

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 7 シアン (案)

I. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

シアンイオン：シアンは水道水中にはほとんど含まれていないが、めっき工場、選鉱精錬所などからの排水流入によって含まれることがある。

塩化シアン：塩化シアンは、シアンイオンを塩素処理すると生成する。また、アンモニウムイオン、有機前駆体と残留塩素との反応によっても生成し、塩素消毒及びクロラミン消毒の副生成物の一つである。

チオシアン酸塩類：合成樹脂、殺虫殺菌剤、色素の合成、写真、試薬、メッキ、染色助剤、肥料などに使用され、また塩素処理すると塩化シアンを生成する（参照 43）。

2. 化学名、分子式、分子量

	シアン化ナトリウム	シアン化カリウム	塩化シアン	チオシアン酸ナトリウム
CAS No.	143-33-9	151-50-8	506-77-4	540-72-7
分子式	NaCN	KCN	ClCN	NaSCN
分子量	49.01	65.1	61.5	81.1

3. 物理化学的性状

名称	シアン化ナトリウム	シアン化カリウム	塩化シアン	チオシアン酸ナトリウム
物理的性状	特徴的な臭気のある（乾燥時は無臭）白色吸湿性の結晶性粉末	特徴的な臭気のある吸湿性の結晶あるいはさまざまな形状の固体	刺激臭のある無色の圧縮液化ガス	無色又は白色の潮解性の結晶
融点 (°C)	563	634	-6	約 300
沸点 (°C)	1496	1625	13.8	
比重		密度 (g/cm ³) : 1.52		
水溶解度 (g/100 mL)	よく溶ける	71.6		167 (21°C)
蒸気圧			1987 kPa (21.1°C)	

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.01

1 その他基準：給水装置の構造及び材質の基準 0.001 mg/L

2
3 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

4 WHO (mg/L) : 0.07 (第3版)

5 短期曝露 0.6 (第3版 2次追補)

6 U.S. EPA (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 0.2 mg/L

7
8
9 II. 安全性に係る知見の概要

10 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロ
11 ファイル等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照
12 40,41,41a,38,3,3a)。

13
14 1. 毒性に関する科学的知見

15 (1) 体内動態

16 ① 吸収

17 ヒトがシアン化物を経口摂取すると急速に死に至ることは、シアン化物が消化
18 管から素早く吸収されることを示している (参照 3, 3a)。自殺目的でシアン化カ
19 リウム (シアンイオンとして、推定 15~25 mg/体重) を摂取した体重 80 kg の
20 男性の、摂取 2 時間後の血中シアン化水素濃度は 200 mg/L であった。この時点
21 での患者の血液中のシアン化水素は 1.2 g、体内のシアンイオン^{GN}は~2.4 g と
22 推定された (参照 22)。

23 イヌ 3 匹に致死量のシアン化物を強制経口投与し、投与量と胃・腸での残留量
24 の差から吸収量を算定した。イヌに 8.4、4.4、1.6 mg/kg 体重で投与したとき、
25 投与 8、21、155 分後に死亡したイヌでの吸収量は、それぞれ投与量の 17、24、
26 72%であった (Gettler And Baine 1938 : 参照 3, 3a から引用)。

27
28 ② 分布

29 正常な血漿中には濃度 0~14 µg%*程度のシアン化物が存在する (Feldstein &
30 Klendshoj 1954 : 参照 3, 3a から引用)。シアン化ナトリウムを (シアンイオン
31 として) 約 1,325 mg 摂取して 30 分後に死亡した女性のシアン化物レベルは、
32 単位 mg %*で示すと、胃内容物 3.2、脳 0.7、尿 0.5、血液 0.4、腎臓 0.2、胃壁
33 0.2、肝臓 0.1 であった。また 17~58 例の致死中毒症例における組織中の平均シ
34 アンイオン濃度は (単位 : mg%) は、胃内容物 160、脾臓 3.77、血液 2.39、肝
35 臓 1.62、脳 1.2、腎臓 0.61、尿 0.08 であった (参照 2)。

36 ラットにシアン化ナトリウムをシアンイオンとして 7 または 21 mg/kg を強制
37 経口投与し、3.3 及び 10.3 分後に死亡した 9~10 匹のデータを総合すると、組
38 織の平均シアン化物濃度は (単位 : µg/g 湿重量 wet wt) は、肝臓 8.9、肺 5.8、

* 原著の記載であるが、µg% = µg/100 g、mg% = mg/100 g (検体) と思われる。

1 血液 4.9、脾臓 2.1、脳 1.5 であった (参照 42)。シアン化カリウム 10 mg/kg 体
2 重 (シアンイオンとして 4 mg/kg 体重) をラット 6 匹に投与すると、中枢神経
3 系の毒性徴候が認められ、投与 1 時間後のシアン化物レベルは、肝臓 3,380 µg/g、
4 脳 748 µg/g、腎臓 550 µg/g であった (参照 1)。放射性同位体で標識したシアン
5 化カリウムの経口投与では、全血あるいは血漿からの放射能は 6 時間以内に急速
6 に低下した (参照 11)。シアン化水素を 0.092~0.156 mmol/kg 体重 (シアンイ
7 オンとして 11.9~20.3 mg/kg 体重:参照 3,3a 換算) を経口投与したウサギでは、
8 死亡時の血中及び血漿シアン化物レベルはそれぞれ 480 及び 252 µg/dL、組織レ
9 ベル (単位: µg/100g 組織湿重量) は、肝臓 512、腎臓 83、脳 95、心臓 105、
10 肺 107、脾臓 72 であった (参照 4)。

11 12 ③ 代謝

13 シアン化物の基本的代謝経路を図に示す(参照 3, 3a)。

14 生体内でシアン化物は、酵素ロダネーゼまたは 3-メルカプトピルビン酸塩-硫
15 黄-トランスフェラーゼによりチオシアン酸塩に変化するのが主要代謝経路であ
16 る (参照 3, 3a)。放射性同位体を用いる研究により、アルブミンがスルファンプ
17 ールと反応し、そこで生成した血清アルブミン-スルファン硫黄キャリアー複合
18 体が、シアン化物と反応することが知られている (Schneider and Westley
19 1969: 参照 3,3a から引用)。タンパク質を含まない飼料を 14 日間摂取したマウ
20 スは、タンパク質を含む対照飼料を摂取したマウスに比べ、肝ロダネーゼ値が高
21 く血清アルブミン値が低かった。この群では、ロダネーゼ値が高いにもかかわらず、
22 シアン化ナトリウムを腹腔内投与したときの死亡率は、チオ硫酸塩の前投与
23 の有無に関係なく高かった。一方、対照飼料を減量投与した群では、対照群に比
24 べ血清アルブミン値が高く、死亡率は、チオ硫酸塩を前投与しシアン化物の高用
25 量投与の場合のみ、対照群よりも高かった。これらの結果から、Rutkowski ら
26 はシアン化物の解毒における肝ロダネーゼ及びチオ硫酸塩の寄与は高くはない
27 としている (参照 31)。しかしイヌによる薬物動態学研究では、スルファン硫黄
28 プールが、シアン化物の解毒の中心部分として重要な役割を担っていることを示
29 唆している。(参照 3, 3a)。

30

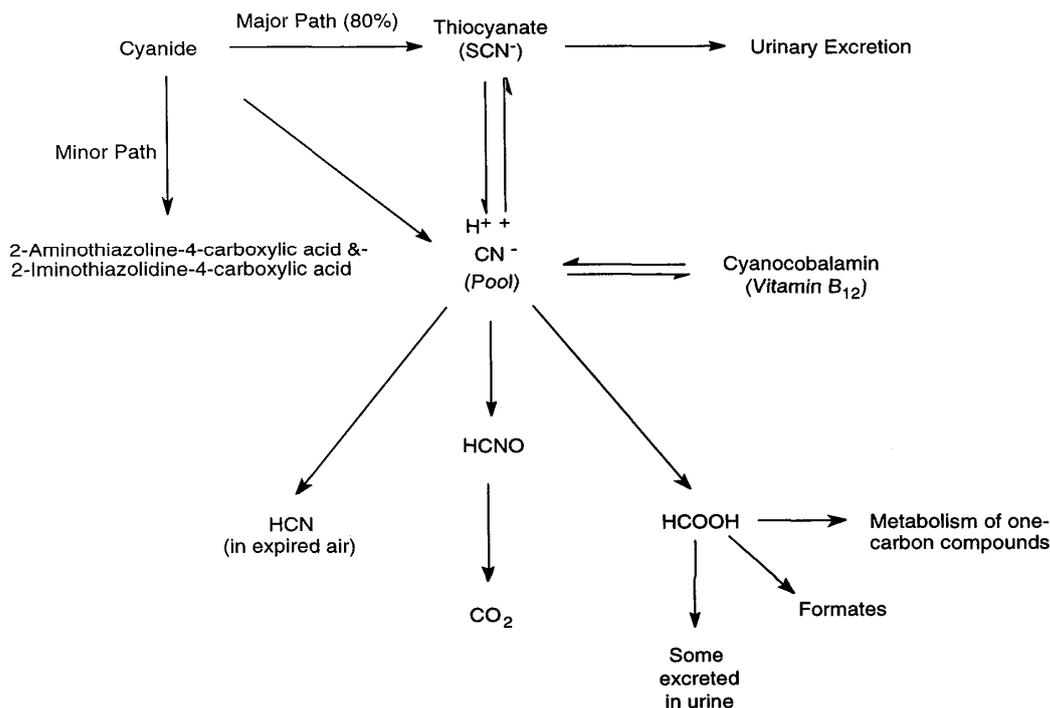


図 シアン化物の基本的代謝経路 (参照 2, 3, 3a)

