

文獻探討：三聚氰胺對動物的危害

李淑慧*、許偉誠、張仁杰、涂央昌、蔡國榮、莊為傑

行政院農業委員會家畜衛生試驗所

摘要 三聚氰胺 (melamine) 含高比例的氮原子，被人為添加在食品中以達成食品蛋白質含量較高的假象，造成嚴重的食品安全事故。本文蒐尋相關文獻探討三聚氰胺對動物之致病性，發現犬、貓及豬單獨攝入三聚氰胺其毒性都很低，但若同時攝入三聚氰酸 (cyanuric acid) 時則毒性增強，可造成瀰漫性腎小管結晶，進而繼發腎衰竭。禽類與反芻動物對三聚氰胺的感受性則較犬、貓為低。世界衛生組織 (WHO) 於三聚氰胺的毒理學專家會議已證實三聚氰胺會從污染的飼料移轉到動物組織、乳品與蛋中，雖有研究指出三聚氰胺在豬肉之殘留時間甚短，但其他畜產品之殘留資料闕如，因此監控飼料中是否含有三聚氰胺，實為維護人畜健康之重要課題。

關鍵詞：三聚氰胺、三聚氰酸、動物、毒性

緒言

三聚氰胺 (melamine) 是製造三聚氰胺-甲醛樹脂 (密胺塑料) 的原料。該樹脂有時也被俗稱為三聚氰胺，常用於製造日用器皿、裝飾貼面板、織物整理劑等。日常生活中三聚氰胺-甲醛樹脂最常見的應用是一類被稱為「美耐皿 (又稱密胺碗)」的塑料碗碟。其之所以被濫用之原因為食品工業中經常需要測定食品的蛋白質含量，由於直接測量蛋白質技術上比較複雜，所以常用一種稱為凱氏定氮法的方法，通過測定氮原子的含量來間接推算食品中蛋白質的含量。由於三聚氰胺 (含氮量 66%) 與蛋白質 (平均含氮量 16%) 相比含有更高比例的氮原子，所以被一些造假

者利用，添加在食品中以造成食品蛋白質含量較高的假象，從而造成嚴重的食品安全問題。為了瞭解動物飼料中若污染三聚氰胺其對動物之致病性及是否會於畜產品中殘留，爰蒐尋相關文獻後為文記之。

*抽印本索取作者

三聚氰胺重大事件之回顧

台灣於 2004 年許多犬、貓因腎衰竭死亡，由臨床獸醫師揭發，發病犬、貓皆食用同家P牌飼料，引發一連串消費者求償事件，最後由P牌飼料公司出自稱飼料原料來自泰國受黴菌污染，並補償受害消費者該事件始圓滿落幕。2007 年美國發生多起犬、貓腎衰竭病例，其病變及疫情與台灣 2004 年發生時雷同，經由研究分析結果確診為飼料中因污染三聚氰胺，引起犬貓腎衰竭(3)。中國爆發之「毒奶粉事件」為2008 年中國大陸乳品製造商三鹿集團生產的一批嬰幼兒奶粉中，含有化工原料三聚氰胺，導致食用該奶粉的嬰兒產生腎結石的事件。其後此事件涉及擴大，愈來愈多製造商的奶製品被揭發也含有三聚氰胺。該事件亦重創中國製造商品信譽，多個國家禁止了中國乳製品進口(17)。

三聚氰胺對動物的影響

致病機轉

犬及嚙齒類的毒物學研究中，單獨攝入三聚氰胺並不會造成腎衰竭(8, 9)，但是食品或飼料在加工過程中的某些原因（例如劣質三聚氰胺原料或衍生物等）使得三聚氰胺中常常混有三聚氰酸（cyanuric acid），同時被吃入時，三聚氰胺可能會與三聚氰酸轉化為不可溶的複合物。這種複合物可能形成晶體並造成組織的傷害。具弱酸性的三聚氰酸在鹼性環境下容易離子化，而與尿中含量豐富的一價及二價離子結合，同樣也可能會形成晶體而傷害組織。這些機制受到非常多化合物及藥物的影響，因此種別間對三聚氰胺—三聚氰酸複合物具有不同感受性且造成腎臟及腎小管組織傷害的程度也不同(12)。

