

化学物質・汚染物質専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）については、シアンに関して第 5 回（平成 21 年 8 月 17 日）、第 6 回（平成 21 年 10 月 8 日）化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（座長：第 5 回千葉百子、第 6 回長谷川隆一）及び第 6 回（平成 22 年 7 月 16 日）化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（座長：佐藤洋）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価（シアン）についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 22 年 8 月 19 日（木）開催の食品安全委員会（第 344 回会合）終了後、平成 22 年 9 月 17 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、化学物質・汚染物質専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

清涼飲料水評価書

シアン

2010年8月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ専門委員名簿> .	3
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約.....	5
I. 評価対象物質の概要.....	6
1. 起源・用途.....	6
2. 化学名、分子式、分子量.....	6
3. 物理化学的性状.....	6
4. 現行規制等.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 毒性に関する科学的知見.....	7
2. 国際機関等の評価.....	22
3. 曝露状況.....	25
III. 食品健康影響評価.....	26
略号.....	31
<参照>.....	32

<審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のシアンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年8月17日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2009年10月8日	第6回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2010年7月16日	第6回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2010年8月19日	第344回食品安全委員会報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

***：2009年7月9日から

＜食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ
専門委員名簿＞

(2007年3月31日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋 (座長)
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
立松 正衛 (座長代理)
廣瀬 雅雄

(2007年9月30日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋 (座長)
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
渋谷 淳
立松 正衛 (座長代理)

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子**

津金昌一郎

遠山千春*

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、シアン（シアンイオン及び塩化シアン）の食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、ブタ、ヤギ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、ハムスター、イヌ）、遺伝毒性試験等である。

シアンの発がん性に関する知見については、ヒト及び実験動物で報告されていない。また、遺伝毒性試験の結果から、シアンに遺伝毒性はないものと考えられる。

シアンの非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）については、ラットの13週間飲水投与試験における左精巣上体及び精巣の絶対重量の低下、精巣あたりの精子数の減少が見られた試験データから、無毒性量（NOAEL）は4.5 mg/kg 体重/日となり、不確実係数1,000（種差10、個体差10、標準的生殖・発生毒性試験の欠如及び短期試験のNOAEL採用10）を適用して、4.5 µg/kg 体重/日（シアンイオンとして）となった。

以上、シアンのTDIを4.5 µg/kg 体重/日（シアンイオンとして）と設定した。

I. 評価対象物質の概要

我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）では、シアニオン*及び塩化シアンをあわせてシアンと定義され、シアン化物イオン及び塩化シアンとして水質基準が定められている。本評価対象物質のシアンについても、水質基準と同様にシアニオン及び塩化シアンをあわせたものと定義する。

1. 起源・用途

シアン化物の発生源は、天然由来のものとして、バクテリア、菌類、藻類などの生命活動によるもの、トウモロコシ、豆類、キャッサバ、バラ科の梅や杏などの植物に含まれるものがある。人為由来のものとしては、金属めっき、農薬、殺虫剤、顔料などへの使用、自動車の排ガス、石炭の燃焼、ゴミの焼却、たばこの煙などからの排出がある。

シアン化物の水中動態については、シアン化水素では、水中で非解離のシアン化水素と解離したシアニオンの平衡状態にある。この平衡状態は pH と水温に依存し、pH が 8 未満では 93%以上がシアン化水素として存在する。シアン化カリウムやシアン化ナトリウムのようなアルカリ金属のシアン化物では、解離したシアニオンは水の pH に依存してシアン化水素を生成するか、水中の様々な金属と反応する。pH の低下とともに生成されたシアン化水素の割合は上昇し、pH が 7 未満では 99%以上のシアニオンはシアン化水素として存在する（米国環境保護庁（US EPA） 1978；参照 2 から引用）。

水道水にはシアニオンはほとんど含まれていないが、工場排水などによって混入した場合、塩素消毒やクロラミン消毒によって塩化シアンが副生成物として発生する。また、シアニオンが含まれない場合であっても、アンモニウムイオンや有機前駆体と残留塩素との反応によっても塩化シアンが生成する可能性があるとされている。さらに、工業的に使用されているチオシアン酸塩類が混入した場合にも、塩素消毒によって塩化シアンが発生する（参照 1）。

2. 化学名、分子式、分子量

シアン化物には様々な化学形態があるが、本評価書に引用した中で主なものの分子式、分子量を以下に示す。

	シアン化水素	塩化シアン	シアン化カリウム	シアン化ナトリウム
CAS No.	74-90-8	506-77-4	151-50-8	143-33-9
分子式	HCN	ClCN	KCN	NaCN
分子量	27.03	61.47	65.11	49.01

3. 物理化学的性状

シアン化物には様々な化学形態があるが、本評価書に引用した中で主なものの物理化学的性状を以下に示す。

* シアニオン…別名 シアン化物イオン

名称	シアン化水素	塩化シアン	シアン化カリウム	シアン化ナトリウム
物理的性状	無色気体または液体	刺激臭のある無色の圧縮液化ガス	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	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
融点（℃）	-13.4	-6	634.5	563.7
沸点（℃）	25.70	13.8	1625	1496
密度	0.684 g/cm ³ (25℃)	2.513 g/L (25℃)	1.55 g/cm ³ (25℃)	1.6 g/cm ³ (25℃)
水溶解性	混和	27.5 mg/L (25℃)	716 g/L (20℃)	582 g/L (20℃)

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.01 (シアン化物イオン及び塩化シアンとして)

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 (mg/L) 0.001

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.07 (第3版) (シアン化物として)

US EPA (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 0.2 (遊離シアンとして)

EU (mg/L) : 0.05 (全形態のシアン化物の総和として)

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疫病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 3、3a、4、5、6、6a、6b)。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

ヒトがシアン化物を一定量以上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は 2.4 g 未満と推定された (参照 7)。

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・腸での残留量の差から吸収量を算定した。イヌに 1.6、4.4、8.4 mg/kg 体重で投与したとき、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、72% であった (Gettler and Baine 1938 ; 参照 3、3a から引用)。