生物種及び組織におけるロダネーゼの分布は非常に多様である。イヌでは副腎のロダネーゼ活性が最も高く、肝臓の活性の約 2.5 倍であった。サル、ウサギ、ラットのロダネーゼ活性は肝臓と腎臓で最も高く、副腎での活性は比較的低かった。総ロダネーゼ活性はイヌよりも他の種の方が高く、イヌはシアン化物に対する急性の影響を受けやすいことと一致している。各種生物の脳、精巣、肺、脾臓、筋肉で同様に酵素活性が低いことが知られている (参照 3,3a)。

ラットの血液における *in vitro* 試験では、塩化シアンは、ヘモグロビン及びグルタチオンにより、シアン化物イオンに代謝される (Aldridge 1951 : 参照 41b WHO 塩化シアン 2007 よりから引用)。

④ 排泄

シアン化物の代謝物は、通常は尿中に排出され、少量は肺から排出される (参照 3,3a)。シアン化カリウムを約 3~5 g (シアンイオンとして 15~25 mg/kg 体重) 摂取した男性のチオシアン酸塩の尿中排出は 72 時間で 237 mg であった (正常平均値は 0.85~14 mg/24 時間) (参照 22)。加工の不十分なキャッサバ (カッサバ) の粉末を摂取した小児 31 名の尿中の平均チオシアン酸塩レベルは 757 $\mu\text{mol/L}$ で、一方、十分に加工されたキャッサバを摂取した小児では 50 $\mu\text{mol/L}$ であった (Tylleskar et al. 1992 : 参照 3,3a から引用)。また、Konzo 病*の発生

* アフリカでみられるシアン化合物が原因の上位運動ニューロン疾患で、痙性対麻痺を呈する。不適切に調理されたカッサバ根を食べて起こる。カッサバ根は、シアン化物を生成するグルコシドを大量に含む；参照 ステッドマン医学大辞典。

1 村落と Konzo 病以外では類似した村落について住民の尿中チオシアン酸塩レベ
2 ルを調査の結果、前者では平均 490 $\mu\text{mol/L}$ に対し、後者では平均 350 $\mu\text{mol/L}$
3 であった (参照 3,3a)。

4 $[^{14}\text{C}]$ シアン化カリウム 5 mg/kg 体重 (シアンイオンとして 2 mg/kg 体重)
5 をラットに投与すると、尿中に排出される放射能は、投与から 24 時間以内に投
6 与量の 47%に達した (参照 11)。 $[^{14}\text{C}]$ シアン化ナトリウムをラットに 8.3 μmol
7 皮下投与すると、24 時間以内に放射能の 89%は尿から検出され、チオシアン酸
8 塩が主な代謝産物であった (Okoh 1983 : 参照 3,3a から引用)。

11 (2) 実験動物等への影響

12 ① 急性毒性試験

13 シアン化ナトリウムのラットの経口 LD_{50} 値は、シアンイオンとして 3 mg/kg
14 体重 (参照 5) または 8 mg/kg 体重 (Smyth et al. 1969 : 参照 3,3a から引用)
15 と算出されている。絶食したラットの LD_{50} はシアンイオンとして 2.7 mg /kg 体
16 重/日と報告されている (参照 5) が、ATSDR は、動物は絶食によって生理的に
17 影響を受けやすくなるため、この値の信頼性は高くないとしている (参照 3)。
18 シアン化カルシウムのラットでの LD_{50} 値は、シアンイオンとして 22 mg/kg 体
19 重と報告されている (Smyth et al. 1969 : 参照 3,3a から引用)。ウサギでのシ
20 アン化水素酸、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムの経口 LD_{50} は、いずれ
21 もシアンイオンとして 2.34~2.7 mg/kg 体重と大差がなかった (参照 4)。ラッ
22 トに比べ、ウサギではこれら 3 種の化合物の致死毒性に敏感であると思われる
23 (参照 3)。シアン化カリウムをシアンイオンとしてラットに 4 mg/kg 体重、マ
24 ウスに 6 mg/kg 体重をそれぞれ単回投与した結果、死亡率が高かった。また、
25 同用量であっても、希釈倍率が大きいほど死亡率が高かった (Ferguson 1962 :
26 参照 3,3a から引用)。

28 ② 亜急性毒性試験

29 a. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

30 B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるシアン化ナトリウム (0、3、
31 10、30、100、300 ppm : 雄 0、0.5、1.8、5.1、16.2、45.9 mg/kg 体重/日 ; シ
32 アンイオンとして、0、0.3、1.0、2.7、8.6、24.3 mg/kg 体重/日。雌 0、0.6、2.1、
33 6.2、19.1、54.3 mg/kg 体重/日 ; シアンイオンとして、0、0.3、1.1、3.3、10.1、
34 28.8 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた
35 毒性所見を表 1 に示す。

36 100 ppm 以上の投与群では飲水量の低下、雌の 300 ppm において体重減少が
37 認められたが、その他、一般状態、臓器重量、臨床検査値、病理組織検査 (脳ま
38 たは甲状腺を含む) は、雌雄いずれにもシアン化ナトリウムに起因したと考えら
39 れる用量依存的あるいは有意な毒性影響は認められなかった (参照 25)。

40 ATSDR では、NOAEL を雄でシアンイオンとして 24.3 mg/kg 体重/日、雌で

シアンイオンとして 28.8 mg/kg 体重/日としている (参照 3,3a)。

表1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm 以上 (雄: 24.3 mg/kg 体重/日 雌: 28.8 mg/kg 体重/日)	飲水量の低下	体重減少
100 ppm 以上 (雄: 8.6 mg/kg 体重/日 雌: 10.1mg/kg 体重/日)		飲水量の低下
30 ppm 以下 (雄: 2.7 mg/kg 体重/日 雌: 3.3 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) におけるシアン化ナトリウム (0、3、10、30、100、300 ppm : 雄 0、0.3、0.9、2.7、8.5、23.6 mg/kg 体重/日 ; シアンイオンとして、0、0.2、0.5、1.4、4.5、12.5 mg/kg 体重/日。雌 0、0.3、1.0、3.2、9.2、23.5 mg/kg 体重/日 ; シアンイオンとして、0、0.2、0.5、1.7、4.9、12.5 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

100 ppm 以上の投与群では飲水量の低下が認められたが、その他、一般状態、臓器重量、臨床検査値、病理組織検査 (脳または甲状腺を含む) は、雌雄いずれにもシアン化ナトリウムに起因したと考えられる用量依存的あるいは有意な毒性影響は認められなかった (参照 25)。

ATSDR では、NOAEL をシアンイオンとして 12.5 mg /kg 体重/日としている (参照 3,3a)。

表2 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
100 ppm 以上 (雄: 4.5 mg/kg 体重/日 雌: 4.9mg/kg 体重/日)	飲水量の低下	飲水量の低下
30 ppm 以下 (雄: 1.4 mg/kg 体重/日 雌: 1.7 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットにおけるシアン化銅またはシアン化カリウム銀の 90 日間 (毎日 1 回) 強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

シアン化銅では 0.14 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして) 以上で活動低下、

1 4.35 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして) で体重増加抑制 (雄)、姿勢固定、
 2 14.5 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして) で嗜眠と脳重量の低下が見られた (原
 3 著 Gerhart 1987a,1986 入手不可のため、参照 3,3a から引用)。

