini J, Antunes LM, Angeli JP, Garcia SC and Barbosa FJr, 2009a. Low levels of methylmercury induce DNA damage in rats: protective effects of selenium. *Archives of Toxicology*, 83, 249-254.
- Grotto D, de Castro MM, Barcelos GR, Garcia SC and Barbosa FJr, 2009b. Low level and sub-chronic exposure to methylmercury induces hypertension in rats: nitric oxide depletion and oxidative damage as possible mechanisms. *Archives of Toxicology*, 83, 653-662.
- Grotto D, Valentini J, Fillion M, Passos CJ, Garcia SC, Mergler D and Barbosa FJr, 2010. Mercury exposure and oxidative stress in communities of the Brazilian Amazon. *The Science of the Total Environment*, 408, 806-811.
- Grotto D, Valentini J, Serpeloni JM, Monteiro PA, Latorraca EF, de Oliveira RS, Antunes LM, Garcia SC and Barbosa FJr, 2011. Evaluation of toxic effects of a diet containing fish contaminated with methylmercury in rats mimicking the exposure in the Amazon riverside population. *Environmental Research*, 111, 1074-1082.
- Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ and Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group, 2002. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 347, 1747-1754.
- Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D, Prinz S, Wittmann KJ, Zeisler H, Vallant B, Pollak A and Husslein P, 2010a. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *The Science of the Total Environment*, 408, 5744-5749.
- Gundacker C, Gencik M and Hengstschlager M, 2010b. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. *Mutation Research*, 705, 130-140.
- Gundacker C, Komarnicki G, Zodl B, Forster C, Schuster E and Wittmann K, 2006. Whole blood mercury and selenium concentrations in a selected Austrian population: does gender matter? *The Science of the Total Environment*, 372, 76-86.
- Gundacker C, Scheinast M, Damjanovic L, Fuchs C, Rosner M and Hengstschlager M, 2012. Proliferation potential of human amniotic fluid stem cells differently responds to mercury and lead exposure. *Amino Acids*, 43, 937-949.
- Guzman-Mar JL, Hinojosa-Reyes L, Serra AM, Hernandez-Ramirez A and Cerda V, 2011. Applicability of multisyringe chromatography coupled to cold-vapor atomic fluorescence spectrometry for mercury speciation analysis. *Analytica Chimica Acta*, 708, 11-18.

- Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, Sakong J, Bae JM, Hong SJ, Roh YM and Jo SJ, 2009. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology*, 30, 31-36.
- Hajeb P, Jinap S and Ahmad I, 2010. Biomagnifications of mercury and methylmercury in tuna and mackerel. *Environmental Monitoring and Assessment*, 171, 205-217.
- Hajeb P, Jinap S, Abu Bakar F and Bakar J, 2009a. Optimizing conditions for methylmercury extraction from fish samples for GC analysis using response surface methodology. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 26, 829-838.
- Hajeb P, Jinap S, Ismail A, Fatimah AB, Jamilah B and Rahim MA, 2009b. Assessment of mercury level in commonly consumed marine fishes in Malaysia. *Food Control*, 20, 79-84.
- Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, Marklund SL, Huhtasaari F, Schutz A, Stromberg U, Vessby B and Skerfving S, 2001. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *British Journal of Nutrition*, 86, 397-404.
- Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS and Odland JO, 2011. Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy. *Journal of Environmental Monitoring*, 13, 2143-2152.
- Hansteen IL, Ellingsen DG, Clausen KO and Kjuus H, 1993. Chromosome aberrations in chloralkali workers previously exposed to mercury vapor. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 19, 375-381.
- Harada M, 1995. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Critical Reviews in Toxicology*, 25, 1-24.
- Harada Y, Miyamoto Y, Nonaka I, Ohta S and Ninomiya T, 1968. Electroencephalographic studies of Minamata disease in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 10, 257-258.
- Harris HH, Pickering IJ and George GN, 2003. The chemical form of mercury in fish. *Science*, 301, 1203.
- Hassauer. M, Kaiser. E, Schneider K and Schuhmacher-Wolz U, 2012. Collate the literature on toxicity data on mercury in experimental animals and humans, Part I. Data on organic mercury. Part II – Data on inorganic mercury. External scientific report prepared for EFSA by Forschungs-und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBIG). Supporting Publications 2012:EN-297, 360 pp.
- He Q, Zhu Z, Hu S and Jin L, 2011. Solution cathode glow discharge induced vapor generation of mercury and its application to mercury speciation by high performance liquid chromatography-atomic fluorescence spectrometry. *Journal of Chromatography. A*, 1218, 4462-4467.
- Health Canada, 1995. Assessment of mercury exposure and risks from dental amalgam. Prepared by GM Richardson on behalf of the Bureau of Medical Devices, Health Protection Branch Health Canada. 109 pp.
- Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P and Grandjean P, 2010. Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxicants. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1434-1438.
- Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C and Pessah IN, 2010. Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environmental Health Perspectives*, 118, 161-166.
- Hight SC and Cheng J, 2006. Determination of methylmercury and estimation of total mercury in seafood using high performance liquid chromatography (HPLC) and inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS): Method development and validation. *Analytica Chimica Acta*, 567, 160-172.

- Hippler J, Hoppe HW, Mosel F, Rettenmeier AW and Hirner AV, 2009. Comparative determination of methyl mercury in whole blood samples using GC-ICP-MS and GC-MS techniques. *Journal of chromatography. B*, 877, 2465-2470.
- Hirner AV and Rettenmeier AW, 2010. Methylated metal(loid) species in humans. *Metal Ions in Life Sciences*, 7, 465-521.
- Hohenblum P, Steinbichl P, Raffesberg W, Weiss S, Moche W, Vallant B, Scharf S, Haluza D, Moshhammer H, Kundi M, Piegler B, Wallner P and Hutter HP, 2012. Pollution gets personal! A first population-based human biomonitoring study in Austria. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 176-179.
- Holcer JN and Vitale K, 2009. How to set up a public health campaign: Croatian example of environmental mercury exposure. *Periodicum Biologorum*, 111, 99-105.
- Holmes AS, Blaxill MF and Haley BE, 2003. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *International Journal of Toxicology*, 22, 277-285.
- Holsbeek L, Das HK and Joiris CR, 1997. Mercury speciation and accumulation in Bangladesh freshwater and anadromous fish. *The Science of the Total Environment*, 198, 201-210.
- Houston MC, 2011. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *Journal of Clinical Hypertension*, 13, 621-627.
- Hrubá F, Strömberg U, Černá M, Chen C, Harari F, Harari R, Horvat M, Koppová K, Kos A, Krsková A, Krsnik M, Laamech J, Li YF, Löfmark L, Lundh T, Lundström NG, Lyoussi B, Mazej D, Osredkar J, Pawlas K, Pawlas N, Prokopowicz A, Rentschler G, Spěváčková V, Spiric Z, Tratnik J, Skerfving S and Bergdahl IA, 2012. Blood cadmium, mercury, and lead in children: an international comparison of cities in six European countries, and China, Ecuador, and Morocco. *Environment International*, 41, 29-34.
- Hsiao HW, Ullrich SM and Tanton TW, 2011. Burdens of mercury in residents of Temirtau, Kazakhstan I: hair mercury concentrations and factors of elevated hair mercury levels. *Sci Total Environ*, 409, 2272-2280.
- Huang CF, Hsu CJ, Liu SH and Lin-Shiau SY, 2008. Neurotoxicological mechanism of methylmercury induced by low-dose and long-term exposure in mice: oxidative stress and down-regulated Na⁺/K⁺-ATPase involved. *Toxicology Letters*, 176, 188-197.
- Huang CF, Liu SH, Hsu CJ and Lin-Shiau SY, 2011. Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. *Toxicology Letters*, 201, 196-204.
- Huang LS, Cox C, Myers GJ, Davidson PW, Cernichiari E, Shamlaye CF, Sloane-Reeves J and Clarkson TW, 2005. Exploring nonlinear association between prenatal methylmercury exposure from fish consumption and child development: evaluation of the Seychelles Child Development Study nine-year data using semiparametric additive models. *Environmental Research*, 97, 100-108.
- Huang LS, Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Xiao F, Thurston SW, Cernichiari E, Shamlaye CF, Sloane-Reeves J, Georger L and Clarkson TW, 2007. Is susceptibility to prenatal methylmercury exposure from fish consumption non-homogeneous? Tree-structured analysis for the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 28, 1237-1244.
- Huel G, Sahuquillo J, Debotte G, Oury JF and Takser L, 2008. Hair mercury negatively correlates with calcium pump activity in human term newborns and their mothers at delivery. *Environmental Health Perspectives*, 116, 263-267.
- Hunter DJ, Rimm EB, Sacks FM, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB and Willett WC, 1992. Comparison of

- measures of fatty acid intake by subcutaneous fat aspirate, food frequency questionnaire, and diet records in a free-living population of United States men. *American Journal of Epidemiology*, 135, 418-427.
- IAEA (International atomic Energy Agency), 2010. World-wide Intercomparison Exercise On the Determination of Trace Elements in IAEA-452 Biota sample. Report No. IAEA/192, IAEA/MEL/83. 1-105.
- IMEP 109. Scientific and Technical Reports 2010. Report of the ninth interlaboratory comparison organised by the European Union Reference Laboratory for Heavy Metals in Feed and Food. Total cadmium, lead, arsenic and mercury as well as methylmercury and inorganic arsenic in seafood. 1-56.
- IMEP 110. Scientific and Technical Reports 2010. Report of the tenth interlaboratory comparison organised by the European Union Reference Laboratory for Heavy Metals in Feed and Food. Total arsenic, cadmium, mercury and lead in vegetable food. 1-52.
- IMEP 30. JRC Scientific and Technical Reports 2010. Total cadmium, lead, arsenic and mercury as well as methylmercury and inorganic arsenic in seafood. Interlaboratory Comparison Report. 1-70.
- Inoue S, Yorifuji T, Tsuda T and Doi H, 2012. Short-term effect of severe exposure to methylmercury on atherosclerotic heart disease and hypertension mortality in Minamata. *The Science of the Total Environment*, 417-418, 291-293.
- Ip P, Wong V, Ho M, Lee J and Wong W, 2004. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *Journal of Child Neurology*, 19, 431-434.
- Ipolyi I, Massanisso P, Sposato S, Fodor P and Morabito R, 2004. Concentration levels of total and methylmercury in mussel samples collected along the coasts of Sardinia Island (Italy). *Analytica Chimica Acta*, 505, 145-151.
- Jackson B, Taylor V, Baker RA and Miller E, 2009. Low-level mercury speciation in freshwaters by isotope dilution GC-ICP-MS. *Environmental Science & Technology*, 43, 2463-2469.
- Jackson LW, Zullo MD and Goldberg JM, 2008. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Human Reproduction*, 23, 679-687.
- Jagtap R, Krikowa F, Maher W, Foster S and Ellwood M, 2011. Measurement of methyl mercury (I) and mercury (II) in fish tissues and sediments by HPLC-ICPMS and HPLC-HGAAS. *Talanta*, 85, 49-55.
- Janzen R, Schwarzer M, Sperling M, Vogel M, Schwerdtle T and Karst U, 2011. Adduct formation of Thimerosal with human and rat hemoglobin: a study using liquid chromatography coupled to electrospray time-of-flight mass spectrometry (LC/ESI-TOF-MS). *Metallomics*, 3, 847-852.
- Jarosińska D, Horvat M, Sallsten G, Mazzolai B, Dąbkowska B, Prokopowicz A, Biesiada M and Barregård L, 2008. Urinary mercury and biomarkers of early renal dysfunction in environmentally and occupationally exposed adults: a three-country study. *Environmental Research*, 108, 224-232.
- Jarzynska G and Falandysz J, 2011. The determination of mercury in mushrooms by CV-AAS and ICP-AES techniques. *Journal of Environmental Science and Health. Part A*, 46, 569-573.
- Jedrychowski W, Jankowski J, Flak E, Skarupa A, Mroz E, Sochacka-Tatara E, Lisowska-Miszczyk I, Szpanowska-Wohn A, Rauh V, Skolicki Z, Kaim I and Perera F, 2006. Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in one-year-old infants: epidemiologic cohort study in Poland. *Annals of Epidemiology*, 16, 439-447.
- Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL, Jones RL, Pac A and Lisowska-Miszczyk I, 2007a. Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development

- of infants followed over the first three years of life: Krakow epidemiologic study. *Environment International*, 33, 1057-1062.
- Jedrychowski W, Perera F, Rauh V, Flak E, Mroz E, Pac A, Skolicki Z and Kaim I, 2007b. Fish intake during pregnancy and mercury level in cord and maternal blood at delivery: an environmental study in Poland. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 20, 31-37.
- Jenssen MT, Brantsaeter AL, Haugen M, Meltzer HM, Larssen T, Kvale HE, Birgisdottir BE, Thomassen Y, Ellingsen D, Alexander J and Knutsen HK, 2012. Dietary mercury exposure in a population with a wide range of fish consumption - Self-capture of fish and regional differences are important determinants of mercury in blood. *The Science of the Total Environment*, 439C, 220-229.
- Jewett SC and Duffy LK, 2007. Mercury in fishes of Alaska, with emphasis on subsistence species. *The Science of the Total Environment*, 387, 3-27.
- Jin L, Liang L, Jiang G and Xu Y, 2006. Methylmercury, total mercury and total selenium in four common freshwater fish species from Ya-Er Lake, China. *Environmental Geochemistry and Health*, 28, 401-407.
- Jin X, Hidiroglou N, Lok E, Taylor M, Kapal K, Ross N, Sarafin K, Lau A, De Souza A, Chan HM and Mehta R, 2012. Dietary selenium (Se) and vitamin E (V(E)) supplementation modulated methylmercury-mediated changes in markers of cardiovascular diseases in rats. *Cardiovascular Toxicology*, 12, 10-24.
- Johansson C, Castoldi AF, Onishchenko N, Manzo L, Vahter M and Ceccatelli S, 2007. Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development. *Neurotoxicity Research*, 11, 241-260.
- Joiris CR, Ali IB, Holsbeek L, Kanuya-Kinoti M and Tekele-Michael Y, 1997. Total and organic mercury in Greenland and Barents Seas demersal fish. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 58, 101-107.
- Joiris CR, Holsbeek L and Otchere FA, 2000. Mercury in the bivalves *Crassostrea tulipa* and *Perna perna* from Ghana. *Marine Pollution Bulletin*, 40, 457-460.
- Jorhem L, 2004. Certified reference materials as a quality tool in food control: much used - often misused - sometimes abused. *Accreditation and Quality Assurance*, 9, 305-310.
- Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi A and Grandjean P, 2010. Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14 years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 32, 627-632.
- Kałużna-Czaplińska J, Socha E, Michalska M and Rynkowski J, 2011. Urinary level of homovanillic acid and mercury in autistic children. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 93, 199-206.
- Kannan K, Smith RG, Jr., Lee RF, Windom HL, Heitmuller PT, Macauley JM and Summers JK, 1998. Distribution of total mercury and methyl mercury in water, sediment, and fish from south Florida estuaries. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 34, 109-118.
- Karch H, Dobler L, Eckard R, Günzel A, Langel D, Müller A and Organowski M 2011. Umweltprobenbank des Bundes - Teilbank Humanproben und Datenbank. Jahresbericht 2010/11. Westfälische Wilhelms-Universität Münster. 157 pp.
- Kaur P, Aschner M and Syversen T, 2011. Biochemical factors modulating cellular neurotoxicity of methylmercury. *Journal of Toxicology*, 2011, 721987.
- Kehrig HA, Costa M, Moreira I and Malm O, 2002. Total and methylmercury in a Brazilian estuary, Rio de Janeiro. *Marine Pollution Bulletin*, 44, 1018-1023.

- Kerin EJ, Gilmour CC, Roden E, Suzuki MT, Coates JD and Mason RP, 2006. Mercury methylation by dissimilatory iron-reducing bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 72, 7919-7921.
- Kern JK, Geier DA, Adams JB and Geier MR, 2010. A biomarker of mercury body-burden correlated with diagnostic domain specific clinical symptoms of autism spectrum disorder. *BioMetals*, 23, 1043-1051.
- Kern JK, Grannemann BD, Trivedi MH and Adams JB, 2007. Sulfhydryl-reactive metals in autism. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 70, 715-721.
- Kershaw TG, Clarkson TW and Dhahir PH, 1980. The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Archives of Environment Health*, 35, 28-36.
- Khan AT, Atkinson A, Graham TC, Thompson SJ, Ali S and Shireen KF, 2004. Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 571-577.
- Kim BM, Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Kim YJ, Kim Y, Chang N, Kim BN, Oh SY, Yoo M and Ha EH, 2011. Mercury levels in maternal and cord blood and attained weight through the 24 months of life. *The Science of the Total Environment*, 410-411, 26-33.
- Kröger E, Verreault R, Carmichael PH, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, Ayotte P and Laurin D, 2009. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 184-192.
- Kružiková K, Randák T, Kenšova R, Kroupová H, Leontovyčová D and Svobodová Z, 2008. Mercury and Methylmercury Concentrations in Muscle Tissue of Fish Caught in Major Rivers of the Czech Republic. *Acta Veterinaria Brno*, 77, 637-643.
- Kuballa T, Moellers M, Schoeberl K and Lachenmeier DW, 2011. Survey of methylmercury in fish and seafood from the southwestern German market. *European Food Research and Technology*, 232, 737-742.
- Kuban P, Houserova P, Kuban P, Hauser PC and Kuban V, 2007. Mercury speciation by CE: a review. *Electrophoresis*, 28, 58-68.
- Kuban P, Pelcova P, Margetinova J and Kuban V, 2009. Mercury speciation by CE: an update. *Electrophoresis*, 30, 92-99.
- Lakshmi Priya MD and Geetha A, 2011. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biological Trace Element Research*, 142, 148-158.
- Landaluze JS, de Diego A, Raposo JC and Madariaga JM, 2004. Methylmercury determination in sediments and fish tissues from the Nerbioi-Ibaizabal estuary (Basque Country, Spain). *Analytica Chimica Acta*, 508, 107-117.
- Laurier FJG, Mason RP, Gill GA and Whalin L, 2004. Mercury distributions in the North Pacific Ocean - 20 years of observations. *Marine Chemistry*, 90, 3-19.
- Leblanc JC, Guerin T, Noel L, Calamassi-Tran G, Volatier JL and Verger P, 2005. Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French Total Diet Study. *Food Additives & Contaminants*, 22, 624-641.
- Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, Rauh V, Sheets SE, Tang D, Viswanathan S, Becker M, Stein JL, Wang RY and Perera FP, 2008. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1085-1091.
- Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Koo BS, Chang N, Roh YM, Kim BN, Kim YJ, Kim BM, Jo SJ and Ha EH, 2010. Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. *Environmental*

- Health Perspectives, 118, 437-443.
- Lee DH, Lind PM, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van Bavel B and Lind L, 2012. Background exposure to persistent organic pollutants predicts stroke in the elderly. *Environment International*, 47, 115-120.
- Lee HS, Cho YH, Park SO, Kye SH, Kim BH, Hahm TS, Kim M, Lee JO and Kim C, 2006. Dietary exposure of the Korean population to arsenic, cadmium, lead and mercury. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, S31-S37.
- Lemire M, Fillion M, Frenette B, Mayer A, Philibert A, Passos CJ, Guimaraes JR, Barbosa FJ and Mergler D, 2010. Selenium and mercury in the Brazilian Amazon: opposing influences on age-related cataracts. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1584-1589.
- Leopold K, Foulkes M and Worsfold P, 2010. Methods for the determination and speciation of mercury in natural waters--a review. *Analytica Chimica Acta*, 663, 127-138.
- Levy LS, Jones K, Cocker J, Assem FL and Capleton AC, 2007. Background levels of key biomarkers of chemical exposure within the UK general population - pilot study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210, 387-391.
- Li Y, Jiang Y and Yan XP, 2006. Probing mercury species-DNA interactions by capillary electrophoresis with on-line electrothermal atomic absorption spectrometric detection. *Anal Analytical Chemistry*, 78, 6115-6120.
- Lim S, Chung HU and Paek D, 2010. Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology*, 31, 10-16.
- Limke TL, Heidemann SR and Atchison WD, 2004. Disruption of intraneuronal divalent cation regulation by methylmercury: are specific targets involved in altered neuronal development and cytotoxicity in methylmercury poisoning? *Neurotoxicology*, 25, 741-760.
- Lindberg A, Bjornberg KA, Vahter M and Berglund M, 2004. Exposure to methylmercury in non-fish-eating people in Sweden. *Environmental Research*, 96, 28-33.
- Lindberg S, Bullock R, Ebinghaus R, Engstrom D, Feng X, Fitzgerald W, Pirrone N, Prestbo E, Seigneur C and Panel on Source Attribution of Atmospheric Mercury, 2007. A synthesis of progress and uncertainties in attributing the sources of mercury in deposition. *Ambio*, 36, 19-32.
- Link B, 1999. Richtwerte für die Innenraumluft - Quecksilber. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 2+99, 168-174.
- Link B, Gabrio T, Zöllner I, Jaroni H, Piechotowski I, Schilling B, Felder-Kennel A, Flicker-Klein A, König M, Maisner V, Schick KH and Fischer G, 2012. Decrease of internal exposure to chlororganic compounds and heavy metals in children in Baden-Württemberg between 1996/1997 and 2008/2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 196-201.
- Liu J, Shi JZ, Yu LM, Goyer RA and Waalkes MP, 2008. Mercury in traditional medicines: is cinnabar toxicologically similar to common mercurials? *Experimental Biology and Medicine*, 233, 810-817.
- Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I, Rebagliato M, Ibarluzea J, Tardon A, Sunyer J, Ballester F and Project I, 2012. Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain: study of potential modifiers. *American Journal of Epidemiology*, 175, 451-465.
- Lopez I, Cuello S, Camara C and Madrid Y, 2010. Approach for rapid extraction and speciation of mercury using a microtip ultrasonic probe followed by LC-ICP-MS. *Talanta*, 82, 594-599.
- Lucas M, Dewailly E, Muckle G, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Rhainds M and Holub BJ, 2004. Gestational age

- and birth weight in relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids*, 39, 617-626.
- Lukačínová A, Benacka R, Sedlakova E, Lovasova E and Nistiar F, 2012. Multigenerational lifetime low-dose exposure to heavy metals on selected reproductive parameters in rats. *Journal of Environmental Science and Health. Part A*, 47, 1280-1287.
- Lukačínová A, Racz O, Lovasova E and Nistiar F, 2011. Effect of lifetime low dose exposure to heavy metals on selected serum proteins of Wistar rats during three subsequent generations. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 74, 1747-1755.
- Lynch ML, Huang LS, Cox C, Strain JJ, Myers GJ, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Duffy EM, Clarkson TW and Davidson PW, 2011. Varying coefficient function models to explore interactions between maternal nutritional status and prenatal methylmercury toxicity in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Environmental Research*, 111, 75-80.
- Mabille V, Roels H, Jacquet P, Leonard A and Lauwerys R, 1984. Cytogenetic examination of leucocytes of workers exposed to mercury vapour. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53, 257-260.
- Madeddu A and Sciacca S, 2008. Biological tracking on the presence of Hg, PCB and HCG in milk and hair of women resident in a region with high incidence of children born with malformation (Augusta). *Annali di Igiene*, 20, 59-64.
- Mahaffey KR, Clickner RP and Bodurow CC, 2004. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environmental Health Perspectives*, 112, 562-570.
- Majewska MD, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Namyslowska I and Mierzejewski P, 2010. Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70, 196-208.
- Malliani A, 2000. *Principles of Cardiovascular neural Regulation in Health and Disease*. Kluwer Academic Press, 222 pp.
- Maruszczak N, Larose C, Dommergue A, Paquet S, Beaulne JS, Maury-Brachet R, Lucotte M, Nedjai R and Ferrari CP, 2011. Mercury and methylmercury concentrations in high altitude lakes and fish (Arctic charr) from the French Alps related to watershed characteristics. *The Science of the Total Environment*, 409, 1909-1915.
- Mason RP, Rolffhus KR and Fitzgerald WF, 1998. Mercury in the North Atlantic. *Marine Chemistry*, 61, 37-53.
- Maulvault AL, Machado R, Afonso C, Lourenco HM, Nunes ML, Coelho I, Langerholc T and Marques A, 2011. Bioaccessibility of Hg, Cd and As in cooked black scabbard fish and edible crab. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 2808-2815.
- Maxson P, 2009. Global mercury supply and trade. Ad hoc open-ended working group to prepare for the intergovernmental negotiating committee on mercury. Bangkok, Kingdom of Thailand. Available from http://www.chem.unep.ch/mercury/WGprep.1/documents/Overview%20of%20Supply%20-%20Maxson%20presentation_ppt.pdf.
- Mazzaron Barcelos GR, de Marco KC, Grotto D, Valentini J, Garcia SC, Leite Braga GU and Barbosa FJr, 2012. Evaluation of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and methylmercury metabolism in an exposed Amazon population. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 75, 960-970.
- McElwee MK and Freedman JH, 2011. Comparative toxicology of mercurials in *Caenorhabditis elegans*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30, 2135-2141.