② 分布

正常な血漿中には濃度 0~14 $\mu\text{g}\%$ *程度のシアン化物が存在する (Feldstein and 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濃度は、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 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アンイオン濃度 (単位 : mg%) は、胃内容物 160、脾臓 3.77、血液 2.39、肝臓 1.62、脳 1.2、腎臓 0.61、尿 0.08 であった (参照 8)。

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、組織の平均シアン化物濃度 (単位 : $\mu\text{g}/\text{g}$ 組織湿重量) は、肝臓 8.9、肺 5.8、血液 4.9、脾臓 2.1、脳 1.5 であった (参照 9)。シアン化カリウム 10 mg/kg 体重 (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、中枢神経系の毒性徴候が認められ、投与 1 時間後のシアン化物濃度は、肝臓 3,380 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脳 748 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、腎臓 550 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった (参照 10)。放射性同位体で標識したシアン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 (シアンイオンとして 11.9~20.3 mg/kg 体重 : ATSDR 換算) を経口投与したウサギでは、死亡時の血中及び血漿シアン化物濃度はそれぞれ 480 及び 252 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、組織レベル (単位 : $\mu\text{g}/100\text{g}$ 組織湿重量) は、肝臓 512、腎臓 83、脳 95、心臓 105、肺 107、脾臓 72 であった (参照 12)。

③ 代謝

シアン化物の基本的代謝経路を図に示す (参照 3、3a)。

生体内でシアン化物は、ロダネーゼまたは 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素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体がシアン化物と反応することが知られている (Schneider and Westley 1969 ; 参照 3、3a から引用)。タンパク質を含まない飼料を 14 日間摂取したマウスは、タンパク質を含む通常の対照飼料を摂取したマウスに比べ、肝臓のロダネーゼ活性が高く血清アルブミン値が低かった。この群では、ロダネーゼ活性が高いにもかかわらず、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の有無に関係なく高かった。一方、対照飼料を減量摂取した群では、対照群に比べ血清アルブミン値が高く、チオ硫酸塩を前投与してシアン化物を高用量投与した場合にのみ死亡率が対照群よりも高かった。これらの結果から、Rutkowski らはシアン化物の解毒における肝臓のロダネーゼ及びチオ硫酸塩の寄与は高くはない

* 原著に記載されている単位を引用しているが、 $\mu\text{g}\% = \mu\text{g}/100\text{g}$ 、 $\text{mg}\% = \text{mg}/100\text{g}$ (検体) と思われる。

としている（参照 13）。しかし、イヌによる薬物動態学研究では、スルファン硫黄プールが、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唆している。（参照 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 6b から引用）。

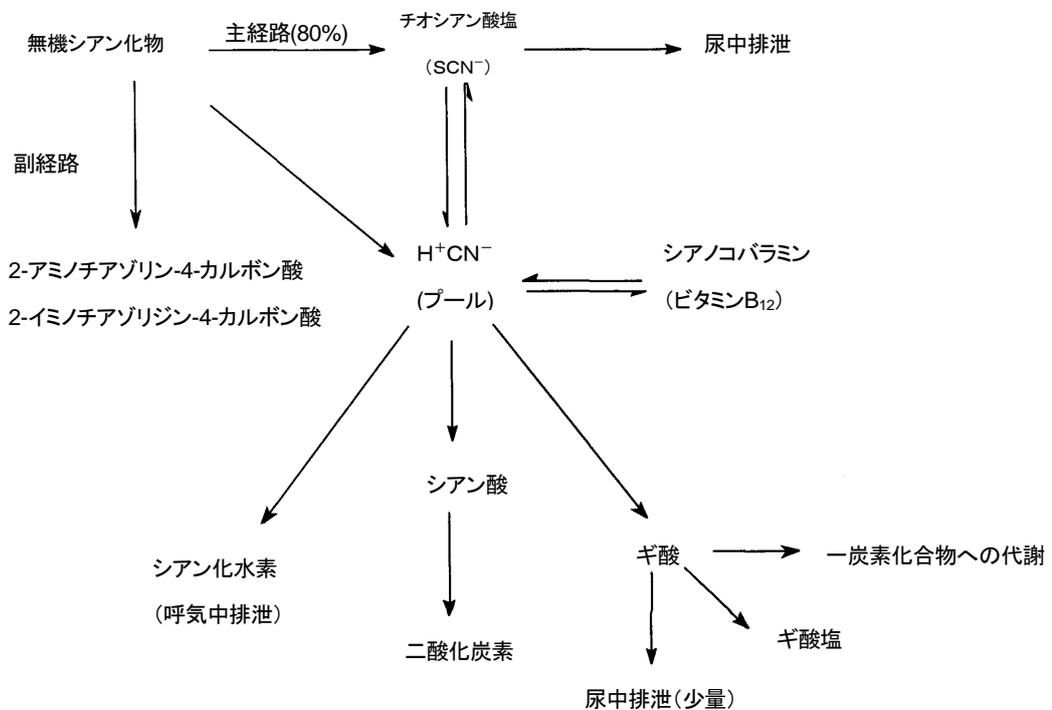


図 シアン化物の基本的代謝経路（参照 3、3a）

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 7）。加工の不十分なキャ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 μmol/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 μmol/Lであった

(Tylleskar et al. 1992 ; 参照 3、3aから引用)。また、Konzo病[†]の発生村落とKonzo病の発生していない村落について、住民の尿中チオシアン酸塩レベルを調査した結果、前者では平均 490 $\mu\text{mol/L}$ に対し、後者では平均 350 $\mu\text{mol/L}$ であった (参照 3、3a)。

[¹⁴C] 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) 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 時間以内に投与量の 47%に達した (参照 11)。 [¹⁴C] シアン化ナトリウムをラットに 8.3 μmol 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、チオシアン酸塩が主な代謝産物であった (Okoh 1983 ; 参照 3、3a から引用)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