4 シアン化カリウム銀では 0.8 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして) 以上で活
 5 動低下、2.6 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして) で体重増加抑制 (雄) 7.8 mg/kg
 6 体重/日 (シアンイオンとして) で振戦、痙攣、横臥、嗜眠が見られた (原著 Gerhart
 7 1987b 入手不可のため、参照 3,3a から引用)。これら所見では用量依存性が認め
 8 られ、また雄が雌より感受性が高いと見られたが (参照 3,3a)、銅または銀が毒
 9 性に寄与した可能性を示唆している (参照 3)。

表 3 ラット 90 日間亜急性毒性試験

投与群	シアン化銅	シアン化カリウム銀
14.5 mg/kg 体重/日	嗜眠、脳重量の低下、雄の生殖腺重量の増加	
7.8 mg/kg 体重/日		振戦、痙攣、横臥、嗜眠
4.35 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、姿勢固定	体重増加抑制
2.6 mg/kg 体重/日		雄の生殖腺重量の増加
0.14 mg/kg 体重/日以上	活動低下	
0.8 mg/kg 体重/日以上		活動低下

11
12
13 **d. 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)**

14 Wistar ラット (離乳直後の雄、各投与群 6~7 匹) におけるシアン化カリウム
 15 水溶液 (0、0.15、0.3、0.6 mg/kg 体重/日 : シアンイオンとして 0、0.06、0.12、
 16 0.24 mg/kg 体重/日) の 3 ヶ月間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認め
 17 られた毒性所見を表 4 に示す。

18 血漿グルコース、甲状腺ホルモンの濃度は対照群と比べて有意差がなく、膵臓、
 19 甲状腺の病理組織検査でも病変は認められなかった。血漿コレステロール濃度は、
 20 高用量群において低かった。中枢神経系では、海馬の神経細胞消失が高用量群で
 21 著しく認められた。脊髄腹角にスフェロイドの存在、プルキンエ細胞の損傷、小
 22 脳白質の消失がすべての群で認められ、用量依存性であった。著者らは、シアン
 23 化物はラットの膵臓や甲状腺での代謝には影響しないが、神経病理学的損傷を促
 24 進するとしている (参照 33)。

25 同じ研究者らはこのほかブタ (雄、全 26 頭、シアン化カリウムとして最高用
 26 量 6.0 mg/kg 体重/日 : シアンイオンとして 2.4 mg/kg 体重/日、74 日間) とヤギ
 27 (雄、全 34 頭、シアン化カリウムとして最高用量 3.0 mg/kg 体重/日 : シアンイ
 28 オンとして 1.2 mg/kg 体重/日、5 ヶ月間) を用いる試験も行ったが、いずれも
 29 膵臓への影響は認められなかった (参照 34,35)。

表4 ラット3ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.24 mg/kg 体重/日	血漿コレステロール濃度の低下、海馬の神経細胞消失
0.06 mg/kg 体重/日	脊髄腹角のスフェロイド小体 プルキンエ細胞損傷、小脳白質消失 (高用量群ほど明らか)

e. 11.5ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (雄、系統記載なし、各投与群 10 匹) にシアンまたはチオシアン化合物を添加した飼料の 11.5 ヶ月間投与試験が行われた。群構成は、2 種の対照群の飼料 (栄養的に完全な飼料と一部の要素を制限した飼料) に、シアン化カリウム 1,500 ppm (シアンイオンとして 30 mg/kg 体重/日 : ATSDR 換算) またはチオシアン酸カリウム 2,240 ppm (シアンイオンとして 67 mg/kg 体重/日 : ATSDR 換算) を添加した合計 4 種の試験群からなる。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

シアン化合物添加群において臨床的な毒性症状は認められなかったが、シアン化カリウム添加群に体重増加抑制が認められた。両シアン化合物添加群において、投与開始 4 ヶ月後に甲状腺機能の低下、すなわち、血漿チロキシン濃度とチロキシン分泌量が低下し、11 ヶ月でも濃度または分泌量の低下が見られたほか、甲状腺比重量の有意な増加が認められた。また、両シアン化合物を添加した制限飼料の群でわずかな脊髄白質中の原発性ミエリン変性が見られた。この病変は所見上ビタミン B₁₂ 欠乏、あるいは急性シアン中毒の病変とは異なるものであった。ただし、組織の自己融解のため、これらの変化が酸素欠乏の組織変化か、オリゴデンドログリアのミエリン代謝の変質によるものかは、定かでないとしている (参照 30)。

ATSDR は、重篤なエンドポイントに基づく LOAEL として、シアン化カリウムがシアンイオンとして 30 mg/kg 体重/日、チオシアン酸カリウムがシアンイオンとして 67 mg/kg 体重/日としている (参照 3,3a)。

表5 ラット11.5ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	シアン化カリウム	チオシアン酸カリウム
2,240 ppm (67 mg/kg 体重/日)	—	血漿チロキシン濃度・分泌量低下、甲状腺比重量増加、脊髄白質中のミエリン変性
1,500 ppm (30 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、血漿チロキシン濃度・分泌量低下、甲状腺比重量増加、脊髄白質中のミエリン変性	—

f. 14週間亜急性毒性試験 (イヌ)

キャッサバ中のシアン配糖体であるリナマリンの毒性的影響を調べる目的で、成長期のイヌ (種類記載なし、雄、1 群 6 匹) におけるキャッサバ含有飼料の 14 週間投与試験が行われた。試験の群構成は、炭水化物源としてコメを用いる

1 対照飼料群と、炭水化物源としてキャッサバを用いる試験群 (HCN 10.8 mg/kg
2 体重/日：シアンイオンとして 1.04 mg/kg 体重/日)、比較群として対照飼料にシ
3 アン化ナトリウムを HCN として飼料 1 kg あたり 10.8 mg を添加した群を設け
4 た (食用キャッサバは 1 kg あたり 10.8 mg の HCN を放出するため)。各投与群
5 で認められた毒性所見を表 6 に示す。

6 キャッサバ群では、血漿 K と Ca の低下、種々の器官・組織での充血と出血、
7 心筋繊維の変性、肝臓の門脈周囲の空胞化、腎臓の近位尿細管曲部上皮細胞の腫
8 脹、空胞化、断裂、副腎皮質の変性などが認められた。キャッサバ群及びシアン
9 化ナトリウム群において、血清アルブミンの低下、タンパク尿の増加が認められ
10 た (参照 20)。

11 ATSDR はこの結果から、重篤なエンドポイントに基づく LOEL をシアンイ
12 オンとして 1.04 mg/kg 体重/日としている (参照 3)。
13

表 6 イヌ 14 週間亜急性毒性試験

投与群	キャッサバ群	シアン化ナトリウム群
1.04mg/kg 体重/日	血漿KとCaの低下、循環系 の出血、心筋繊維の変化、肝 臓の門脈周囲の空胞化、近位 尿細管の障害、副腎皮質の変 性、血清アルブミンの低下、 タンパク尿の増加	血清アルブミンの低下、タン パク尿の増加

14 g. 24 週間亜急性毒性試験 (ブタ)

15
16
17 ミニブタ (Pittman-Moore、5 週齢、雌 5 頭、去勢した雄 7 頭 [雌雄の両方が
18 各群に含まれるようグループ分け]) におけるシアン化カリウム (シアンイオン
19 として 0、0.4、0.7、1.2 mg/kg 体重/日) の 24 週間 (週 7 日) 経口投与試験が
20 行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

21 行動への影響では、反応時間の遅延、探索行動の低下、虐待 (victimization)
22 の増加、嘔吐の増加などが見られた。また、シアンイオン 1.2 mg/kg 体重/日群
23 では甲状腺ホルモン T3 及び T4 レベルの低下が認められ、用量依存的に絶食時
24 のグルコースの上昇があった。なお、血清チオシアンはシアンの摂取量と正の相
25 関を示した。著者らは、シアンイオンとして 1.2 mg/kg 体重/日群において、行
26 動的影響を示したとしている (参照 19)。

27 この試験結果は WHO 第 3 版の飲料水水質ガイドライン値設定の根拠とされ、
28 LOEL をシアンイオンとして 1.2 mg/kg 体重/日で採用している (参照 40,41)。
29

表 7 ブタ 24 週間亜急性毒性試験

投与群	雌雄
1.2 mg/kg 体重/日	反応時間の遅延、探索行動低下、虐待の増加、嘔吐、甲状腺 ホルモン T3・T4 低下、グルコース上昇

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

シアン化合物の発がん性試験は報告されていない (参照 41a)。

2 年間慢性毒性試験 (ラット)