對犬貓的影響

寵物飼料造成犬貓腎衰竭的事件分別在2004年及2007年爆發，其中2004年的事件發生在亞洲，造成許多犬隻在食用特定品牌飼料後發生腎衰竭，當年飼料商自稱為飼料原料發霉，產生大量黴菌毒素造成；2007年的事件則發生於北美，許多犬貓都被波及，肇因於不肖商人為了提高蛋白質檢測的含量，添加大量的三聚氰胺及三聚氰酸造成。由於兩次事件有許多相似之處，因此Brown等人針對兩次事件中受害的犬貓進行組織病理學、毒物學以及臨床病理學之比較。在組織病理學方面，兩事件的犬貓病變一致：在急性中毒的病例中，腎臟遠曲小管或集尿管可見獨特、呈放射狀之條紋結晶。近曲小管多半沒有明顯病變。慢性病例則呈現腎臟間質纖維化及炎症反應。毒物學檢查發現在2004及2007年病例皆同時偵測到腎臟組織中有三聚氰胺及三聚氰酸的存在。由於兩者在組織病理學、毒物學以及臨床病理學都非常相似，因此推論兩起事件可能為同一個原因造成(3)。

2007年美國發生多起因飼料引起急性腎衰竭而造成犬貓死亡的事件，究竟元兇為三聚氰胺、三聚氰酸還是兩者的結合，一篇關於犬的研究指出，犬每日口服1200 mg/kg BW（每公斤體重）的三聚氰胺，持

續一年，在投予後第60至90天起發生結晶尿症，但是除此之外並沒有任何其他不良反應(14)。另一篇研究給予較低劑量 (126 mg/ kg) 的犬口服試驗中，經過4週的觀察未發現任何臨床症狀、病理病變及組織病理病變(8, 14)。

Puschner進一步對貓進行人工投與三聚氰胺及三聚氰酸的研究，將貓分成三組，第一組僅投予三聚氰胺，第二組僅投予三聚氰酸，第三組則同時給予三聚氰胺及三聚氰酸，以釐清貓中毒的原因。結果顯示單獨投予三聚氰胺或三聚氰酸時，在每天1% 的高劑量下，仍不會產生腎臟的病變；但是在同時投予三聚氰胺及三聚氰酸 0.2% 的貓，則在第一次投予後12小時就產生嘔吐及厭食的臨床症狀，36小時出現腎衰竭的徵兆，包括BUN (Blood urea nitrogen)、creatinine的升高及離子的異常，48小時進行安樂死，組織病理學檢查在腎小管可見典型結晶。實驗結果顯示三聚氰胺及三聚氰酸的結合是造成貓急性腎衰竭的原因(10)。

2007年3月一起貓集體中毒事件同樣顯示相同的結果：所有貓皆來自一家飼養管理良好的貓舍，每隻貓都至少在貓舍中生活超過9個月，這些貓原先被用於試吃貓食，研究貓食的適口性與可接受性，但在無意中試吃到遭三聚氰胺及三聚氰酸汙染飼料。貓的年齡介於2至17歲，體重介於2.5到6.8公斤。在食用汙染的飼料後，其中43隻貓出現無食慾、嘔吐、多渴多尿及嗜睡等臨床症狀。在食用飼料7至11天後，全部68隻貓的血檢中，有38隻有氮血症。組織學檢查發現13隻貓的腎小管內結晶，腎小管壞死伴隨增生，腎包膜週邊血管炎。毒理學檢查發現在貓飼料、嘔吐物、尿液及腎臟中皆可偵測到三聚氰胺及三聚氰酸。在誤食三聚氰胺及三聚氰酸的貓中，最一致的病變發生在泌尿道，特別是小管壞死及尿結晶症(6)。

對豬的影響

豬同時餵飼三聚氰胺400 mg/ kg及三聚氰酸400 mg/ kg，三天後給予安樂死，剖檢可見腎臟邊緣水腫、蒼白並有紅色的小斑點。腎產生黃褐色、輻射狀的結晶，與貓的病變類似。血中BUN及creatinine上升。而單獨餵飼三聚氰胺或三聚氰酸的豬則沒有明顯

