急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Hydrogen cyanide (74-90-8)

シアン化水素

Table　AEGL 設定値

Hydrogen cyanide　74-90-8　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	2.5	2.5	2	1.3	1
AEGL 2	17	10	7.1	3.5	2.5
AEGL 3	27	21	15	8.6	6.6

設定根拠（要約）:

シアン化水素（HCN）は、速効性で、毒性が非常に高く、ビターアーモンド臭のある、無色の気体または液体である。ほとんどは、製造の中間体として使用されており、主な用途は、ナイロン、プラスチック、燻蒸剤の製造である。HCNへの曝露は、製造現場以外でも、たばこの煙、燃焼生成物、食品中の天然由来のシアン化合物によっても起こる可能性がある。ヒトで降圧薬として使用されているニトロプルシドナトリウム（$Na_2[Fe(CN)_5NO]\cdot 2H_2O$）は、分解して非電離型のHCNになる。

HCNは全身性毒物である。毒性は、チトクロームオキシダーゼ阻害によるもので、この作用により細胞の酸素利用が阻害される。脳細胞における電子伝達の最終段階が阻害されて、意識消失や呼吸停止が起こり、最終的に死に至る。頸動脈小体および大動脈小体の化学受容器が刺激されて、短時間の過呼吸が起こり、不整脈も起こることがある。シアン化物の生化学的作用機序は、すべての哺乳動物で共通する。HCNは、チオ硫酸塩からシアン化物へのイオウの転移を触媒する酵素であるロダネーゼによって代謝されて、比較的毒性の低いチオシアン酸塩になる。

ヒトにおける曝露濃度のデータを伴う報告は、職業曝露に関するものに限られている。曝露された作業員の症状は、健康への有害な影響が認められない、軽度の不快感から、明らかな中枢神経系への影響を示すものまで、様々である。反復曝露や慢性曝露の例では、甲状腺機能低下症が報告されている。サル、イヌ、ラット、およびマウスを用いた吸入試験では、機能喪失や、呼吸および心臓のパラメータの変化など、亜致死性の影響が認められている。ラット、マウス、およびウサギを用いた試験で、致死性の影響も認められている。数秒間～24時間の曝露時間のデータが得られている。サルにおける機能喪失と致死性につ

いて、それぞれの曝露の時間-濃度関係の回帰分析を行い、機能喪失については$C^2 \times t = k$、致死性についてはラットのデータに基づいて$C^{2.6} \times t = k$という関係式が得られた。

AEGL-1値は、ヒトにおけるモニタリング調査のデータに基づいた。このモニタリング調査では、知見の重要性に基づいて考察された圧倒的多数のデータによって、1 ppmのHCNに8時間曝露した場合、一般集団の健康に有害な影響がないことが示されている。この調査データは、長期曝露（多くは、1日8時間で長期間の勤務）におけるものであり、特定の曝露濃度に関する様々な局面や曝露に関連する症状についての十分な記録を欠いているが、著しい不快感の閾値であるAEGL-1を導出する上で、ヒトにおける最も妥当なデータである。

3つの電気メッキ工場における慢性曝露（5～15年間、平均曝露濃度はそれぞれ、6、8、10 ppm）では、頭痛、脱力、味覚と嗅覚の好ましくない変化など、曝露に関連した症状が現れているが（El Ghawabi et al. 1975）、この調査では、症状と空気中濃度との関係が明らかにされていない。シアン化物に慢性曝露した場合に特徴的にみとめられ、多くの徴候の原因と考えられる甲状腺腫大が、半数以上の作業員において認められている。米国学術研究会議（NRC）の小委員会は、El Ghawabiら（1975）の調査について検討し、8 ppmの1時間曝露では、健康な成人に軽度の頭痛以外の症状は起こらないと結論している（NRC 2000）。軽度の頭痛は、AEGL-1の定義に適合する。シアン化物の製造に従事する健康な成人63名が、1年のうちのある期間、HCNに、幾何平均濃度6、8、10 ppm（標準偏差：0.01～3.3 ppm、個人サンプラーを用いて測定）で慢性曝露され、6 ppm（区域試料を用いて測定）で曝露された可能性のある例では、曝露による健康への有害な影響はみられていない（Leeser et al. 1990）。また、健康への影響は具体的に示されていないが、5つの杏仁加工工場の作業員が、1 ppm未満～17 ppmの空気中濃度のHCNに曝露された例についての報告がある（Grabois 1954）。最大許容濃度が10 ppmとされていた時代に技術的な管理が「必要に応じて」推奨されていたという事実から、低濃度では有害な影響が生じていなかったことが示唆される。米国の国立労働安全衛生研究所（NIOSH）は、Grabois（1954）のデータから、職場環境の無影響濃度は5 ppmであると結論している（NIOSH 1976）。別のモニタリング調査では、4～6 ppmの濃度のHCNに日常的に曝露されている作業員の例について報告されている（Hardy et al. 1950; Maehly and Swensson 1970）。HCNの作用に対する感受性は、ヒトによって異なる可能性があるが、得られた文献（職場のモニタリング調査や慢性高血圧治療のためのニトロプルシド溶液の臨床使用例）からは、個人差に関するデータが得られなかった。新生児も含めて、ヒトには、解毒酵素であるロダネーゼが大量に存在する。慢性曝露においても、慢性高血圧治療のためのニトロプルシド溶液の使用においても、HCNの作用に対する感受性が特に高い集団が報告されていないことから、感受性に対する個人差は3倍以下であると予想される。