Carworth Farms ラット (雌雄、各投与群 10 匹) におけるシアン化水素でくん蒸消毒した飼料 (残留シアン化水素濃度 100、300 ppm : シアンイオンとして 4.3、10.8 mg/kg 体重/日 : U.S. EPA 換算) の 2 年間混餌投与試験が行われた。

投与期間終了後の血液学的検査での値はいずれも正常範囲内であり、また剖検所見及び病理組織学的検査 (心臓、肺、肝、膵臓、胃、小腸、大腸、腎、副腎、甲状腺、精巣、子宮、卵巣、大脳、小脳) でもシアンの摂取に起因する異常所見は認められなかった。ただし、この飼料を摂取した動物では組織 (血漿、赤血球、肝、腎) のチオシアン酸塩濃度の明らかな上昇が認められた (参照 16)。

この試験の用量について、ATSDR は 300 ppm 飼料での用量をシアンイオンとして 10.4 mg/kg 体重/日と換算しているが、実際には飼料からのシアン化水素の蒸発があるため、実際の用量はシアンイオンとして 10.4 mg/kg 体重/日よりもかなり低くなっていた可能性も指摘している (参照 3,3a)。

[U.S. EPA の経口 RfD 算定の根拠の一つ。EPA は 300 ppm 飼料の用量をシアンイオンとして 10.8 mg/kg 体重/日と換算 (参照 38)]

④ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖毒性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるシアン化ナトリウム (0、3、10、30、100、300 ppm : 雄 0、0.5、1.8、5.1、16.2、45.9 mg/kg 体重/日 ; シアンイオンとして、0、0.3、1.0、2.7、8.6、24.3 mg/kg 体重/日。雌 0、0.6、2.1、6.2、19.1、54.3 mg/kg 体重/日 ; シアンイオンとして、0、0.3、1.1、3.3、10.1、28.8 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験において、精子運動能と膣の細胞学的検査が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

雄の 300 ppm 群で左精巣上体と精巣上体尾部の絶対重量低下が見られた。雌の性周期には変化は見られなかった (参照 25)。

ATSDR では、NOAEL を雄でシアンイオンとして 8.6 mg/kg 体重/日、雌でシアンイオンとして 28.8 mg/kg 体重/日としている (参照 3,3a)。

表 8 マウス生殖毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (雄 : 24.3 mg/kg 体重/日 雌 : 28.8 mg/kg 体重/日)	左精巣上体と精巣上体尾部の絶対重量低下	毒性所見なし
100 ppm 以下 (雄 : 8.6 mg/kg 体重/日 雌 : 10.1 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

1
2 **b. 生殖毒性試験 (ラット)**

3 F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) におけるシアン化ナトリウム (0、3、
4 10、30、100、300 ppm : 雄 0、0.3、0.9、2.7、8.5、23.6 mg/kg 体重/日 ; シア
5 ンイオンとして、0、0.2、0.5、1.4、4.5、12.5 mg/kg 体重/日。雌 0、0.3、1.0、
6 3.2、9.2、23.5 mg/kg 体重/日 ; シアンイオンとして、0、0.2、0.5、1.7、4.9、
7 12.5 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験において精子運動能と膣の細胞学的
8 検査が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

9 雄のすべての投与群で左精巣上体尾部の絶対重量の低下、300 ppm 群で左精
10 巣上体と精巣の絶対重量の低下、精巣あたりの精子細胞頭数の減少があった。雌
11 では 100 ppm 以上の投与群で、発情休止期と発情前期が延長し、発情期と発情
12 後期が短縮した (参照 25)。

13 ATSDR は、NOAEL を雄でシアンイオンとして 4.5 mg/kg 体重/日、雌でシア
14 ンイオンとして 12.5 mg/kg 体重/日としている (参照 3,3a)。
15

表 9 ラット生殖毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (雄 : 12.5 mg/kg 体重/日 雌 : 12.5 mg/kg 体重/日)	左精巣上体と精巣の絶対重 量低下、精巣あたりの精子 細胞頭数の減少	発情休止期と発情前期の 延長、発情期と発情後期 の短縮
100 ppm (雄 : 4.5 mg/kg 体重/日 雌 : 4.9 mg/kg 体重/日)	左精巣上体尾部絶対重量の 低下	
3 ppm (雄 : 0.2 mg/kg 体重/日 雌 : 0.2 mg/kg 体重/日)		毒性所見なし

16
17
18 **c. 生殖・発生毒性試験 (ラット)**

19 妊娠 Wistar ラット (雌、妊娠期間 : 各投与群 20 匹) に、基礎飼料のキャッ
20 サバ (低シアン変種) にシアン化カリウム 500 ppm を加えた飼料 (シアンイオ
21 ンとして 51 mg/kg 体重/日 : ATSDR 換算、対照群は基礎飼料のみ。シアンイオ
22 ンとして 1.2 mg/kg 体重/日 : ATSDR 換算) を妊娠期間 (1 日~16 日または 1
23 日~20 日)、または、授乳期間 (21 日間)、及び離乳後 28 日間に投与した。出
24 産後授乳期の母動物及び離乳後の出生児をそれぞれ投与飼料別に各 2 群に分け
25 た。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

26 シアン化物添加飼料の投与群の母動物において、妊娠、授乳の所見に顕著な影
27 響は見られなかった。しかし、対照飼料を摂取した母動物からの出生児が離乳後
28 のみ高シアン飼料を摂取した場合に、体重増加抑制、摂餌量の減少が見られた (参
29 照 36)。

30 ATSDR は、NOAEL をシアンイオンとして 1.2 mg/kg 体重/日としている (参
31 照 3)。

1

表 10 ラット生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
51 mg/kg 体重/日	毒性影響なし	対照飼料投与母動物の離乳後曝露児の体重増加抑制、摂取量の減少
1.2 mg/kg 体重/日		毒性影響なし

2

3

4

d. 発生毒性試験 (ラット)

5

6

7

8

妊娠 Wistar ラット (雌、各投与群 10 匹) に、シアン化カリウム 500 ppm を混餌投与し (対照群は普通飼料のみ投与)、出生児各 30 匹について生後 1~50 日間に 6 回、脳重量測定と小脳の外形観察を行った。投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

9

10

11

12

13

シアン化物を摂取した母動物の児では、出生後 9 日に大脳絶対重量の低下、生後 14 日に体重の低下、生後 14 日以降に小脳絶対重量の低下、生後 28 日に小脳両端間の最大長の減少、生後 50 日に小脳虫部の最大長の減少が見られた。しかし、小脳の前後長の減少は見られなかった (参照 18)。

表 11 ラット発生毒性試験

投与群	児
500 ppm	大脳絶対重量の低下、体重低下、小脳絶対重量の低下、小脳サイズの減少

14

15

16

e. 生殖・発生毒性試験 (ハムスター)

17

18

19

20

21

22

23

24

25

シリアン (ゴールデン) ハムスターに、低シアン種キャッサバまたは高シアン種キャッサバそれぞれに常用飼料を配合した飼料 (キャッサバ: 常用飼料=80:20) を妊娠 3 日~14 日に投与した (用量はシアンイオンとして 1.0 及び 10.4 mg/kg 体重/日: ATSDR 換算)。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

母動物の着床や胚吸収への影響は見られなかったが、出生児では体重の低下や骨化遅延が低シアン飼料群でも認められた (参照 12)。

ATSDR は、LOAEL をシアンイオンとして 1.0 mg/kg 体重/日としている (参照 3)。

表 12 ハムスター生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
1.0 mg/kg 体重/日	着床や胚吸収への影響なし	体重低下、骨化遅延

26

27

28

f. 生殖毒性試験 (イヌ)

29

30

イヌ (種類記載なし、雄、各投与群 6 匹) におけるキャッサバ含有飼料の 14 週間投与試験が行われた。試験の群構成は、炭水化物源としてコメを用いる対照

1 飼料群と、炭水化物源としてキャッサバを用いる試験群 (HCN 10.8 mg/kg 体重
2 /日 : シアンイオンとして 1.04 mg/kg 体重/日)、比較群として対照飼料にシアン
3 化ナトリウムを HCN として飼料 1 kg あたり 10.8 mg を添加した群を設けた (食
4 用キャッサバは 1 kg あたり 10.8 mg の HCN を放出するため)。各投与群で認め
5 られた毒性所見を表 13 に示す。