シアン化ナトリウムのラットの経口半数致死量 (LD₅₀) 値は、シアンイオンとして 3 mg/kg 体重 (参照 14) または 8 mg/kg 体重 (Smyth et al. 1969 ; 参照 3、3a から引用) と算出されている。絶食したラットの LD₅₀ はシアンイオンとして 2.7 mg /kg 体重/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)。シアン化カルシウムのラットでの LD₅₀ 値は、シアンイオンとして 22 mg/kg 体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 LD₅₀ は、いずれ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 12)。ラットに比べ、ウサギではこれら 3 種の化合物の致死毒性に感受性が高いと思われる (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、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 ; 参照 3、3a から引用)。

ATSDR は、急性経口毒性試験のほとんどが致死率をエンドポイントとしており、実験動物における急性の全身性作用に関する情報が欠如しているとして、急性経口曝露に対する Minimal Risk Levels (MRL) を算出していない。

② 亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験 (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、24.4 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、

[†] アフリカでみられるシアン化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キャッサバ根を食べて起こる。キャッサバ根は、シアン化物を生成するグルコシドを大量に含む (参照 15)。

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毒性所見を表 1 に示す。

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 16）。

ATSDR では、シアンイオンとしての NOAEL を雄で 24.4 mg/kg 体重/日、雌で 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：24.4 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：10.1 mg/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 以上投与群の雌雄で飲水量の低下、300 ppm 投与群の雄で尿量の減少及び尿比重の増加が認められたが、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、雌雄いずれにおいて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 16）。

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
300 ppm (雄：12.5 mg/kg 体重/日 雌：12.5 mg/kg 体重/日)	尿量減少、尿比重の増加	飲水量の低下
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	
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. 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

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、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。各投与群で認められた毒性所見を表3に示す。

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、脾臓、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、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著しく認められた。脊髄前角にスフェロイドの存在、プルキンエ細胞の変性、小脳白質の萎縮がすべての群で認められ、用量依存的であった。シアン化物はラットの脾臓や甲状腺での代謝には影響しないが、神経病理学的傷害を促進するとした（参照17）。

表3 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/日以上	脊髄前角のスフェロイド プルキンエ細胞変性、小脳白質萎縮（高用量群ほど明らか）

d. 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（シアン化水素 10.8 mg/kg 飼料；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化ナトリウムをシアン化水素として飼料1kgあたり10.8mgを添加した群を設けた（食用キャッサバは1kgあたり10.8mgのシアン化水素を放出するため）。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

キャッサバ群では、血漿カリウムとカルシウムの低下、種々の器官・組織でのうっ血と出血、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脹、空胞化、崩壊、副腎皮質の変性などが認められた。

また、精巣精細管において生殖細胞の基底膜の脱落が認められたが、この生殖細胞の脱落と変性はシアン化ナトリウム群においてはより顕著に認められた。さらに、キャッサバ群及びシアン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た（参照 18）。

ATSDR はこの結果から、重篤なエンドポイントに基づく最小無毒性量（LOAEL）をシアンイオンとして 1.04 mg/kg 体重/日としている（参照 3）。

表 4 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
1.04 mg/kg 体重/日	血漿カリウムとカルシウムの低下、全身性のうっ血と出血、心筋繊維の変性、肝臓の門脈周囲の空胞化、近位尿細管の変性、副腎皮質の変性、精巣精細管における生殖細胞の異常、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、精巣精細管における生殖細胞の異常

e. 24 週間亜急性毒性試験（ブタ）

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）経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

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）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関を示した。シアンイオンとして 1.2 mg/kg 体重/日群において、行動学的影響を示したとしている（参照 19）。

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、LOAEL 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 5、6）。

表 5 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

〔参考〕

(a) 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 6 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、

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、努力呼吸、14.5 mg/kg 体重/日（シアンイオンとして）で嗜眠、脳重量の低下及び雄の生殖腺重量の増加が見られた（Gerhart 1987a、1986；参照 3、3a から引用）。

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）以上で活動低下、努力呼吸、2.6 mg/kg 体重/日（シアンイオンとして）以上で体重増加抑制及び生殖腺重量の増加（雄）、7.8 mg/kg 体重/日（シアンイオンとして）以上で振戦、痙攣、横臥、嗜眠が見られた（Gerhart 1987b；参照 3、3a から引用）。これら所見では用量依存性が認められ、また雄が雌より感受性が高いと見られたが（参照 3、3a）、銅または銀が毒性に寄与した可能性を示唆している（参照 3）。

表 6 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/日以上		振戦、痙攣、横臥、嗜眠
4.35 mg/kg 体重/日以上	雄の体重増加抑制、姿勢固定、努力呼吸	
2.6 mg/kg 体重/日以上		雄の体重増加抑制及び生殖腺重量の増加
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、努力呼吸

(b) その他

ブタ（雄、全 26 頭、シアン化カリウムとして最高用量 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（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：シアンイオンとして 1.2 mg/kg 体重/日、5 ヶ月間）を用いた試験では、いずれも臍臓への影響は認められなかった（参照 20、21）。

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

シアン化物の発がん性試験は報告されていない（参照 6a）。

a. 11.5 ヶ月間慢性毒性試験（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 7 に示す。

シアン化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、両シアン化物を添加した制限飼料の群でわずかな脊髓白質中の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、組織崩壊が強く、白質に現れた変化が虚血性の組織変化か、オリゴデンドログリアのミエリン代謝の変化によるものかは、定かでないとしている（参照22）。

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7 ラット11.5ヶ月間慢性毒性試験

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、脊髓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、脊髓白質中のミエリン変性	—

b. 2年間慢性毒性試験（ラット）

Carworth Farm 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7.8、10.4 mg/kg 体重/日：ATSDR換算、4.3、10.8 mg/kg 体重/日：US 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23）。

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/日よりも低くなっていた可能性を指摘している（参照3、3a）。

④ 生殖・発生毒性試験

a. 13週間飲水投与試験（マウス）（②a. 13週間亜急性毒性試験（マウス）と同一試験）

標準的な生殖・発生毒性試験ではないが、以下の13週間飲水投与試験において生殖関連パラメータについて調べられている。

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、24.4 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 16）。