引用したすべてのモニタリング調査から得られた用量-反応データを考慮して、8時間

AEGL-1値を導出し、その後、この値を8時間より短いAEGL曝露期間に時間スケーリングした。いずれのモニタリング調査も慢性曝露に関するものであるが、ヒトに関して入手し得る有力なデータを提示するものである。また、所定の濃度で8時間という標準的な勤務時間での複数回曝露の例で観察・報告された症状は、最も起こり得る反応であるはずである。したがって、上述のモニタリング調査のデータを使用することは、AEGL値を導出するための無難な方法である。報告されている曝露期間は、いずれもAEGLの曝露期間より長いため、AEGLの最も長い曝露期間である8時間を、AEGL値を導出するための基準とした。Grabois（1954）、Hardyら（1950）、MaehlyおよびSwensson（1970）の各試験から得た8時間濃度の5 ppmを種内不確実係数3で割るか、またはEl Ghawabiら（1975）の試験から得た1時間濃度の8 ppmを種内不確実係数3で割ると、非常によく似たAEGL-1値が得られた。得られた8時間値（1.7 ppm）は、Leeserら（1990）の試験で不確実係数を適用せずに導出された8時間の幾何平均値（1 ppm）にも近似している。この幾何平均値は最も低い無毒性量（NOAEL）であったため、不確実係数は、Leeserら（1990）の試験に適用するべきではない。より短い期間に時間スケーリングするための基準として、8時間値の1 ppmを使用し、$C^3 \times t = k$という慎重な関係式を用いて、より短い曝露期間の値を導出した。AEGL-1の10分間値を30分間値と等しく設定して、適切に実施されたLeeserら（1990）の試験における個人曝露濃度の最大値3.3 ppmを超えないようにした。

AEGL-2値は、カニクイザルを60 ppmのHCNに30分間曝露した試験に基づいた。この試験では曝露終盤に、毎分呼吸量のわずかな増加と、脳波の変化によって示された中枢神経系への軽微な抑制作用がみられているが、生理学的反応はみられていない（Purser 1984）。HCNの作用メカニズムはすべての哺乳動物で共通するが、毒性作用の迅速性と強度は、薬物動態学的事由だけでなく相対的な呼吸数に関連している。相対的な呼吸数に基づくと、HCNの取り込みは、サルの方がヒトより速い。げっ歯類に比較して、サルとヒトは、呼吸器系の肉眼解剖学的構造、気道上皮の量と分布状態、および気流パターンが似ているため、サルは、ヒトに外挿するためのモデルとして適切である。サルはヒトのモデルとして適切であるが、相対的な呼吸数に基づくと、シアン化物の作用に対する感受性はヒトより高い可能性があるため、種間不確実係数2を適用した。ヒトによってHCNに対する感受性が異なる可能性があるが、個人差に関するデータは、得られた文献には含まれていなかった。新生児も含めて、ヒトには、解毒酵素であるロダネーゼが存在する。したがって、種内不確実係数3を適用した。Purser（1984）の試験で得られた30分間濃度の60 ppmを、種間不確実係数と種内不確実係数を合計した6で割り、$C^2 \times t = k$の関係式を用いて時間スケーリングを行い、AEGLに設定されている各曝露期間での値を導出した。30分間値（10 ppm）および1時間値（7.1 ppm）の安全性は、El Ghawabiら（1975）のモニタリング調査のデータによって支持されている。この調査では、平均濃度8～10 ppmでの慢性曝露により、作業員の中で主として中枢神経系へ可逆性の影響（頭痛など）が引き起こされた可能性があることが報告されている。

様々な曝露期間の LC_{01} 値を計算するためのデータセットは、ラットでのみ得られている（E.I. du Pont de Nemours and Company 1981）。LC_{01} 値を致死閾値とみなし、AEGL-3 値を導出するための基準として用いた。マウス、ラット、ウサギは、同じ曝露時間における LC_{50} 値が近似しており（例えば、マウス、ラット、ウサギの 30 分 LC_{50} 値は、それぞれ、166、177、189 ppm）、HCN による致死的影響に対する感受性が同等であると判断した。古い試験では、数種類の動物における死亡までの時間によって、マウスとラットは、HCN に対する感受性が、サルよりわずかに高く、また、おそらくはヒトより高いことが示されている。この感受性の違いは、少なくとも一部は、げっ歯類の呼吸数が体重に比較して多いことによると考えられた。数種類の動物における LC_{50} 値は互いの 1.5 倍以内にあり、げっ歯類の呼吸数はヒトより多く、HCN の取り込み速度が速くなるため、種間不確実係数 2 を適用した。ヒトによって HCN に対する感受性が異なる可能性があるが、個人差に関するデータは、得られた文献には含まれていなかった。新生児も含めて、ヒトには、解毒酵素であるロダネーゼが存在する。したがって、感受性の高い人の保護のために、種内不確実係数 3 を適用した。総不確実係数 6 を適用して、15 分間、30 分間、1 時間の各 LC_{01} 値として、それぞれ、138、127、88 ppm を導出した。15 分間 LC_{01} 値を 10 分に時間スケーリングして、10 分間 AEGL-3 値を導出した。30 分間 LC_{01} 値を 30 分間 AEGL-3 値とし、1 時間 LC_{01} 値を使用して、 1 時間、4 時間、8 時間の各 AEGL-3 値を計算した。AEGL-3 値については、時間スケーリングに、実験に基づいたデータ（すなわち、重要な試験から得られたラットの致死濃度-曝露期間の関係式である、$C^{2.6} \times t = k$）を使用した。4 時間 AEGL-3 値（8.6 ppm）および 8 時間 AEGL-3 値（6.6 ppm）の安全性は、同様の濃度で慢性曝露された健康な作業員に重度で有害な影響が認められなかったモニタリング調査（Grabois 1954; El Ghawabi et al. 1975）によって支持されている。Table に、導出した AEGL 値を示す。

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL）の原文のURLを記載する。

日本語ICSC
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0492&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/tsd6.pdf