6 シアン化ナトリウム群に、精子形成サイクルの減衰、精巣での生殖細胞の脱落
7 (sloughing) と変性が認められ、キャッサバ群及びシアン化ナトリウム群におい
8 て、異常細胞の出現が認められた (参照 20)。

9 ATSDR は、LOAEL をシアンイオンとして 1.04 mg /kg 体重/日としている (参
10 照 3)。

11 表 13 イヌ生殖毒性試験

投与群	キャッサバ群	シアン化ナトリウム群
1.04 mg/kg 体重/日	異常細胞の出現	精子形成サイクルの減衰、精巣での生殖細胞の脱落と変性、異常細胞の出現

12
13
14 ⑤ 遺伝毒性試験

15 シアンの遺伝毒性試験の結果を表 14 に示す。

16 シアン化ナトリウムを用いたサルモネラ (*Salmonella typhimurium*) TA97、
17 TA98、TA100、TA1535 株を用いた復帰突然変異試験は、代謝活性化の有無に
18 かかわらず、すべて陰性であった (参照 25)。

19 また、シアン化カリウムの、サルモネラ TA1535、TA1537、TA1538、TA98、
20 TA100 (参照 8)、TA97、TA102 (参照 9) 株を用いた復帰突然変異試験は、陰
21 性であった。シアン化カリウムの大腸菌 (*Escherichia coli*) WP67、CM871、
22 WP2 株を用いた DNA 修復試験でも陰性の結果が得られた (参照 9)。

23 Wistar ラット雄の胸腺細胞をシアン化カリウムの 1.25~10 mM 溶液で処理
24 し、DNA 断片化をゲル電気泳動法で調べたところ、DNA 鎖切断に伴う断片化
25 が認められた (参照 6)。
26

表 14 *in vitro* 遺伝毒性結果

試験	対象	結果		文献	化合物	
		代謝活性化あり	代謝活性化なし			
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA102	—	試験なし	参照 9	KCN	
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	—	—	参照 8	KCN	
	<i>S. typhimurium</i>	TA100	—	(+)	参照 21	HCN
		TA98	—	—		
	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535	—	—	参照 25	NaCN	
DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> WP67, CM871, WP2	—	—	参照 9	KCN	
DNA 切断試験	ラット 胸腺細胞		+	参照 6	KCN	

+ : 陽性、 (+) : 弱い陽性、 — : 陰性

KCN : シアン化カリウム、 HCN : シアン化水素、 NaCN : シアン化ナトリウム

1

2

3

(3) ヒトへの影響

4

① 急性影響

5

ヒトにおけるシアン化物の平均致死量 1.52 mg/kg 体重は、意図的または事故による中毒の症例報告から算出されている。ヒトで報告されているシアン化物の最小経口致死量は 0.56 mg/kg 体重である (参照 3,3a)。

8

経口摂取による急性中毒の症状としては、呼吸困難、消化器障害、脈薄弱、振戦、昏睡を含む神経障害など、あるいは血清クレアチニンの上昇、アルブミン尿、代謝性アシドーシスなどの所見が知られている (参照 3,3a) が、報告されている摂取量は KCN を 100 mg (ATSDR 換算 : シアンイオンとして 0.57 mg/kg 体重) (参照 32)、 KCN を 1 g (ATSDR 換算 : シアンイオンとして 5.7 mg/kg 体重) (参照 39)、 KCN を 1,650 mg (18.9 mg/kg ; シアンイオンとして 7.6 mg/kg 体重) (参照 14)、 KCN を 3 g (シアンイオンとして 15 mg/kg 体重) (参照 22)、シアンイオンとして 114~229 mg/kg 体重など種々である (Kasamo et al. 1993 : 参照 3,3a から引用)。

17

塩化シアンの吸入では、2.5 mg/m³ で刺激が起こる。塩化シアンは、第一次世界大戦で化学兵器として使われ、致死濃度は 120 mg/m³ であった (NAS 1977 ; WHO 塩化シアン 2007 より引用)。

20

21

② 中毒後遺症

22

自殺未遂の急性中毒の後遺症としてパーキンソン症候群の発症が示されている (参照 15,3,3a 他)。この症候群においては、ジストニア、会話減退、平衡性の喪失、CT 画像では被殻と淡蒼球外節における病変 (参照 15) や MRI 画像では、小脳の萎縮と大脳半球の脳室拡張や発声障害を伴う右不全片麻痺 (Carella et

23

24

25

1 al. 1988 : 参照 3,3a から引用) などが報告されている。しかし ATSDR は、こ
2 れらの研究はシアン曝露とパーキンソン症候群発症との真の因果関係を示すも
3 のとは言えないとし、マンガンや一酸化炭素などの他の化学物質、あるいは一部
4 の薬物による治療でもパーキンソン症候群に至る可能性を指摘している (参照
5 3,3a)。

6 キャッサバ摂取の影響

8 ヒトにおいて低濃度のシアン化物を継続的に摂取した事例として、アフリカで
9 のキャッサバ摂食が挙げられる。キャッサバ、ダイズ、ハウレンソウ、タケノコ
10 などはシアン生成配糖体 (リナマリン) を含み、シアン化物を生成するので、キ
11 ャッサバを常食した場合シアン化物を慢性的に経口摂取することになる (参照
12 3,3a)。キャッサバ常食によるヒトへの影響について多数の研究発表がある (参
13 照 17,23,24,27,28,29,37 等)。これらの地域ではさまざまな神経障害が認められ
14 ている。これはシアン化物の代謝物であるチオシアン酸塩の血中濃度の上昇と相
15 関しており、総称して“熱帯性運動失調性神経障害” (tropical ataxic
16 neuropathy) と呼ばれている (参照 3,3a)。臨床所見としては、上肢の対称的な
17 反射亢進、下肢の対称的な痙性不全対麻痺、痙性構音障害、視力低下、末梢神経
18 障害、小脳症状、聴覚障害などが挙げられている (参照 23)。発症者では血漿ビ
19 タミン B₁₂ 濃度の低下も認められた (参照 24, 3,3a)。

20 また、チオシアン酸塩によるものと思われる甲状腺障害を起こす可能性があり、
21 これは甲状腺のヨウ素取り込みの低下として表れる (参照 3,3a)。コンゴでは地
22 方病的甲状腺腫 (goiter) の発生率はキャッサバの摂取と関連しており、対照地
23 域と比較すると、甲状腺腫発症地域では甲状腺の放射性ヨウ素取り込みの低下が
24 認められた (参照 10)。他の研究では、痙性不全対麻痺の流行が認められる村の
25 コホートで、FT₄I 値の低下、及び FT₃I 値、T₃/T₄ 比、TSH の上昇が認められ
26 た。また、血清及び尿中のチオシアン酸塩濃度は、非常に高かった。しかし、こ
27 の村では、地方病的甲状腺腫 (endemic goitre) の発生率の上昇は認められな
28 かった (参照 17)。

29 痙性不全対麻痺の突発的発症を主徴とする Konzo 病は、加工不十分な (高濃
30 度シアン化物含有) キャッサバの摂食に関連する (参照 37) と見られているが、
31 その原因物質については、次のような指摘もある (参照 3,3a)。すなわち、キャ
32 ャッサバ根からの強力な降圧・鎮痙薬であるスコポレチンの単離が報告された、こ
33 の物質はキャッサバの加工中にも内部に留まる。このことから、Konzo 病の原因
34 物質はシアン化物ではなく、このスコポレチンではないかと示唆された (参照
35 26,3,3a)。また、タンパク質及びビタミンの欠乏が、熱帯地域でキャッサバを食
36 料とする人々の熱帯性神経障害のリスクを高めていると考えられる (参照
37 3,3a,28,29)。

38 39 40 2. 国際機関等の評価

1 (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

2 評価書なし。

3
4 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and
5 Evaluations

6 評価書なし。

7
8 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン

9 ① 第3版(参照41)及び第3版根拠文書(参照40)

10 ブタを用いた6ヶ月間試験(参照19)における行動検査結果及び血清生化学
11 検査値への影響についてのLOAEL 1.2 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数100
12 (種差及び個体差。観察された変化の生物学的意義が明らかでないため、
13 NOAELでなくLOAELを用いたことについては係数を付加せず)を適用して、
14 TDIは12 µg/kg 体重/日と算出された。

15 [参考]