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 13 週間生殖毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (雄：24.4 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	

b. 13 週間飲水投与試験（ラット）（②b. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）と同一試験）

標準的な生殖・発生毒性試験ではないが、以下の 13 週間飲水投与試験において生殖関連パラメータについて調べられている。

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 9 に示す。

雄では 30 ppm 以上投与群で精巣上体内精子の運動性の低下及び左精巣上体尾部の絶対重量の低下、300 ppm 投与群で左精巣上体と精巣の絶対重量の低下、精巣あたりの精子数の減少があった。雌では 100 ppm 以上の投与群で、発情休止期と発情前期が延長し、発情期と発情後期が短縮した（参照 16）。

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

表9 ラット13週間生殖毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (雄: 12.5 mg/kg 体重/日 雌: 12.5 mg/kg 体重/日)	左精巣上体及び精巣の絶対重量低下、精巣あたりの精子数の減少	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 以上 (雄: 4.5 mg/kg 体重/日 雌: 4.9 mg/kg 体重/日)	精巣上体内精子運動性の低下 (用量反応性を伴わない非常に弱い変化)	
30 ppm 以上 (雄: 1.4 mg/kg 体重/日 雌: 1.7 mg/kg 体重/日)	左精巣上体尾部絶対重量の低下 (病理組織学的変化なし)	毒性所見なし

c. 発生毒性試験 (ラット)

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 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 群に分けた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

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響は見られなかった。しかし、離乳後の出生児が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 (参照 24)。

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 (参照 3)。

表10 ラット発生毒性試験

投与群	母	児
51 mg/kg 体重/日	毒性影響なし	離乳後曝露児において体重増加抑制、摂餌量の減少
1.2 mg/kg 体重/日		毒性影響なし

d. 発生毒性試験 (ラット)

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。

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 25)。

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

e. 発生毒性試験（ハムスター）

シリアン（ゴールドデン）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 26）。

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

f. 生殖毒性試験（イヌ）（②d. 14 週間亜急性毒性試験（イヌ）と同一試験）

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飼料群と、炭水化物源としてキャッサバを用いる試験群（シアン化水素 10.8 mg/kg 飼料：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化ナトリウムをシアン化水素として飼料 1 kg あたり 10.8 mg を添加した群を設けた（食用キャッサバは 1 kg あたり 10.8 mg のシアン化水素を放出するため）。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

シアン化ナトリウム群に、精子形成サイクルのステージ 8 にある精細管数の減少、精巣での生殖細胞の脱落（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て、異常細胞の出現が認められた（参照 20）。

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（参照 3）。

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ステージ 8 にある精細管数の減少、精巣での生殖細胞の脱落と変性、異常細胞の出現

⑤ 遺伝毒性試験

シアンの遺伝毒性試験の結果を表 14 に示す。

シアン化ナトリウムのサルモネラ (*Salmonella typhimurium*) TA97、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かかわらず、すべて陰性であった (参照 16)。

また、シアン化カリウムの、サルモネラ TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 (参照 27)、TA97、TA102 (参照 28) 株を用いた復帰突然変異試験は、陰性であった。シアン化カリウムの大腸菌 (*Escherichia coli*) WP67、CM871、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 28)。

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が認められた (参照 29)。

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 28	KCN	
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	—	—	参照 27	KCN	
	<i>S. typhimurium</i> TA100	TA100	—	(+)	参照 30	HCN
		TA98	—	—		
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535	—	—	参照 16	NaCN	
DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> WP67、CM871、WP2	—	—	参照 28	KCN	
DNA 切断試験	ラット 胸腺細胞		+	参照 29	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

(3) ヒトへの影響

① 急性影響

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。しかし ATSDR は、このデータは病歴から入手したものであり、さらには当時の分析測定が今日の測定技術に比べて精度に欠けるとしている。(Gettler and Baine 1938 ; 参照 3、3a から引用)。

急性毒性に関するほとんどの症例研究における実際の用量については考慮すべき不確実性がある。1~3 g のシアン化物塩 (成人体重を 60 kg とし、シアン化ナトリウムに換算した場合 : 約 9~27 mg/kg bw) を経口摂取した場合でも生存した例が報告されている (ATSDR 1991 ; 参照 6a から引用)。

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シアン化カリウムを 100 mg（ATSDR 換算：シアンイオンとして 0.57 mg/kg 体重）（参照 31）、シアン化カリウムを 1 g（ATSDR 換算：シアンイオンとして 5.7 mg/kg 体重）（参照 32）、シアン化カリウムを 1,650 mg（18.9 mg/kg；シアンイオンとして 7.6 mg/kg 体重）（参照 33）、シアン化カリウムを 3 g（シアンイオンとして 15 mg/kg 体重）（参照 7）、シアンイオンとして 114～229 mg/kg 体重など様々である（Kasamo et al. 1993；参照 3、3a から引用）。

塩化シアン吸入では、 2.5 mg/m^3 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/m^3 であった（NAS 1977；参照 6b より引用）。

② 中毒後遺症

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が知られている（参照 3、3a、34 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 34）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 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 3、3a）。

③ 職業曝露

慢性的なシアン化水素の職業曝露では、頭痛、めまい、神経不安、衰弱、視覚低下、不明瞭な発語、胃腸管障害、甲状腺腫大等の症状が報告されている。甲状腺腫大等の影響については、おそらく代謝物であるチオシアン酸イオンによるヨウ素の甲状腺への取込み阻害によるものとされている（参照 35；参照 2 より引用）が、甲状腺への影響はないとする報告（参照 36；参照 2 より引用）もある。

インドのケーブル工場でシアン化物に曝露した男性非喫煙作業員 35 人を対照とした研究では、血清中チオシアン酸イオンの平均濃度は $316 \mu\text{mol/L}$ であり、対照群（年齢と食事習慣をマッチさせた非曝露の男性 35 人）の $91 \mu\text{mol/L}$ より有意に高かった。また、血清トリヨードチロニン及びチロキシン濃度は有意に減少し、甲状腺刺激ホルモン（TSH）は有意に増加した。チオシアン酸イオンとチロキシンは負の相関を示し、チオシアン酸イオンと TSH とは正の相関を示した（参照 37）。