- McKelvey W, Jeffery N, Clark N, Kass D and Parsons PJ, 2011. Population-based inorganic mercury biomonitoring and the identification of skin care products as a source of exposure in New York City. *Environmental Health Perspectives*, 119, 203-209.
- Melchart D, Köhler W, Linde K, Zilker T, Kremers L, Saller R and Halbach S, 2008. Biomonitoring of mercury in patients with complaints attributed to dental amalgam, healthy amalgam bearers, and amalgam-free subjects: a diagnostic study. *Clinical Toxicology*, 46, 133-140.
- Mergler D, Anderson HA, Chan LH, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, Stern AH, Panel on Health R and Toxicological Effects of M, 2007. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio*, 36, 3-11.
- Merten C, Ferrari P, Bakker M, Boss A, Hearty A, Leclercq C, Lindtner O, Tlustos C, Verger P, Volatier JL and Arcella D, 2011. Methodological characteristics of the national dietary surveys carried out in the European Union as included in the European Food Safety Authority (EFSA) Comprehensive European Food Consumption Database. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 28, 975-995.
- Mieiro CL, Pacheco M, Pereira ME and Duarte AC, 2009. Mercury distribution in key tissues of fish (*Liza aurata*) inhabiting a contaminated estuary-implications for human and ecosystem health risk assessment. *Journal of Environmental Monitoring*, 11, 1004-1012.
- Mikac N, Kwokal Z, Martinčić D and Branica M, 1996. Uptake of mercury species by transplanted mussels *Mytilus galloprovincialis* under estuarine conditions (Krka river estuary). *The Science of the Total Environment*, 184, 173-182.
- Miklavčič A, Casetta A, Snoj Tratnik J, Mazej D, Krsnik M, Mariuz M, Sofianou K, Spiric Z, Barbone F and Horvat M, in press. Mercury, arsenic and selenium exposure levels in relation to fish consumption in the Mediterranean area. *Environmental Research*, 120, 7-17.
- Miklavčič A, Cuderman P, Mazej D, Snoj Tratnik J, Krsnik M, Planinsek P, Osredkar J and Horvat M, 2011b. Biomarkers of low-level mercury exposure through fish consumption in pregnant and lactating Slovenian women. *Environmental Research*, 111, 1201-1207.
- Miklavčič A, Stibilj V, Heath E, Polak T, Tratnik JS, Klavž J, Mazej D and Horvat M, 2011a. Mercury, selenium, PCBs and fatty acids in fresh and canned fish available on the Slovenian market. *Food Chemistry*, 124, 711-720.
- Millour S, Noel L, Kadar A, Chekri R, Vastel C and Guerin T, 2011a. Simultaneous analysis of 21 elements in foodstuffs by ICP-MS after closed-vessel microwave digestion: Method validation. *Journal of Food Composition and Analysis*, 24, 111-120.
- Millour S, Noel L, Kadar A, Chekri R, Vastel C, Sirot V, Leblanc J-C and Guerin T, 2011b. Pb, Hg, Cd, As, Sb and Al levels in foodstuffs from the 2nd French total diet study. *Food Chemistry*, 126, 1787-1799.
- Mishra S, Bhalke S, Saradhi IV, Suseela B, Tripathi RM, Pandit GG and Puranik VD, 2007. Trace metals and organometals in selected marine species and preliminary risk assessment to human beings in Thane Creek area, Mumbai. *Chemosphere*, 69, 972-978.
- Miyake Y, Tanaka K, Yasutake A, Sasaki S and Hirota Y, 2011. Lack of association of mercury with risk of wheeze and eczema in Japanese children: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Environmental Research*, 111, 1180-1184.
- Montgomery KS, Mackey J, Thuett K, Ginestra S, Bizon JL and Abbott LC, 2008. Chronic, low-dose prenatal

- exposure to methylmercury impairs motor and mnemonic function in adult C57/B6 mice. *Behavioural Brain Research*, 191, 55-61.
- Mordukhovich I, Wright RO, Hu H, Amarasiwardena C, Baccarelli A, Litonjua A, Sparrow D, Vokonas P and Schwartz J, 2012. Associations of toenail arsenic, cadmium, mercury, manganese, and lead with blood pressure in the normative aging study. *Environmental Health Perspectives*, 120, 98-104.
- Morel FMM, Kraepiel AML and Amyot M, 1998. The chemical cycle and bioaccumulation of mercury. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 29, 543-566.
- Mori N, Yasutake A, Marumoto M and Hirayama K, 2011. Methylmercury inhibits electron transport chain activity and induces cytochrome c release in cerebellum mitochondria. *Journal of Toxicological Sciences*, 36, 253-259.
- Morton J, Mason HJ, Ritchie KA and White M, 2004. Comparison of hair, nails and urine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers. *Biomarkers*, 9, 47-55.
- Mousavi HZ, Asghari A and Shirkhanloo H, 2010. Determination of Hg in water and wastewater samples by CV-AAS following on-line preconcentration with silver trap. *Journal of Analytical Chemistry*, 65, 935-939.
- Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Spiegelman D, Grandjean P, Siscovick DS, Willett WC and Rimm EB, 2011. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *The New England Journal of Medicine*, 364, 1116-1125.
- Muñoz O, Bastias JM, Araya M, Morales A, Orellana C, Rebolledo R and Velez D, 2005. Estimation of the dietary intake of cadmium, lead, mercury, and arsenic by the population of Santiago (Chile) using a Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology*, 43, 1647-1655.
- Munthe J, Wängberg I, Rognerud S, Fjeld E, Verta M, Porvari P and Meili M 2007. Mercury in Nordic ecosystems IVL Swedish Environmental Research Institute Ltd. IVL Report B1761. Available from <http://www.norden.org/en/nordic-council-of-ministers/councils-of-ministers/nordic-council-of-ministers-for-the-environment-mr-m/institutes-co-operative-bodies-and-working-groups/working-groups/working-group-for-aquatic-ecosystem-aeg/mercury-in-nordic-ecosystems>.
- Murata K, Dakeishi M, Shimada M and Satoh H, 2007. Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the newborn. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 213, 187-202.
- Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata T, Liu XJ and Satoh H, 2006. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 79, 379-386.
- Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, Liu XJ, Ohno T, Kurosawa T, Kamiya K and Satoh H, 2004a. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77, 571-579.
- Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ and Grandjean P, 2004b. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *Journal of Pediatrics*, 144, 177-183.
- Musaiger AO and D'Souza R, 2008. The effects of different methods of cooking on proximate, mineral and heavy metal composition of fish and shrimps consumed in the Arabian Gulf. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 58, 103-109.
- Mutter J, Naumann J and Guethlin C, 2007. Comments on the article "The toxicology of mercury and its chemical

- compounds" by Clarkson and Magos (2006). *Critical Reviews in Toxicology*, 37, 537-549.
- Myers GJ, Davidson PW and Strain JJ, 2007. Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *Journal of Nutrition*, 137, 2805-2808.
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang LS and Clarkson TW, 2003. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet*, 361, 1686-1692.
- Myers GJ, Thurston SW, Pearson AT, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Cernichiari E and Clarkson TW, 2009. Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 30, 338-349.
- Nakamura M, Yasutake A, Fujimura M, Hachiya N and Marumoto M, 2011. Effect of methylmercury administration on choroid plexus function in rats. *Archives of Toxicology*, 85, 911-918.
- Nardi EP, Evangelista FS, Tormen L, SaintPierre TD, Curtius AJ, de Souza SS and Barbosa F, Jr., 2009. The use of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for the determination of toxic and essential elements in different types of food samples. *Food Chemistry*, 112, 727-732.
- Nasreddine L, Hwalla N, El Samad O, LeBlanc JC, Hamze M, Sibiril Y and Parent-Massin D, 2006. Dietary exposure to lead, cadmium, mercury and radionuclides of an adult urban population in Lebanon: a total diet study approach. *Food Additives & Contaminants*, 23, 579-590.
- Nevado JJ, Martin-Doimeadios RC, Krupp EM, Bernardo FJ, Farinas NR, Moreno MJ, Wallace D and Roperio MJ, 2011. Comparison of gas chromatographic hyphenated techniques for mercury speciation analysis. *Journal of Chromatography. A*, 1218, 4545-4551.
- Ni M, Li X, Yin Z, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Jiang H, Farina M, Rocha JB, Syversen T and Aschner M, 2011. Comparative study on the response of rat primary astrocytes and microglia to methylmercury toxicity. *Glia*, 59, 810-820.
- Niculescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R, Krämer U and Winneke G, 2010. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environmental Research*, 110, 476-483.
- Nielsen AB, Davidsen M and Bjerregaard P, 2012. The association between blood pressure and whole blood methylmercury in a cross-sectional study among Inuit in Greenland. *Environmental Health*, 11, 44.
- Ninomiya T, Imamura K, Kuwahata M, Kindaichi M, Susa M and Ekino S, 2005. Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 643-653.
- Noël L, Chafey C, Testu C, Pinte J, Velge P and Guérin T, 2011a. Contamination levels of lead, cadmium and mercury in imported and domestic lobsters and large crab species consumed in France: Differences between white and brown meat. *Journal of Food Composition and Analysis*, 24, 368-375.
- Noël L, Testu C, Chafey C, Velge P and Guérin T, 2011b. Contamination levels for lead, cadmium and mercury in marine gastropods, echinoderms and tunicates. *Food Control*, 22, 433-437.
- NRC (National Research Council), 2000. Toxicological effects of methylmercury. Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press.
- NTP (National Toxicology Program), 1993. Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS n° 7487-94-7) in F344/N rats and B6C3F mice (feed studies) U.S. Technical Report Series n°345. Department of

- Health and Human Services. Research Triangle Park. Available from http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr408.pdf.
- Nyland JF, Wang SB, Shirley DL, Santos EO, Ventura AM, de Souza JM and Silbergeld EK, 2011. Fetal and maternal immune responses to methylmercury exposure: a cross-sectional study. *Environmental Research*, 111, 584-589.
- Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T and Murata K, 2007. Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environmental Research*, 103, 191-197.
- Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiriwardena CJ, Kleinman KP, Hu H and Gillman MW, 2008. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *American Journal of Epidemiology*, 167, 1171-1181.
- Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiriwardena CJ, Hu H, Rich-Edwards JW and Gillman MW, 2005. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1376-1380.
- Olsén L, Lind PM and Lind L, 2012. Gender differences for associations between circulating levels of metals and coronary risk in the elderly. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 411-417.
- Onishchenko N, Karpova N, Sabri F, Castren E and Ceccatelli S, 2008. Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *Journal of Neurochemistry*, 106, 1378-1387.
- Onishchenko N, Spulber S and Ceccatelli S, 2012. Behavioural effects of exposure to methylmercury during early development. In: *Methylmercury and Neurotoxicity*. Eds Ceccatelli S and Aschner M. Springer, New York Dordrecht Heidelberg London, 163-198.
- Ortega-Garcia JA, Rodriguez K, Calatayud M, Martin M, Velez D, Devesa V, Sanchez-Alarcon MC, Torres Cantero AM, Galindo-Cascales C, Gil-Vazquez JM, Sanchez-Sauco MF, Sanchez-Solis M, Alfonso-Marsilla B and Romero-Braquehais F, 2009. Estimated intake levels of methylmercury in children, childbearing age and pregnant women in a Mediterranean region, Murcia, Spain. *European Journal of Pediatrics*, 168, 1075-1080.
- Ouédraogo O and Amyot M, 2011. Effects of various cooking methods and food components on bioaccessibility of mercury from fish. *Environmental Research*, 111, 1064-1069.
- Oyama Y, Yamazaki Y, Okada Y, Takahama K, Satoh M and Hayashi H, 2000. Toxicity of methylmercury conjugated with L-cysteine on rat thymocytes and human leukemia K562 cells in comparison with that of methylmercury chloride. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 9, 49-55.
- Pacyna EG, Pacyna JM, Steenhuisen F and Wilson S, 2006. Global anthropogenic mercury emission inventory for 2000. *Atmospheric Environment*, 40, 4048-4063.
- Pacyna EG, Pacyna JM, Sundseth K, Munthe J, Kindbom K, Wilson S, Steenhuisen F and Maxson P, 2010. Global emission of mercury to the atmosphere from anthropogenic sources in 2005 and projections to 2020. *Atmospheric Environment*, 44, 2487-2499.
- Pacyna JM, Pacyna EG and Aas W, 2009. Changes of emissions and atmospheric deposition of mercury, lead, and cadmium. *Atmospheric Environment*, 43, 117-127.
- Paletz EM, Craig-Schmidt MC and Newland MC, 2006. Gestational exposure to methylmercury and n-3 fatty

- acids: effects on high- and low-rate operant behavior in adulthood. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 59-73.
- Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z and Hertz-Picciotto I, 2008. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18, 326-331.
- Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z and Hertz-Picciotto I, 2008. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18, 326-331.
- Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D and Miller C, 2006. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health & Place*, 12, 203-209.
- Park H and Kim K, 2011. Association of blood mercury concentrations with atopic dermatitis in adults: a population-based study in Korea. *Environmental Research*, 111, 573-578.
- Park SB, Choi SW and Nam AY, 2009. Hair tissue mineral analysis and metabolic syndrome. *Biological Trace Element Research*, 130, 218-228.
- Passos CJ, Mergler D, Lemire M, Fillion M and Guimaraes JR, 2007. Fish consumption and bioindicators of inorganic mercury exposure. *The Science of the Total Environment*, 373, 68-76.
- Pedersen EB, Jørgensen ME, Pedersen MB, Siggaard C, Sørensen TB, Mulvad G, Hansen JC, Asmund G and Skjoldborg H, 2005. Relationship between mercury in blood and 24-h ambulatory blood pressure in Greenlanders and Danes. *American Journal of Hypertension*, 18, 612-618.
- Pereiro IR and Diaz AC, 2002. Speciation of mercury, tin, and lead compounds by gas chromatography with microwave-induced plasma and atomic-emission detection (GC-MIP-AED). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 372, 74-90.
- Perelló G, Marti-Cid R, Llobet JM and Domingo JL, 2008. Effects of various cooking processes on the concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 11262-11269.
- Phelps RW, Clarkson TW, Kershaw TG and Wheatley B, 1980. Interrelationships of blood and hair mercury concentrations in a North American population exposed to methylmercury. *Archives of Environmental Health*, 35, 161-168.
- Philibert A, Bouchard M and Mergler D, 2008. Neuropsychiatric symptoms, omega-3, and mercury exposure in freshwater fish-eaters. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 63, 143-153.
- Pinheiro MC, Macchi BM, Vieira JL, Oikawa T, Amoras WW, Guimaraes GA, Costa CA, Crespo-Lopez ME, Herculano AM, Silveira LC and do Nascimento JL, 2008. Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon. *Environmental Research*, 107, 53-59.
- Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E, Ayotte P, Begin G, Desrosiers C, Despres C, Saint-Amour D and Poitras K, 2010. The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, 31, 17-25.
- Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL and Wactawski-Wende J, 2011. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives*, 119, 1156-1161.
- Popescu HI, Negru L and Lancranjan I, 1979. Chromosome aberrations induced by occupational exposure to

- mercury. *Archives of Environmental Health*, 34, 461-463.
- Pouzaud F, Ibbou A, Blanchemanche S, Grandjean P, Krempf M, Philippe HJ and Verger P, 2010. Use of advanced cluster analysis to characterize fish consumption patterns and methylmercury dietary exposures from fish and other sea foods among pregnant women. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 20, 54-68.
- Puklová V, Krsková A, Černá M, Čejchanová M, Řehůřková I, Ruprich J, Kratzer K, Kubínová R and Zimová M, 2010. The mercury burden of the Czech population: An integrated approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213, 243-251.
- Qiu G, Feng X, Li P, Wang S, Li G, Shang L and Fu X, 2008. Methylmercury accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) grown at abandoned mercury mines in Guizhou, China. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 2465-2468.
- Qiu G, Feng X, Wang S, Fu X and Shang L, 2009. Mercury distribution and speciation in water and fish from abandoned Hg mines in Wanshan, Guizhou province, China. *The Science of the Total Environment*, 407, 5162-5168.
- Ralston NV and Raymond LJ, 2010. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. *Toxicology*, 278, 112-123.
- Ramón R, Ballester F, Aguinagalde X, Amurrio A, Vioque J, Lacasana M, Rebagliato M, Murcia M and Iniguez C, 2009. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 1047-1055.
- Ramon R, Ballester F, Aguinagalde X, Amurrio A, Vioque J, Lacasana M, Rebagliato M, Murcia M and Iniguez C, 2009. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 1047-1055.
- Ramón R, Murcia M, Aguinagalde X, Amurrio A, Llop S, Ibarluzea J, Lertxundi A, Alvarez-Pedrerol M, Casas M, Vioque J, Sunyer J, Tardon A, Martinez-Arguelles B and Ballester F, 2011. Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environment International*, 37, 597-604.
- Rees JR, Sturup S, Chen C, Folt C and Karagas MR, 2007. Toenail mercury and dietary fish consumption. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 17, 25-30.
- Reis MF, Sampaio C, Brantes A, Aniceto P, Melim M, Cardoso L, Gabriel C, Simão F and Miguel JP, 2007. Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators - Part 1: biomonitoring of Pb, Cd and Hg in blood of the general population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210, 439-446.
- Richardson GM, Wilson R, Allard D, Purtill C, Douma S and Graviere J, 2011. Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *The Science of the Total Environment*, 409, 4257-4268.
- Rignell-Hydbom A, Axmon A, Lundh T, Jönsson BA, Tiido T and Spano M, 2007. Dietary exposure to methyl mercury and PCB and the associations with semen parameters among Swedish fishermen. *Environmental Health*, 6, 14.
- Ritchie KA, Burke FJ, Gilmour WH, Macdonald EB, Dale IM, Hamilton RM, McGowan DA, Binnie V, Collington D and Hammersley R, 2004. Mercury vapour levels in dental practices and body mercury levels of dentists and controls. *British Dental Journal*, 197, 625-632; discussion 621.
- Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB, Burke FJ, McGowan DA, Dale IM, Hammersley R, Hamilton RM,

- Binnie V and Collington D, 2002. Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 287-293.
- Rodrigues JL, de Souza SS, de Oliveira Souza VC and Barbosa FJr, 2010a. Methylmercury and inorganic mercury determination in blood by using liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry and a fast sample preparation procedure. *Talanta*, 80, 1158-1163.
- Rodrigues JL, Serpeloni JM, Batista BL, Souza SS and Barbosa FJr, 2010b. Identification and distribution of mercury species in rat tissues following administration of thimerosal or methylmercury. *Archives of Toxicology*, 84, 891-896.
- Roman HA, Walsh TL, Coull BA, Dewailly E, Guallar E, Hattis D, Marien K, Schwartz J, Stern AH, Virtanen JK and Rice G, 2011. Evaluation of the cardiovascular effects of methylmercury exposures: current evidence supports development of a dose-response function for regulatory benefits analysis. *Environmental Health Perspectives*, 119, 607-614.
- Roos DH, Puntel RL, Lugokenski TH, Ineu RP, Bohrer D, Burger ME, Franco JL, Farina M, Aschner M, Rocha JB and de Vargas Barbosa NB, 2010. Complex methylmercury-cysteine alters mercury accumulation in different tissues of mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107, 789-792.
- Rose M, Baxter M, Brereton N and Baskaran C, 2010. Dietary exposure to metals and other elements in the 2006 UK Total Diet Study and some trends over the last 30 years. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 27, 1380-1404.
- Rubio C, Gutierrez A, Burgos A and Hardisson A, 2008. Total dietary intake of mercury in the Canary Islands, Spain. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 25, 946-952.
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Amarasiriwardena C and Korrick SA, 2012. Prenatal Exposure to Mercury and Fish Consumption During Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Behavior in Children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1-9.
- Sahuquillo I, Lagarda MJ, Silvestre MD and Farre R, 2007. Methylmercury determination in fish and seafood products and estimated daily intake for the Spanish population. *Food Additives & Contaminants*, 24, 869-876.
- Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C, Ayotte P, Dewailly E, Despres C, Gingras S and Muckle G, 2006. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27, 567-578.
- Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kawakami S and Murata K, 2012. Mercury and docosahexaenoic acid levels in maternal and cord blood in relation to segmental maternal hair mercury concentrations at parturition. *Environment International*, 44, 112-117.
- Sakamoto M, Kaneoka T, Murata K, Nakai K, Satoh H and Akagi H, 2007. Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environmental Research*, 103, 106-111.
- Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K and Satoh H, 2004. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environmental Science & Technology*, 38, 3860-3863.
- Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Sonoda I and Satoh H, 2008. Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environmental Research*, 106, 270-276.

- Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K and Satoh H, 2010. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 73, 1-6.
- Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, Salonen R and Kaplan GA, 2000. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis*, 148, 265-273.
- Salonen JT, Seppanen K, Nyyssönen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer H, Tatzber F and Salonen R, 1995. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation*, 91, 645-655.
- Salthammer T, Uhde E, Omelan A, Luedecke A and Moriske HJ, 2012. Estimating human indoor exposure to elemental mercury from broken compact fluorescent lamps (CFLs). *Indoor Air*, 22, 289-298.
- Sanchez-Rodas D, Corns WT, Chen B and Stockwell PB, 2010. Atomic Fluorescence Spectrometry: a suitable detection technique in speciation studies for arsenic, selenium, antimony and mercury. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 25, 933-946.
- Sanzo JM, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinagalde FX, Azpiri MA and EPIC Group of Spain, 2001. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutrition*, 4, 981-988.
- Sardans J, Montes F and Penuelas J, 2010. Determination of As, Cd, Cu, Hg and Pb in biological samples by modern electrothermal atomic absorption spectrometry. *Spectrochimica Acta. Part B*, 65, 97-112.
- Schlüter K, 2000. Review: evaporation of mercury from soils. An integration and synthesis of current knowledge. *Environmental Geology*, 39, 249-271.
- Schober SE, Sinks TH, Jones RL, Bolger PM, McDowell M, Osterloh J, Garrett ES, Canady RA, Dillon CF, Sun Y, Joseph CB and Mahaffey KR, 2003. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 289, 1667-1674.
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M and Seifert B, 2007. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210, 271-297.
- Selin NE, 2009. Global Biogeochemical Cycling of Mercury: A Review. In: *Annual Review of Environment and Resources*. 43-63.
- Senila M, Levei E, Senila L, Cadar O, Oprea G and Roman C, 2011. Comparative study of mercury determination in soil and vegetable by methods based on thermal decomposition-AAS and wet digestion CV-AFS. *Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia*, 56, 27-34.
- Sherwani SI, Pabon S, Patel RB, Sayyid MM, Hagele T, Kotha SR, Magalang UJ, Maddipati KR and Parinandi NL, 2011. Eicosanoid Signaling and Vascular Dysfunction: Methylmercury-Induced Phospholipase D Activation in Vascular Endothelial Cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67, 317-329.
- Sirot V, Guérin T, Mauras Y, Garraud H, Volatier JL and Leblanc JC, 2008. Methylmercury exposure assessment using dietary and biomarker data among frequent seafood consumers in France CALIPSO study. *Environmental Research*, 107, 30-38.
- Slowey AJ and Brown GE, Jr., 2007. Transformations of mercury, iron, and sulfur during the reductive dissolution of iron oxyhydroxide by sulfide. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 71, 877-894.
- Smart ER, 1986. Mercury vapour levels in a domestic environment following breakage of a clinical thermometer.

- The Science of the Total Environment, 57, 99-103.
- Spada L, Annicchiarico C, Cardellicchio N, Giandomenico S and Di Leo A, 2012. Mercury and methylmercury concentrations in Mediterranean seafood and surface sediments, intake evaluation and risk for consumers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 418-426.
- Sprovieri F, Pirrone N, Ebinghaus R, Kock H and Dommergue A, 2010. A review of worldwide atmospheric mercury measurements. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 10, 8245-8265.
- Stein ED, Cohen Y and Winer AM, 1996. Environmental distribution and transformation of mercury compounds. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 26, 1-43.
- Stern AH and Smith AE, 2003. An assessment of the cord blood:maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 111, 1465-1470.
- Stern AH, 2005. A revised probabilistic estimate of the maternal methyl mercury intake dose corresponding to a measured cord blood mercury concentration. *Environmental Health Perspectives*, 113, 155-163.
- Steuerwald U, Weihe P, Jørgensen PJ, Bjerve K, Brock J, Heinzow B, Budtz-Jørgensen E and Grandjean P, 2000. Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *Journal of Pediatrics*, 136, 599-605.
- Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ and Pagano J, 2003. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicology and Teratology*, 25, 11-22.
- Stewart PW, Sargent DM, Reihman J, Gump BB, Lonky E, Darvill T, Hicks H and Pagano J, 2006. Response inhibition during Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1923-1929.
- Stokes-Riner A, Thurston SW, Myers GJ, Duffy EM, Wallace J, Bonham M, Robson P, Shamlaye CF, Strain JJ, Watson G and Davidson PW, 2011. A longitudinal analysis of prenatal exposure to methylmercury and fatty acids in the Seychelles. *Neurotoxicology and Teratology*, 33, 325-328.
- Storelli MM, 2008. Potential human health risks from metals (Hg, Cd, and Pb) and polychlorinated biphenyls (PCBs) via seafood consumption: estimation of target hazard quotients (THQs) and toxic equivalents (TEQs). *Food and Chemical Toxicology*, 46, 2782-2788.
- Storelli MM, Barone G, Cuttone G, Giungato D and Garofalo R, 2010b. Occurrence of toxic metals (Hg, Cd and Pb) in fresh and canned tuna: public health implications. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 3167-3170.
- Storelli MM, Garofalo R, Giungato D and Giacominielli-Stuffler R, 2010a. Intake of essential and non-essential elements from consumption of octopus, cuttlefish and squid. *Food Additives & Contaminants. Part B*, 3, 14-18.
- Storelli MM, Giachi L, Giungato D and Storelli A, 2011. Occurrence of heavy metals (Hg, Cd, and Pb) and polychlorinated biphenyls in salted anchovies. *Journal of Food Protection*, 74, 796-800.
- Storelli MM, Giacominielli-Stuffler R and Marcotrigiano G, 200a2. Mercury accumulation and speciation in muscle tissue of different species of sharks from Mediterranean Sea, Italy. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 68, 201-210.
- Storelli MM, Giacominielli-Stuffler R and Marcotrigiano GO, 2002b. Total and methylmercury residues in cartilaginous fish from Mediterranean Sea. *Marine Pollution Bulletin*, 44, 1354-1358.
- Storelli MM, Giacominielli-Stuffler R, Storelli A, D'Addabbo R, Palermo C and Marcotrigiano GO, 2003. Survey

- of total mercury and methylmercury levels in edible fish from the Adriatic Sea. *Food Additives and Contaminants*, 20, 1114-1119.
- Storelli MM, Storelli A, Giacomini-Stuffler R and Marcotrigiano GO, 2005. Mercury speciation in the muscle of two commercially important fish, hake (*Merluccius merluccius*) and striped mullet (*Mullus barbatus*) from the Mediterranean sea: estimated weekly intake. *Food Chemistry*, 89, 295-300.
- Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Myers GJ and Clarkson TW, 2008. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology*, 29, 776-782.
- Strain JJ, Davidson PW, Thurston SW, Harrington D, Mulhern MS, McAfee AJ, van Wijngaarden E, Shamlaye CF, Henderson J, Watson GE, Zareba G, Cory-Slechta DA, Lynch M, Wallace JM, McSorley EM, Bonham MP, Stokes-Riner A, Sloane-Reeves J, Janciuras J, Wong R, Clarkson TW and Myers GJ, 2012. Maternal PUFA Status but Not Prenatal Methylmercury Exposure Is Associated with Children's Language Functions at Age Five Years in the Seychelles. *Journal of Nutrition*, 142, 1943-1949.
- Strom S, Helmfrid I, Glynn A and Berglund M, 2011. Nutritional and toxicological aspects of seafood consumption--an integrated exposure and risk assessment of methylmercury and polyunsaturated fatty acids. *Environmental Research*, 111, 274-280.
- Suda I and Hirayama K, 1992. Degradation of methyl and ethyl mercury into inorganic mercury by hydroxyl radical produced from rat liver microsomes. *Archives of Toxicology*, 66, 398-402.
- Sun J, Wang C, Song X, Wu Y, Yuan B and Liu P, 2011. Dietary intake of mercury by children and adults in Jinhu area of China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214, 246-250.
- Surkan PJ, Wypij D, Trachtenberg F, Daniel DB, Barregard L, McKinlay S and Bellinger DC, 2009. Neuropsychological function in school-age children with low mercury exposures. *Environmental Research*, 109, 728-733.
- Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C and Satoh H, 2010. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environmental Research*, 110, 699-704.
- Syversen T and Kaur P, 2012. The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 215-226.
- Takeuchi T, Eto K and Tokunaga H, 1989. Mercury level and histochemical distribution in a human brain with Minamata disease following a long-term clinical course of twenty-six years. *Neurotoxicology*, 10, 651-657.
- Tamm C, Duckworth J, Hermanson O and Ceccatelli S, 2006. High susceptibility of neural stem cells to methylmercury toxicity: effects on cell survival and neuronal differentiation. *Journal of Neurochemistry*, 97, 69-78.
- Tamm C, Duckworth JK, Hermanson O and Ceccatelli S, 2008. Methylmercury inhibits differentiation of rat neural stem cells via Notch signalling. *Neuroreport*, 19, 339-343.
- Tang ASP, Kwong KP, Chung SWC, Ho YY and Xiao Y, 2009. Dietary exposure of Hong Kong secondary school students to total mercury and methylmercury from fish intake. *Food Additives & Contaminants. Part B*, 2,

8-14.