16 シアン化物の、飲料水以外による曝露は通常少なく、飲料水による曝露だけが時々起
17 こることから、TDIの飲料水の寄与率を20%とし、体重60 kgの成人の1日の飲水量を
18 2 Lとしてガイドライン値は0.07 mg/L(端数処理値)と設定された。この値は急性曝
19 露にも慢性曝露にも対応できると考えられる(参照40)。

20 ※第2版(1996)と同内容。

21
22 ② 第3版2次追補(参照41a); 短期曝露によるガイドライン値

23 塩化シアンは、飲料水中の塩素化により形成される。また、分配システムが衛
24 生的に維持された場合、残留消毒剤としてクロルアミンが生成される状況で形成さ
25 れる。シアン化物から、徐々に加水分解するので、塩化シアンのガイドライン値
26 は、シアン成分の慢性毒性に基づく。

27 ラットを用いた13週間飲水投与試験(参照25)における雄の生殖臓器への影
28 響についてのNOAEL 4.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数100(種差及び
29 個体差)を適用して、TDIは、45 µg/kg 体重/日と算出された。

30 [参考]

31 短期間使用及び曝露を対象としているこのガイドライン値は、5日間を超えないだ
32 ろうとのことで、TDIの飲料水の寄与率を40%とする。この場合、体重60 kgの成人
33 の1日の飲水量を2 Lとしてガイドライン値は0.6 mg/L(端数処理値)と設定された。

34
35 ③ 第3版2次追補(参照41b); 塩化シアン

36 塩化シアンは、体内において、シアン化物に急速に代謝される。塩化シアンの
37 経口毒性のデータはわずかしかないため、ガイドラインは、シアン化物に基づく。

38
39 (4) 米国環境保護庁(U.S. EPA)

40 Integrated Risk Information System(IRIS)(参照38)

41 EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口リファレンスドース
42 (経口 RfD)として慢性非発がん性の情報を提供している。また、一方で、発が

1 ん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝
2 露によるリスクについての情報を提供している。

3 ① 経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
ラットの慢性混餌 投与試験 (参照 16)	NOAEL: 10.8 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして)	100 (種差 10×高感受性 ヒト集団 10)	5*	シアンイオンとて、 2×10 ⁻² mg/kg 体重 /日
体重減少、甲状腺へ の影響、ミエリンの 変性 (ラット亜慢性 ～慢性混餌投与試 験 参照 30)	LOAEL: 30 mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして)			

* 混餌投与のため、強制経口投与や飲水投与の場合よりも耐性があるとして 5

4

5 ② 発がん性

6 ・発がん性分類

7 EPA は、シアンの発がん性について考慮できる適切な文献がないため、「グル
8 ープ D」(ヒト発がん物質として分類できない) に分類している。

9

10

11 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 43)

12 1996 年の WHO ガイドラインでは、24 週間のミニブタの試験(参照 19)で得ら
13 れた LOAEL 1.2 mg/kg 体重/日をもとに TDI を設定しているが、この試験は、
14 LOAEL しか求められていなく、一群あたりの動物数も 3 匹(雌雄を含めて)しか
15 使用していないうえに、用量毎に不均等な雌雄の動物数を使用している他、観察
16 されたエンドポイント (行動変化と甲状腺ホルモンレベル) は異なる傾向が認め
17 られるなど、TDI の算定に使用するには不適切であると考えられた。

18 F 344 ラット (1 群 1 性あたり 10 匹) が飲水中の 0、0.003、0.01、0.03、0.10、
19 0.30 g/L 濃度のシアン化ナトリウム (雄では、シアン 0、0.16、0.48、1.4、4.5、
20 12.5 mg/kg 体重/日に、雌では、0、0.16、0.53、1.7、4.9、12.5 mg/kg 体重/日
21 に相当) を 13 週間飲水投与された。死亡率、体重、毒性の臨床的徴候において
22 処置関係影響は見られなかった。尿のチオシアン酸塩濃度が、シアン 1.4 mg/kg
23 体重/日以上で全動物において増加した。組織病理学的影響は、チオシアン酸塩
24 の毒性の標的として知られる脳・甲状腺において見られなかった。最高投与群で、
25 精巣上体及び精巣重量と精子細胞数の用量依存的減少が有意に認められている。
26 高用量 2 群で雌の発情周期が変わったが、この影響は処置関連ではないと示唆さ
27 れた (NTP 1993) この研究の NOAEL は、雄に対する影響に基づきシアン 4.5
28 mg/kg 体重/日であると考えられる。

29 塩化シアンの変異原性、遺伝毒性及び発がん性に関するデータは報告されてい
30 ない。そのため、米国 EPA では発がん性リスクアセスメントガイドラインに基

1 づいて、ヒトの発がん性に関して分類できない (グループ D)、あるいは発がん
2 性を評価するには不適切であるとしている。

3 NTP (参照 25) の試験のシアンとしての NOAEL を用いて、種差及び個体差の
4 UF100 とデータベースの不足に基づく UF10 から総合 UF1,000 を適用して、シ
5 アンに対する TDI は 4.5 µg/kg 体重/日と求められる。データベースの不足には、
6 亜慢性試験からの外挿、標準的な生殖試験の欠除、感受性の高い甲状腺への影響
7 の不適切な測定データ、シアンの代謝物としてチオシアンが知られていることを
8 含んでいる。

9 飲料水に対する寄与率を 10%、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定して、
10 シアンの評価値は 0.01 mg/L と求められる。

11 わが国における経緯及び基準の継続性を考慮して 0.01 mg/L を評価値とする
12 ことが適当である。

表 15 WHO 等によるシアンの TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)	
WHO/DWGL					
第 3 版 (2003/ 2004)	ブタの 6 ヶ月間試験 (参 照 19) における行動検査 結果及び血清生化学検査 値への影響	—	1.2	100 10(種差)×10(個 体差)	12
第 3 版 2 次追補 (2007)	ラットの 13 週間の飲水 投与試験 (参照 25) にお ける雄の生殖臓器への 影響	4.5	12.5	100 10(種差)×10(個 体差)	45
EPA/IRIS (1993)	ラットの 2 年間混餌投与 試験 (参照 16) において 影響が認められず。 ラット 11.5 ヶ月間混餌投 与試験 (参照 30) にお ける体重減少、甲状腺への 影響、ミエリンの変性	10.8	30	UF:100 10(種差)×10(高感受 性ヒト集団) 修正係数 5 (混餌投与のため、強 制経口投与や飲水投 与の場合よりも耐性 があるとして)	20
水道水	ラットの 13 週間の飲水 投与試験 (参照 25) にお ける精巢上体及び精巢 重量と精子細胞数の用 量依存的減少	4.5	12.5	1,000 10(種差)×10(個 体差)×10(デー タベース 不足)	4.5

15 3. 曝露状況

16 平成 19 年の水道統計におけるシアンの水道水の検出状況 (表 16) は、原水に
17 18 においては、最高検出値は、水道法水質基準値 (0.01 mg/L) の 100%超過で 3 箇所
19 20 にみられたが、ほとんどが 10%以下 (5,292/5,306 地点) であった。浄水において、
21 最高検出値は、30%超過 40%以下で 2 箇所(5,852 地点)にみられた。

1

表 16 水道水での検出状況 (参照 44)

浄水／ 原水 の別	水源種別	測定 地点数	目標値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超 過 20% 以下	20%超 過 30% 以下	30%超 過 40% 以下	40%超 過 50% 以下	50%超 過 60% 以下	60%超 過 70% 以下	70%超 過 80% 以下	80%超 過 90% 以下	90% 超 過 100% 以下	100% 超 過
			～ 0.001 (mg/L)	～ 0.002 (mg/L)	～ 0.003 (mg/L)	～ 0.004 (mg/L)	～ 0.005 (mg/L)	～ 0.006 (mg/L)	～ 0.007 (mg/L)	～ 0.08 (mg/L)	～ 0.00 (mg/L)	～ 0.010 (mg/L)	0.011 (mg/L) ～
原水	全体	5306	5292	4	4	0	1	1	0	0	0	1	3
	表流水	1025	1022	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	304	302	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3193	3185	0	2	0	1	1	0	0	0	1	3
	その他	784	783	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5852	5799	46	5	2	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1034	1024	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	304	302	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3203	3179	20	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1311	1294	16	0	1	0	0	0	0	0	0	0

(平成 19 年度調査結果)

2

3

4 III. 食品健康影響評価

5 シアンの急性毒性は高く、ヒトにおけるシアンの経口による急性症状としては、
6 呼吸困難、消化器障害、脈薄弱、神経障害等が認められる。慢性曝露としては、シ
7 アン配糖体を含むキャッサバの摂取が知られており、神経障害が報告されている。