エジプトの 3 工場で電気メッキによるシアン化物の吸入曝露を受けた男性作業員 36 人についての横断研究では、対照群（社会経済的地位をマッチさせた非曝露の同年齢男性 20 人）と比較して、工場の最低平均濃度 6.4 ppm 以上で神経

系への影響、甲状腺の腫大、ヘモグロビンの増加等の症状が高頻度にみられた(参照 38)。

米国の銀再生工場で長期間シアン化水素の蒸気に曝露された男性作業員 36 人(19~62 歳)を対照にした後ろ向きコホート研究では、神経系への影響及び TSH の増加がみられた(参照 39)。

英国の工場においてナトリウム、銅、カリウムのシアン化塩生産作業員 63 人を対照とした横断研究では、対照群(同工場のジフェニルオキシド生産プラント作業員 100 人)と比較して、ヘモグロビンとリンパ球は高い傾向にあったが、病理学的に異常はなく、曝露と血液学的所見との関連もなかった。甲状腺機能は両群共に正常であり、甲状腺腫もみられなかった(参照 36; 参照 2 より引用)。

④ 食品からの曝露

ATSDR では、キャッサバ摂取の影響について、以下のように記載している。

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、アフリカでのキャッサバ摂食が挙げられる。キャッサバ、ダイズ、ホウレンソウ、タケノコ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 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報告がある(参照 40、41、42、43、44、45、46)。これらの地域ではさまざまな神経障害が認められている。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関連しており、総称して熱帯性運動失調性神経障害(tropical ataxic neuropathy)と呼ばれている(参照 3、3a)。臨床所見としては、上肢の対称的な反射亢進、下肢の対称的な痙攣性不全対麻痺、痙攣性構音障害、視力低下、末梢神経障害、小脳症状、聴覚障害などが挙げられている(参照 41)。発症者では血漿ビタミン B₁₂濃度の低下も認められた(参照、3、3a、42)。

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、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)。コンゴでは地方病的甲状腺腫(endemic goiter)の発生率はキャッサバの摂取と関連しており、対照地域と比較すると、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認められた(参照 47)。他の研究では、痙攣性不全対麻痺の流行が認められる村のコホートで、Free T₄ Index 値の低下、及び Free T₃ Index 値、T₃/T₄ 比、TSH の上昇が認められた。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、この村では、地方病的甲状腺腫の発生率の上昇は認められなかった(参照 40)。

痙攣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(高濃度シアン化物含有)キャッサバの摂食に関連する(参照 46)と見られているが、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

3、3a、48)。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 3、3a、44、45）。

2. 国際機関等の評価

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

評価書なし。

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

評価書なし。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン

WHO (1993 年) では、シアン化物の毒性は元の化学形態によらず主にシアンイオンによる作用であるとして評価を行い、ガイドライン値として 0.07 mg/L と設定されている。

・ 第 3 版 (参照 6) 及び第 3 版根拠文書 (参照 5)

ブタを用いた 6 ヶ月間試験 (参照 21) における行動検査結果及び血清生化学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 (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、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、TDI は 12 µg/kg 体重/日と算出された。

[参考]

① ガイドライン値の算出

飲料水以外によるシアン化物の曝露は通常少なく、飲料水による曝露だけが時々起こることから、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 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。この値は急性曝露にも慢性曝露にも対応できると考えられる (参照 5、6)。

② 短期曝露によるガイドライン値

ラットを用いた 13 週間飲水投与試験 (参照 16) における雄の生殖臓器への影響についての NOAEL 4.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 100 (種差及び個体差) を適用して、TDI は 45 µg/kg 体重/日と算出された。

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 の成人の 1 日の飲水量を 2 L としてガイドライン値は 0.5 mg/L (端数処理値) と設定された (参照 6a)。

③ 塩化シアン

塩化シアンは、飲料水の塩素消毒により生成する。また、水道分配システムを衛生的に維持するための残留消毒剤としてクロラミンが生成される状況で生成する。しかし、塩化シアンからシアン化物が生成される加水分解はゆっくり進行するので、塩化シアンのガイドライン値は、シアンイオンの慢性毒性に基づいている（参照 6a）。

塩化シアンは、体内で急速に代謝されてシアン化物となる。塩化シアンの経口毒性に関するデータはほとんどない。（参照 6b）。

（4）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System (IRIS)（参照 4）

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（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、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

試験系及び臨界影響	NOAEL/ LOAEL	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 23)	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
ラット亜慢性～慢性混餌投与試験 (参照 22) における体重減少、甲状腺への影響、ミエリンの変性	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

② 発がん性

・発がん性分類

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。

（5）厚生労働省

我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

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 21）で得られた 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、LOAEL しか求められておらず、一群あたりの動物数も 3 匹（雌雄を含めて）しか使用していない上に、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。

F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) が飲水中の 0、0.003、0.01、0.03、0.10、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、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 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、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。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れた (参照 16)。この研究の NOAEL は、雄に対する影響に基づきシアン 4.5 mg/kg 体重/日であると考えられる。

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ない。そのため、US EPA では発がん性リスクアセスメントガイドラインに基づいて、ヒトの発がん性に関して分類できない (グループ D)、あるいは発がん性を評価するには不適切であるとしている。

NTP (参照 16) の試験のシアンとしての NOAEL を用いて、種差及び個体差の UF100 とデータベースの不足に基づく UF10 から総合 UF1000 を適用して、シアンに対する 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、亜慢性試験からの外挿、標準的な生殖試験の欠如、感受性の高い甲状腺への影響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含んでいる。

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、シアンの評価値は 0.01 mg/L と求められる。

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 を評価値とすることが適当であるとした。

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21)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 根拠文書 (2007)	ラットの13週間の飲水投与試験(参照16)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23)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22)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16)における精巣上体及び精巣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