- Tavares LM, Camara VM, Malm O and Santos EC, 2005. Performance on neurological development tests by riverine children with moderate mercury exposure in Amazonia, Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, 21, 1160-1167.
- Thurston SW, Bovet P, Myers GJ, Davidson PW, Georger LA, Shamlaye C and Clarkson TW, 2007. Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood? *Neurotoxicology*, 28, 924-930.
- Thurston SW, Ruppert D and Davidson PW, 2009. Bayesian models for multiple outcomes nested in domains. *Biometrics*, 65, 1078-1086.
- Tonk EC, de Groot DM, Penninks AH, Waalkens-Berendsen ID, Wolterbeek AP, Slob W, Piersma AH and van Loveren H, 2010. Developmental immunotoxicity of methylmercury: the relative sensitivity of developmental and immune parameters. *Toxicological Sciences*, 117, 325-335.
- Torrente M, Colomina MT and Domingo JL, 2005. Metal concentrations in hair and cognitive assessment in an adolescent population. *Biological Trace Element Research*, 104, 215-221.
- Torres DP, Frescura VLA and Curtius AJ, 2009. Simple mercury fractionation in biological samples by CV AAS following microwave-assisted acid digestion or TMAH pre-treatment. *Microchemical Journal*, 93, 206-210.
- Torres-Escribano S, Ruiz A, Barrios L, Velez D and Montoro R, 2011. Influence of mercury bioaccessibility on exposure assessment associated with consumption of cooked predatory fish in Spain. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91, 981-986.
- Uchino M, Hirano T, Satoh H, Arimura K, Nakagawa M and Wakamiya J, 2005. The severity of Minamata disease declined in 25 years: temporal profile of the neurological findings analyzed by multiple logistic regression model. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 205, 53-63.
- Ullrich SM, Tanton TW and Abdrashitova SA, 2001. Mercury in the aquatic environment: A review of factors affecting methylation. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 31, 241-293.
- UNEP (United Nations Environment Programme), 2002. Global mercury assessment. UNEP Chemicals, Geneva, Switzerland, December 2002. Available from <http://www.chem.unep.ch/mercury/report/GMA-report-TOC.htm>.
- Ursinyova M and Masanova V, 2005. Cadmium, lead and mercury in human milk from Slovakia. *Food Additives and Contaminants*, 22, 579-589.
- US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 1995. Mercuric chloride (HgCl₂). Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. Available from <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0692.htm>.
- US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 1997. Mercury study report to Congress EPA-452/R-97-004. Volume 5: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency. Available from <http://www.epa.gov/ttn/oarpg/t3/reports/volume5.pdf>.
- US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 2001a. Integrated Risk Information System. Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-2-6).
- US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 2001b. EPA-823-R-001. January 2001. Water quality criterion for the protection of human health: methylmercury. Final. 303 pp.
- US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 2007. Inorganic mercury. TEACH Chemical summary. Available from http://www.epa.gov/teach/chem_summ/mercury_org_summary.pdf.

- US-FDA (United States Food and Drug Administration), 2009. Center for Biologics Evaluation and Research. Thimerosal in vaccines. [Internet]; 2009 Jan; [cited 2009 Jan 27]. Available from <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm#1/>.
- Valent F, Pisa F, Mariuz M, Horvat M, Gibicar D, Fajon V, Mazej D, Daris F and Barbone F, 2011. Fetal and perinatal exposure to mercury and selenium: baseline evaluation of a cohort of children in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Epidemiologia e Prevenzione*, 35, 33-42.
- Valera B, Dewailly E and Poirier P, 2008. Cardiac autonomic activity and blood pressure among Nunavik Inuit adults exposed to environmental mercury: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 7, 29.
- Valera B, Dewailly E and Poirier P, 2009. Environmental mercury exposure and blood pressure among Nunavik Inuit adults. *Hypertension*, 54, 981-986.
- Valera B, Dewailly E and Poirier P, 2011a. Impact of mercury exposure on blood pressure and cardiac autonomic activity among Cree adults (James Bay, Quebec, Canada). *Environmental Research*, 111, 1265-1270.
- Valera B, Dewailly E, Poirier P, Counil E and Suhas E, 2011b. Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 10, 99.
- Valera B, Dewailly E and Poirier P, 2013. Association between methylmercury and cardiovascular risk factors in a native population of Quebec (Canada): A retrospective evaluation. *Environmental Research*, 120: 102-108.
- van Wijngaarden E, Beck C, Shamlaye CF, Cernichiari E, Davidson PW, Myers GJ and Clarkson TW, 2006. Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year follow-up of the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 27, 702-709.
- van Wijngaarden E, Myers GJ, Thurston SW, Shamlaye CF and Davidson PW, 2009. Interpreting epidemiological evidence in the presence of multiple endpoints: an alternative analytic approach using the 9-year follow-up of the Seychelles child development study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82, 1031-1041.
- Velge P, Pinte J, Noël L and Guérin T, 2010. Bilan de la surveillance 2008 des niveaux de contamination en mercure dans les produits de la pêche – Evolution des recommandations de consommation. *Bulletin Épidémiologique*, 36, 10-13.
- Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C, Groetenbriel C, Haustermans R, Lecomte A and Roossels D, 1976. Genetic damage induced by occupationally low mercury exposure. *Environmental Research*, 12, 306-316.
- Verschaeve L, Tassignon JP, Lefevre M, De Stoop P and Susanne C, 1979. Cytogenetic investigation on leukocytes of workers exposed to metallic mercury. *Environmental Mutagenesis*, 1, 259-268.
- Virtanen JK, Laukkanen JA, Mursu J, Voutilainen S and Tuomainen TP, 2012. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, mercury, and risk of sudden cardiac death in men: a prospective population-based study. *PLoS ONE*, 7, e41046.
- Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, Valkonen VP, Seppanen K, Laukkanen JA and Salonen JT, 2005. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25, 228-233.
- Voegborlo RB, Matsuyama A, Adimado AA and Akagi H, 2011. Determination of methylmercury in marine and freshwater fish in Ghana using a combined technique of dithizone extraction and gas-liquid chromatography

- p with electron capture detection.
- Food Chemistry*
- , 124, 1244-1248.
- Vupputuri S, Longnecker MP, Daniels JL, Guo X and Sandler DP, 2005. Blood mercury level and blood pressure among US women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Environmental Research*, 97, 195-200.
- Wagner C, Sudati JH, Nogueira CW and Rocha JB, 2010. In vivo and in vitro inhibition of mice thioredoxin reductase by methylmercury. *BioMetals*, 23, 1171-1177.
- Warfvinge K, 2000. Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after mercury vapor exposure of pregnant squirrel monkeys. *Environmental Research*, 83, 93-101.
- Watras CJ, Morrison KA, Rubsam JL and Rodger B, 2009. Atmospheric mercury cycles in northern Wisconsin. *Atmospheric Environment*, 43, 4070-4077.
- Wegner R, Radon K, Heinrich-Ramm R, Seemann B, Riess A, Koops F, Poschadel B and Szadkowski D, 2004. Biomonitoring results and cytogenetic markers among harbour workers with potential exposure to river silt aerosols. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 247-253.
- Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T and Schwartz B, 2005. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA*, 293, 1875-1882.
- Welch AA, Lund E, Amiano P, Dorronsoro M, Brustad M, Kumle M, Rodriguez M, Lasheras C, Janzon L, Jansson J, Luben R, Spencer EA, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Klipstein-Grobusch K, Benetou V, Zavitsanos X, Tumino R, Galasso R, Bueno-De-Mesquita HB, Ocke MC, Charrondiere UR and Slimani N, 2002. Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutrition*, 5, 1273-1285.
- Wennberg M, Bergdahl IA, Hallmans G, Norberg M, Lundh T, Skerfving S, Stromberg U, Vessby B and Jansson JH, 2011. Fish consumption and myocardial infarction: a second prospective biomarker study from northern Sweden. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93, 27-36.
- Wennberg M, Bergdahl IA, Stegmayr B, Hallmans G, Lundh T, Skerfving S, Stromberg U, Vessby B and Jansson JH, 2007. Fish intake, mercury, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke in northern Sweden. *British Journal of Nutrition*, 98, 1038-1045.
- Wennberg M, Stromberg U, Bergdahl IA, Jansson JH, Kauhanen J, Norberg M, Salonen JT, Skerfving S, Tuomainen TP, Vessby B and Virtanen JK, 2012. Myocardial infarction in relation to mercury and fatty acids from fish: a risk-benefit analysis based on pooled Finnish and Swedish data in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 706-713.
- WHO (World Health Organization), 1990. Methylmercury. Environmental Health criteria 101. Available from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc101.htm>.
- WHO (World Health Organization), 1991. Inorganic mercury. Environmental Health criteria 118. Available from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm>.
- WHO (World Health Organization), 2000. Air Quality Guidelines for Europe, Copenhagen, Denmark, WHO Regional Office for Europe. Available from http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf.
- WHO (World Health Organization), 2003. Instructions for electronic submission of data on chemical contaminants in food and the diet. Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food). Available from <http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/>

gemsmanual.pdf.

- WHO (World Health Organization), 2008. Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure. August 2008. Issued by UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases. 176 pp.
- WHO (World Health Organization), 2009. Environmental Health Criteria 240. Principles and methods for the assessment of chemicals in food. Available from <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>.
- WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety), 2008. Uncertainty and data quality in exposure assessment. Harmonisation project document No. 6. ISBN 978 92 4 156376 5.
- WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety), 1991. Inorganic mercury. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 118. Available from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm>.
- WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety), 2003. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Concise International Chemical Assessment Document 50. Available from <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad50.pdf>.
- Wickre JB, Folt CL, Sturup S and Karagas MR, 2004. Environmental exposure and fingernail analysis of arsenic and mercury in children and adults in a Nicaraguan gold mining community. *Archives of Environmental Health*, 59, 400-409.
- Wilhelm M, Schulz C and Schwenk M, 2006. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and mercury in blood or urine of children: basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209, 301-305.
- Wood MD, Punt A and Leah RT, 2008. Assessment of the mercury concentrations in soil and vegetation, including crops, around crematoria to determine the impact of mercury emissions on food safety. Ref. No. C02070. A report by the University of Liverpool's Institute for SWIMMER and Enviros Consulting Ltd. Available from http://www.foodbase.org.uk/results.php?f_category_id=&f_report_id=323.
- Woods JS, Armel SE, Fulton DI, Allen J, Wessels K, Simmonds PL, Granpeesheh D, Mumper E, Bradstreet JJ, Echeverria D, Heyer NJ and Rooney JP, 2010. Urinary porphyrin excretion in neurotypical and autistic children. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1450-1457.
- Wright B, Pearce H, Allgar V, Miles J, Whitton C, Leon I, Jardine J, McCaffrey N, Smith R, Holbrook I, Lewis J, Goodall D and Alderson-Day B, 2012. A comparison of urinary mercury between children with autism spectrum disorders and control children. *PLoS ONE*, 7, e29547.
- Wulf HC, Kromann N, Kousgaard N, Hansen JC, Niebuhr E and Albøge K, 1986. Sister chromatid exchange (SCE) in Greenlandic Eskimos. Dose-response relationship between SCE and seal diet, smoking, and blood cadmium and mercury concentrations. *The Science of the Total Environment*, 48, 81-94.
- Xia H, Liu X, Huang K, Gao Y, Gan L, He C and Hou X, 2010. Matrix-Assisted UV-Photochemical Vapor Generation for AFS Determination of Trace Mercury in Natural Water Samples: A Green Analytical Method. *Spectroscopy Letters*, 43, 550-554.
- Xiong C and Hu B, 2007. Online YPA4 resin microcolumn separation/preconcentration coupled with inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) for the speciation analysis of mercury in seafood. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 10129-10134.

- Xu M, Yan C, Tian Y, Yuan X and Shen X, 2010. Effects of low level of methylmercury on proliferation of cortical progenitor cells. *Brain Research*, 1359, 272-280.
- Xue F, Holzman C, Rahbar MH, Trosko K and Fischer L, 2007. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environmental Health Perspectives*, 115, 42-47.
- Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N and Satoh H, 2012. Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *Journal of Toxicological Sciences*, 37, 123-130.
- Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Kameo S and Satoh H, 2010. Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicology and Teratology*, 32, 240-245.
- Yaginuma-Sakurai K, Shimada M, Ohba T, Nakai K, Suzuki K, Kurokawa N, Kameo S and Satoh H, 2009. Assessment of exposure to methylmercury in pregnant Japanese women by FFQ. *Public Health Nutrition*, 12, 2352-2358.
- Yorifuji T, Kashima S, Tsuda T and Harada M, 2009a. What has methylmercury in umbilical cords told us? - Minamata disease. *The Science of the Total Environment*, 408, 272-276.
- Yorifuji T, Tsuda T, Inoue S, Takao S and Harada M, 2011. Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. *Environment International*, 37, 907-913.
- Yorifuji T, Tsuda T, Takao S and Harada M, 2008. Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. *Epidemiology*, 19, 3-9.
- Yorifuji T, Tsuda T, Takao S, Suzuki E and Harada M, 2009b. Total mercury content in hair and neurologic signs: historic data from Minamata. *Epidemiology*, 20, 188-193.
- Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, Stampfer MJ and Willett WC, 2002. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *The New England Journal of Medicine*, 347, 1755-1760.
- Yu RQ, Flanders JR, Mack EE, Turner R, Mirza MB and Barkay T, 2012. Contribution of coexisting sulfate and iron reducing bacteria to methylmercury production in freshwater river sediments. *Environmental Science & Technology*, 46, 2684-2691.

本翻訳は欧州食品安全機関 (EFSA) が発行した “Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)” (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2985>) を日本語版としたものである。この翻訳に係わる責任は翻訳者 (TI, MS, KE, KK, KM) にあり、EFSA は翻訳文書に係わる一切の責任を負わない。

本翻訳は、当初、秋田大学医学系研究科環境保健学講座の岩田豊人および村田勝敬がおこない、その粗訳を国立水俣病総合研究センターの坂本峰至博士、衛藤光明博士 (元所長) および杏林大学医学部衛生学公衆衛生学講座の荻田香苗博士の助言を得て修正加筆したものである。翻訳責任者は村田勝敬である。尚、本作業は一部において環境省環境保健部特殊疾病対策室の「重金属等による健康影響に関する総合的研究: 平成 29 年度水俣病に関する総合研究」の補助を受けた。

The Scientific Opinion entitled "Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)" was translated into the Japanese version by Toyoto Iwata, Mineshi Sakamoto, Komyo Etou, Kanae Karita and Katsuyuki Murata (Corresponding translator: Murata K). The sole responsibility for this translation lies with us and the EFSA is not responsible for the accuracy of the translation.

Appendices (on pages 178-235), Glossary (on pages 236-237) and Abbreviations (on pages 238-241) of the above Scientific Opinion were not translated into Japanese, but these parts were reproduced as in the original publication of EFSA.

APPENDICES

A. OCCURRENCE

Table A1: Statistical description of the total mercury occurrence data by food group (µg/kg).

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Grains and grain-based products	4 545	60	0	1.0	1.6	0.9	2.0	3.1	4.0	5.3	10	5.5	9.6	12	9.0	12	20	254
Vegetables and vegetable products	4 299	62	0	0.8	1.2	6.0	7.0	7.8	8.3	10	11	19	20	20	96	96	100	2 080
Starchy roots and tubers	1 234	75	0	0.5	1.0	0.2	0.8	1.4	0.8	2.5	5.0	1.5	5.0	10	3.0	5.7	10	20
Legumes, nuts and oilseeds	1 311	51	0	1.0	2.0	2.3	2.8	3.3	9.6	10	10	12	13	14	18	19	20	257
Fruit and fruit products	1 368	74	0	0.6	1.0	0.3	1.2	2.1	1.0	5.0	9.6	1.9	5.1	10	9.7	10	20	37
Meat and meat products	10 304	56	0	1.1	2.0	1.9	2.7	3.5	9.0	10	11	14	15	17	28	28	30	233
Fish and other seafood	21 539	12	40	43	48	131	133	136	540	540	540	852	852	852	1 400	1 400	1 400	6 890
Milk and dairy products	3 345	64	0	0.3	0.4	0.9	1.5	2.1	4.3	8.0	11	12	12	16	17	17	20	50
Eggs and egg products	798	58	0	0.6	1.0	0.6	1.2	1.8	3.2	4.6	6.3	4.4	5.0	10	7.0	7.0	10	13
Sugar and confectionery	1 617	73	0	1.0	1.7	0.6	2.6	4.7	2.9	10	20	4.9	10	20	10	30	60	60
Animal and vegetable fats and oils	835	61	0	0.6	0.9	1.1	1.6	2.0	6.0	6.0	6.0	8.0	10	10	12	22	23	100
Fruit and vegetable juices	651	89	0	0.5	1.0	0.1	3.2	6.2	0.4	10	20	0.7	10	20	2.1	10	20	20
Non-alcoholic beverages	699	46	0.1	1.0	2.0	3.4	4.0	4.5	16	16	20	21	21	21	31	31	31	87
Alcoholic beverages	652	79	0	0.2	0.3	0.1	0.4	0.7	0.3	1.0	2.0	0.7	1.5	2.1	1.7	1.7	3.0	6.0
Drinking water	1 637	90	0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.1	0.3	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.6	5.0
Herbs, spices and condiments	529	47	0.4	2.0	2.0	3.1	4.3	5.5	10	13	20	17	20	23	41	41	50	160
Food for infants and small children	834	63	0	1.0	1.0	0.6	1.6	2.5	3.0	5.0	6.0	6.0	6.0	11	9.0	9.0	11	50
Products for special nutritional use	1 608	68	0	2.9	5.0	96	99	102	35	38	43	64	64	76	300	300	300	64 000
Composite food	304	41	3.0	6.6	10	16	18	19	59	59	59	101	101	101	274	274	274	486
Snacks, desserts, and other foods	451	54	0	0.5	0.5	1.2	1.5	1.9	3.0	4.7	5.0	5.0	5.0	10	16	16	20	110

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table A2: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Grains and grain-based products' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Grains for human consumption	2 680	52	0	1.0	2.0	1.0	2.1	3.2	4.0	5.5	10	6.3	8.0	12	12	15	20	63
Grain milling products	671	65	0	1.0	1.2	0.6	1.6	2.6	3.6	4.5	9.0	5.0	5.5	9.0	6.0	10	10	20
Bread and rolls	596	75	0	0.5	1.0	0.7	1.7	2.7	1.6	4.5	9.0	2.6	4.5	9.0	5.0	5.0	9.0	254
Pasta (raw)	81	77	0	1.5	3.0	0.5	2.2	4.0	3.0	4.9	9.0	4.0	5.0	10	5.0	5.0	10	10
Breakfast cereals	230	82	0	2.1	3.0	0.5	3.1	5.6	3.0	12	23	5.5	12	23	10	12	23	23
Fine bakery wares	287	73	0	0.5	1.0	0.5	1.7	2.9	3.0	10	20	4.0	10	20	6.0	10	20	20

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table A3: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Vegetables and vegetable products (including fungi)' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Vegetable and vegetable products	103	47	0.1	0.4	0.4	0.5	1.0	1.4	1.6	3.0	3.0	3.0	10	10	4.8	10	20	20
Root vegetables	724	71	0	0.7	1.2	0.4	1.5	2.6	1.3	5.0	10	3.5	5.0	10	10	10	10	23
Bulb vegetables	325	76	0	0.5	1.0	0.1	1.2	2.3	0.6	5.0	10	1.1	5.0	10	2.0	5.0	10	10
Fruiting vegetables	669	70	0	0.5	1.0	0.2	0.9	1.6	0.8	2.5	5.0	1.0	5.0	10	2.0	5.0	10	100
Brassica vegetables	481	61	0	0.4	0.4	0.4	0.8	1.3	1.6	2.5	5.0	4.5	5.0	5.0	8.0	8.0	9.5	14
Leaf vegetables	339	83	0	1.5	2.0	0.5	2.1	3.8	2.1	5.0	10	3.9	5.0	10	8.9	17	17	100
Legume vegetables	13	46	0.1	0.2	0.3	0.3	0.6	0.9	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5.0
Stem vegetables (fresh)	246	91	0	0.5	1.0	0.1	1.5	2.9	0.2	5.0	10	0.3	5.0	10	2.0	5.0	10	100
Sugar plants	65	22	0.2	0.2	0.3	0.7	0.7	0.8	2.1	2.1	2.1	3.3	3.3	3.3	16	16	16	16
Sea weeds	1	100	0	2.5	5.0	0	2.5	5.0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5.0
Tea and herbs for infusions (solid)	85	68	0	5.0	9.7	6.0	7.7	9.5	20	20	20	43	43	43	110	110	110	110
Cocoa beans and cocoa products	126	56	0	2.5	3.2	1.7	3.7	5.7	7.0	10	20	12	12	20	24	24	24	30
Coffee beans and coffee products (solid)	298	49	0.4	0.9	1.0	1.4	1.7	1.9	6.4	6.4	6.4	11	11	11	15	15	15	20
Coffee imitates (solid)	13	46	0.5	0.7	0.9	0.7	0.9	1.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2.1
Vegetable products	139	55	0	0.3	0.3	13	13	13	6.8	6.8	6.8	22	22	22	395	395	395	973
Fungi, cultivated	508	32	3.0	4.0	5.0	9.1	10	11	26	26	26	54	54	54	102	102	102	620
Fungi, wild, edible	165	19	5.0	8.0	8.3	105	106	107	575	575	575	1 083	1 083	1 083	1 640	1 640	1 640	2 080

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

Table A4: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Starchy root and tubers' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Potatoes and potatoes products	421	92	0	0.6	1.1	0.1	1.1	2.1	0.3	5.0	10	0.8	5.0	10	1.5	5.0	10	16
Other starchy roots and tubers	813	67	0	0.3	0.3	0.3	0.6	1.0	0.9	1.0	2.0	2.0	2.6	2.6	5.2	10	10	20

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table A5: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Legumes, nuts and oilseeds' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Legumes, beans, green, without pods	102	75	0	0.6	1.2	0.4	1.0	1.5	3.0	3.0	5.0	3.0	3.0	5.0	4.0	4.0	5.0	9.0
Legumes, beans, dried	483	53	0	0.5	1.0	1.4	1.8	2.2	7.0	7.0	7.7	9.0	9.0	10	11	11	14	45
Tree nuts	170	65	0	1.0	2.0	2.6	3.8	4.9	5.3	7.0	8.6	7.0	18	20	21	21	38	257
Oilseeds	556	39	0.9	1.9	2.0	3.2	3.7	4.2	12	12	13	16	16	18	23	23	23	42

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table A6: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Fruit and fruit products' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Fruit and fruit products	3	33	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.3
Citrus fruits	150	69	0	0.2	0.3	0.1	0.6	1.1	0.6	2.5	5.0	0.9	3.0	6.0	1.6	3.0	6.0	6.0
Pome fruits	349	63	0	0.3	0.3	0.2	0.6	0.9	0.6	1.0	2.0	1.2	2.0	3.0	2.4	2.5	5.0	37
Stone fruits	143	72	0	0.5	1.0	0.1	1.0	1.9	0.7	2.5	5.0	1.0	5.0	5.0	2.2	5.0	10	10
Berries and small fruits	358	87	0	1.0	1.8	0.1	1.5	2.9	1.0	5.0	10	1.0	5.0	10	4.0	5.0	10	10
Miscellaneous fruits	149	89	0	0.5	1.0	0.1	1.0	1.9	0.5	2.5	5.0	1.0	2.7	5.0	2.0	5.0	10	10
Dried fruits	33	73	0	2.7	5.3	0.2	1.7	3.2	1.0	2.7	5.3	1.1	2.7	5.3	1.1	2.7	5.3	5.3
Jam, marmalade and other fruit spreads	57	44	1.0	4.6	8.9	3.3	5.6	7.8	13	13	20	14	14	20	18	18	20	20
Other fruit products	126	75	0	0.6	1.0	0.2	1.3	2.5	1.1	3.6	5.0	1.8	10	20	1.9	10	20	21

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A7: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Meat and meat products (including edible offal)’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Meat and meat products	23	61	0	0.5	1.0	0.7	1.3	1.9	1.7	6.1	6.1	6.1	10	20	6.1	10	20	20
Livestock meat	3 078	66	0	0.7	1.0	0.8	1.7	2.5	3.0	5.0	9.7	6.1	8.0	12	13	17	18	100
Poultry	1 450	66	0	1.3	2.0	1.2	2.3	3.5	5.1	6.5	10	10	10	16	32	33	33	100
Game mammals	1 613	54	0	1.4	2.0	2.4	3.3	4.3	11	11	15	17	17	20	30	30	30	123
Game birds	376	81	0	1.9	3.6	0.6	2.0	3.4	2.7	3.0	4.3	4.5	5.1	5.1	12	12	13	40
Mixed meat	382	46	0.3	0.5	1.0	0.9	1.1	1.3	4.3	4.3	4.4	6.5	6.5	6.5	8.9	8.9	8.9	12
Edible offal, farmed animals	2 453	38	1.0	2.0	2.6	3.1	3.6	4.1	11	11	11	17	17	17	30	30	30	124
Edible offal, game animals	259	30	4.0	4.4	5.0	11	11	12	35	35	35	40	40	40	190	190	190	233
Preserved meat	174	65	0	1.0	2.0	1.0	2.9	4.9	7.0	13	25	12	13	25	16	16	25	25
Sausages	364	63	0	0.5	0.5	0.8	1.4	1.9	3.2	3.2	5.0	8.0	8.0	8.0	20	20	20	40
Meat specialities	27	33	0.2	0.2	0.2	0.9	0.9	1.0	5.0	5.0	5.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Pastes, pâtés and terrines	96	33	0.4	0.5	0.5	1.3	1.4	1.5	4.1	4.1	4.1	15	15	15	30	30	30	30
Meat imitates	9	56	0	1.0	1.4	1.2	1.4	1.6	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A8: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Fish and other seafood’ in µg/kg (FoodEx Level 2).

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Fish and other seafood, unspecified ^(b)	1 968	3	64	64	65	100	100	101	273	273	273	423	423	423	672	672	672	2 143
Fish meat	13 737	7	53	53	60	177	178	180	710	710	710	1 043	1 043	1 043	1 775	1 775	1 775	6 890
Fish products	241	8	22	22	22	37	38	38	109	109	109	233	233	233	310	310	310	622
Fish offal	158	58	0	15	28	12	19	26	67	67	70	88	88	88	92	92	92	121
Crustaceans	1 478	21	17	20	20	43	47	50	189	189	189	282	282	282	374	374	374	1 040
Molluscs	3 926	26	16	21	25	31	36	41	100	100	100	160	160	160	300	300	300	955
Amphibians, reptiles, snails, insects	31	48	0.8	2.5	3.7	19	20	21	140	140	140	280	280	280	280	280	280	280

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): The 95th, P97.5th and P99th percentile obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

(b): Data available only on FoodEx Level 1.