8 シアンの発がん性については報告されておらず、遺伝毒性も調べられた範囲では
9 陰性であった。

10 以上のことから、シアンは耐容一日摂取量(TDI)を設定することが適当であると
11 判断した。

12 各種の毒性試験において、最も低い用量で影響が認められた指標は、ブタの 24
13 週間の強制経口投与試験で得られた LOAEL 0.4 mg/kg 体重/日であった。しかし、
14 この試験では、一群あたりの動物数も 3 匹(雌雄を含めて)しか使用してないうえに、
15 用量毎に不均等な雌雄の動物数を使用している他、使用した統計手法が不明ないし
16 不適切である観察されたエンドポイント(行動変化と甲状腺ホルモンレベル)は異
17 なる傾向が認められるなど、TDI 設定の根拠とするのは不適当であると考えられ
18 た。

19 そこで、ラットを用いた 13 週間の飲水投与試験における雄の精巣上体及び精巣
20 の絶対重量の低下、精子細胞頭数の減少生殖臓器への影響を基に、NOAEL を 4.5
21 mg/kg 体重/日と判断した。この NOAEL を、種差 10、個体差 10、亜急性試験及
22 び生殖への影響を考慮 10 の不確実係数 1,000 で除し、TDI は 4.5 µg/kg 体重/日と
23 設定した。

24 上記の TDI 設定の根拠とした NOAEL 4.5 mg/kg 体重/日より低い用量で影響が
25 認められた報告(ラット 90 日間経口投与試験、ラット 3 ヶ月間経口投与試験、ラ

1 | ット妊娠期間投与試験、ハムスター発生毒性試験、イヌ 14 週間亜急性及び生殖毒
 2 | 性試験) もあるが、投与したシアン化合物が、シアン化銅、シアン化カリウム銀、
 3 | シアン化カリウム、キャッサバ飼料等であり、シアン以外の影響が考えられるため、
 4 | TDI 設定の根拠とするのは不相当と判断した。

5
 6 | 上記の論点を踏まえ、シアンの TDI をシアンイオンとして $4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と
 7 | 設定した。

8	TDI	$4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (シアンイオンとして)
9	(TDI 設定根拠)	<u>亜急性毒性生殖・発生毒性試験</u>
10	(動物種)	ラット
11	(期間)	13 週間
12	(投与方法)	飲水投与
13	(NOAEL 設定根拠所見)	<u>雄の精巣上体及び精巣の絶対重量の低下、</u>
14		<u>精子細胞頭数の減少生殖臓器への影響</u>
15	(NOAEL)	$4.5 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日
16	(不確実係数)	1,000 (個体差、種差各々 : 10、
17		亜急性試験及び生殖への影響を考慮 : 10)

18
 19 | <参考>

20 | 水質基準値の 100%である濃度 $0.01 \text{mg}/\text{L}$ の水を体重 50kg の人が 1 日あたり 2 L
 21 | 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と考えられる。
 22 | この値は、TDI $4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の 11 分の 1 である。
 23

表 17 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	化合物	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして)	LOAEL mg/kg 体重/日 (シアンイオンとして)	備考
①	マウス B6C3F ₁ 雄雌 10	13 週間 飲水投与	NaCN	一般状態, 臓器重量, 臨床検査値, 病理組織 検査で異常なし。 飲水量の低下 (100ppm-), 体重減少 (雌 300ppm) [※ ATSDR では、有害影 響とみなしていない。]	300 ppm= 雄 24.3 (T) 雌 28.8 (T) 30 ppm= 雄 2.7 雌 3.3	100 ppm= 雄 8.6 雌 10.1	
②	ラット F344/N 雄雌 10	13 週間 飲水投与	NaCN	一般状態, 臓器重量, 臨床検査値, 病理組織 検査で異常なし。 飲水量の低下 (100ppm-)[※ATSDR では、有害影響とみな していない。]	300 ppm= 雌雄 12.5 (T) 30 ppm= 雄 1.7 雌 1.4	100 ppm= 雄 4.5 雌 4.9	
③	ラット SD	90 日間 経口投与	CuCN	活動低下(0.14-), 姿勢 固定(4.35), 嗜眠, 脳 重量低下 雄:精巣の重量増加	1.45 (T) 4.35 (T)		ATSDR から引 用
			KAg(C N) ₂	体重増加抑制, 活動低 下, 痙攣, 横臥, 嗜眠 雄:精巣の重量増加		7.8 (痙攣, 嗜 眠) 雄: 2.6 (体重影 響) (T)	ATSDR から引 用
④	ラット Wistar 雄 6~7	3 ヶ月間 強制経口投与 (水溶液)	KCN	血漿コレステロール濃度の低 下, 海馬神経細胞消失 (0.24), 脊髓腹角のスフェ ロイド, プルキンエ細胞損傷, 小脳白質消失(0.06-)			
⑤	ラット 雌雄 10	11.5 ヶ 月混餌 投与	KCN	体重増加抑制, 血漿チロ シン濃度・分泌量低下, 甲状腺比重量増加, 脊 髄白質中のエリ変性		30 (R)	
			KSCN	血漿チロシン濃度・分泌 量低下, 甲状腺比重量 増加, 髄白質中のエリ 変性		67 (R)	
⑥	イヌ 雄 6	14 週間キ ャッサハ [®] 飼 料投与	HCN	血清アルブミン及び 血漿Kと Ca の低下, タンパク尿の増加, 循 環系の出血, 心筋繊維 の変化, 肝臓の門脈周 囲の空胞化, 近位尿細 管の障害, 副腎皮質の 変性		1.04 (T) 循 環器, 腎, 副 腎への影響	

⑦	ミニブタ Pittman- Moore 雄雌 12	24 週間 経口投 与	KCN	反応時間の遅延, 探索 行動低下, 虐待の増 加, 嘔吐, 甲状腺ホル モン T3・T4 低下, グルコース 上昇		1.2 (W) 0.4 (T)	
慢 ⑧	ラット Carworth Farms 雄雌 10	2年間 HCN 薰 蒸飼料 投与	HCN	臨床症状, 血液検査, 解剖所見, 病理検査で 異常なし	10.8 (E)		
生 ⑨	マウス B6C3F ₁ 雄雌 10	13 週間 飲水投 与	NaCN	雄: 精巣上体・精巣上 体尾の絶対重量低下 (300 ppm)	雄: 8.6 雌: 28.8		
⑩	ラット F344/N 雄雌 10	13 週間 飲水投 与	NaCN	雄: 精巣上体尾の絶対 重量低下(全群), 精巣 上体・精巣絶対重量低 下, 精子数の減少(特 に 300 ppm) 雌: 発情周期の変化 (100 ppm-)	雄: 4.5 (T) 雌: 12.5 (T)	171	
⑪	ラット Wistar 20	妊娠期 間、授乳 期間の 母動物 と離乳 児 28 日 間キャッ サハ飼料 投与	KCN	対照飼料投与母動物 の離乳後曝露児の体 重増加・摂餌量抑制の み	1.2 (T)		
⑫	ラット Wistar 雌 10	妊娠期 間混餌 投与	KCN	出生児の大脳絶対重 量低下, 体重低下, 小 脳絶対重量低下, 小脳 サイズの減少 (500 ppm)		500 ppm	
⑬	ハムスター Syrian	妊娠 3 日 ～4 日キャ ッサハ配合飼料 投与		胎児体重低下, 骨化遅 延(1.0)		1.0 (T)	
⑭	イス 雄 6	14 週間 キャッサハ飼 料投与	HCN	精子形成サイクル減衰, 精 巣生殖細胞の脱落・変 性, 異常細胞出現		1.04 (T) 精巣への影 響	

亜: 亜急性毒性試験 慢: 慢性毒性試験 生: 生殖・発生毒性試験

NaCN: シアン化ナトリウム、CuCN: シアン化銅、KAg(CN)₂: シアン化カリウム銀、KCN: シアン化カリウム、KSCN: チオシアン酸カリウム

A: 著者 W: WHO T: ATSDR 1997 E: U.S. EPA 無印: 食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ATSDR	米 有害物質・疾病登録局
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロム P 4 5 0
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NCI	米国国立がん研究所
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	総白血球数