3. 曝露状況

平成19年度の水道統計におけるシアンの水道水の検出状況(表16)から、各測定地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値(0.01 mg/L)の100%超過箇所が3箇所あったが、ほとんどが10%以下(5,292/5,306地点)であった。また、浄水においては、同様に30%超過40%以下の箇所が2箇所あったが、ほとんどが10%以下(5,799/5,852地点)であった。

表 16 水道水での検出状況（参照 49）

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)	～ 0.008 (mg/L)	～ 0.009 (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）

Ⅲ. 食品健康影響評価

シアン（シアンイオン及び塩化シアン）は、急性毒性が強く、ヒトの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、神経障害等が認められると報告されている。ヒトの慢性経口曝露による影響については、シ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。シアンの発がん性に関する知見については、ヒト及び実験動物で報告されていない。遺伝毒性試験の結果から、シアンに遺伝毒性はないものと考えられ、シアンのリスク評価においては、TDI を TDI 法により設定することが適当であると判断された。TDI の設定においては、シアンと有害影響における用量-反応関係を示唆するヒトの疫学研究の知見が不十分であったことから、各種の実験動物による経口投与試験の中から感受性の高い影響に着目した。

塩化シアンについては、塩化シアンからシアン化物が生成される加水分解はゆっくりと進行し（参照 6a）、また、シアン化物の曝露により得られている実験動物に対する毒性影響の殆どは、元の化学形態によらずシアンイオンによる作用であることから、TDI 設定のための用量-反応評価はシアンイオンの曝露量に着目して考察を行うこととした。

一方、シアンの主要代謝物であるチオシアン酸塩については、ヒトの疫学調査や動物実験で甲状腺機能等における影響が示唆されているが、疫学調査による報告のほとんどはシアンを曝露源として解析しているためヒトに関する曝露量測定の情報はない（参照 3、3a）。また、実験動物として入手可能なラットの 11.5 ヶ月間慢性毒性試験は単一用量での試験であり（参照 22）、チオシアン酸塩を評価するための知見としては不十分と考えられる。

ラットの 13 週間飲水投与試験 (参照 16) については、シアンイオンとして 1.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体内精子運動性の低下及び左精巣上体尾部の絶対重量の低下、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に左精巣上体及び精巣の絶対重量の低下、精巣あたりの精子数の減少が認められ、4.5 mg/kg 体重/日投与群の雄ではこれらに変化が認められなかったとする生殖毒性を示唆する重要なデータが報告されている。本試験における精巣上体内精子運動性の低下については、用量反応性を伴わない非常に弱い変化であり、背景データの範囲内の変動であるため、毒性学的な意義が乏しいと考えられた。左精巣上体尾部絶対重量の低下については、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で弱いながらも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を伴っているため影響と考えられるが、病理組織学的変化は認められておらず、雄の生殖能に影響を与える程度の変化とは考えられなかった。一方、1.4 及び 4.5 mg/kg 体重/日の投与群の雄で見られた左精巣上体尾部絶対重量のみの低下については、関連する変化を伴わないため、毒性学的意義が乏しいと考えられた。4.9 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた発情休止期と発情前期の延長、発情期と発情後期の短縮については、変化が弱く、明らかな用量反応性を伴わないため、毒性学的意義は低いと考えられた。

一般毒性に関するデータについては、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で飲水量の低下、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿量減少及び尿比重の増加が認められたと報告されているが、これは飲水投与の忌避によるものと考えられ、他の関連する有意な毒性影響も認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

これらのことを踏まえ、ラットの 13 週間飲水投与試験では、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた左精巣上体及び精巣の絶対重量の低下、精巣あたりの精子数の減少から、NOAEL が 4.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

この NOAEL よりも低い用量で有害影響が認められた報告 (ラット 90 日間亜急性毒性試験 (参照 3、3a)、ラットの妊娠から離乳後までの発生毒性試験 (参照 24)、ハムスターの発生毒性試験 (参照 26)) については、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、キャッサバ飼料等であり、シアン以外の影響が考えられた。イヌの 14 週間生殖毒性試験 (亜急性毒性試験) (参照 20) については、1.04 mg/kg 体重/日投与群の雄において精子形成や精巣に影響が認められたと報告されているが、用いたイヌの系統及び使用時の月齢や体重が未記載であり、単一用量群のみの試験結果であるため、精巣に現れた変化がシアン化ナトリウムの投与に起因して生じた変化であるかを判断することは難しいと考えられた。

ブタの 24 週間亜急性毒性試験 (参照 21) については、1.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で行動学的影響が示唆され、WHO 第 3 版飲料水水質ガイドラインでこの用量が LOAEL に採用されているが、一群あたりの動物数が 3 匹 (雌雄を含めて) と少なく、用量毎に不均等な雌雄の動物数を使用していることや使用した統計手法が未記載であることから、信頼性に乏しいと考えられた。

ラットの3ヶ月間亜急性毒性試験（参照17）については、0.06 mg/kg 体重/日投与群の雄に神経病理組織学的影響が認められたと報告されているが、発生頻度などの具体的なデータが未記載であることから、信頼性に乏しいと考えられた。

以上の論点を踏まえ、ラット13週間飲水投与試験で観察された精巣、精巣上体及び精子形成における生殖毒性データは、標準的な生殖・発生毒性試験から得られたものではないが、毒性学的意義と信頼性を考慮した中で最も感受性が高い指標と考えられたことから、ラット13週間飲水投与試験に基づいてシアンイオンのNOAELを4.5 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えられた。また、このNOAELからTDIを求める際の不確実係数としては、種差10及び個体差10の他に、生殖・発生毒性が懸念されること及び短期試験によるNOAELを採用していることを考慮した10を追加した。したがって、NOAELの4.5 mg/kg 体重/日に不確実係数1,000を適用し、シアンイオンのTDIを4.5 µg/kg 体重/日と設定した。

TDI 4.5 µg/kg 体重/日（シアンイオンとして）

(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	13週間
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	左精巣上体及び精巣の絶対重量の低下、精子数の減少
(NOAEL)	4.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000（種差10、個体差10、標準的生殖・発生毒性試験の欠如及び短期試験のNOAEL採用10）