Table A9: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Fish meat' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(c)			P97.5 ^(c)			P99 ^(c)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Anchovy	110	33	50	50	60	73	83	92	200	200	200	291	291	291	891	891	891	1 249
Angler fish	61	30	78	78	100	186	195	204	551	551	551	920	920	920	2 900	2 900	2 900	2 900
Babel	10	0	205	205	205	211	211	211	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	430
Barracuda	1	0	340	340	340	340	340	340	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	340
Bass	78	10	89	89	97	199	203	206	698	698	698	1 000	1 000	1 000	4 169	4 169	4 169	4 169
Bonito	25	8	400	400	400	580	583	586	1 920	1 920	1 920	2 080	2 080	2 080	2 080	2 080	2 080	2 080
Bream	253	11	135	135	135	224	225	226	883	833	883	1 124	1 124	1 124	1 400	1 400	1 400	2 909
Capelin	11	82	0	4.4	8.3	2.0	5.0	8.0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10
Carp	338	5	28	28	29	55	55	55	194	194	194	244	244	244	403	403	403	985
Char	8	0	37	37	37	32	32	32	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	40
Cod, whiting	1 308	18	54	54	56	91	94	96	340	340	340	460	460	460	590	590	590	1 000
Dentex	3	0	832	832	832	2 019	2 019	2 019	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4 450
Eel	487	2	130	130	130	177	178	178	461	461	461	719	719	719	1 100	1 100	1 100	1 880
Flounder	23	17	40	50	70	85	91	97	185	185	185	205	205	205	578	578	578	578
Garfish	3	0	590	590	590	590	590	590	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1 000
Grenadier	3	0	98	98	98	104	104	104	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	137
Grey mullet	52	23	85	85	100	152	159	167	566	566	566	784	784	784	1 000	1 000	1 000	1 000
Grouper	2	0	195	195	195	195	195	195	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	320
Gurnard	4	25	75	75	75	103	109	116	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	262
Hake	131	16	90	90	100	130	136	142	420	420	420	510	510	510	620	620	620	660
Halibut	1 713	0	170	170	170	209	209	209	610	610	610	710	710	710	860	860	860	2 280
Herring	1 272	0	30	30	30	36	36	36	78	78	78	94	94	94	120	120	120	400
Jack mackerel	3	0	110	110	110	127	127	127	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	170
John Dory	6	0	212	212	212	302	302	302	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	620
Lizardfish	2	0	611	611	611	611	611	611	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	650
Luvarus	1	0	590	590	590	590	590	590	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	590
Mackerel	1 348	5	40	40	40	106	108	109	520	520	520	735	735	735	976	976	976	1 560
Meagre	2	50	145	170	195	145	170	195	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	290
Perch	423	0	130	130	130	165	165	165	370	370	370	490	490	490	560	560	560	780
Pike	267	0	290	290	290	394	394	394	979	979	979	1 200	1 200	1 200	3 276	3 276	3 276	5 139
Plaice	194	2	46	46	46	64	64	65	160	160	160	200	200	200	240	240	240	400
Ray	32	3	108	108	108	229	229	230	1 170	1 170	1 170	1 350	1 350	1 350	1 350	1 350	1 350	1 350

Table A9: Continued.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(c)			P97.5 ^(c)			P99 ^(c)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Redfish	221	0	100	100	100	189	189	189	676	676	676	847	847	847	940	940	940	1 574
Roach	17	0	113	113	113	122	122	122	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	240
Salmon, trout	1 741	7	30	30	30	31	33	35	57	57	70	67	67	67	100	100	100	950
Sardine and pilchard	399	18	16	27	30	32	38	44	116	116	116	127	127	127	153	153	153	244
Scorpion fish	1	0	422	422	422	422	422	422	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	422
Sea bass	10	0	288	288	288	300	300	300	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	610
Sea catfish, wolf-fish	67	54	0	10	13	103	109	114	770	770	770	850	850	850	950	950	950	950
Shad	1	0	173	173	173	173	173	173	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	173
Shark	272	11	495	495	495	688	691	695	1 900	1 900	1 900	2 720	2 720	2 720	3 518	3 518	3 518	5 560
Smelt	2	0	325	325	325	325	325	325	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	370
Sole	49	24	48	50	64	69	77	84	180	180	180	325	325	325	500	500	500	500
Sprat	107	1	19	19	19	21	21	21	50	50	50	84	84	84	100	100	100	117
Sturgeon	4	50	36	61	79	40	52	65	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	86
Swordfish	264	5	1 010	1 010	1 010	1 210	1 212	1 214	3 300	3 300	3 300	4 500	4 500	4 500	5 300	5 300	5 300	6 760
Tuna	849	5	189	189	189	286	290	291	850	850	850	1 182	1 182	1 182	1 620	1 620	1 620	3 370
Turbot	4	0	56	56	56	62	62	62	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	89
Weever	11	0	741	741	741	763	763	763	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1 927
Whitefish	37	16	70	70	80	77	85	93	250	250	250	260	260	260	260	260	260	260
Wrasse	12	0	427	427	427	511	511	511	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1 730
Fish meat, unspecified, as reported ^(a)	1 502	10	57	57	57	279	280	280	1 194	1 194	1 194	1 900	1 900	1 900	3 270	3 270	3 270	6 890
Fish meat, overall results ^(b)	12 235	10	117	117	118	164	166	168	499	500	501	661	661	665	922	922	922	6 760

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): Data described as reported.

(b): Data calculated on overall concentrations of individual specified fish species excluding fish meat unspecified and such used for exposure calculation.

(c): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A10: Statistical description of concentrations of methylmercury for the food group ‘Fish and other seafood’ in µg/kg (FoodEx Level 2).

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Fish meat	969	6	39	50	54	131	135	139	598	598	598	810	810	810	1 213	1 213	1 213	5 740
Fish products	33	12	23	23	23	39	39	40	95	95	95	538	538	538	538	538	538	538
Fish offal	4	100	26	26	26	23	23	23	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26
Crustaceans	42	48	0	50	100	70	102	134	280	280	280	309	309	309	970	970	970	970
Molluscs	35	57	0	50	100	15	61	107	151	151	151	390	390	390	390	390	390	390

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A11: Statistical description of concentrations of methylmercury for the food group 'Fish meat' in µg/kg (FoodEx Level 3).

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Anchovy	5	80	0	50	100	22	62	102	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	112
Angler fish	3	33	148	148	148	173	190	206	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	370
Bass	5	60	0	50	100	31	61	91	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	104
Bream	4	50	51	76	101	61	86	111	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	141
Carp	33	21	10	10	10	13	13	13	39	39	39	51	51	51	51	51	51	51
Cod and whiting	183	4	10	10	10	19	19	20	51	51	54	74	74	74	106	106	106	400
Eel	8	0	93	93	93	172	172	172	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	455
Flounder	45	0	50	50	50	66	66	66	167	167	167	202	202	202	205	205	205	205
Grey mullet	8	88	0	50	100	18	62	106	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	144
Hake	11	64	0	50	100	32	64	96	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	200
Halibut	61	0	79	79	79	127	127	127	400	400	400	624	624	624	1 213	1 213	1 213	1 213
Herring	39	0	26	26	26	30	30	30	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
Mackerel	122	9	29	34	34	123	127	132	547	547	547	598	598	598	905	905	905	1 114
Perch	2	0	56	56	56	56	56	56	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	77
Salmon and trout	28	50	3.5	50	100	13	38	63	39	50	100	106	106	106	106	106	106	106
Sardine and pilchard	16	88	0	50	100	14	58	102	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	121
Sea catfish, wolf-fish	1	0	121	121	121	121	121	121	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	121
Shark	4	0	1 510	1 510	1 510	1 520	1 520	1 520	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1 730
Smelt	1	0	73	73	73	73	73	73	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	73
Sole	4	0	0	50	100	0	50	100	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	100
Sprat	25	0	8	8	8	8	8	8	16	16	16	18	18	18	18	18	18	18
Swordfish	10	0	795	795	795	819	819	819	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1 079
Tuna	125	2	133	133	133	220	221	221	784	784	784	880	880	880	1 162	1 162	1 162	1 728
Fish meat, unspecified	226	1	113	113	113	225	225	225	700	700	700	1 079	1 079	1 079	1 414	1 414	1 414	5 740

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A12: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Milk and dairy products’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Milk and dairy products	32	97	0	8.0	16	0.0	6.7	13	0	8.0	16	1.0	10	20	1.0	10	20	20
Liquid milk	1 624	74	0	0.2	0.3	0.2	0.7	1.1	2.0	2.5	4.3	2.0	5.0	10	3.1	8.0	16	16
Milk based beverages	3	33	0.2	0.2	0.2	2.9	3.0	3.0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8.7
Concentrated milk	96	55	0	0.3	0.3	0.8	1.1	1.3	4.6	4.6	4.6	5.0	6.7	6.7	13	13	20	20
Whey and whey products	2	100	0	0.2	0.3	0	0.2	0.3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.3
Cream and cream products	140	60	0	0.2	0.3	0.5	0.7	0.9	3.0	3.0	4.9	4.0	4.0	5.0	4.8	4.8	5.0	8.1
Fermented milk products	323	67	0	0.5	0.8	0.4	2.1	3.8	2.5	10	20	3.5	10	20	4.3	10	20	20
Cheese	1 095	49	0.1	0.5	0.5	2.0	2.4	2.8	14	14	14	17	17	17	20	20	20	23
Milk and milk product imitates	30	90	0	2.0	4.0	2.0	3.6	5.3	8.3	8.3	10	50	50	50	50	50	50	50

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A13: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Eggs and egg products’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Eggs, fresh	790	58	0	0.5	1.0	0.6	1.2	1.8	3.2	4.5	6.0	4.4	5.0	10	7.0	7.0	10	13
Eggs, powder	8	88	0	1.0	2.0	0.4	1.8	3.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

Table A14: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Sugar and confectionery’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Sugar and confectionery	15	93	0	0.5	1.0	0.1	1.0	1.0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1.2
Sugars	51	82	0	0.2	0.3	0.1	0.3	0.4	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	3.0	3.0	3.0	3.0
Sugar substitutes	2	50	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.3
Chocolate (Cocoa) products	314	60	0	1.5	2.0	1.4	2.1	3.2	7.2	9.5	10	7.4	10	20	9.5	10	20	20
Confectionery (non-chocolate)	280	73	0	1.5	2.2	0.5	4.3	8.1	2.4	30	60	3.7	30	60	4.8	30	60	60
Dessert sauces	11	45	0.5	0.9	0.9	1.1	1.4	1.6	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4.0
Molasses and other syrups	52	60	0	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3
Honey	892	64	0	1.0	2.0	0.5	2.7	4.8	1.4	10	20	3.9	10	20	14	14	20	32

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A15: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Animal and vegetable fats and oils’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Animal and vegetable fats and oils	3	0	3.0	3.0	3.0	3.6	3.6	3.6	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6.2
Animal fat	396	52	0	0.5	0.5	1.1	1.3	1.5	5.0	5.0	5.0	7.0	7.0	7.0	23	23	23	44
Fish oil	103	99	0	0.7	1.4	0.2	1.5	2.9	0	1.8	3.6	0	13	16	0	16	25	100
Vegetable fat	36	75	0	0.2	0.3	0.9	1.1	1.3	6.8	6.8	6.8	12	12	12	12	12	12	12
Vegetable oil	268	56	0	0.5	0.6	1.5	2.1	2.6	6.3	8.0	9.0	10	12	12	18	25	25	100
Margarine and similar products	29	72	0	0.2	0.3	0.6	0.7	0.8	3.3	3.3	3.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A16: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Fruit and vegetable juices’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Fruit and vegetable juices	44	89	0	0.2	0.3	0.1	0.3	0.5	0.5	1.0	2.0	0.6	1.0	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0
Fruit juice	416	63	0	0.5	1.0	0.1	2.9	5.7	0.4	10	20	0.5	10	20	1.8	10	20	20
Concentrated juice fruit	27	26	0	10	20	0	7.6	15	0	10	20	0	10	20	0	10	20	20
Fruit nectar	44	64	0	0.2	0.3	0.4	3.5	6.7	0.6	10	20	6.0	10	20	9.5	10	20	20
Mixed fruit juice	35	23	0	10	20	0	7.8	16	0	10	20	0	10	20	0	10	20	20
Dehydrated/powdered fruit juice	23	70	0	0.2	0.3	0.2	0.4	0.6	0.3	1.5	2.9	2.9	2.9	3.0	2.9	2.9	3.0	3.0
Vegetable juice	49	88	0	2.0	2.0	0.2	2.2	4.2	2.0	5.0	10	2.0	5.0	10	2.1	10	20	20
Mixed vegetable juice	4	50	0	5.3	11	0	5.3	11	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20
Mixed fruit and vegetable juice	9	0	0	10	20	1.1	10	19	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A17: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Non-alcoholic beverages (excepting milk based beverages)’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Non-alcoholic beverages	17	47	0	0.5	0.5	0.1	3.7	7.3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20
Soft drinks	301	71	0	0.2	0.3	0.0	0.8	1.6	0.4	10	20	0.7	10	20	1.2	10	20	20
Tea (Infusion)	369	20	4.0	4.0	4.0	6.4	6.6	6.8	20	21	21	24	25	29	35	35	38	87
Coffee (Beverage)	12	33	0.8	0.8	1.0	1.9	2.0	2.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

Table A18: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Alcoholic beverages' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Beer and beer-like beverage	256	79	0	0.2	0.3	0.1	0.4	0.8	0.3	1.5	3.0	0.9	1.5	3.0	2.0	2.0	3.0	6.0
Wine	359	77	0	0.2	0.3	0.1	0.4	0.7	0.3	1.0	2.0	0.6	1.0	2.0	1.2	1.2	2.0	5.5
Fortified and liqueur wines	2	50	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.1
Wine-like drinks	16	88	0	0.2	0.3	0.1	0.4	0.7	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3.0
Spirits	19	95	0	0.5	1.0	0.0	0.6	1.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

Table A19: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Drinking water (water without any additives except carbon dioxide; includes water ice for consumption)' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Drinking water	73	99	0	0.1	0.2	0.0	0.1	0.2	0.0	0.1	0.2	0	0.1	0.2	0.5	0.5	0.5	0.5
Tap water	22	77	0	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Well water	422	76	0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.2	0.3	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	2.0
Bottled water	1 120	95	0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0	0.3	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.6	5.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A20: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Herbs, spices and condiments' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	
Herbs, spices and condiments	3	67	0	8.0	16	27	32	37	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	80
Herbs	34	62	0	2.0	4.0	13	15	17	94	94	94	160	160	160	160	160	160	160
Spices	174	37	2.0	3.9	5.0	3.7	5.3	6.8	13	13	20	18	18	20	31	31	31	41
Herb and spice mixtures	38	66	0	4.8	7.4	2.3	7.3	12	12	25	50	20	25	50	20	25	50	50
Seasoning or extracts	69	61	0	0.5	1.0	1.4	1.9	2.3	5.0	5.0	8.0	8.0	8.0	10	17	17	17	17
Condiment	54	61	0	0.2	0.3	0.8	0.9	1.0	4.0	4.0	4.0	8.0	8.0	8.0	10	10	10	10
Dressing	22	45	0.8	0.8	1.0	2.1	2.2	2.2	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Chutney and pickles	3	0	1.3	1.3	1.3	0.9	0.9	0.9	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1.5
Savoury sauces	5	60	0	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.4
Flavourings or essences	8	50	0.1	1.2	1.2	0.7	4.0	7.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	40
Baking ingredients	119	33	1.0	1.1	1.3	1.8	1.9	2.1	6.7	6.7	6.7	7.5	7.5	7.5	8.0	8.0	8.0	13

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A21: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Food for infants and small children' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95			P97.5			P99			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Food for infants and small children	222	11	1.0	1.0	1.0	1.1	1.2	1.3	3.9	3.9	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Infant formulae, powder	144	79	0	2.5	3.4	1.0	2.2	3.5	8.0	8.0	11	10	10	11	12	12	12	13
Infant formulae, liquid	1	100	0	0.2	0.4	0	0.2	0.4	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.4
Follow-on formulae, powder	128	86	0	2.5	5.0	0.7	2.7	4.7	8.0	8.0	8.0	8.0	9.0	9.0	11	12	12	50
Cereal-based food for infants and young children	102	90	0	0.5	1.0	0.2	1.3	2.4	1.3	2.7	5.3	3.0	4.0	5.3	4.0	5.0	10	11
Ready-to-eat meal for infants and young children	228	77	0	0.3	0.4	0.1	1.0	1.9	0.4	3.0	5.3	0.7	5.5	11	2.0	5.5	11	11
Yoghurt, cheese and milk-based dessert for infants and young children	8	100	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.1
Fruit juice and herbal tea for infants and young children	1	0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

Table A22: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group 'Products for special nutritional use' in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Products for special nutritional use	82	52	0	0.1	1.0	1.0	2.6	4.2	2.0	10	20	2.5	10	20	17	17	20	20
Food for weight reduction	15	80	0	1.5	3.0	0.6	2.0	3.5	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20
Dietary supplements ^(b)	1 233	66	0	3.0	5.7	123	126	129	38	40	45	75	75	80	410	410	410	64 000
Food for sports people	168	57	0	2.5	4.0	19	22	25	57	57	60	116	116	116	600	600	600	1 236
Dietetic food for diabetics	51	96	0	0.5	1.0	0.3	0.8	1.3	0	1.5	3.0	0.1	1.5	3.0	17	17	17	17
Medical food	59	95	0	0.5	3.0	0.2	1.7	3.3	1.7	2.5	5.0	4.0	4.0	5.0	8.0	8.0	8.0	8.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; UB: upper bound; MB: middle bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

(b): Correct values: mean values are higher than P95 values because of right-skewed distribution.

Table A23: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Composite food (including frozen products)’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Composite food	83	66	0	0.5	1.0	2.8	4.6	6.4	13	13	20	21	25	33	33	33	50	50
Cereal-based dishes	15	13	0.2	10	13	6.9	9.7	12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	25
Potato based dishes	2	0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2.0
Beans-based meals	5	100	0	0.2	0.3	0	0.2	0.3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.3
Meat-based meals	37	35	0	2.8	2.8	4.6	6.6	8.6	13	13	20	61	61	61	61	61	61	61
Fish and seafood based meals	84	4	21	23	23	42	42	43	126	126	126	274	274	274	486	486	486	486
Vegetable-based meals	3	67	0	5.0	5.6	1.9	3.7	5.5	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10
Ready to eat soups	33	73	0	0.5	1.0	11	11	12	13	13	20	321	321	321	321	321	321	321
Prepared salads	42	7	11	11	11	15	15	15	41	41	41	41	41	41	74	74	74	74

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

(a): The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

Table A24: Statistical description of concentrations of total mercury for the food group ‘Snacks, desserts, and other foods’ in µg/kg.

Food category	N	% LC	Median			Mean			P95 ^(a)			P97.5 ^(a)			P99 ^(a)			Max
			LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB	UB
Snacks, desserts, and other foods	1	100	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.1
Snack food	248	58	0	0.5	0.6	0.7	0.9	1.2	3.1	3.1	3.1	5.0	5.0	5.0	7.5	7.5	7.5	15
Ices and desserts	135	43	0.2	0.2	0.3	0.8	0.8	0.9	2.5	2.5	2.5	2.8	2.8	2.8	9.0	9.0	9.0	30
Other foods	31	68	0	2.5	5.0	8.3	10	12	86	86	86	110	110	110	110	110	110	110

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; P97.5: 97.5th percentile; P99: 99th percentile; Max: maximum concentration; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound; n/a: not available.

The P95, P97.5 and P99 obtained on occurrence data with less than 60 analytical results may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore are considered only indicative.

B. RELATIONSHIP BETWEEN CONCENTRATIONS OF TOTAL MERCURY AND METHYLMERCURY

Table B1: Overview of previously reported literature data on relationship between concentrations of total mercury and methylmercury in fish.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Largehead flounder (<i>Pseudorhombus arsius</i>)	The Persian Gulf	Sea	4	28	23-34	27	18-39	96.4 ^(d)	64-100	1
Spotfin flathead (<i>Grammopolites suppositus</i>)	The Persian Gulf	Sea	8	39	14-73	34	11-60	87.2 ^(d)	83-100	1
Spotfin flathead (<i>Grammopolites suppositus</i>)	The Persian Gulf	Sea	7	27	22-32	17	14-21	63.0 ^(d)	63-67	1
Japanese threadfin bream (<i>Nemipterus japonicus</i>)	The Persian Gulf	Sea	8	49	30-87	48	25-97	98.0 ^(d)	84-100	1
Greater Lizardfish (<i>Saurida tumbil</i>)	The Persian Gulf	Sea	9	43	12-86	47	11-100	109.3 ^(d)	92-100	1
Greater Lizardfish (<i>Saurida tumbil</i>)	The Persian Gulf	Sea	12	17	15-20	18	15-17	105.9 ^(d)	100	1
Giant Seacatfish (<i>Arius thalassinus</i>)	The Persian Gulf	Sea	10	45	30-78	45	30-74	100.0 ^(d)	95-100	1
Elongate Sole (<i>Solea elongata</i>)	The Persian Gulf	Sea	5	28	18-42	23	17-32	82.1 ^(d)	75-99	1
Sharpnose mullet (<i>Liza saliens</i>)	The Caspian Sea	Fresh ^(a)	3	20	n.r.	20	n.r.	100.0 ^(d)	100	1
Sharpnose mullet (<i>Liza saliens</i>)	The Caspian Sea	Fresh ^(a)	3	108	n.r.	107	n.r.	99.1 ^(d)	99	1
Sharpnose mullet (<i>Liza saliens</i>)	The Caspian Sea	Fresh ^(a)	3	10.2	n.r.	10	n.r.	98.0 ^(d)	99	1
Sharpnose mullet (<i>Liza saliens</i>)	The Caspian Sea	Fresh ^(a)	3	20	n.r.	19.5	n.r.	97.5 ^(d)	97	1
Roach (<i>Rutilus rutilus</i>)	Swarzedzkie lake, Poland	Fresh	n.r.	2.95	n.r.	2.63	n.r.	89.2 ^(d)	n.r.	2
Roach (<i>Rutilus rutilus</i>)	Swarzedzkie lake, Poland	Fresh	n.r.	0.38	n.r.	0.34	n.r.	89.5 ^(d)	n.r.	2
Roach (<i>Rutilus rutilus</i>)	Swarzedzkie lake, Poland	Fresh	n.r.	0.6	n.r.	0.59	n.r.	98.3 ^(d)	n.r.	2
Roach (<i>Rutilus rutilus</i>)	Swarzedzkie lake, Poland	Fresh	n.r.	0.25	n.r.	0.18	n.r.	72 ^(d)	n.r.	2
Chub (<i>Leuciscus cephalus</i>)	Czech rivers, Dyje - Pohansko	Fresh	7	97 ^(c)	n.r.	76	n.r.	78.4 ^(d)	n.r.	3
Chub (<i>Leuciscus cephalus</i>)	Czech rivers, Labe - Obristvi	Fresh	10	263 ^(d)	n.r.	256	n.r.	97.3 ^(d)	n.r.	3
Shad (<i>Hilsa ilisha</i>)	Padma river and Moheshkhali, Cox Bazar, Bangladesh	Fresh/ Sea	64	19 ^(e)	2-60	6 ^(e)	1-13	31.6 ^(d)	n.r.	4
Shad (<i>Hilsa kelee</i>)	Padma river, Bangladesh	Fresh	30	21 ^(e)	7-52	4 ^(e)	3-13	19.0 ^(d)	n.r.	4
Jewelled shad (<i>Ilisha indica</i>)	Padma river, Bangladesh	Fresh	15	15 ^(e)	4-43	4 ^(e)	3-7	26.7 ^(d)	n.r.	4
Jewelled shad (<i>Ilisha filigera</i>)	Moheshkhali, Bangladesh	Sea	15	16 ^(e)	7-40	4 ^(e)	2-7	25.0 ^(d)	n.r.	4
Major carp (<i>Catla catla</i>)	Aurial Beel, Bangladesh	Fresh	30	29 ^(e)	10-70	21 ^(e)	7-58	72.4 ^(d)	n.r.	4
Major carp (<i>Labeo rohita</i>)	Buriganga river, Bangladesh	Fresh	18	42 ^(e)	28-70	29 ^(e)	16-59	69.0 ^(d)	n.r.	4
Feather back (<i>Notopterus notopterus</i>)	Aurial Beel, Bangladesh	Fresh	20	64 ^(e)	33-154	48 ^(e)	20-138	75.0 ^(d)	n.r.	4
Minor carp (<i>Puntius sarana</i>)	Aurial Beel, Bangladesh	Fresh	19	21 ^(e)	9-50	14 ^(e)	6-34	66.7 ^(d)	n.r.	4
Catfish (<i>Heteropneustes fossilis</i>)	Aurial Beel, Bangladesh	Fresh	28	34 ^(e)	18-83	27 ^(e)	13-79	79.4 ^(d)	n.r.	4
Perch (<i>Perna perna</i>)	Meghna river, Bangladesh	Fresh	15	55 ^(e)	35-97	30 ^(e)	13-54	54.5 ^(d)	n.r.	4

Table B1: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Perch (<i>Perna perna</i>)	Meghna river, Bangladesh	Fresh	15	67 ^(e)	27-108	28 ^(e)	13-73	41.8 ^(f)	n.r.	4
Perch (<i>Tilapia nilotica</i>)	Dhanmondi lake, Bangladesh	Fresh	26	26 ^(e)	20-42	19 ^(e)	6-35	73.1 ^(f)	n.r.	4
Catfish (<i>Mystus seenghala</i>)	Meghna river, Bangladesh	Fresh	42	104 ^(e)	29-427	82 ^(e)	67-402	78.8 ^(f)	n.r.	4
Catfish (<i>Silonia silonia</i>)	Meghna river, Bangladesh	Fresh	30	145 ^(e)	51-302	124 ^(e)	32-295	85.5 ^(f)	n.r.	4
Catfish (<i>Wallago attu</i>)	Padma river, Bangladesh	Fresh	8	145 ^(e)	60-320	126 ^(e)	42-305	86.9 ^(f)	n.r.	4
Murrel (<i>Channa punctatus</i>)	Aurial Beel, Bangladesh	Fresh	21	88 ^(e)	49-148	73 ^(e)	27-142	83.0 ^(f)	n.r.	4
Spiny eel (<i>Mastacembalus armatus</i>)	Buriganga river, Bangladesh	Fresh	21	134 ^(e)	83-240	121 ^(e)	67-238	90.3 ^(f)	n.r.	4
Southwest European nase (<i>Chondrostoma miegii</i>)	Tagus river, Spain	Fresh	10	270 ^(g)	116-532 ^(g)	227 ^(g)	97-440 ^(g)	84.1 ^(f)	n.r.	5
Carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Tagus river, Spain	Fresh	3	630 ^(g)	200-1240 ^(g)	530 ^(g)	120-1090 ^(g)	84.1 ^(f)	n.r.	5
Carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Tagus river, Spain	Fresh	5	1057 ^(g)	451-1335 ^(g)	917 ^(g)	381-1158 ^(g)	86.8 ^(f)	n.r.	5
Catfish (<i>Ameiurus melas</i>)	Tagus river, Spain	Fresh	4	460 ^(g)	150-850 ^(g)	340 ^(g)	110-590 ^(g)	73.9 ^(f)	n.r.	5
Catfish (<i>Ameiurus melas</i>)	Tagus river, Spain	Fresh	12	159 ^(g)	38-321 ^(g)	122 ^(g)	31-268 ^(g)	76.7 ^(f)	n.r.	5
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Biscayne Bay, Florida	Sea	1 ^(h)	1580 ^(g)	n/a	1960 ^(g)	n/a	124.1 ^(f)	n/a	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Tampa Bay, Florida	Sea	3 ^(h)	2090 ^(g)	720-4640 ^(g)	1700 ^(g)	250-4420 ^(g)	81.3 ^(f)	n.r.	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Charlotte Harbour, Florida	Sea	2 ^(h)	1310 ^(g)	1120-1500 ^(g)	1000 ^(g)	n.r.	76.3 ^(f)	n.r.	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Florida Bay, Florida	Sea	7 ^(h)	2640 ^(g)	1790-3900 ^(g)	1680 ^(g)	1460-1800 ^(g)	63.6 ^(f)	n.r.	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Pine Island Sound, Florida	Sea	2 ^(h)	400 ^(g)	340-450 ^(g)	300 ^(g)	180-410 ^(g)	75.0 ^(f)	n.r.	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Whitewater Bay, Florida	Sea	1 ^(h)	3390 ^(g)	n/a	3540 ^(g)	n/a	104.4 ^(f)	n/a	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Boca Ciega Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	860 ^(g)	440-1280 ^(g)	840 ^(g)	360-1320 ^(g)	97.7 ^(f)	n.r.	6
Hardhead catfish (<i>Arius felis</i>)	Card Sound, Florida	Sea	1 ^(h)	2120 ^(g)	n/a	2000 ^(g)	n/a	94.3 ^(f)	n/a	6
White grunt (<i>Haemulon plumieri</i>)	Biscayne Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	870 ^(g)	710-1030 ^(g)	900 ^(g)	800-990 ^(g)	103.4 ^(f)	n.r.	6
White grunt (<i>Haemulon plumieri</i>)	Florida Bay, Florida	Sea	7 ^(h)	390 ^(g)	280-470 ^(g)	390 ^(g)	320-530 ^(g)	100.0 ^(f)	n.r.	6
White grunt (<i>Haemulon plumieri</i>)	Cudjoe Basin, Florida	Sea	1 ^(h)	440 ^(g)	n/a	310 ^(g)	n/a	70.5 ^(f)	n/a	6
Sand perch (<i>Diplectrum formosum</i>)	Tampa Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	470 ^(g)	400-540 ^(g)	390 ^(g)	380-400 ^(g)	83.0 ^(f)	n.r.	6
Sand perch (<i>Diplectrum formosum</i>)	Florida Bay, Florida	Sea	1 ^(h)	490 ^(g)	n/a	490 ^(g)	n/a	100.0 ^(f)	n.r.	6
Lane snapper (<i>Lutjanus synagris</i>)	Florida Bay, Florida	Sea	4 ^(h)	830 ^(g)	300-1200 ^(g)	860 ^(g)	330-1270 ^(g)	103.6 ^(f)	n.r.	6
Lane snapper (<i>Lutjanus synagris</i>)	Pine Island Sound, Florida	Sea	2 ^(h)	360 ^(g)	350-360 ^(g)	340 ^(g)	290-380 ^(g)	94.4 ^(f)	n.r.	6
Lane snapper (<i>Lutjanus synagris</i>)	Sarasota Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	280 ^(g)	220-340 ^(g)	260 ^(g)	190-320 ^(g)	92.9 ^(f)	n.r.	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Tampa Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	4000 ^(g)	2620-5400 ^(g)	2240 ^(g)	2060-2420 ^(g)	56.0 ^(f)	n.r.	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Charlotte Harbour, Florida	Sea	3 ^(h)	1700 ^(g)	860-2160 ^(g)	1490 ^(g)	720-2270 ^(g)	87.6 ^(f)	n.r.	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Florida Bay, Florida	Sea	1 ^(h)	3130 ^(g)	n/a	1640 ^(g)	n/a	52.4 ^(f)	n/a	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Pine Island Sound, Florida	Sea	2 ^(h)	960 ^(g)	760-1160 ^(g)	920 ^(g)	n.r.	95.8 ^(f)	n.r.	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Hillsborough Channels, Florida	Sea	1 ^(h)	4980 ^(g)	n/a	4500 ^(g)	n/a	90.4 ^(f)	n/a	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Boca Ciega Bay, Florida	Sea	1 ^(h)	1650 ^(g)	n/a	1300 ^(g)	n/a	78.8 ^(f)	n/a	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Caloosahatchee river, Florida	Sea	1 ^(h)	1320 ^(g)	n/a	1140 ^(g)	n/a	86.4 ^(f)	n/a	6
Gafftopsail catfish (<i>Bagre marinus</i>)	Gordon river, Florida	Sea	1 ^(h)	10100 ^(g)	n/a	2000 ^(g)	n/a	19.8 ^(f)	n/a	6