1 <参照>

- 2 1 Ahmed AE, Farooqui MYH.. Comparative toxicities of aliphatic nitriles. *Toxicol Lett*
3 1982; 12: 157-163.
- 4 2 Ansell M, Lewis FAS. A review of cyanide concentrations found in human organs: A
5 survey of literature concerning cyanide metabolism, normal, non-fatal, and fatal body
6 cyanide levels. *J Forensic Med* 1970; 17: 148-155.
- 7 3 ATSDR Toxicological Profile for Cyanide. U.S. Department of Health and Human
8 Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
9 1997
- 10 3a ATSDR Toxicological Profile for Cyanide. U.S. Department of Health and Human
11 Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.2006
- 12 4 Ballantyne B. The influence of exposure route and species on the acute lethal toxicity
13 and tissue concentrations of cyanide. In: Hayes, AW, Schnell RC, Miya TS, eds.
14 Developments in the science and practice of toxicology. New York, NY: Elsevier Science
15 Publishers 1983a; 583-586
- 16 5 Ballantyne B. Toxicology and hazard evaluation of cyanide fumigation powders. *Clin*
17 *Toxicol* 1988; 261: 325-335.
- 18 6 Bhattacharya R. Lakshmana Rao PV. Cyanide induced DNA fragmentation in
19 mammalian cell cultures. *Toxicology* 1997; 123: 207-215.
- 20 7 Cliff J, Lundquist P, Rosling H, Sörbo B, Wide L. Thyroid function in a cassava-eating
21 population affected by epidemic spastic paraparesis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;
22 113: 523-528.
- 23 8 De Flora S. Study of 106 organic and inorganic compounds in the
24 Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 1981; 2: 283-298.
- 25 9 De Flora S, Camoirano A, Znacchi P, Bennicelli C. Mutagenicity testing with TA97 and
26 TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other Salmonella strains. *Mutat*
27 *Res* 1984; 134: 159-165.
- 28 10 Delange F, Ermans AM. Role of a dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter on
29 Idjwi Island. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1354-1360.
- 30 11 Farooqui MYH, Ahmed AE. Molecular interaction of acrylonitrile and potassium
31 cyanide with rat blood. *Chem Biol Interact* 1982; 38: 145-159
- 32 12 Frakes RA, Sharma RP, Willhite CC, Gomez G. Effect of cyanogenic glycosides and
33 protein content in cassava diets on hamster prenatal development. *Fundam Appl Toxicol*
34 1986a; 7: 191-198.
- 35 13 Friedman MA, Staub J. Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and
36 carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res* 1976;
37 37: 67-76.
- 38 14 Goodhart GL. Patient treated with antidote kit and hyperbaric oxygen survives
39 cyanide poisoning. *South Med J* 1994; 87(8): 814-816.
- 40 15 Grandas F, Artieda J, Obeso JA. Clinical and CT scan findings in a case of cyanide
41 intoxication. *Mov Disord* 1989; 4: 188-193
- 42 16 Howard JW, Hanzal RF. Chronic toxicity for rats of food treated with hydrogen cyanide.

- 1 Agricultural and Food Chemistry 1955; 3: 325-329.
- 2 17 Howlett WP, Brubaker GR, Mlingi N, Rosling H. Konzo, an epidemic upper motor
3 neuron disease studied in Tanzania. Brain 1990; 113: 223-235.
- 4 18 Imosemi IO, Malomo AO, Oladejo OW, Osuagwu FC, Ekpo OE. Gross morphological
5 studies on the effect of cyanide on the developing cerebellum of wister rat (*rattus*
6 *novogicus*). Afr. J. med. Sci 2005; 34: 59-63
- 7 19 Jackson LC. Behavioral effects of chronic sublethal dietary cyanide in an animal
8 model: Implications for humans consuming cassava (*Manihot esculenta*). Hum Biol
9 1988; 60: 597-614.
- 10 20 Kamalu BP. Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (*Manihot*
11 *esculenta* Crantz) diet. BR J Nutr 1993; 69(3): 921-934.
- 12 21 Kushi A, Matsumoto T, Yoshida D. Mutagen from the gaseous phase of protein
13 pyrolyzate. Agric Biol Chem 1983; 47: 1979-1982.
- 14 22 Liebowitz D, Schwartz H. Cyanide poisoning: Report of a case with recovery. Am J Clin
15 Pathol 1948; 18: 965-970.
- 16 23 Ministry of Health, Mozambique. Mantakassa: An epidemic of spastic paraparesis
17 associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 1.
18 Epidemiology and clinical and laboratory findings in patients. Bull WHO 1984; 62:
19 477-484.
- 20 24 Monekosso GL, Wilson J. Plasma thiocyanate and vitamin B 12 in Nigerian patients
21 with degenerative neurological disease. Lancet 1966.; 14: 1062-1064.
- 22 25 NTP. National Toxicology Program Technical Report on toxicity studies of sodium
23 cyanide (CAS No. 143-33-9) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1
24 mice, NIH Publication 94-3386. U.S. Department of Health and Human Services, Public
25 Health Service, National Institutes of Health. 1993
- 26 26 Obidoa O, Obasi SC. Coumarin compounds in cassava diets: 2 health implications of
27 scopoletin in gari. Plant Foods for Human Nutrition 1991; 41: 283-289.
- 28 27 Osuntokun BO. An ataxic neuropathy in Nigeria: A clinical, biochemical and
29 electrophysiological study. Brain 1968; 91: 215-248.
- 30 28 Osuntokun BO. Chronic cyanide neurotoxicity and neuropathy in Nigerians.
31 Plant Foods for Human Nutrition 1972; 2:215-266.
- 32 29 Osuntokun BO, Monekosso GL, Wilson J. Relationship of a degenerative tropical
33 neuropathy to diet report of a field survey. Br Med J 1969; 1: 547-550.
- 34 30 Philbrick DJ, Hopkins JB, Hill DC, Alexander JC, Thomson RG. Effects of prolonged
35 cyanide and thiocyanate feeding in rats. J Toxicol Environ Health 1979; 5: 579-592.
- 36 31 Rutkowski JV, Roebuck BD, Smith RP. Effects of protein-free diet and food deprivation
37 on hepatic rhodanese activity, serum proteins and acute cyanide lethality in mice. J
38 Nutr 1985; 115: 132-137.
- 39 32 Saincher A, Swirsky N, Tenenbein M. Cyanide overdose: Survival with fatal blood
40 concentration without antidotal therapy. J Emerg Med 1994; 12(4): 555-557.
- 41 33 Soto-Blanco B, Marioka FC, Górnaiak SL. Effects of long-term low-dose cyanide

- 1 administration to rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2002; 53: 37-41
- 2 34 Soto-Blanco B, Górnaiak SL, Kimura ET. Physiopathological effects of the
3 administration of chronic cyanide to growing goats – a model for ingestion of
4 cyanogenic plants. *Veterinary Research Communications*. 2001a; 25: 379-389.
- 5 35 Soto-Blanco B, Sausa AB, Manzano H, Guerra JL, Górnaiak SL. Does prolonged
6 cyanide exposure have a diabetogenic effect? *Vet Human Toxicol*. 2001b; 43(2):
7 106-108.
- 8 36 Tewe OO, Maner JH. Long-term and carry-over effect of dietary inorganic cyanide
9 (KCN) in the life cycle performance and metabolism of rats. *Toxicol Appl Pharmacol*
10 1981a; 58: 1-7.
- 11 37 Tylleskar T, Legue FD, Peterson S, Kpizingui E, Stecker P. Konzo in the Central
12 African Republic. *Neurology*. 1994; 44: 959-961.
- 13 38 U.S. EPA. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System
14 (IRIS). Washington, DC. 0031 cyanide, free; CASRN 57-12-5 (02/01/1993, 03/01/1991).
15 Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1991/93
- 16 39 Valenzuela R, Court J, Godoy J. Delayed cyanide induced dystonia. *J Neurol*
17 *Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 198-199.
- 18 40 WHO. Cyanide in Drinking-water. Background document for development of WHO
19 Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/05. 2003
- 20 41 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 21 41a WHO Cyanide in Drinking-water. Background document for development of WHO
22 Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/07.01/2. 2007
- 23 41b WHO Cyanogen chloride in Drinking-water. Background document for development of
24 WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/07.01/4. 2007
- 25 42 Yamamoto K, Yamamoto Y, Hattori H, Samori T. Effects of routes of administration on
26 the cyanide concentration distribution in the various organs of cyanide-intoxicated rats.
27 *Tohoku J Exp Med* 1982; 137: 73-78.
- 28 43 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、
29 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 30 44 日本水道協会： 水道統計 平成 19 年度 2009
31