<参考>

シアンイオンの水質基準値の上限である濃度0.01 mg/Lの水を体重50 kgの人が1日あたり2 L摂水した場合、1日あたり体重1 kgの摂取量は、0.4 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 4.5 µg/kg 体重/日の11分の1である。

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
亜 a	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(100 ppm-)、体重減少(雌 300 ppm) [※ATSDR では、有害影響とみな していない。]	300 ppm= 雄 24.4 (T) 雌 28.8 (T)		
亜 b	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(100 ppm-)、尿量減少、尿 比重の増加(雄 300ppm) [※ATSDR では、有害影響とみな していない。]	300 ppm= 雌雄 12.5 (T)		
亜 c	ラット Wistar 雄 6~7	3ヶ月間 強制経口投与 (水溶液)	KCN	脊髄前角のフエロイド ⁺ 、 プルキンエ細胞変性、小脳 白質萎縮(0.06-)、血漿 コレステロール濃度の低下、 海馬神経細胞消失 (0.24)			神経病理 学的デー タの具体 的な発生 頻度など の記載が ない。
亜 d	イヌ 雄 6	14 週間 混餌投与	キャッサハ ⁺ 飼料	血清アルブミン及び 血漿カリウムとカル シウムの低下、タンパ ク尿の増加、全身性の うっ血と出血、心筋繊 維の変化、肝臓の門脈 周囲の空胞化、近位尿 細管の変性、精巣精細 管における生殖細胞 の異常、副腎皮質の変 性		1.04 (T)	
			NaCN	血清アルブミンの低 下、タンパク尿の増 加、精巣精細管にお ける生殖細胞の異常		1.04 (T)	
亜 e	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 a	ラット 雌雄 10	11.5 ケ 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、脊髄白質中のミ エリン変性		30 (T)	

			KSCN	血漿チロキシン濃度・分泌量低下、甲状腺比重量増加、脊髄白質中の江リ変性		67 (T)	
生 a	マウス B6C3F ₁ 雄雌 10	13 週間 飲水投与	NaCN	雄: 左精巣上部・精巣上部尾部の絶対重量低下(300 ppm)	雄: 8.6 (T) 雌: 28.8 (T)		
生 b	ラット F344/N 雄雌 10	13 週間 飲水投与	NaCN	雄: 左精巣上部尾部の絶対重量低下(全群)、左精巣上部・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)		
生 c	ラット Wistar 20	妊娠期間、授乳期間の母動物と離乳児 28 日間混餌投与	キャッサバ +KCN	離乳後曝露児の体重増加抑制・摂餌量の減少	1.2 (T)	51 (T)	
生 d	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)			
生 e	ハムスター Syrian	妊娠 3 日～14 日混餌投与	キャッサバ	胎児重量低下、骨化遅延(1.0 ⁻)		1.0 (T)	
生 f	イヌ 雄 6	14 週間 混餌投与	キャッサバ	異常細胞の出現		1.04 (T)	
			NaCN	精子形成サイクルのステージ 8にある精細管数の減少、精巣生殖細胞の脱落・変性、異常細胞の出現		1.04 (T)	

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、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: US EPA

本評価書中で使用した略号については次にならった

ATSDR 米国 有害物質・疾病登録局

IRIS 統合リスク情報システム

LD₅₀ 半数致死量

LOAEL 最小毒性量

NOAEL 無毒性量

TDI 耐容一日摂取量

TSH 甲状腺刺激ホルモン

US EPA 米国 環境保護庁

<参照>

- 1 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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 2 有害性評価書 Ver.1.0 No.129 無機シアン化合物（錯塩及びシアン酸塩を除く） 化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-108 新エネルギー・産業技術総合開発機構 www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/108riskdoc.pdf
- 3 ATSDR Toxicological Profile for Cyanide. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1997
- 3a ATSDR Toxicological Profile for Cyanide. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.2006
- 4 US EPA. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0031 cyanide, free; CASRN 57-12-5 (02/01/1993, 03/01/1991). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1991/93
- 5 WHO. Cyanide in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/05. 2003
- 6 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004
- 6a WHO Cyanide in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/HSE/WSH/09.01/3. 2009
- 6b WHO Cyanogen chloride in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/HSE/WSH/09.01/9. 2009
- 7 Liebowitz D, Schwartz H. Cyanide poisoning: Report of a case with recovery. Am J Clin Pathol 1948; 18: 965-970.
- 8 Ansell M, Lewis FAS. A review of cyanide concentrations found in human organs: A survey of literature concerning cyanide metabolism, normal, non-fatal, and fatal body cyanide levels. J Forensic Med 1970; 17: 148-155.
- 9 Yamamoto K, Yamamoto Y, Hattori H, Samori T. Effects of routes of administration on the cyanide concentration distribution in the various organs of cyanide-intoxicated rats. Tohoku J Exp Med 1982; 137: 73-78.
- 10 Ahmed AE, Farooqui MYH. Comparative toxicities of aliphatic nitriles. Toxicol Lett 1982; 12: 157-163.
- 11 Farooqui MYH, Ahmed AE. Molecular interaction of acrylonitrile and potassium cyanide with rat blood. Chem Biol Interact 1982; 38: 145-159
12 Ballantyne B. The influence of exposure route and species on the acute lethal toxicity and tissue concentrations of cyanide. In: Hayes, AW, Schnell RC, Miya TS, eds. Developments in the science and practice of toxicology. New York, NY: Elsevier Science Publishers 1983a; 583-586