Table B1: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Pinfish (<i>Lagodon rhomboides</i>)	Charlotte harbour, Florida	Sea	1 ^(h)	320 ^(E)	n/a	200 ^(E)	n/a	62.5 ^(f)	n/a	6
Pinfish (<i>Lagodon rhomboides</i>)	Florida bay, Florida	Sea	1 ^(h)	1 060 ^(E)	n/a	900 ^(E)	n/a	84.9 ^(f)	n/a	6
Pinfish (<i>Lagodon rhomboides</i>)	Pine Island Sound, Florida	Sea	3 ^(h)	430 ^(E)	410-460 ^(E)	370 ^(E)	270-430 ^(E)	86.0 ^(f)	n.r.	6
Pinfish (<i>Lagodon rhomboides</i>)	Sarasota Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	550 ^(E)	460-630 ^(E)	430 ^(E)	320-530 ^(E)	78.2 ^(f)	n.r.	6
Spot (<i>Leiostomus xanthurus</i>)	Pine Island Sound, Florida	Sea	1 ^(h)	330 ^(E)	n/a	260 ^(E)	n/a	78.8 ^(f)	n/a	6
Spot (<i>Leiostomus xanthurus</i>)	Boca Ciega Bay, Florida	Sea	1 ^(h)	110 ^(E)	n/a	60 ^(E)	n/a	54.5 ^(f)	n/a	6
Spot (<i>Leiostomus xanthurus</i>)	Gordon river, Florida	Sea	1 ^(h)	430 ^(E)	n/a	40 ^(E)	n/a	9.3 ^(f)	n/a	6
Pigfish (<i>Orthopristis chrysoptera</i>)	Pine Island Sound, Florida	Sea	1 ^(h)	380 ^(E)	n/a	310 ^(E)	n/a	81.6 ^(f)	n/a	6
Sand seatrout (<i>Cynoscion arenarius</i>)	Tampa Bay, Florida	Sea	2 ^(h)	2410 ^(E)	2210-2610 ^(E)	2040 ^(E)	1600-2470 ^(E)	84.6 ^(f)	n.r.	6
Brown shrimp (<i>Penaeus aztecus</i>)	Charlotte Harbour, Florida	Sea	2 ^(h)	180 ^(E)	160-190 ^(E)	130 ^(E)	120-140 ^(E)	72.2 ^(f)	n.r.	6
Fresh trout (<i>Onchorhynchus mykiss</i>)	unknown		1	45		42		93	n.r.	7
Fresh tuna (<i>Thunnus thynnus</i>)	Indonesia		3	596	162-1110	559	n.r.	93	81-101	7
Fresh salmon (<i>Salmo salar</i>)	Norway, Holland		3	36	33- 40	27	15- 39	74	45-98	7
Fresh European flounder (<i>Platichthys flesus</i>)	Holland, Denmark		1	14	n/a	10	n/a	71	n/a	7
Fresh european flounder (<i>Platichthys flesus</i>)	Holland, Denmark		1	5	n/a	2	n/a	40	n/a	7
Fresh Cod (<i>Gadus morhua</i>)	Holland, Denmark, Croatia		4	69	31 – 139	66	20–149	87	54-107	7
Fresh squid (<i>Loligo vulgaris</i>)	France		1	47	n/a	31	n/a	66	n/a	7
Fresh Conger (<i>Conger conger</i>)	Croatia		1	864	n/a	731	n/a	85	n/a	7
Fresh octopus (<i>Octopus vulgaris</i>)	Phillipines		1	12	n/a	11	n/a	92	n/a	7
Fresh turbot (<i>Psetta maxima</i>)	Spain		1	42	n/a	36	n/a	86	n/a	7
Fresh angler (<i>Lophius piscatorius</i>)	Croatia		3	291	71–678)	287	45-702	86.00	63-104	7
Fresh Scorpaena (<i>Scorpaena scrofa</i>)	Morocco		1	134	n/a	134	n/a	100	n/a	7
Fresh Scorpaena (<i>Scorpaena scrofa</i>)	Morocco		1	371	n/a	265	n/a	71	n/a	7
Fresh goatfish (<i>Mullus barbatus</i>)	Croatia		1	210	n/a	221	n/a	105	n/a	7
Fresh goatfish (<i>Mullus barbatus</i>)	Croatia		1	108	n/a	80	n/a	74	n/a	7
Fresh common pandora (<i>Pagellus eruthimus</i>)	Croatia		1	70	n/a	76	n/a	109	n/a	7
Fresh common pandora (<i>Pagellus eruthimus</i>)	Croatia		1	936	n/a	719	n/a	77	n/a	7
Fresh grey mullet (<i>Mugil chepalus</i>)	Croatia		1	69	n/a	76	n/a	110	n/a	7
Fresh grey mullet (<i>Mugil chepalus</i>)	Croatia		2	31	n.r.	23	n.r.	74	n.r.	7
Fresh atlantic herring (<i>Clupea harengus</i>)	Denmark		1	40	n/a	40	n/a	100	n/a	7
Fresh Atlantic herring (<i>Clupea harengus</i>)	Denmark		2	38	n.r.	26	n.r.	68	n.r.	7

Table B1: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Fresh trout (<i>Salmo trutta</i>)	Slovenia		1	25	n/a	25	n/a	100	n/a	7
Fresh trout (<i>Salmo trutta</i>)	Slovenia		1	37	n/a	25	n/a	68	n/a	7
Fresh Nile perch (<i>Lates niloticus</i>)	Tanzania		1	134	n/a	118	n/a	88	n/a	7
Fresh Nile perch (<i>Lates niloticus</i>)	Tanzania		1	45	n/a	46	n/a	102	n/a	7
Fresh Atlantic chub mackerel (<i>Scomber scomber</i>)	Slovenia		1	56	n/a	54	n/a	96	n/a	7
Fresh Atlantic chub mackerel (<i>Scomber scomber</i>)	Slovenia		1	35	n/a	19	n/a	54	n/a	7
Fresh sea bass (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	Croatia		1	137	n/a	92	n/a	67	n/a	7
Fresh sea bass (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	Croatia		1	66	n/a	45	n/a	68	n/a	7
Fresh dover sole (<i>Solea vulgaris</i>)	Denmark		1	24	n/a	25	n/a	104	n/a	7
Fresh common dentex (<i>Dentex dentex</i>)	Morocco		1	77	n/a	64	n/a	83	n/a	7
Fresh common dentex (<i>Dentex dentex</i>)	Morocco		1	53	n/a	32	n/a	60	n/a	7
Fresh gilt head bream (<i>Sparus aurata</i>)	Turkey, Croatia, unknown		4	138	103-159	109	79-134	82.00	50-102	7
Fresh sparidae (<i>Lithognathus mormyrus</i>)	Croatia		1	238	n/a	246	n/a	103	n/a	7
Fresh sparidae (<i>Lithognathus mormyrus</i>)	Croatia		1	78	n/a	40	n/a	51	n/a	7
Fresh John Dory (<i>Zeus faber</i>)	Morocco		1	66	n/a	68	n/a	103	n/a	7
Fresh pilchard (<i>Clupea pilchardus</i>)	Slovenia		1	70	n/a	77	n/a	110	n/a	7
Fresh pilchard (<i>Clupea pilchardus</i>)	Slovenia		1	143	n/a	66	n/a	46	n/a	7
Fresh swordfish (<i>Xiphias gladius</i>)	Croatia		1	1 160	n/a	1 080	n/a	93	n/a	7
Fresh European hake (<i>Merluccius merluccius</i>)	Croatia		1	52	n/a	56	n/a	108	n/a	7
Canned tuna in vegetable oil	Spain, Thailand, Croatia ⁽ⁱ⁾ , Thailand ⁽ⁱ⁾		9	125	17-384	93	7-323	68	41-88	7
Canned sardine in vegetable oil	France ⁽ⁱ⁾ , Croatia ⁽ⁱ⁾ , Thailand ⁽ⁱ⁾		8	94	4-144	70	2-109	71	42-109	7
Canned anchovy in vegetable oil	Spain ⁽ⁱ⁾		1	22	n/a	16	n/a	73	n/a	7
Canned tuna in olive oil	Italy ⁽ⁱ⁾ , Spain ⁽ⁱ⁾ , Thailand		15	243	22-800	212	14-654	85	64-105	7
Canned mackerel in olive oil	Portugal ⁽ⁱ⁾		1	44	n/a	18	n/a	41	n/a	7
Canned mackerel in seed oil	Croatia ⁽ⁱ⁾		1	63	n/a	59	n/a	94	n/a	7
Canned tuna in sunflower oil	Cote d'Ivoire		3	129	103-180	112	92-151	87	84-89	7
Canned mackerel	Slovenia ⁽ⁱ⁾		1	46	n/a	27	n/a	59	n/a	7
Canned tuna in own juice	France ⁽ⁱ⁾ , Italy ⁽ⁱ⁾ , Thailand, Thailand ⁽ⁱ⁾ , Cote d'Ivoire		8	118	24-238	93	16-259	74	57-109	7
Canned mackerel with white wine aroma	France ⁽ⁱ⁾		1	49	n/a	24	n/a	49	n/a	7

Table B1: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Canned tuna with vegetables	France ⁽¹⁾ , Italy ⁽¹⁾ , Spain ⁽¹⁾ , Thailand ⁽¹⁾ , Slovenia ⁽¹⁾ , Spain ⁽¹⁾ Cote d'Ivoire, Thailand		17	132	21-858	122	10-862	90	45-109	7
Canned sardine with vegetables	Croatia ⁽¹⁾ , Thailand		3	62	3-93	35	30-55	71	53-100	7
Canned cod	Croatia ⁽¹⁾		1	111	n/a	46	n/a	41	n/a	7
Canned salmon with vegetables	Thailand		1	27	n/a	22	n/a	81	n/a	7
Canned sardines in seed oil	Croatia ⁽¹⁾		1	75	n/a	48	n/a	64	n/a	7
Canned salmon in own juice	USA		1	29	n/a	20	n/a	69	n/a	7
Canned herring in tomato sauce	Austria ⁽¹⁾		1	51	n/a	26	n/a	51	n/a	7
Canned mackerel with vegetables	Slovenia ⁽¹⁾		3	29	18-39	20	10-31	70	51-103	7
Grass carp (<i>Ctenopharyngodon idella</i> <i>Valenciennes</i>)	Wanshan, China	fresh	12 ^(b)	292	61-680	60	24-98	28.4	7.4-93	8
Blackmouth dogfish (<i>Galeus</i> <i>melastomus</i>)	Adriatic Sea, Italy	sea	164	2 660	680-5 030	2 110	470-3 700	79.8	57-100	9
Blackmouth dogfish (<i>Galeus</i> <i>melastomus</i>)	Adriatic Sea, Albania	sea	164	1 010	250-2 060	1 010	230-1 990	92.3	72-100	9
Blackmouth dogfish (<i>Galeus</i> <i>melastomus</i>)	Ionian Sea	sea	273	820	250-2 840	740	250-2 200	91.5	72-100	9
Blackmouth dogfish (<i>Galeus</i> <i>melastomus</i>)	Aegean Sea	sea	218	2 140	850-5 470	1 550	580-4 320	70.3	43-100	9
Small spotted shark (<i>Scyliorhinus</i> <i>canicula</i>)	Adriatic Sea, Italy	sea	70	1 490	790-2 560	1 230	680-2 000	82.6	77-89.5	9
Kitefin shark (<i>Dalatias licha</i>)	Ionian Sea	sea	3	4 380	3 580-6 000	3 810	3 240-5 000	88	78-95	9
Gulper shark (<i>Centrophorus</i> <i>granulosus</i>)	Adriatic Sea, Albania	sea	25	9 660	8 750-10 510	9 090	7 900- 10 000	92.9	89.4-96.9	9
Longnose spurdog (<i>Squalus blainvilliei</i>)	Adriatic Sea, Albania	sea	20	4 530	3 900-7 440	4 050	3 220-7 240	91.8	81-98	9
Velvet belly (<i>Etmopterus spinax</i>)	Ionian Sea	sea	120	630	170-1 070	580	170-970	90.8	86.3-100	9
Sharpnose sevengill (<i>Heptranchias perlo</i>)	Adriatic Sea, Italy	sea	15	1 270	1 130-1 410	1 200	1 000-1 410	91.3	86.3- 100	9
Smoothhound (<i>Mustelus mustelus</i>)	Ionian Sea	sea	8	310	230-370	230	180-280	75	69-80	9
Hammerhead (<i>Sphyrna zygaena</i>)	Ionian Sea	Sea	1	18 290	n/a	16 060	n/a	87.7	n/a	9
Bokkem (<i>Trachurus trachurus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	100	230	ND-1 870	180	ND-1 210	94	65-100	10
Gilt sardine (<i>Sardinella aurita</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	150	90	ND-300	80	ND-300	93	56-100	10
Pilchard (<i>Sardina pilchardus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	300	130	ND-400	90	ND-300	87	80-100	10
Sprat (<i>Sprattus sprattus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	70	60	ND-140	60	ND-140	100	100	10

Table B1: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Pandora (<i>Pagellus erythrinus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	170	220	ND-700	200	ND-540	93	73-100	10
Megrim (<i>Lepidorhombus whiffiagonis</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	150	390	90-1 170	300	90-870	70	54-100	10
Four spotted megrim (<i>Lepidorhombus bosci</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	180	350	140-690	350	14-690	100	100	10
Red fish (<i>Helicolenus dactylopterus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	220	420	110-840	400	110-610	98	70-100	10
Striped mullet (<i>Mullus barbatus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	270	390	ND-1 740	370	ND-1 740	89	65-100	10
Skate (<i>Starry ray</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	120	730	90-1 780	710	50-1460	80	68-100	10
Forkbeard (<i>Phycis blennoides</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	330	360	160-570	260	140-390	71	52-82	10
Goldline (<i>Sarpa salpa</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	140	80	60-160	80	60-160	100	100	10
Frost fish (<i>Lepidopus caudatus</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	300	610	90-1 610	600	50-1 510	99	78-100	10
Angler fish (<i>Lophius budegassa</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	200	760	190-1 770	640	130-1 660	83	67-100	10
Picarel (<i>Spicara flexuosa</i>)	central and southern Adriatic Sea	sea	180	200	90-600	120	50-330	77	63-100	10
Hake (<i>Merluccius merluccius</i>)	Ionian Sea	sea	n.r.	90	ND-300	90	ND-300	98.3	73-100	11
Hake (<i>Merluccius merluccius</i>)	Aegean Sea	sea	n.r.	180	40-480	160	40-480	90.8	60-100	11
Striped mullet (<i>Mullus barbatus</i>)	Ionian Sea	sea	n.r.	400	ND-1 500	400	ND-1 500	98.9	92-100	11
Striped mullet (<i>Mullus barbatus</i>)	Aegean Sea	sea	n.r.	490	80-1 740	440	80-1 740	79.8	68-100	11
Long rough dab (<i>Hippoglossoides platessoides</i>)	Barents Sea, Arctic water	sea	4	160 ^(e, g)	n.r.	47 ^(e, g)	10-130	29.4 ^(e)	9-67	12
Long rough dab (<i>Hippoglossoides platessoides</i>)	Barents Sea, Atlantic water	sea	14	290 ^(e, g)	n.r.	47 ^(e, g)	10-400	16.2 ^(e)	3- >100	12
Long rough dab (<i>Hippoglossoides platessoides</i>)	Greenland Sea	sea	9	900 ^(e, g)	n.r.	440 ^(e, g)	10-930	48.9 ^(e)	16-49	12
Greenland halibut (<i>Reinhardtius hippoglossoides</i>)	Barents Sea, Arctic water	sea	1	70 ^(e, g)	n.r.	13 ^(e, g)	n/a	18.6 ^(e)	n/a	12
Greenland halibut (<i>Reinhardtius hippoglossoides</i>)	Barents Sea, Atlantic water	sea	2	310 ^(e, g)	n.r.	40 ^(e, g)	40-40	12.9 ^(e)	1-17	12
Greenland halibut (<i>Reinhardtius hippoglossoides</i>)	Greenland Sea	sea	8	1 360 ^(e, g)	n.r.	53 ^(e, g)	260-1 630	3.9 ^(e)	24-53	12
Halibut (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)	Barents Sea, Arctic water	sea	8	210 ^(e, g)	n.r.	80 ^(e, g)	70-200	38.1 ^(e)	24->100	12
Halibut (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)	Barents Sea, Atlantic water	sea	1	200 ^(e, g)	n.r.	760 ^(e, g)	n/a	68 ^(e)	n/a	12
Starry ray (<i>Raja radiata</i>)	Barents Sea, Atlantic water	sea	1	200 ^(e, g)	n.r.	8 ^(e, g)	n/a	4 ^(e)	n/a	12
Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>)	Barents Sea, Atlantic water	sea	6	110 ^(e, g)	n.r.	21 ^(e, g)	10-50	19.1 ^(e)	11-57	12
Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>)	Barents Sea, Atlantic water	sea	6	150 ^(e, g)	n.r.	15 ^(e, g)	10-40	10.0 ^(e)	6-30	12
Plaice (<i>Pleuronectes platessa</i>)	Southern North Sea	sea	5	300 ^(e, g)	n.r.	150 ^(e, g)	120-440	50.0 ^(e)	43-100	12
Angler	greater North Sea	sea	20	87	n.r.	80	n.r.	92.5	n.r.	13

Table B1: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Lesser spotted dogfish	greater North Sea	sea	20	613	n.r.	598	n.r.	97	n.r.	13
Thornback ray	greater North Sea	sea	19	39	n.r.	37	n.r.	97.8	n.r.	13
Lemon sole	greater North Sea	sea	20	52	n.r.	49	n.r.	95.7	n.r.	13
Pouting	greater North Sea	sea	5	172	n.r.	160	n.r.	92.4	n.r.	13
Whiting	greater North Sea	sea	5	101	n.r.	91	n.r.	90.9	n.r.	13
Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>)	greater North Sea	sea	5	53	n.r.	49	n.r.	93.2	n.r.	13
Brill	greater North Sea	sea	5	64	n.r.	59	n.r.	91.8	n.r.	13
Ling	greater North Sea	sea	5	117	n.r.	106	n.r.	91	n.r.	13
Saithe	greater North Sea	sea	5	91	n.r.	88	n.r.	97.4	n.r.	13
Dab	greater North Sea	sea	13	101	n.r.	98	n.r.	97.2	n.r.	13
Sand sole	greater North Sea	sea	9	327	n.r.	308	n.r.	94.4	n.r.	13
Plaice (<i>Pleuronectes platessa</i>)	greater North Sea	sea	17	45	n.r.	43	n.r.	97	n.r.	13
Common sole	greater North Sea	sea	16	88	n.r.	86	n.r.	96.2	n.r.	13
Megrim (<i>Lepidorhombus whiffiagonis</i>)	greater North Sea	sea	6	83	n.r.	80	n.r.	96.7	n.r.	13
Ghostshark (<i>Chimaera monstrosa</i>)	South Adriatic Sea	sea	10 ^(h)	3 140	1 300-5 160	2 670	1 140-4 560	83.6	74-97	14
Electric ray (<i>Torpedo nobiliana</i>)	South Adriatic Sea	sea	3 ^(h)	2 420	1 650-3 590	1 900	1 150-2 760	81	51-97	14
Eagle ray (<i>Myliobatis aquila</i>)	South Adriatic Sea	sea	2 ^(h)	830	670-1 010	630	400-840	71.6	61-83	14
Herring (<i>Nematalosa flyensis</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	11	49	n.r.	26	n.r.	54	n.r.	15
Herring (<i>Nematalosa papuensis</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	14	48	n.r.	26	n.r.	56	n.r.	15
Groove snouted catfish (<i>Arius berneyi</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	15	230	n.r.	181	n.r.	75	n.r.	15
Seven spotted archerfish (<i>Toxotes chatareus</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	8	360	n.r.	289	n.r.	80	n.r.	15
Sepic garpike (<i>Strongylura krefftii</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	9	380	n.r.	382	n.r.	94	n.r.	15
Giant freshwater anchovy (<i>Thryssa scratchleyi</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	5	380	n.r.	337	n.r.	79	n.r.	15
Barramundi (<i>Lates calcarifer</i>)	Lake Murray, Papua New Guinea	fresh	33	500	n.r.	458	n.r.	88	n.r.	15
Silver carp (<i>Hypophthalmichthys molitrix</i>)	Ya-Er lake, China	fresh	13	429	205-928	195	57-360	48	27-72	16
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Ya-Er lake, China	fresh	10	79	24-210	39	5-126	44	18-85	16
Crucian carp (<i>Carassius carassius</i>)	Ya-Er lake, China	fresh	11	423	131-1 360	185	52 -644	43	29-55	16
Snakehead fish (<i>Ophiocephalus argus cantor</i>)	Ya-Er lake, China	fresh	6	827	429-1 199	371	164-499	46	38-54	16
Golden grey mullet (<i>Liza aurata</i>)	Rio de Aveiro, Portugal, reference	estuarine	15	63 ^(g)	n.r.	70 ^(g)	n.r.	94	n.r.	17
Golden grey mullet (<i>Liza aurata</i>)	Rio de Aveiro, Portugal, moderately contaminated	estuarine	15	120 ^(g)	n.r.	110 ^(g)	n.r.	97	n.r.	17

Table B1: Continued.

Species (<i>latin name</i>)	Sample collected at location/origin	Sea or fresh water	n	THg (µg/kg w.w.)		MeHg (µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Golden grey mullet (<i>Liza aurata</i>)	Rio de Aveiro, Portugal, heavily contaminated	estuarine	15	240 ^(g)	n.r.	200 ^(g)	n.r.	85	n.r.	17

n: number of samples; w.w.: wet weight; THg: total mercury; MeHg: methylmercury; Ref.: reference; n.r.: not reported; n/a: not applicable; ND: not detected.

(a): semi saline;

(b): samples from mercury mining area;

(c): result from the sampling site with the lowest concentration;

(d): result from the sampling site with the highest concentration;

(e): median;

(f): calculated from the mean (or median) THg and MeHg concentrations;

(g): reported as dry weight;

(h): each sample represents a pooled sample;

(i): country or producer, unknown origin.

References: 1: Agah et al. (2007); 2: Baralkiewicz et al. (2006); 3: Kružiková et al. (2008); 4: Holsbeek et al. (1997); 5: Berzas Nevado et al. (2011); 6: Kannan et al. (1998); 7: Miklavčič et al. (2011a); 8: Qiu et al. (2009); 9: Storelli et al. (2002a); 10: Storelli et al. (2003); 11: Storelli et al. (2005); 12: Joiris et al. (1997); 13: Baeyens et al. (2003); 14: Storelli et al. (2002b); 15: Bowles et al. (2001); 16: Jin et al. (2006); 17: Mieiro et al. (2009).

Table B2: Overview of previously reported literature data on relationship between concentrations of total mercury and methylmercury in seafood.

Species (<i>latin name</i>)	Sample collected at location / origin	F, S, E	n	THg(µg/kg w.w.)		MeHg(µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Factory (small)	F	20	750.3	695.4-805.2	n.r.	n.r.	78.5	n.r.	1
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Factory (medium)	F	50	442.7	410.3-475.1	308 ^(a)	220-589	59.4	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Factory (large)	F	40	381.3	353.4-409.2	n.r.	n.r.	49.6	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Wildlife reserve (small)	F	9	127.9	118.5-137.2	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Wildlife reserve (medium)	F	27	38.4	35.6-41.2	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Wildlife reserve (large)	F	50	31.7	29.4-34.0	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Upstream (small)	F	7	45.7	42.4-49.1	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Upstream (medium)	F	40	21.1	19.4-22.4	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Upstream (large)	F	30	16	14.8-17.1	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	2
Zebra mussel (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Ebro river, Spain. Meander (large)	F	12	106.8	84.6-141.4	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 1	S	n.r.	559 ^(b)	n.r.	150 ^(b)	n.r.	26 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 2	S	n.r.	320 ^(b)	n.r.	90 ^(b)	n.r.	28 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 3	S	n.r.	410 ^(b)	n.r.	93 ^(b)	n.r.	23 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 4	S	n.r.	236 ^(b)	n.r.	75 ^(b)	n.r.	32 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 5	S	n.r.	360 ^(b)	n.r.	141 ^(b)	n.r.	39 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 6	S	n.r.	383 ^(b)	n.r.	66 ^(b)	n.r.	17 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 7	S	n.r.	434 ^(b)	n.r.	155 ^(b)	n.r.	36 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 8	S	n.r.	370 ^(b)	n.r.	105 ^(b)	n.r.	28 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 9	S	n.r.	262 ^(b)	n.r.	75 ^(b)	n.r.	29 ^(b)	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Mar Piccolo, Taranto, Italy Site 10	S	n.r.	280 ^(b)	n.r.	137 ^(b)	n.r.	49 ^(b)	n.r.	3
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	10 locations on Sardinian coast, campaign 1	S	n.r.	n.r.	35 – 115 ^(b,c)	39 ^(b)	15-51 ^(b,c)	n.r.	33-91 ^(b,c)	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	10 locations on Sardinian coast, campaign 2	S	n.r.	n.r.	40-830 ^(b,c)	65 ^(b)	17 – 116 ^(b,c)	n.r.	14-98 ^(b,c)	4
Dall's porpoise (<i>Phocoenoides dalli</i>)	Japan	S	9	1 230	830-2 390	1 020	680-1 950	84	n.r.	
Short-finned pilot whale (<i>Globicephala macrorhynchus</i>), northern form	Japan	S	8	1 500	790-2 240	1 250	500-1 880	81	n.r.	
Baird's beaked whale (<i>Berardius bairdii</i>), pantropical spotted dolphin (<i>Stenella attenuata</i>)	Japan	S	22	1 770	750-6 460	1 250	560-3 470	78	n.r.	
Risso's dolphin (<i>Grampus griseus</i>)	Japan	S	4	4 870	4 280-5 320	2 620	2 010-3 160	54	n.r.	
Rough-toothed dolphin (<i>Steno bredanensis</i>)	Japan	S	17	4 460	1 710-9 210	3 150	1 330-8 780	74	n.r.	
		S	5	5 020	1 220-9 980	3 510	1 110-6 060	74	n.r.	

Table B2: Continued.

Species (<i>latin name</i>)	Sample collected at location / origin	F, S, E	n	THg(µg/kg w.w.)		MeHg(µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Striped dolphin (<i>Stenella coeruleoalba</i>)	Japan	S	20	8 550	1 040-63 400	3 740	970-26 200	63	n.r.	
Short-finned pilot whale (<i>Globicephala macrorhynchus</i>), southern form	Japan	S	34	11 600	1 210-37 600	6 450	930-17 200	64	n.r.	
Bottlenose dolphin (<i>Tursiops truncatus</i>), False killer whale (<i>Pseudorca crassidens</i>)	Japan	S	37	17 800	590-98 900	6 830	580-15 400	54	n.r.	
	Japan	S	4	39 500	17 400-81 000	11 200	9 020-13300	36	n.r.	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-2 Sampling 1	E	1 ^(d)	18.6	n/a	6.2	n/a	33	n/a	5
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-2 Sampling 2	E	1 ^(d)	16.3	n/a	7.2	n/a	44	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-2 Sampling 3	E	1 ^(d)	14.5	n/a	8.5	n/a	59	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-2 Sampling 4	E	1 ^(d)	30.2	n/a	n.r.	n/a	n.r.	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-4 Sampling 1	E	1 ^(d)	21.1	n/a	5.3	n/a	25	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-4 Sampling 2	E	1 ^(d)	17.4	n/a	6.1	n/a	35	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-4 Sampling 3	E	1 ^(d)	15.6	n/a	6.5	n/a	42	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-4 Sampling 4	E	1 ^(d)	27.7	n/a	n.r.	n/a	n.r.	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-5 Sampling 1	E	1 ^(d)	22.3	n/a	5.1	n/a	23	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-5 Sampling 2	E	1 ^(d)	20.1	n/a	5.3	n/a	26	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-5 Sampling 3	E	1 ^(d)	15.9	n/a	6.7	n/a	42	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station E-5 Sampling 4	E	1 ^(d)	28.3	n/a	n.r.	n/a	n.r.	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station C-1 Sampling 1	S	1 ^(d)	23.7	n/a	4.1	n/a	17	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station C-1 Sampling 2	S	1 ^(d)	22.9	n/a	4.8	n/a	21	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station C-1 Sampling 3	S	1 ^(d)	20.2	n/a	5.1	n/a	25	n/a	
Mediterranean mussel (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Krka river estuary, Croatia Station C-1 Sampling 4	S	1 ^(d)	22.6	n/a	n.r.	n/a	n.r.	n/a	

Table B2: Continued.

Species (latin name)	Sample collected at location / origin	F, S, E	n	THg(µg/kg w.w.)		MeHg(µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Dunkirk and Calais	S	12 ^(d)	84 ^(b)	n.r.	56 ^(b)	n.r.	66 ^(b)	n.r.	6
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Boulogne and Canche	S	4 ^(d)	97 ^(b)	n.r.	65 ^(b)	n.r.	65 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Authie and Somme	S	7 ^(d)	65 ^(b)	n.r.	34 ^(b)	n.r.	54 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Caux region	S	12 ^(d)	287 ^(b)	n.r.	98 ^(b)	n.r.	45 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Seine estuary	S	16 ^(d)	176 ^(b)	n.r.	73 ^(b)	n.r.	44 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Calvados	S	15 ^(d)	152 ^(b)	n.r.	75 ^(b)	n.r.	53 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Veys bay, St Vaast	S	10 ^(d)	131 ^(b)	n.r.	67 ^(b)	n.r.	54 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Cherbourg	S	4 ^(d)	127 ^(b)	n.r.	53 ^(b)	n.r.	43 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	West Cotentin	S	6 ^(d)	78 ^(b)	n.r.	38 ^(b)	n.r.	51 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Cancale	S	8 ^(d)	125 ^(b)	n.r.	40 ^(b)	n.r.	33 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Arguenon-Fresnaye	S	4 ^(d)	58 ^(b)	n.r.	20 ^(b)	n.r.	35 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Saint Brieuc	S	11 ^(d)	75 ^(b)	n.r.	34 ^(b)	n.r.	43 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Paimpol-Perros-Guirec	S	4 ^(d)	92 ^(b)	n.r.	48 ^(b)	n.r.	52 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Lannion	S	4 ^(d)	102 ^(b)	n.r.	62 ^(b)	n.r.	61 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Morlaix	S	8 ^(d)	128 ^(b)	n.r.	70 ^(b)	n.r.	55 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Benoit Aber	S	4 ^(d)	78 ^(b)	n.r.	26 ^(b)	n.r.	34 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Brest	S	16 ^(d)	145 ^(b)	n.r.	64 ^(b)	n.r.	43 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Concarneau	S	4 ^(d)	107 ^(b)	n.r.	76 ^(b)	n.r.	68 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Aven-Belon-Laita	S	4 ^(d)	131 ^(b)	n.r.	86 ^(b)	n.r.	65 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Lorient	S	4 ^(d)	153 ^(b)	n.r.	11 ^(b)	n.r.	74 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Etel	S	3 ^(d)	138 ^(b)	n.r.	77 ^(b)	n.r.	57 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Gulf of Morbihan	S	12 ^(d)	134 ^(b)	n.r.	63 ^(b)	n.r.	49 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Vilaine	S	16 ^(d)	121 ^(b)	n.r.	48 ^(b)	n.r.	43 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	loire and Bourgneuf	S	19 ^(d)	129 ^(b)	n.r.	52 ^(b)	n.r.	41 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Vendee	S	4 ^(d)	329 ^(b)	n.r.	99 ^(b)	n.r.	33 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Pertuis Breton	S	8 ^(d)	232 ^(b)	n.r.	76 ^(b)	n.r.	35 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Pertuis de Antioche	S	4 ^(d)	253 ^(b)	n.r.	51 ^(b)	n.r.	21 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Marennes-Oleron	S	24 ^(d)	207 ^(b)	n.r.	54 ^(b)	n.r.	28 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Gironde	S	11 ^(d)	211 ^(b)	n.r.	61 ^(b)	n.r.	33 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Arcachon	S	16 ^(d)	222 ^(b)	n.r.	71 ^(b)	n.r.	32 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Basque region	S	16 ^(d)	199 ^(b)	n.r.	94 ^(b)	n.r.	52 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Roussillon	S	14 ^(d)	103 ^(b)	n.r.	43 ^(b)	n.r.	41 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Languedoc	S	13 ^(d)	132 ^(b)	n.r.	88 ^(b)	n.r.	64 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Rhone delta and Fos	S	16 ^(d)	155 ^(b)	n.r.	86 ^(b)	n.r.	57 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Marseille	S	4 ^(d)	169 ^(b)	n.r.	70 ^(b)	n.r.	43 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Toulon-St Raphael	S	6 ^(d)	220 ^(b)	n.r.	73 ^(b)	n.r.	37 ^(b)	n.r.	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	Cannes-Menton	S	6 ^(d)	124 ^(b)	n.r.	49 ^(b)	n.r.	42 ^(b)	n.r.	

Table B2: Continued.

Species (<i>latin name</i>)	Sample collected at location / origin	F, S, E	n	THg(µg/kg w.w.)		MeHg(µg/kg w.w.)		Proportion % (MeHg/THg)		Ref.
				Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	West Corsica-Ajaccio	S	4 ^(d)	173 ^(b)	n.r.	83 ^(b)	n.r.	53 ^(b)	n.r.	7
Mussels (<i>Mytilus</i> spp.), Oysters (<i>Crassostrea gigas</i>)	East Corsica	S	7 ^(d)	99 ^(b)	n.r.	45 ^(b)	n.r.	45 ^(b)	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Rio-Niteroy Bridge	E	20	41.1	n.r.	12.2	n.r.	29.6	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Rio-Niteroy Bridge	E	10	29.2	n.r.	8.9	n.r.	30.5	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Rio-Niteroy Bridge	E	20	25.3	n.r.	8.5	n.r.	32.9	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Boa Viagem	E	10	32.7	n.r.	11.5	n.r.	35.2	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Boa Viagem	E	10	18.6	n.r.	5.9	n.r.	31.9	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Boa Viagem	E	10	11.6	n.r.	4.5	n.r.	38.4	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Marina da Gloria	E	25	48.3	n.r.	13.8	n.r.	28.7	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Marina da Gloria	E	29	51.3	n.r.	18.0	n.r.	35.1	n.r.	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Brazil, Guanbara Bay, Marina da Gloria	E	10	45.4	n.r.	21.0	n.r.	46.2	n.r.	8
Oyster (<i>Crassostrea tulipa</i>)	Ghana, Benya lagoon, dry season	S	54	210 ^(b,e,i)	100-470 ^(b,i)	130 ^(b,e)	30-390 ^(b)	54 ^(e)	19->100	
Oyster (<i>Crassostrea tulipa</i>)	Ghana, Benya lagoon, wet season	S	15	140 ^(b,e,g)	100-310 ^(b,g)	90 ^(b,e)	30-240 ^(b)	36 ^(e)	17->100	
Oyster (<i>Crassostrea tulipa</i>)	Ghana, Sakumo lagoon, dry season	S	25	130 ^(b,e)	80-180 ^(b)	100 ^(b,e)	60-230 ^(b)	80 ^(e)	39->100	
Oyster (<i>Crassostrea tulipa</i>)	Ghana, Sakumo lagoon, wet season	S	45	120 ^(b,e,h)	60-230 ^(b,h)	50 ^(b,e,i)	30-130 ^(b,i)	39 ^(e)	17-68	
Oyster (<i>Crassostrea tulipa</i>)	Ghana, Ningbo lagoon, dry season	S	19	160 ^(b,e,j)	30-230 ^(b,j)	80 ^(b,e,j)	40-190 ^(b,j)	50 ^(e)	17->100	
Oyster (<i>Crassostrea tulipa</i>)	Ghana, Ningbo lagoon, wet season	S	5	130 ^(b,e,k)	100-160 ^(b,k)	50 ^(b,e)	40-90 ^(b)	47 ^(e)	40-58	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Ghana, Benya lagoon, dry season	S	30	370 ^(b,e)	190-660 ^(b)	160 ^(b,e,l)	70-550 ^(b,l)	43 ^(e)	12->100	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Ghana, Benya lagoon, wet season	S	14	200 ^(b,e,m)	110-300 ^(b,m)	90 ^(b,e,n)	40-190 ^(b,n)	38 ^(e)	14-79	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Ghana, Sakumo lagoon, dry season	S	15	330 ^(b,e,o)	200-530 ^(b,o)	100 ^(b,e,o)	40-180 ^(b,o)	29 ^(e)	9-50	
Common mussel (<i>Perna perna</i>)	Ghana, Sakumo lagoon, wet season	S	10	260 ^(b,e,p)	170-760 ^(b,p)	70 ^(b,e)	30-180 ^(b)	33 ^(e)	28-100	

n: number of samples or sampling sites; ww: wet weight; THg: total mercury; MeHg: methylmercury; Ref.: reference; n.r.: not reported; n/a: not applicable; F: freshwater; S: seawater; E: estuarine.

(a): MeHg only analysed in samples from the sampling site that showed the highest concentrations of THg;

(b): reported as dry weight;

(c): results are mean values from 2 measurements on the same station at different times;

(d): each sample represents a pooled sample;

(e): median;

(f): n = 59;

(g): n = 24;

(h): n = 55;

- (i): n = 71;
- (j): n = 31;
- (k): n = 12;
- (l): n = 35;
- (m): n = 30;
- (n): n = 25;
- (o): n = 19;
- (p): n = 18.

References: 1: Carrasco et al. (2008); 2: Di Leo et al. (2010); 3: Ipolyi et al. (2004); 4: Endo et al. (2005); 5: Mikac et al. (1996); 6: Claisse et al. (2001); 7: Kehrig et al. (2002); 8: Joiris et al. (2000).

C. CONSUMPTION

Table C1: Overview on 'Fish and other seafood' consumption (g/day) in the total population by age class. Minimum, median and maximum of the mean and 95th percentile values across European countries and dietary surveys are shown.

	Infants	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Mean consumption in the total population (g/day)							
Minimum	0.5	3.2	5.2	5.6	8.8	5.5	5.2
Median	1.3	5.2	10.3	17.3	25.9	27.7	25.8
Maximum	2.2	32.6	40.2	48.9	75.3	46.1	33.8
P95 consumption in the total population (g/day)^(a)							
Minimum	-	20.5	35.0	42.0	54.7	50.0	45.8
Median	-	26.1	44.0	72.8	100.0	120.5	99.7
Maximum	-	33.3	132.0	169.5	194.3	137.5	117.4

P95: 95th percentile.

(a): The 95th percentile estimates obtained on dietary surveys/age classes with less than 60 observations may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore they were not included in this table.

Table C2: Overview on 'Fish and other seafood' consumption (g/day) in the consumers only by age class. Minimum, median and maximum of the mean, 95th percentile values and percentage of consumers across European countries and dietary surveys are shown.

	Infants	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Percentage of consumers (%)^(a)							
	7.1	31.6	44.2	50.2	55.2	54.0	52.3
Mean consumption in the consumers only (g/day)							
Minimum	17.2	13.9	14.6	14.5	20.3	25.9	30.2
Median	21.8	18.6	28.8	51.7	62.7	67.4	55.1
Maximum	26.5	74.5	58.8	74.5	83.4	74.9	68.9
P95 consumption in the consumers only (g/day)^(b)							
Minimum	-	35.7	40.5	43.2	54.4	57.5	87.1
Median	-	63.3	62.5	138.7	150.0	158.8	134.8
Maximum	-	90.9	154.7	181.8	201.1	180.1	150.0

P95: 95th percentile.

(a): Based on average of percentages from all included surveys.

(b): The 95th percentile estimates obtained on dietary surveys/age classes with less than 60 observations may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore they were not included in this table.

Table C3: Overview on 'Fish meat' consumption (g/day) in the total population by age class. Minimum, median and maximum of the mean and 95th percentile values across European countries and dietary surveys are shown.

	Infants	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Mean consumption in the total population (g/day)							
Minimum	0.5	1.2	2.2	4.4	4.8	5.5	5.2
Median	1.3	4.1	7.9	12.6	16.9	21.8	21.0
Maximum	2.2	29.0	30.8	36.4	57.3	35.5	26.3
P95 consumption in the total population (g/day)^(a)							
Minimum	-	9.4	15.0	34.3	36.1	50.0	45.8
Median	-	18.3	37.5	60.3	96.0	100.0	76.4
Maximum	-	33.3	101.5	142.5	159.1	137.5	100.0

P95: 95th percentile.

(a): The 95th percentile estimates obtained on dietary surveys/age classes with less than 60 observations may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore they were not included in this table.

Table C4: Overview on 'Fish meat' consumption (g/day) in the consumers only by age class. Minimum, median and maximum values of the mean, 95th percentile values and percentage of consumers across European countries and dietary surveys are shown.

	Infants	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Percentage of consumers (%)^(a)							
	7.1	24.3	34.6	39.7	48.0	50.3	49.1
Mean consumption in the consumers only (g/day)							
Minimum	17.2	12.6	13.0	12.6	18.1	23.5	27.1
Median	21.8	17.1	28.0	47.1	55.9	56.6	51.3
Maximum	26.5	95.0	53.5	69.6	79.1	74.7	69.0
P95 consumption in the consumers only (g/day)^(b)							
Minimum	-	35.7	39.8	38.3	51.0	53.9	76.4
Median	-	63.3	76.7	107.0	139.6	134.4	123.2
Maximum	-	90.9	115.0	175.0	179.0	180.5	149.5

P95: 95th percentile.

(a): Based on average of percentages from all included surveys.

(b): The 95th percentile estimates obtained on dietary surveys/age classes with less than 60 observations may not be statistically robust (EFSA, 2011b) and therefore they were not included in this table.

D. EXPOSURE

Table D1: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile methylmercury exposure in toddlers in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of mean and 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	Regional Flanders	36	0.20	0.21	0.21	_(a)	_(a)	_(a)
Bulgaria	NUTRICHILD	428	0.25	0.27	0.28	1.51	1.53	1.58
Germany	DONALD 2006	92	0.31	0.31	0.31	2.11	2.13	2.15
Germany	DONALD 2007	85	0.18	0.19	0.19	0.85	0.86	0.87
Germany	DONALD_2008	84	0.26	0.27	0.27	1.63	1.65	1.66
Spain	enKid	17	1.32	1.42	1.51	_(a)	_(a)	_(a)
Finland	DIPP	497	0.58	0.59	0.60	2.70	2.72	2.74
Italy	INRAN SCAI 2005/06	36	1.49	1.57	1.65	_(a)	_(a)	_(a)
the Netherlands	VCP kids	322	0.09	0.09	0.09	0.66	0.68	0.70
Minimum			0.09	0.09	0.09	0.66	0.68	0.70
Median			0.26	0.27	0.28	1.57	1.59	1.62
Maximum			1.49	1.57	1.65	2.70	2.72	2.74

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.
Calculation of P95 not possible due to low number of participants.

Table D2: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile methylmercury exposure in other children in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of mean and 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	Regional Flanders	625	0.28	0.29	0.29	1.59	1.60	1.62
Bulgaria	NUTRICHILD	433	0.21	0.22	0.23	1.40	1.43	1.49
Czech Republic	SISP04	389	0.50	0.50	0.51	3.32	3.35	3.38
Germany	DONALD 2006	211	0.22	0.23	0.23	1.15	1.16	1.17
Germany	DONALD 2007	226	0.20	0.20	0.20	1.11	1.12	1.13
Germany	DONALD_2008	223	0.24	0.24	0.24	1.52	1.53	1.55
Denmark	Danish Dietary Survey	490	0.37	0.38	0.39	1.20	1.21	1.24
Spain	enKid	156	1.05	1.09	1.14	4.47	4.69	4.90
Spain	NUT INK05	399	1.19	1.23	1.28	4.08	4.14	4.24
Finland	DIPP	933	0.49	0.49	0.50	2.33	2.36	2.38
Finland	STRIP	250	0.27	0.27	0.28	1.36	1.38	1.38
France	INCA2	482	0.61	0.63	0.64	1.88	1.97	1.99
Greece	Regional Crete	839	0.59	0.61	0.63	2.75	2.79	2.96
Italy	INRAN SCAI 2005/06	193	1.45	1.49	1.54	4.60	4.96	5.04
Latvia	EFSA TEST	189	0.20	0.20	0.21	1.61	1.63	1.64
the Netherlands	VCP kids	957	0.13	0.14	0.14	0.73	0.75	0.76
Sweden	NFA	1 473	0.31	0.32	0.32	1.28	1.31	1.33
Minimum			0.13	0.14	0.14	0.73	0.75	0.76
Median			0.31	0.32	0.32	1.59	1.60	1.62
Maximum			1.45	1.49	1.54	4.60	4.96	5.04

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D3: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile methylmercury exposure in adolescents in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of mean and 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	584	0.19	0.20	0.20	1.15	1.16	1.19
Cyprus	Childhealth	303	0.40	0.41	0.43	1.77	1.83	1.85
Czech Republic	SISP04	298	0.33	0.33	0.34	2.46	2.49	2.51
Germany	National Nutrition Survey II	1 011	0.08	0.08	0.09	0.41	0.42	0.42
Denmark	Danish Dietary Survey	479	0.23	0.23	0.24	0.78	0.79	0.80
Spain	AESAN FIAB	86	0.51	0.54	0.58	1.49	1.60	1.78
Spain	enKid	209	0.93	0.96	0.99	3.35	3.45	3.56
Spain	NUT INK05	651	0.74	0.77	0.80	2.70	2.80	2.85
France	INCA2	973	0.29	0.29	0.30	0.99	1.01	1.02
Italy	INRAN SCAI 2005/06	247	1.06	1.09	1.12	5.04	5.05	5.06
Latvia	EFSA TEST	470	0.07	0.08	0.08	0.62	0.64	0.65
Sweden	NFA	1 018	0.21	0.22	0.22	0.98	0.99	1.00
Minimum			0.07	0.08	0.08	0.41	0.42	0.42
Median			0.31	0.31	0.32	1.32	1.38	1.48
Maximum			1.06	1.09	1.12	5.04	5.05	5.06

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D4: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile methylmercury exposure in adults in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	1 304	0.24	0.24	0.25	1.34	1.35	1.38
Czech Republic	SISP04	1 666	0.20	0.20	0.20	1.50	1.52	1.53
Germany	National Nutrition Survey II	10 419	0.16	0.16	0.17	1.11	1.12	1.13
Denmark	Danish Dietary Survey	2 822	0.17	0.17	0.18	0.53	0.53	0.55
Spain	AESAN	410	0.89	0.92	0.95	2.91	2.98	3.08
Spain	AESAN FIAB	981	1.04	1.08	1.12	2.76	2.86	2.97
Finland	FINDIET 2007	1 575	0.36	0.36	0.37	2.01	2.03	2.05
France	INCA2	2 276	0.34	0.34	0.35	1.11	1.13	1.17
Great Britain	NDNS	1 724	0.30	0.30	0.31	1.01	1.02	1.03
Hungary	National Representative Survey	1 074	0.12	0.12	0.12	0.81	0.82	0.82
Ireland	NSIFCS	958	0.20	0.20	0.20	0.74	0.76	0.78
Italy	INRAN SCAI 2005/06	2 313	0.82	0.84	0.86	3.00	3.04	3.08
Latvia	EFSA TEST	1 306	0.20	0.20	0.20	1.26	1.28	1.29
the Netherlands	DNFCS 2003	750	0.07	0.07	0.07	0.50	0.51	0.53
Sweden	Riksmaten 1997/98	1 210	0.28	0.29	0.29	0.94	0.96	0.97
Minimum			0.07	0.07	0.07	0.50	0.51	0.53
Median			0.24	0.24	0.25	1.11	1.13	1.14
Maximum			1.04	1.08	1.12	3.00	3.04	3.08

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D5: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile methylmercury exposure in elderly in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	518	0.25	0.26	0.26	1.24	1.27	1.30
Germany	National Nutrition Survey II	2 006	0.19	0.19	0.19	1.23	1.24	1.26
Denmark	Danish Dietary Survey	309	0.18	0.18	0.19	0.50	0.51	0.52
Finland	FINDIET 2007	463	0.47	0.47	0.48	2.49	2.49	2.49
France	INCA2	264	0.41	0.42	0.43	1.11	1.13	1.14
Hungary	National Representative Survey	206	0.06	0.06	0.07	0.34	0.34	0.35
Italy	INRAN SCAI 2005/06	290	0.61	0.63	0.65	1.71	1.73	1.74
Minimum			0.06	0.06	0.07	0.34	0.34	0.35
Median			0.25	0.26	0.26	1.23	1.24	1.26
Maximum			0.61	0.63	0.65	2.49	2.49	2.49

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D6: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile methylmercury exposure in very elderly in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	712	0.25	0.25	0.26	1.40	1.41	1.42
Germany	National Nutrition Survey II	490	0.21	0.21	0.21	1.38	1.42	1.42
Denmark	Danish Dietary Survey	20	0.23	0.24	0.24	_(a)	_(a)	_(a)
France	INCA2	84	0.37	0.38	0.39	1.08	1.11	1.13
Hungary	National Representative Survey	80	0.05	0.06	0.06	0.13	0.14	0.16
Italy	INRAN SCAI 2005/06	228	0.33	0.35	0.36	1.15	1.17	1.19
Minimum			0.05	0.06	0.06	0.13	0.14	0.16
Median			0.24	0.25	0.25	1.15	1.17	1.19
Maximum			0.37	0.38	0.39	1.40	1.42	1.42

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): Calculation of P95 not possible due to low number of participants.

Table D8: Lower, middle and upper bound 95th percentile methylmercury exposure among fish meat consumers only by survey and age class in µg Hg/kg body weight per week.