- 13 Rutkowski JV, Roebuck BD, Smith RP. Effects of protein-free diet and food deprivation on hepatic rhodanese activity, serum proteins and acute cyanide lethality in mice. *J Nutr* 1985; 115: 132-137.
- 14 Ballantyne B. Toxicology and hazard evaluation of cyanide fumigation powders. *ClinToxicol* 1988; 261: 325-335.
- 15 ステッドマン医学大事典, メジカルビュー社, 東京, 2008 ; 989
- 16 NTP. National Toxicology Program Technical Report on toxicity studies of sodium cyanide (CAS No. 143-33-9) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice, NIH Publication 94-3386. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 1993
- 17 Soto-Blanco B, Marioka FC, Górniak SL. Effects of long-term low-dose cyanide administration to rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2002; 53: 37-41
- 18 Kamalu BP. Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (*Manihot esculenta* Crantz) diet. *BR J Nutr* 1993; 69(3): 921-934.
- 19 Jackson LC. Behavioral effects of chronic sublethal dietary cyanide in an animal model: Implications for humans consuming cassava (*Manihot esculenta*). *Hum Biol* 1988; 60: 597-614.
- 20 Soto-Blanco B, Górniak SL, Kimura ET. Physiopathological effects of the administration of chronic cyanide to growing goats – a model for ingestion of cyanogenic plants. *Veterinary Research Communications*. 2001a; 25: 379-389.
- 21 Soto-Blanco B, Sausa AB, Manzano H, Guerra JL, Górniak SL.. Does prolonged cyanide exposure have a diabetogenic effect? *Vet Human Toxicol*. 2001b; 43(2): 106-108.
- 22 Philbrick DJ, Hopkins JB, Hill DC, Alexander JC, Thomson RG. Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. *J Toxicol Environ Health* 1979; 5: 579-592.
- 23 Howard JW, Hanzal RF. Chronic toxicity for rats of food treated with hydrogen cyanide. *Agricultural and Food Chemistry* 1955; 3: 325-329.
- 24 Tewe OO, Maner JH. Long-term and carry-over effect of dietary inorganic cyanide (KCN) in the life cycle performance and metabolism of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981a; 58: 1-7.
- 25 Imosemi IO, Malomo AO, Oladejo OW, Osuagwu FC, Ekpo OE..Gross morphological studies on the effect of cyanide on the developing cerebellum of wister rat (*rattus novogicus*). *Afr. J. med. Sci* 2005; 34: 59-63
- 26 Frakes RA, Sharma RP, Willhite CC, Gomez G. Effect of cyanogenic glycosides and protein content in cassava diets on hamster prenatal development. *Fundam Appl Toxicol* 1986a; 7: 191-198.
- 27 De Flora S. Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 1981; 2: 283-298.
- 28 De Flora S, Camoirano A, Znacchi P, Bennicelli C. Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other Salmonella strains. *Mutat Res* 1984; 134: 159-165.
- 29 Bhattacharya R. Lakshmana Rao PV. Cyanide induced DNA fragmentation in

- mammalian cell cultures. *Toxicology* 1997; 123: 207-215.
- 30 Kushi A, Matsumoto T, Yoshida D. Mutagen from the gaseous phase of protein pyrolyzate. *Agric Biol Chem* 1983; 47: 1979-1982.
 - 31 Saincher A, Swirsky N, Tenenbein M. Cyanide overdose: Survival with fatal blood concentration without antidotal therapy. *J Emerg Med* 1994; 12(4): 555-557.
 - 32 Valenzuela R, Court J, Godoy J. Delayed cyanide induced dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 198-199.
 - 33 Goodhart GL. Patient treated with antidote kit and hyperbaric oxygen survives cyanide poisoning. *South Med J* 1994; 87(8): 814-816.
 - 34 Grandas F, Artieda J, Obeso JA. Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication. *Mov Disord* 1989; 4: 188-193
 - 35 Nahrstedt A.F (1993) Cyanogenesis and food plants. In: van Beek TA, Breteler H, eds. *Proceedings of the International Symposium on Phytochemistry and Agriculture*, Wageningen. Oxford, Oxford University Press 1992 April; 22-24: 107-129
 - 36 Leeser J.E, Tomenson J.A, Bryson, D.D. A cross-sectional study of the health of cyanide salt production workers. Macclesfield, ICI Central Toxicology Laboratory NITS/OTS 0530344: Doc# 86-910000690. 1990
 - 37 Banerjee K.K, Bishayee B, Marimuthu P. Evaluation of cyanide exposure and its effect on thyroid function of workers in a cable industry. *J Occup Med* 1997; 39: 255-260.
 - 38 El Ghawabi S.H, Gaafar M.A, El-Saharti A.A, Ahmed S.H, Malash K.K, Fares R. Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study. *Br J Ind Med* 1975; 32: 215-219.
 - 39 Blanc P, Hogan M, Mallin K, Hryhorczuk D, Hessel S, Bernard B. Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers. *J Am Med Assoc* 1985; 253: 367-371.
 - 40 Howlett WP, Brubaker GR, Mlingi N, Rosling H. Konzo, an epidemic upper motor neuron disease studied in Tanzania. *Brain* 1990; 113: 223-235.
 - 41 Ministry of Health, Mozambique. Mantakassa: An epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 1. Epidemiology and clinical and laboratory findings in patients. *Bull WHO* 1984; 62: 477-484.
 - 42 Monekosso GL, Wilson J. Plasma thiocyanate and vitamin B 12 in Nigerian patients with degenerative neurological disease. *Lancet* 1966.; 14: 1062-1064.
 - 43 Osuntokun BO. An ataxic neuropathy in Nigeria: A clinical, biochemical and electrophysiological study. *Brain* 1968; 91: 215-248.
 - 44 Osuntokun BO. Chronic cyanide neurotoxicity and neuropathy in Nigerians. *Plant Foods for Human Nutrition* 1972; 2:215-266.
 - 45 Osuntokun BO, Monekosso GL, Wilson J. Relationship of a degenerative tropical neuropathy to diet report of a field survey. *Br Med J* 1969; 1: 547-550.
 - 46 Tylleskar T, Legue FD, Peterson S, Kpizingui E, Stecker P. Konzo in the Central African Republic. *Neurology*. 1994; 44: 959-961.

- 47 Delange F, Ermans AM. Role of a dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter on Idjwi Island. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1354-1360.
- 48 Obidoa O, Obasi SC. Coumarin compounds in cassava diets: 2 health implications of scopoletin in gari. *Plant Foods for Human Nutrition* 1991; 41: 283-289.
- 49 日本水道協会： 水道統計 平成 19 年度 2009