Country	Survey	Age class	N	P95		
				LB	MB	UB
Spain	AESAN	Adults	279	3.03	3.08	3.20
Spain	AESAN FIAB	Adults	796	2.88	2.95	3.09
Cyprus	Childhealth	Adolescents	88	2.53	2.56	2.58
Denmark	Danish Dietary Survey	Other children	379	1.39	1.41	1.43
		Adolescents	394	0.80	0.80	0.81
		Adults	2.392	0.56	0.57	0.58
		Elderly	279	0.54	0.54	0.55
Belgium	National Diet 2004	Adolescents	128	2.38	2.40	2.42
		Adults	399	2.05	2.08	2.10
		Elderly	162	2.12	2.14	2.16
		Very elderly	201	2.29	2.31	2.33
Finland	DIPP	Toddlers	221	4.60	4.66	4.72
		Other children	443	2.89	2.90	2.92
the Netherlands	DNFCS 2003	Adults	87	1.65	1.66	1.67
Latvia	EFSA TEST	Adults	351	2.41	2.44	2.46
Spain	enKid	Other children	67	4.71	4.82	5.03
		Adolescents	101	4.86	5.09	5.22
Finland	FINDIET 2007	Adults	620	3.25	3.26	3.27
		Elderly	220	4.52	4.52	4.52
France	INCA2	Other children	336	1.96	2.00	2.02
		Adolescents	617	1.19	1.21	1.23
		Adults	1.716	1.21	1.22	1.23
		Elderly	224	1.08	1.11	1.15
		Very elderly	69	1.07	1.10	1.12
Italy	INRAN SCAI 2005/06	Other children	103	7.47	7.48	7.49
		Adolescents	140	7.22	7.25	7.29
		Adults	1.432	6.15	6.16	6.17
		Elderly	180	2.42	2.45	2.47
		Very elderly	118	1.30	1.31	1.32
Germany	National Nutrition Survey II	Adolescents	87	3.05	3.05	3.05
		Adults	2.304	2.02	2.04	2.07
		Elderly	565	1.95	1.95	1.95
		Very elderly	150	1.95	1.96	1.98
Hungary	National Represent. Survey	Adults	136	3.36	3.39	3.42
Great Britain	NDNS	Adults	1.136	1.22	1.24	1.25
Sweden	NFA	Other children	489	1.88	1.89	1.95
		Adolescents	290	1.30	1.32	1.33
Ireland	NSIFCS	Adults	609	0.84	0.85	0.86
Spain	NUT INK05	Other children	236	4.71	4.85	4.99
		Adolescents	370	3.11	3.14	3.25
Bulgaria	NUTRICHILD	Toddlers	62	4.87	5.10	5.32
		Other children	69	3.51	3.88	4.09
Greece	Regional Crete	Other children	252	5.86	5.86	5.86
Belgium	Regional Flanders Riksmaten 1997/98	Other children	133	3.33	3.36	3.40
		Adults	725	1.04	1.05	1.06
Czech Republic	SISP04	Other children	95	5.13	5.18	5.23
		Adults	333	2.54	2.56	2.59
Finland	STRIP	Other children	94	2.30	2.32	2.34
the Netherlands	VCP kids	Other children	69	4.73	4.78	4.83

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D9: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile inorganic mercury exposure in toddlers in µg Hg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	Regional Flanders	36	0.56	1.36	2.16	_(a)	_(a)	_(a)
Bulgaria	NUTRICHILD	428	0.41	1.13	1.84	0.86	1.99	3.26
Germany	DONALD 2006	92	0.31	0.82	1.33	0.88	1.52	2.36
Germany	DONALD 2007	85	0.27	0.79	1.31	0.67	1.35	2.18
Germany	DONALD_2008	84	0.28	0.83	1.38	0.72	1.55	2.39
Spain	enKid	17	0.51	1.16	1.80	_(a)	_(a)	_(a)
Finland	DIPP	497	0.37	0.94	1.51	1.07	2.30	3.54
Italy	INRAN SCAI 2005/06	36	0.59	1.15	1.71	_(a)	_(a)	_(a)
the Netherlands	VCP kids	322	0.35	1.16	1.98	0.82	2.24	4.06
Minimum			0.27	0.79	1.31	0.67	1.35	2.18
Median			0.37	1.13	1.71	0.86	1.62	2.20
Maximum			0.59	1.36	2.16	1.07	2.30	4.06

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): Calculation of P95 not possible due to low number of participants.

Table D10: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile inorganic mercury exposure in other children in µg Hg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	Regional Flanders	625	0.39	0.99	1.60	0.82	1.69	2.66
Bulgaria	NUTRICHILD	433	0.35	0.92	1.50	0.74	1.62	2.56
Czech Republic	SISP04	389	0.29	0.59	0.89	0.87	1.27	1.66
Germany	DONALD 2006	211	0.25	0.70	1.14	0.59	1.22	2.06
Germany	DONALD 2007	226	0.24	0.67	1.10	0.51	1.23	2.05
Germany	DONALD_2008	223	0.25	0.66	1.08	0.67	1.23	1.93
Denmark	Danish Dietary Survey	490	0.26	0.71	1.17	0.50	1.12	1.81
Spain	enKid	156	0.43	0.84	1.26	1.14	1.73	2.35
Spain	NUT INK05	399	0.47	0.85	1.24	1.12	1.67	2.20
Finland	DIPP	933	0.38	1.06	1.75	0.86	1.99	3.37
Finland	STRIP	250	0.47	0.95	1.43	1.17	1.77	2.37
France	INCA2	482	0.35	0.78	1.21	0.74	1.38	2.16
Greece	Regional Crete	839	0.55	0.94	1.33	1.27	1.79	2.38
Italy	INRAN SCAI 2005/06	193	0.76	1.13	1.50	1.85	2.27	2.82
Latvia	EFSA TEST	189	0.44	0.69	0.94	0.98	1.36	1.78
the Netherlands	VCP kids	957	0.29	0.97	1.65	0.65	1.83	3.19
Sweden	NFA	1 473	0.42	0.81	1.21	0.88	1.41	2.01
Minimum			0.24	0.59	0.89	0.50	1.12	1.66
Median			0.38	0.84	1.24	0.86	1.62	2.20
Maximum			0.76	1.13	1.75	1.85	2.27	3.37

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D11: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile inorganic mercury exposure in adolescents in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	584	0.19	0.39	0.60	0.53	0.83	1.17
Cyprus	Childhealth	303	0.27	0.46	0.65	0.62	0.85	1.16
Czech Republic	SISP04	298	0.20	0.41	0.61	0.65	0.85	1.22
Germany	National Nutrition Survey II	1 011	0.17	0.42	0.67	0.48	0.91	1.42
Denmark	Danish Dietary Survey	479	0.16	0.42	0.68	0.31	0.71	1.16
Spain	AESAN FIAB	86	0.23	0.41	0.59	0.57	0.79	1.00
Spain	enKid	209	0.33	0.54	0.75	1.04	1.35	1.53
Spain	NUT INK05	651	0.29	0.51	0.74	0.70	0.99	1.33
France	INCA2	973	0.17	0.41	0.64	0.38	0.78	1.20
Italy	INRAN SCAI 2005/06	247	0.51	0.73	0.94	1.70	1.85	2.33
Latvia	EFSA TEST	470	0.34	0.52	0.70	0.76	1.02	1.30
Sweden	NFA	1 018	0.29	0.53	0.78	0.63	0.95	1.32
Minimum			0.16	0.39	0.59	0.31	0.71	1.00
Median			0.25	0.44	0.68	0.62	0.88	1.26
Maximum			0.51	0.73	0.94	1.70	1.85	2.33

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D12: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile inorganic mercury exposure in adults in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	1 304	0.19	0.35	0.51	0.52	0.72	1.01
Czech Republic	SISP04	1 666	0.14	0.26	0.38	0.42	0.55	0.72
Germany	National Nutrition Survey II	10 419	0.22	0.40	0.59	0.59	0.86	1.23
Denmark	Danish Dietary Survey	2 822	0.16	0.32	0.49	0.37	0.59	0.84
Spain	AESAN	410	0.30	0.46	0.61	0.79	1.03	1.25
Spain	AESAN FIAB	981	0.33	0.49	0.65	0.87	1.10	1.30
Finland	FINDIET 2007	1 575	0.20	0.36	0.52	0.63	0.81	1.02
France	INCA2	2 276	0.21	0.36	0.51	0.50	0.71	0.96
Great Britain	NDNS	1 724	0.27	0.41	0.55	0.59	0.77	0.97
Hungary	National Representative Survey	1 074	0.15	0.27	0.39	0.36	0.53	0.72
Ireland	NSIFCS	958	0.29	0.44	0.59	0.53	0.72	0.93
Italy	INRAN SCAI 2005/06	2 313	0.40	0.53	0.67	1.52	1.66	1.83
Latvia	EFSA TEST	1 306	0.30	0.41	0.53	0.70	0.86	1.07
the Netherlands	DNFCS 2003	750	0.23	0.42	0.61	0.56	0.78	1.06
Sweden	Riksmaten 1997/98	1 210	0.34	0.52	0.70	0.66	0.88	1.16
Minimum			0.14	0.26	0.38	0.36	0.53	0.72
Median			0.23	0.41	0.55	0.59	0.78	1.02
Maximum			0.40	0.53	0.70	1.52	1.66	1.83

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D13: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile inorganic mercury exposure in elderly in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	518	0.18	0.30	0.43	0.46	0.63	0.84
Germany	National Nutrition Survey II	2 006	0.22	0.37	0.52	0.56	0.75	1.01
Denmark	Danish Dietary Survey	309	0.17	0.32	0.47	0.39	0.58	0.86
Finland	FINDIET 2007	463	0.22	0.35	0.48	0.69	0.84	1.09
France	INCA2	264	0.23	0.37	0.50	0.54	0.72	0.92
Hungary	National Representative Survey	206	0.13	0.23	0.33	0.25	0.40	0.55
Italy	INRAN SCAI 2005/06	290	0.30	0.42	0.55	0.77	0.94	1.12
Minimum			0.13	0.23	0.33	0.25	0.40	0.55
Median			0.22	0.35	0.48	0.54	0.72	0.92
Maximum			0.30	0.42	0.55	0.77	0.94	1.12

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

Table D14: Lower, middle and upper bound mean and 95th percentile inorganic mercury exposure in very elderly in µg/kg body weight per week. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown.

Country	Survey	N	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Belgium	National Diet 2004	712	0.17	0.29	0.42	0.47	0.62	0.83
Germany	National Nutrition Survey II	490	0.24	0.38	0.52	0.61	0.78	1.01
Denmark	Danish Dietary Survey	20	0.19	0.34	0.49	_(a)	_(a)	_(a)
France	INCA2	84	0.19	0.31	0.44	0.34	0.54	0.78
Hungary	National Representative Survey	80	0.14	0.25	0.35	0.25	0.40	0.54
Italy	INRAN SCAI 2005/06	228	0.24	0.37	0.49	0.64	0.81	0.98
Minimum			0.14	0.25	0.35	0.25	0.40	0.54
Median			0.19	0.33	0.47	0.47	0.62	0.82
Maximum			0.24	0.38	0.52	0.64	0.81	1.01

N: number of participants; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a) Calculation of P95 not possible due to low number of surveys.

Table D15: Contribution (%) of the all food groups, FoodEx Level 1 to chronic dietary exposure to inorganic mercury using middle bound concentrations. Range of the average contribution is shown.

Food category	Lowest average contribution (%) – Highest average contribution (%)					
	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Fish and other seafood	1.6-29	2.9-32	3.0-38	3.7-53	5.6-35	4.5-26
Composite food	0.3-12	0-40	0-35	0-40	0-8.3	0-9.9
Non-alcoholic beverages	0-7.2	0.7-21	2.1-22	1.6-43	3.8-31	5.4-32
Vegetables and vegetable products	3.7-13	1.6-23	1.4-21	1.4-26	5.0-24	4.5-22
Fruit and vegetable juices	8.9-34	1.1-34	0.6-31	0.3-19	1.5-12	2.0-10
Grains and grain-based products	6.8-11	6.2-17	9.3-18	6.9-17	7.3-17	9.8-17
Milk and dairy products	16-29	6.5-22	5.4-16	4.8-14	5.4-13	6.6-12
Meat and meat products	2.3-6.8	2.6-9.4	4.1-11	2.6-13	4.2 - 12	3.7-12
Starchy roots and tubers	1.2-6.0	1.3-4.0	1.2- 4.3	1.1-5.9	1.4-4.9	1.7-5.3
Alcoholic beverages	0 – 0.0	0.0-0.1	0.0-0.7	0.6-5.8	0.5-3.8	0.7-3.7
Fruit and fruit products	2.4-8.2	2.0-8.2	2.3-6.8	2.1-5.5	4.6-7.3	5.1-7.6
Drinking water	0.6-3.8	0.0-3.1	0.0-3.3	0.3-5.0	0.5-2.5	0.3-3.0
Products for special nutritional use	0-0.1	0-1.6	0-6.9	0-3.8	0-1.1	0-5.7
Animal and vegetable fats and oils	0.2-1.7	0.3-2.2	0.2-2.5	0.2-2.6	0.7-2.6	0.8-3.0
Legumes, nuts and oilseeds	0.1-1.5	0.1-2.1	0.2-2.4	0.2-1.4	0.3-1.5	0.3-1.6
Herbs, spices and condiments	0.1-1.6	0.1-1.9	0.1-1.6	0.3-1.4	0.5-1.7	0.5-1.9
Sugar and confectionery	0.4-3.1	0.5-3.6	0.4-2.3	0.2-1.3	0.2-0.8	0.3-0.7
Eggs and egg products	0-0.7	0-0.9	0-0.9	0.1-1.1	0.2-1.1	0.2-1.0
Snacks, desserts, and other foods	0.1-6.0	0.4-6.0	0.4-1.1	0.1-0.9	0.1-0.5	0-0.6
Food for infants and small children	0.6-18	0-0.7	0-0.1	0	0	0

E. OVERVIEW OF REPORTED RATIOS OF BIOMARKERS

Table E1: Reported blood to hair ratios.

	Ratio	Additional information	Reference
THg blood / THg hair	1:250 (1:140 – 1:370)		FAO/WHO (2004)
THg blood / THg hair	median ratio 1:190; 5-95 % 1: 74 – 1:442 median ratio 1:370; 5-95 % 1:137 – 1:932 median ratio 1:264; 5-95 % 1: 67 – 1:632	Faroese children at birth (n = 993) 7 years of age (n = 665) 14 years of age (n = 780)	Budtz-Jorgensen et al. (2004)
THg blood / THg hair	mean ratio about 1:350	Japanese pregnant women (n = 115)	Sakamoto et al. (2007)
THg blood / THg hair	median ratio 1:254 (linear regression) THg blood/THg hair (calculated from mean values) 1:345 IHg blood/THg hair (calculated from mean values) 1:2 174 (OHg blood/THg hair (calculated from mean values) 1:416) *OHg = THg-IHg	Swedish men (n = 5) and women (n = 23)	Berglund et al. (2005)
THg blood / THg hair	unadjusted medians 1:194 – 1:433 adjusted (for the lag from blood to hair on the scalp) medians 1:315 – 1:370 adjusted mean 1:344 (SD 54)	Healthy Japanese adults (n = 27), 29 weeks, 3.4 µg/kg b.w. per week methylmercury from the consumption of tuna/swordfish	Yaginuma-Sakurai et al. (2012)
THg blood / THg hair	1:250	42 male members of Faroese whaling society	Choi et al. (2009)

b.w.: body weight; THg: total mercury; IHg: inorganic mercury; OHg: organic mercury, SD: standard deviation.

Table E2: Reported ratios for cord blood to maternal biomarkers.

	Ratio	Additional information	Reference
THg cord blood / THg maternal blood	calculated unweighted ratio 1.48	review, 19 study populations	Murata et al. (2007)
THg cord blood / THg maternal blood	number-weighted ratio 1.51	review, meta analysis from 10 selected studies	Stern and Smith (2003)
MeHg cord blood / MeHg maternal blood	calculated unweighted ratio 1.72	Review, 9 study populations	Murata et al. (2007)
MeHg cord blood / MeHg maternal blood	number-weighted ratio 1.89	review, meta analysis from 10 selected studies	Stern and Smith (2003)
cord RBC / maternal RBC THg	1.6	Healthy pregnant Japanese women (n = 40) without any particular exposure to Hg	Sakamoto et al. (2008)
THg cord blood / THg maternal hair	1:190 (1:80 – 1:330)	585 pregnant women	Miklavčič et al. (2011b)
MeHg cord blood / THg hair	1:220 (1:110 – 1:390)	585 pregnant women	Miklavčič et al. (2011b)

THg: total mercury; MeHg: methylmercury.

Table E3: Reported blood to toenail ratios.

	Ratio	Additional information	Reference
THg blood / THg toenail	1:70 (calculated from mean values)	42 male members of Faroese whaling society	Choi et al. (2009)
THg blood / THg toenail	1:56 (calculated from mean values)	30 deceased individuals (not occupationally exposed)	Björkman et al. (2007)
MeHg blood / THg toenail	1:104	30 deceased individuals (not occupationally exposed)	Björkman et al. (2007)
IHg blood / THg toenail	1:122	30 deceased individuals (not occupationally exposed)	Björkman et al. (2007)

THg: total mercury; MeHg: methylmercury.

Table E4: Reported hair to toenail ratios.

	Ratio	Additional information	Reference
THg hair / THg toenail	3	42 male members of Faroese whaling society	Choi et al. (2009)
THg hair / THg toenail	2.56 (in the paper calculated from the mean values)	59 women (not occupationally exposed to Hg)	Ohno et al. (2007)
THg hair / THg toenail	2.38 (calculated from mean values)	161 non occupationally exposed individuals	Ritchie et al. (2002)
	1.41 (calculated from mean values)	155 dentists	
THg hair / THg toenail	2.39 (calculated from mean values)	155 non occupationally exposed individuals	Morton et al. (2004)
	1.65 (calculated from mean values)	161 dental workers (dentists, dental nurses)	

THg: total mercury.

F. OVERVIEW OF CONCENTRATIONS IN THE EUROPEAN POPULATION

Table F1: Overview of mercury concentrations in blood and hair samples from mother-child pairs.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L) ^(b)					Cord blood Hg (µg/L)					Hair Hg (mg/kg)					Ref.
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
FR												81	T:1.37 T:1.19 ^(b)	T:0.94	T:1.2	T:0.54-2.90 ^(d)	1
FR												144	0.67	0.5		0.33-0.81 ^(e)	2
SE	Mothers	112			I:0.32 M:0.73	I:0.03-1.2 ^(d) M:0.19-2.1 ^(d)	98			I:0.34 M:1.4	I:0.09-0.79 ^(d) M:0.26-3.8 ^(d)						3
AT	Mothers	52			T:0.7	T:0.3-1.2 ^(e)	43			T:1.1	T:0.4-1.9 ^(e)	30			T:0.184	T:0.109-0.417 ^(e)	4
FR	Mothers											691			0.52	0.30-0.82 ^(e)	5
	Children											87			0.38	0.30-0.43 ^(e)	
SI	All mothers						446	T:2.0 ^(a)		T:1.5 ^(a)	T:0.5-4.2 ^(a,b)	574	T:0.377		T:0.297	T:0.073-0.781 ^(e)	6
	Mothers of which the THg in hair ≥ 1 mg/kg						13	M:6.4 ^(b)	M:2.3 ^(b)	M:6.2 ^(b)	M:3.3-9.9 ^(c,b)	15	M:1.270	M:0.359	M:1.350	M:0.624-1.63 ^(c)	
	Mothers of which the THg in hair < 1 mg/kg						44	M:1.7 ^(b)	M:1.5 ^(b)	M:1.3 ^(b)	M:0.3-4.0 ^(c,b)						
SK	Mothers	99	0.79 0.67 ^(e)		0.63	0.14-2.9 ^(e)	99	0.86 0.74 ^(e)		0.80	0.15-2.54 ^(e)						7
IT	Mothers											242	T:1.33	T:1.22	T:0.93	T:1.56 ^(b)	8
	Children											208	M:0.96	M:0.84	M:0.74	M:1.13 ^(e)	
												203	T:1.22	T:1.22	T:0.79	T:1.53 ^(e)	
												116	M:0.86	M:0.76	M:0.56	M:1.11 ^(e)	
HR	Mothers											137	0.88	1.24		0.02-8.71 ^(e)	9
PL	Mothers	231	0.55 ^(e)		0.600		220	0.88 ^(a)		0.850							10
PL		313	0.833	0.681	0.600		313	1.093	0.675	0.900							11
ES	• Valencia						554	T:13.1 T:9.5 ^(e)		T:9.5	T:5.3-18.0 ^(e) T:26.5 ^(e)						12
	• Sabadell						460	T:8.2 T:6.3 ^(e)		T:6.4	T:4.1-10.0 ^(e) T:16.0 ^(e)						
	• Asturias						340	T:13.9 T:10.8 ^(e)		T:12.0	T:6.6-18.8 ^(e) T:25.9 ^(e)						
	• Gipuzkoa						529	T:9.3 T:7.5 ^(e)		T:8.1	T:5.1-12.0 ^(e) T:17.0 ^(e)						
	• Total						1883	T:11.0 T:8.2 ^(e)		T:8.5	T:5.0-14.0 ^(e) T:22.0 ^(e)						

Table F1: Continued.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L) ^(b)					Cord blood Hg (µg/L)					Hair Hg (mg/kg)					Ref.
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
SW	Mothers	20					20				M:0.99	M:0.52-3.8 ^(b)					13
	• delivery				M:0.45	M:0.24-1.5 ^(b)											
					I:0.09	I:0.03-0.75 ^(b)											
	• 13 weeks postpartum				M:0.60	M:0.20-1.6 ^(b)											
	Children	20			I ⁽ⁱ⁾	I ⁽ⁱ⁾											
	• 4 days				M:1.1	M:0.62-4.4 ^(b)											
					I:0.09	I:0.02-0.34 ^(b)											
	• 13 weeks after birth				M:0.38	M:0.10-1.1 ^(b)											
					I:0.05	I:0-0.13 ^(b)											
ES							1683	T:8.4 ^(b)									14
GR	Mothers						391			T:5.8 ^(b)	T:1.2-20 ^(d,b)	454			T:1.12	T:0.242-3.84 ^(d)	15
											T:0.2-33 ^(b,b)						
IT	Mothers	871			T:2.4 ^(b)	T:0.05-40 ^(b,b)	614			T:3.9 ^(b)	T:0.1-33 ^(b,b)	891			T:0.77	T:0.235-2.57 ^(d)	
HR	Mothers	255			T:2.0 ^(b)	T:0.6-21 ^(b,b)	210			T:2.9 ^(b)	T:0.3-32 ^(b,b)	234			T:0.604	T:0.076-2.48 ^(d)	

n: number of samples; µ: mean; SD: standard deviation; PX: Xth percentile; Ref.: reference; M: methylmercury; T: total mercury; I: inorganic mercury; FR: France; SE: Sweden; HR: Croatia;

ES: Spain; AT: Austria; SI: Slovenia; SK: Slovakia; PL: Poland; GR: Greece.

1: Huel et al. (2008); 2: Abdelouahab et al. (2010); 3: Ask et al. (2002); 4: Gundacker et al. (2010a); 5: Drouillet-Pinard et al. (2010); 6: Miklavčič et al. (2011b); 7: Palkovicova et al. (2008); 8: Valent et al. (2011); 9: Cace et al. (2011); 10: Jedrychowski et al. (2006); 11: Jedrychowski et al. (2007b); 12: Ramon et al. (2011); 13: Björnberg et al. (2005); 14: Llop et al. (2012); 15: Miklavčič et al. (in press).

(a): geometric mean;

(b): minimum-maximum;

(c): P10-P90;

(d): P5-P95;

(e): P25-P75;

(f): P75;

(g): P90;

(h): µg/kg;

(i): about the same level as at delivery;

(j): maternal blood samples were collected at gestational week 36;

(k): maternal blood unless specified differently in the population.

Table F2: Overview of mercury concentrations in the European population in blood and hair.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L)					Hair Hg (mg/kg)					Ref.
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
Sweden	Fishermen ^(a)	189	M:2.9	M:2.4	M:2.3	M:0.5-6.9 ^(a)						1
Finland	Fishermen and family members	299	M:3.6		M:2.7	M:<0.15-22 ^(b) M:8.0 ^(a)						2
Norway	Pregnant women	119	1.88	1.21	1.67	0.32-4.30 ^(a)						3
France	Women of childbearing age (18-44 years old)	133	M:2.68	M:1.99		M:5.58 ^(d)						4
France	Pregnant women at 12 weeks of pregnancy						161	0.82		0.67	1.89 ^(d)	5
	Pregnant women at 32 weeks of pregnancy						137	0.79		0.65	1.95 ^(d)	
Croatia	Women 25-45 years old						12				T:0.03-3.4 ^(b)	6
Greece	Pregnant women and mothers of children of under 5 years						246	T:1.36 ^(a)			T:0.046-17.5 ^(b)	7
							238	M:1.07 ^(a)			M:0.031-16.2 ^(b)	
Norway	Women											8
	• 2 nd trimester of pregnancy	211	1.5 1.2 ^(a)	1.1		0.1-6.6 ^(b)						
	• 3 days postpartum	211	1.2 1.0 ^(a)	0.7		0.2-3.7 ^(b)						
	• 6 weeks postpartum	211	1.8 1.5 ^(a)	1.0		0.2-6.4 ^(b)						
Italy	Pregnant women											9
	• Syracusan industrial area						100	1.45	0.96	1.15	0.09-4.98 ^(b)	
	• Augusta						100	1.14	0.77	0.87	0.18-4.18 ^(b)	
Czech Republic	Schoolchildren (13-14 years) from Kasperské Hory (a non-polluted control area)									T:0.28 M:0.13 I:0.17	T:0.14-0.42 ^(c) M:0.07-0.19 ^(c) I:0.08-0.34 ^(c)	10
	Schoolchildren (13-14 years) from Stary Plzenec (located close to the heavily industrialised zone of city Plzen)									T:0.38 M:0.17 I:0.22	T:0.25-0.53 ^(c) M:0.11-0.23 ^(c) I:0.14-0.32 ^(c)	
	Schoolchildren (13-14 years) from Benesov (a predominantly agricultural area)									T:0.46 M:0.12 I:0.36	T:0.25-0.85 ^(c) M:0.07-0.21 ^(c) I:0.19-0.72 ^(c)	
Spain	Preschool children Menorca						65	T:0.706 M:0.490	T:0.665 M:0.638		T:0.225-3.826 ^(b) M:0.110-3.644 ^(b)	11
	Preschool children Ribera d'Ebre						71	T:1.093 M:0.914	T:1.016 M:1.107		T:0.189-5.627 ^(b) M:0.081-6.992 ^(b)	
	Newborns Madrid						57	T:1.417	T:0.901		T:0.126-5.095 ^(b)	
	Newborns Sabadell						25	T:1.999	T:1.925		T:0.132-8.426 ^(b)	
	Total						218	T:1.416 M:0.973	T:1.387 M:1.104		T:0.126-8.426 ^(b) M:0.081-6.992 ^(b)	
Germany	Children	1240	0.24 ^(a)		0.3	1.0 ^(a)						12

Table F2: Continued.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L)					Hair Hg (mg/kg)					Ref.
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
Poland	Children 3-4 years of age						38	0.23 ^(a)				13
	Children 7-9 years of age						37	0.14 ^(a)				
Denmark	Children (3-14 years)	1552	0.33 0.23 ^(a)		0.2	<0.2-0.7						14
Croatia	Children (7-14 years)	52	0.44 ^(a)			0.14-1.9 ^(b)						15
Czech Republic		21	0.21 ^(a)			<0.07-0.75 ^(b)						
Poland		30	0.12 ^(a)			<0.07-1.4 ^(b)						
Slovakia		57	0.52 ^(a)			0.12-2.3 ^(b)						
Slovenia		45	0.94 ^(a)			0.36-3.0 ^(b)						
Sweden		41	0.43 ^(a)			0.10-1.4 ^(b)						
Czech Republic	Children											16
	• 1996	380			0.57	1.98 ^(d)	412			0.23	0.54 ^(d)	
	• 1997						372			0.20	0.54 ^(d)	
	• 1998	384			0.39	1.25 ^(d)	359			0.16	0.30 ^(d)	
	• 1999	362			0.38	1.38 ^(d)	360			0.16	0.37 ^(d)	
	• 2000						343			0.26	0.84 ^(d)	
	• 2001	354			0.42	1.48 ^(d)	325			0.20	0.72 ^(d)	
	• 2002						319			0.20	0.50 ^(d)	
	• 2003						292			0.14	0.50 ^(d)	
	• 2006	382			0.45	1.39 ^(d)	372			0.13	0.28 ^(d)	
	• 2008	198			0.35	1.32 ^(d)	316			0.18	0.61 ^(d)	
Spain	Boys (48-57 months)						72 23	T:0.96 ^(a) M:1.81 ^(a)		T:1.04		17
France	Adult males (18-64 years old)	93	M:3.41	M:2.25		M:7.17 ^(b)						4
	Adult females (18-64 years old)	254	M:3.67	M:4.26		M:8.63 ^(b)						
	Elderly (65 years old and over)	38	M:4.85	M:3.15		M:10.7 ^(b)						
Ukraine	Residents of Horlivka (geological and industrial sources of environmental mercury)	29	1.31		1.01	0.17-7.72 ^(b)	31	0.22		0.14	0.00-1.15 ^(b)	18
	Residents of Artemivsk (city outside the mercury-enriched area)	29	0.96		0.92	0.25-1.93 ^(b)	30	0.64		0.42	0.08-5.82 ^(b)	
	Total	58	1.13		0.95	0.17-7.72 ^(b)	61	0.42		0.24	0.00-5.82 ^(b)	
Norway	Deceased adults, elderly and very elderly (47-91 years of age)	30 30 30	T:5 I:2.3 M:2.7	T:5.3 I:4.2 M:2.3	T:3.3 I:1.0 M:2.2	T:1.4-12.5 ^(c) I:0.2-5.2 ^(c) M:0.9-6.2 ^(c)						19
Austria	Men, women and children						104			M:0.017	M:0.340 ^(a)	20

Table F2: Continued.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L)					Hair Hg (mg/kg)					Ref.
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
Italy	General population of Umbria	288	0.78 ^(m) 0.79 ^(a,m)	0.02 ^(m,a)	0.75 ^(m)	0.29-1.43 ^(m,d)						21
	General population of Calabria	215	0.65 ^(m) 0.57 ^(a,m)	0.02 ^(m,a)	0.58 ^(m)	0.24-1.37 ^(m,d)						
Austria	Adults (18 to 65 years)	152	T:2.38	T:1.55		T:0.34-9.97 ^(b)						22
United Kingdom	Staff of the University of Glasgow						161	0.43 ^(a)			0.04-3.86 ^(b)	23
Czech Republic	Men											16
	• 1996	284			0.79	2.01 ^(f)						
	• 1997	291			0.84	3.86 ^(f)						
	• 1998	314			0.53	2.22 ^(f)						
	• 1999	297			0.78	2.29 ^(f)						
	• 2000	300			1.31	3.34 ^(f)						
	• 2001	286			0.81	2.84 ^(f)						
	• 2002	290			0.80	3.1 ^(f)						
	• 2003	290			0.95	2.87 ^(f)						
	• 2005	233			0.91	2.66 ^(f)						
	• 2007	248			0.85	2.56 ^(f)						
	Women											
	• 1996	134			0.83	2.04 ^(f)						
	• 1997	103			0.93	3.35 ^(f)						
	• 1998	81			0.81	3.50 ^(f)						
	• 1999	101			0.94	2.66 ^(f)						
	• 2000	98			1.33	4.37 ^(f)						
	• 2001	114			0.93	3.60 ^(f)						
	• 2002	107			0.92	4.15 ^(f)						
	• 2003	105			0.99	3.51 ^(f)						
	• 2005	172			1.16	3.46 ^(f)						
	• 2007	163			0.89	2.94 ^(f)						
Portugal	Adults – <5 km from an incineration facility (Lisbon)											24
	• T0	138	1.0	0.7	0.8	0.2-4.6 ^(b)						
	• T1	75	0.5	0.4	0.4	0.1-1.8 ^(b)						
	• T2	75	0.3	0.2	0.2	0.1-1.1 ^(b)						
	Adults – > 5 km from the incineration facility (Lisbon)											
	• T0	29	1.5	0.6	1.4	0.7-4.2 ^(b)						
	• T1	75	0.6	0.5	0.4	0.1-2.1 ^(b)						
	• T2	75	0.3	0.3	0.3	0.1-1.2 ^(b)						

Table F2: Continued.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L)					Hair Hg (mg/kg)					Ref.
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
Portugal (continued)	Adults –total (Lisbon)											
	• T0	167	1.1	0.7	0.9	0.2-4.6 ^(b)						
	• T1	150	0.5	0.4	0.4	0.1-2.1 ^(b)						
	• T2	150	0.3	0.3	0.3	0.1-1.2 ^(b)						
	Adults – <5 km from the incineration facility (Madeira)											
	• T0	55	0.9	1.0	0.5	0.1-4.4 ^(b)						
	• T1	55	0.2	0.2	0.1	0.1-0.8 ^(b)						
	Adults – >5 km from the incineration facility (Madeira)											
	• T0	55	0.7	0.5	0.7	0.1-1.8 ^(b)						
	• T1	55	0.3	0.3	0.3	0.1-1.3 ^(b)						
Adults –total (Madeira)	• T0	110	0.8	0.8	0.5	0.1-4.4 ^(b)						
	• T1	110	0.3	0.2	0.2	0.1-1.3 ^(b)						
United Kingdom	Staff of the University of Glasgow						161	0.57	0.48	0.47	0.04-3.86 ^(b)	25
Poland	Men ^(p) drinking water from steel pipelines						22	0.224	0.192			26
	Men ^(p) drinking water from copper pipelines						7	0.167	0.114			
	Men ^(p) drinking water from plastic pipelines						12	0.230	0.203			
	Women ^(p) drinking water from steel pipelines						35	0.176	0.122			
	Women ^(p) drinking water from copper pipelines						18	0.195	0.159			
	Women ^(p) drinking water from plastic pipelines						23	0.252	0.168			
	Total population										0.03-0.8 ^(b)	
Germany	Office workers in a harbour (administrative work)	84			2.2	0.3-9.4 ^(b)						27
Italy	Habitual consumers of fresh tuna	10			T:44.0 O:41.5	T:15-93 ^(b) O:13-85 ^(b)	8			9.6	1.4-34.5 ^(b)	28
	Controls	6			T:3.9 O:2.6	T:1.2-5.4 ^(b) O:0.8-4.0 ^(b)						
Germany	Patients with health complaints and amalgam fillings	27			T:1.28 ^(a) I:0.37 ^(a) O:0.91 ^(a) T:0.49 ⁽ⁱ⁾ I:0.38 ⁽ⁱ⁾ O:0.11 ⁽ⁱ⁾	T:0.82-2.18 ^(a) I:0.17-0.50 ^(a) O:0.53-1.43 ^(a) T:0.30-0.81 ^(a) I:0.19-0.59 ^(a) O:0.08-0.16 ^(a)					29	

Table F2: Continued.

Country	Additional information	Blood Hg (µg/L)				Hair Hg (mg/kg)				Variation (specified by footnotes)	Ref.
		n	µ	SD	P50	n	µ	SD	P50		
Germany (continued)	Healthy amalgam bearers	27			T:1.19 ^(a) I:0.35 ^(a) O:0.81 ^(a) T:0.51 ^(a) I:0.36 ^(a) O:0.12 ^(a)					T:0.69-2.07 ^(a) I:0.19-0.49 ^(a) O:0.28-1.43 ^(a) T:0.36-0.78 ^(a) I:0.26-0.47 ^(a) O:0.05-0.20 ^(a)	
	Healthy amalgam-free patients	27			T:0.96 ^(a) I:0.08 ^(a) O:0.88 ^(a) T:0.16 ^(a) I:0.08 ^(a) O:0.10 ^(a)					T:0.58-1.87 ^(a) I:0.06-0.13 ^(a) O:0.53-1.71 ^(a) T:0.10-0.31 ^(a) I:0.04-0.11 ^(a) O:0.06-0.21 ^(a)	
Greenland	Adults				16.2						30
Denmark					2.2						
Germany	Adults (20-29 years) 2010	457	0.9 0.8 ^(a)	0.7	0.8					0.2-2.1 ^(a)	31
	2001-1010	4353	1.24 0.96 ^(a)	0.94	1.01					0.25-2.98 ^(a)	
United Kingdom	Adults (16-64 years)	1216	1.13 ^(a)							0.26-4.45 ^(b)	32
Sweden	Adults (28-60 years)	28	T:2.2 I:0.35 O:1.8 T:0.65 ^(a) I:0.39 ^(a) O:0.26 ^(a) T:4.1 ^(a) I:0.29 ^(a) O:3.8 ^(a)	T:1.4 I:0.23 O:1.3 T:0.30 ^(a) I:0.26 ^(a) O:0.16 ^(a) T:2.6 ^(a) I:0.18 ^(a) O:2.5 ^(a)	T:2.0 I:0.35 O:1.6 T:0.63 ^(a) I:0.37 ^(a) O:0.22 ^(a) T:4.0 ^(a) I:0.26 ^(a) O:3.6 ^(a)		T:0.76 I:0.062 O:0.69	T:0.40 I:0.030 O:0.37	T:0.71 I:0.060 O:0.66	T:0.08-2.0 ^(b) I:0.010-0.12 ^(b) O:0.072-1.9 ^(b)	33

n: number of samples; µ: mean; SD: standard deviation; PX: Xth percentile; Ref.: reference; M: methylmercury; T: total mercury; I: inorganic mercury; O: organic mercury; T0: baseline; T1: observation 1; T2: observation 2.

1: Rignell-Hydbom et al. (2007); 2: Airaksinen et al. (2010); 3: Brantsæter et al. (2010); 4: Sirot et al. (2008); 5: Pouzaud et al. (2010); 6: Holcer and Vitale (2009); 7: Gibičar et al. (2006); 8: Hansen et al. (2011); 9: Madeddu and Sciacca (2008); 10: Čejchanova et al. (2008); 11: Diéz et al. (2009); 12: Schulz et al. (2007); 13: Majewska et al. (2010); 14: Becker et al. (2008); 15: Hrubá et al. (2012); 16: Puklová et al. (2010); 17: Freire et al. (2010); 18: Gibb et al. (2011); 19: Björkman et al. (2007); 20: Hohenblum et al. (2012); 21: Bocca et al. (2010); 22: Gundacker et al. (2006); 23: Morton et al. (2004); 24: Reis et al. (2007); 25: Ritchie et al. (2004); 26: Chojnacka et al. (2011); 27: Wegner et al. (2004); 28: Carta et al. (2003); 29: Melchart et al. (2008); 30: Pedersen et al. (2005); 31: Karch et al. (2011); 32: Bates et al. (2007); 33: Berglund et al. (2005).

(a): geometric mean;

(b): minimum-maximum;

- (c): P10-P90;
- (d): P5-P95;
- (e): maximum;
- (f): P95;
- (g): P25-P75;
- (h): P90;
- (i): P33-P67;
- (j): concentration in plasma ($\mu\text{g/L}$);
- (k): concentration in erythrocytes ($\mu\text{g/L}$);
- (l): concentration in erythrocytes (ng/g);
- (m): concentration in serum ($\mu\text{g/L}$);
- (n): standard error;
- (o): concentrations calculated as the difference between total Hg and inorganic Hg;
- (p): students.

Table F3: Overview of mercury concentrations in the European population in nails.

Country	Additional information	Fingernails Hg (mg/kg)					Toenails Hg (mg/kg)					Reference
		n	μ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	n	μ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
Ukraine	Residents of Horlivka (geological and industrial sources of environmental mercury)	31	0.41		0.31	0.01-2.63 ^(b)	31	0.35		0.31	0.00-1.14 ^(b)	Gibb et al. (2011)
Ukraine	Residents of Artemivsk (city outside the mercury-enriched area)	28	0.18		0.09	0.00-1.18 ^(b)	26	0.12		0.11	0.00-0.58 ^(b)	
Ukraine	Total	59	0.3		0.2	0.00-2.63 ^(b)	57	0.25		0.18	0.00-1.14 ^(b)	
Norway	Deceased adults, elderly and very elderly (47-91 years of age)						29	0.28	0.214	0.236	0.067-0.624 ^(c)	Björkman et al. (2007)
United Kingdom	Staff of the University of Glasgow	155	0.24 ^(a)			0.02-2.49 ^(b)	155	0.18 ^(a)			0.02-1.22 ^(b)	Morton et al. (2004)
United Kingdom	Staff of the University of Glasgow	155	0.32	0.30	0.23	0.02-2.49 ^(b)	155	0.24	0.19	0.18	0.02-1.22 ^(b)	Ritchie et al. (2004)
France	Healthy volunteers	130			0.29	0.06-0.83 ^(d)						Goullé et al. (2009)
		50			0.20	0.09-0.56 ^(d)	50			0.16	0.07-0.38 ^(d)	

n: number of samples; μ: mean; SD: standard deviation; PX: Xth percentile.

(a): geometric mean;

(b): minimum-maximum;

(c): P10-P90;

(d): P5-P95.

Table F4: Overview of mercury concentrations in the European population in urine.

Country	Population	Urine Hg (µg/L)					Reference
		n	µ	SD	P50	Variation (specified by footnotes)	
Poland	Healthy children	20	2.1	1.0	2.0	0.25-4.8 ^(b)	Kahuzna-Czaplińska et al. (2011)
Spain	Male adults	35	0.96 ^(a,g)				Castañó et al. (2012)
	Female adults	130	1.31 ^(a,g)				
	Total	165	1.23 ^(a,g)		1.19 ^(g)	0.45-3.30 ^(g,d) 0.56-2.72 ^(g,c)	
Czech Republic	Children						Puklová et al. (2010)
	• 1996	435			0.25 ^(g)	2.54 ^(g,d)	
	• 1997	397			0.38 ^(g)	2.56 ^(g,d)	
	• 1998	399			0.27 ^(g)	4.22 ^(g,d)	
	• 1999	393			0.28 ^(g)	2.40 ^(g,d)	
	• 2000	384			0.35 ^(g)	3.15 ^(g,d)	
	• 2002	349			0.43 ^(g)	3.94 ^(g,d)	
	• 2003	270			0.28 ^(g)	4.46 ^(g,d)	
	• 2006	364			0.26 ^(g)	2.19 ^(g,d)	
	• 2008	312			0.16 ^(g)	1.01 ^(g,d)	
Germany	Children	1354	0.10 ^(a)		<0.1	0.52 ^(b)	Schulz et al. (2007)
Germany	Children (age 9-11 years)	510			<0.2	1.2 ^(b)	Wilhelm et al. (2006)
Germany	Children (3-14 years)	1734	0.19 <0.1 ^(a)		<0.1	<0.1-0.3	Becker et al. (2008)
Germany	Children (9-11 years)						Link et al. (2012)
	• 1996/1997	1324	0.78	1.98	0.25	<0.2-3.1 ^(d)	
	• 1998/1999	1255	0.59	1.43	0.20	<0.2-2.3 ^(d)	
	• 2000/2001	1276	0.57	4.01	<0.2	<0.2-1.6 ^(d)	
	• 2002/2003	510	0.31	0.62	<0.2	<0.2-1.2 ^(d)	
	• 2004/2005	448	0.24	0.47	<0.2	<0.2-0.8 ^(d)	
	• 2008/2009	1294	0.13	0.24	<0.2	<0.2-<0.2 ^(d)	
Ukraine	Residents of Horlivka (geological and industrial sources of environmental Hg)	31	0.18 ^(g)		0.15 ^(g)	0-0.51 ^(g,b)	Gibb et al. (2011)
	Residents of Artemivsk (city outside the mercury-enriched area)	30	0.37 ^(g)		0.26 ^(g)	0.09-1.28 ^(g,b)	
	Total	61	0.27 ^(g)		0.21 ^(g)	0-1.28 ^(g,b)	
United Kingdom ^(a)	Adults	78	1.12 ^(g)		0.55 ^(g)	<LOD-13.47 ^(g,b)	Levy et al. (2007)
United Kingdom	Staff of the University of Glasgow	163	0.67 ^(a,g)			0.05-7.45 ^(g,g)	Morton et al. (2004)
Czech Republic	Men						Puklová et al. (2010)
	• 1996	247			0.61 ^(g)	2.79 ^(g,d)	
	• 1998	294			0.51 ^(g)	2.70 ^(g,d)	
	• 2000	275			0.63 ^(g)	5.23 ^(g,d)	
	• 2002	251			0.44 ^(g)	5.39 ^(g,d)	
	• 2003	246			0.63 ^(g)	4.93 ^(g,d)	

Table F4: Continued.

Country	Population	Urine Hg (µg/L)				Variation (specified by footnotes)	Reference
		n	µ	SD	P50		
Czech Republic (continued)	• 2005	165			0.84 ^(g)	5.13 ^(g,f)	Puklová et al. (2010)
	• 2007	170			0.90 ^(g)	4.72 ^(g,f)	
	Women						
	• 1996	114			1.29 ^(g)	4.66 ^(g,f)	
	• 1998	73			0.99 ^(g)	13.27 ^(g,f)	
	• 2000	84			0.90 ^(g)	7.07 ^(g,f)	
	• 2002	84			1.05 ^(g)	11.81 ^(g,f)	
	• 2003	76			1.09 ^(g)	10.52 ^(g,f)	
United Kingdom	Staff of the University of Glasgow	163	1.19 ^(g)	1.21 ^(g)	0.89 ^(g)	<0.02-7.45 ^(b,g)	Ritchie et al. (2004)
	Germany	84			0.7 ^(g)	0.1-4.2 ^(b,g)	Wegner et al. (2004)
Italy	Habitual consumers of fresh tuna	22			6.5 ^(g)	1.8-21.5 ^(b,g)	Carta et al. (2003)
	Controls	22			1.5 ^(g)	0.5-5.3 ^(b,g)	
Italy	General population ^(a)	203	1.2 ^(g)			<LOD-16.2 ^(b,g)	Jarosińska et al. (2008)
Poland		160	0.22 ^(g)			<LOD-19.3 ^(b,g)	
Sweden		215	0.21 ^(g)			<LOD-9.6 ^(b,g)	
Germany	Residents living on a highly contaminated grounds	28	0.08 ^(g)		<0.05	<0.05-0.4 ^(b)	Ewers et al. (2004)
	Controls	22	0.2 ^(a)		0.2	<0.05-1.4 ^(b)	
Germany	Patients with health complaints and amalgam fillings	27			0.40	0.25-0.85 ^(d)	Melchart et al. (2008)
	Healthy amalgam bearers	27			0.73	0.20-0.94 ^(d)	
	Healthy amalgam-free patients	27			0.16	0.11-0.25 ^(d)	
Germany	Adults (20-29 years)						Karch et al. (2011)
	2010	461	0.2	0.42	0.1	0.1-1.0 ^(d)	
	1997-2010	5810	0.1 ^(a) 0.4 0.2 ^(a)	0.65	0.18	0.03-1.49 ^(d)	
Sweden	Adults (28-60 years)	28	T:1.9 ^(g) I:1.9 ^(g) O:0.013 ^(g)	T:2.0 ^(g) I:2.1 ^(g) O:0.12 ^(g)	T:1.3 ^(g) I:1.2 ^(g) O:0.018 ^(g)	T:0.12-10 ^(b,g) I:0.12-11 ^(b,g) O:0.0-0.23 ^(b,g)	Berghlund et al. (2005)

n: number of samples; µ: mean; SD: standard deviation; PX: Xth percentile.

(a): geometric mean

(b): minimum-maximum

(c): P10-P90

(d): P5-P95

(e): maximum

(f): P95

GLOSSARY AND ABBREVIATIONS

GLOSSARY OF FISH SPECIES

English name	Latin name
Anchovy	<i>Engraulis</i> Cuvier spp.
Barbel	<i>Barbus</i> Cuvier spp.
Barracuda	<i>Sphyraenidae</i>
Bass	<i>Morone</i> Mitchill spp.
Bonito	<i>Sarda sarda</i> Bloch
Bream	<i>Diplodus</i> Rafinesque spp. (old name <i>Charax</i> Scopoli spp.)
Capelin	<i>Mallotus villosus</i> Müller
Carp	<i>Cyprinus</i> L. spp.
Char	<i>Salvelinus</i> L. spp.
Cod and whiting	<i>Gadus</i> L. spp.
Dentex	<i>Dentex</i> Cuvier spp.
Dories, John Dory	<i>Zeiformes</i> (order), <i>Zeomorphi</i>
Eels	<i>Anguillidae</i>
Flounder	<i>Platichthys flesus</i> L.
Garfish	<i>Belone belone</i> L. and <i>Belone acus</i> Risso
Grey mullet	<i>Mugil</i> L. spp.
Grenadiers	<i>Coryphaenoides</i> spp.
Grouper	<i>Acanthistius</i> Gill. spp., <i>Ephinephelus</i> Bloch spp., <i>Mycteroperca</i> Gill spp., <i>Mycteroperca</i> Gill spp. and <i>Serranus</i> Cuvier spp.
Gurnard	<i>Triglidae</i>
Hake	<i>Merluccius</i> Rafinesque spp.
Halibut	<i>Hippoglossus</i> Cuvier spp.
Herring	<i>Clupea</i> L. spp.
Lizardfish	<i>Saurida</i> Valenciennes spp. and <i>Synodus</i> L. spp.
Lophiiformes (syn. Anglerfish)	<i>Lophiiformes</i> Garman (order)
Luvarus	<i>Luvarus imperialis</i> Rafinesque
Mackerel	<i>Scomber</i> spp.
Mackerel and Jack Mackerel (except Scomber)	<i>Carangidae</i>
Meagre	<i>Sciaena</i> L. spp.
Perch	<i>Perca</i> spp.
Pike	<i>Esox</i> L. spp.
Plaice	<i>Pleuronectes</i> L. spp.
Rays	<i>Rajiformes</i> (syn. <i>Hypotremata</i>) (order)
Redfish	<i>Centroberyx</i> Gill spp. and <i>Centroberyx affinis</i> Günther
Roach	<i>Rutilus</i> Rafinesque spp.
Salmon and trout	<i>Salmo</i> L. spp.
Sardine and pilchard	<i>Sardina</i> Antipa spp.
Scorpion fish	<i>Scorpaenidae</i>
Sea bass	<i>Morone labrax</i> L.; <i>Dicentrarchus labrax</i> L. and <i>Morone saxatilis</i> Walbaum
Sea catfish and wolf-fish	<i>Anarhichas</i> L. spp.
Selachoidei or sharks	<i>Pleurotremata</i> (syn. <i>Euselachii</i>) (superorder)
Shad	<i>Alosa</i> Linck spp., <i>Hilsa</i> Regan spp. and <i>Ethmalosa fimbriata</i> Bowdich
Smelt	<i>Osmerus</i> L. spp.
Sole	<i>Limanda</i> Gottsc spp., <i>Solea</i> Quensel spp.

English name	Latin name
Sprat	<i>Sprattus sprattus</i> L.
Sturgeons	<i>Acipenseriformes</i> Berg (order)
Swordfish	<i>Xiphiidae</i>
Tuna	<i>Thunnus</i> South spp.
Turbot	<i>Scophthalmidae</i>
Weever	<i>Trachinidae</i>
Whitefish	<i>Coregonus</i> spp.
Wrasse	<i>Labridae</i> Cuvier

ABBREVIATIONS

μ	Mean
AA	Arachidonic acid
AAS	Atomic absorption spectrometry
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AFS	Atomic fluorescence spectrometry
ALA	alpha-linolenic acid
ALA-D	δ-aminolevulinate dehydratase
AMI	Acute myocardial infarction
ANA	Antinuclear antibodies
AT	Austria
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAEPs	Brainstem auditory evoked potentials
BMD	Benchmark dose
BMDL	The 95 % benchmark dose lower confidence limit
BMI	Body mass index
BMR	Benchmark response
BP	Blood pressure
BSID-II	Bayley's scale of infant development-II
b.w.	Body weight
CE	Coronary event
CEN	European Committee for Standardization
CHD	Coronary heart disease
CI	Confidence interval
CONTAM Panel	EFSA Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain
CPT	Continuous Performance Test
CPT-HRT	Continuous Performance Test-Hit Reaction Time latencies
CRM	Certified reference material
CSF	Cerebrospinal fluid
CV	Cold vapour
CV-AAS	Cold vapour atomic absorption spectrometry
CV-AFS	Cold vapour atomic fluorescence spectrometry
CVD	Cardiovascular disease
CY	Cyprus
CZ	Czech Republic
DBP	Diastolic blood pressure
DCM Unit	EFSA Dietary and Chemical Monitoring Unit (former DATEX)
DDST	Denver Development Screening Test
DE	Germany
DHA	Docosaheptaenoic acid
DK	Denmark
DPA	Docosapentaenoic acid
d.w.	Dry weight
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Eicosapentaenoic acid
ERP	Event-related potential
ES	Spain
ET-AAS	Electrothermal atomic absorption spectrometry
EU	European Union
FAPAS	Food Analysis Performance Assessment Scheme
Fe	Iron
FI	Finland
FR	France

FTII	Fagan infantest
GC	Gas chromatography
GC-ICP-MS	Gas chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry
GC-MS	Gas chromatography coupled with mass spectrometry
GC-pyro-AFS	Gas chromatography - pyrolysis atomic fluorescence
GM	Geometric mean
GR	Greece
GST	Glutathione S-transferase
HDL	High-density lipoprotein
HF	High frequency
Hg	Mercury
Hg ⁰	Elemental or metallic mercury
Hg ₂ ²⁺	Mercurous cation
Hg ²⁺	Mercuric cation
HgCl ₂	Mercuric chloride
HgO	Mercuric oxide
HgS	mercuric sulphide
HOME	Home Observation for Measurement of the Environment
HPLC	High-performance liquid chromatography
HR	Hazard ratio
HRT	Hit Reaction Time latencies
HRV	Heart-rate variability
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICP-AES	Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry
I/Hg	Inorganic mercury
Ig	Immunoglobulin
IGGE	Institute of Geophysical Exploration
IQ	Intelligence quotient
IQR	Interquartile range
IRMM	Institute for Reference Materials and Measurements
IT	Italy
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LA	Linoleic acid
LB	Lower bound
LC	Left-censored
LCD	Liquid crystal displays
LCPUFA	Long-chain polyunsaturated fatty acids
LDL	Low-density lipoprotein
LF	Low frequency
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level
LOD	Limit of detection
LOQ	Limit of quantification
LU	Luxembourg
LV	Latvia
M/MeHg	Methylmercury
MB	Middle bound
MCDI	MacArthur Communicative Development Inventory
MDI	Mental Developmental Index
MeHgCys	Methylmercury L-cysteine complex
MI	Myocardial infarction
ML	Maximum level
MRL	Maximum residue level
MS	Mass spectrometry
MT	Malta

N	Number of samples/results/participants/surveys
n/a	Not available/not applicable
n.r.	not reported
n-3 LCPUFA	n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids
n-6 LCPUFA	n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids
NaBEt ₄	Sodium tetraethylborate
NaBPr ₄	Sodium tetrapropylborate
NAS	National Academy of Sciences
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NBAS	Neonatal behaviour assessment scale
NBNA	Neonatal behavioural neurological assessment
ND	Not detected
NHANES	National Health and Nutrition Examinations Survey
NIST	National Institute of Standards and Technology (USA)
NL	the Netherlands
NO	Norway
NOAEL	No-observed-adverse-effect level
NOEL	No-observed-effect-level
NRC	National Research Council
NRCC	National Research Council of Canada
NRL	National Reference Laboratory
O/OHg	Organic mercury
OR	Odds ratio
Pb	Lead
PCB	Polychlorinated biphenyls
PDI	Psychomotor Developmental Index
PND	postnatal day
PT	Portugal
PTFE	Polytetrafluoroethylene
PTWI	Provisional tolerable weekly intake
PX	X th percentile
RfD	Reference dose
RO	Romania
RONs	Reactive oxygen and nitrogen species
RR	Relative risk
r _s	Spearman correlation coefficient
SACMEQ	Southern and Eastern Africa Consortium for Monitoring Educational Quality
SBP	Systolic blood pressure
s.c.	subcutaneous
SCDNS	Seychelles Child Development Nutrition Study
SCDS	Seychelles Child Development Study
SD	Standard deviation
SDANN	Standard deviation of the average R-R intervals calculated over 5-minute periods
Se	Selenium
SE	Sweden/Standard error
SES	Socio-economic status
SI	Slovenia
SK	Slovakia
SRM	Standard reference material
TDS	Total diet study
T/THg	Total mercury
TSH	Thyroid stimulating hormone
TWI	Tolerable weekly intake
UB	Upper bound

UBA	Umweltbundesamt
UK	United Kingdom
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
USA	United States of America
VLf	Very low frequency
VRM	Visual recognition memory
w.w.	Wet weight