病變，顯示單獨攝入毒性都很低，但同時吃入則可能造成瀰漫性腎小管結晶，進而繼發腎衰竭，與人類急性尿酸中毒造成的腎病很相似(11)。

對禽類的影響

在禽類方面，由於2007年美國先後發生寵物飼料造成大量犬貓死亡及印地安納州發生雞飼料遭三聚氰胺汙染事件後，FDA旋即對“人食入遭三聚氰胺汙染的雞肉是否危害健康”作了一系列的評估，在風險評估報告中指出，體重60公斤的成人每天需吃進360公斤遭三聚氰胺汙染的雞肉或其他食品，才可能造成健康的危害，並且認為已流入市面上的雞肉產品沒有回收的必要。令人費解的是：犬貓在吃進遭三聚氰胺汙染的飼料後死於腎衰竭而雞卻依然健康，關於這部份仍需進一步研究(13)。

對反芻動物的影響

三聚氰胺在反芻動物毒性的報告很少，根據一篇1966年的文獻指出，對麥利諾綿羊 (merino sheep) 進行試驗，每頭動物每天分別投與100、50、25 g 三聚氰胺，在投予後7至11天綿羊全部死亡，剖檢可見腎病與腎小管結晶；另外三隻綿羊投予每天每隻10 g 三聚氰胺的量，其中兩隻分別在第16天及31天死亡，剖檢可見腎小管結晶及肺水腫，此外在死亡前三天血檢顯示BUN及creatinine急劇升高的現象；而投予每天每隻綿羊7 g 三聚氰胺的量，綿羊可存活超過七週且未發生BUN升高、瘤胃pH值改變或蠕動異常以及任何肝毒性的徵兆(5)。

對水生動物的影響

75隻魚分別餵飼 (1) 三聚氰胺400 mg/ kg/ day (2) 三聚氰酸400 mg/ kg/ day (3) 三聚氰胺及三聚氰酸各400 mg/ kg，共餵三天，在第1、3、6、10及14天投藥後安樂死。腎臟分別以新鮮、冷凍及福馬林固定方式保存以檢查結晶。其中魚可食用部位的肌肉進行藥物殘留檢察。晶體則進行LC/MS及光譜分析。同時吃入三聚氰胺及三聚氰酸的組別皆產生黃褐色、輻射狀的結晶。光譜分析發現三聚氰胺及三聚氰酸複合物的結晶。在魚肉中有檢出三聚氰胺及三聚氰

酸(11)。

WHO 專家會議 —

由毒理學觀點探討三聚氰胺與三聚氰酸

2008中國大陸發生的毒奶事件，近30萬名嬰兒受害，造成5萬名嬰兒住院治療，其中6名嬰兒不幸死亡，引起全世界高度關注(16)。鑑於三聚氰胺對健康造成如此重大的衝擊，因此WHO特地針對此一議題舉辦專家會議。

當三聚氰胺在尿液中的濃度超過閾值時，會形成結晶；濃度低於閾值時則否。毒奶事件中，許多受害的嬰兒在腎臟、膀胱及尿道發現結石，結石的成分經分析後證實為尿酸（尿液中正常產物）及三聚氰胺(16)。

人類接觸到三聚氰胺的來源分為兩種，一種是環境、另一種是食物。環境中的三聚氰胺來自殺蟲劑 cyromazine，分解後會產生三聚氰胺。食物中的三聚氰胺則可分為包裝及製造過程中非故意產生的“基準”水平(baseline levels)以及蓄意添加的“攪假”水平(adulteration levels)兩種。由於目前常規使用的測定方法不能辨別非蛋白氮(non-protein nitrogen sources)及蛋白質中的氮分子，且部分非蛋白氮較蛋白質含有更高比例的氮原子（例如：三聚氰胺），所以被造假者利用，添加在食品中以造成食品蛋白質含量較高的假象，從而造成嚴重的食物安全事故。因此開發更具專一性、迅速和便宜的方法來分析蛋白質含量，以監測和防止以非蛋白氮來源的攪假是極為重要的(16)。

基準水平的三聚氰胺含量在不同材質包裝的食品都有明確的規範，但是許多製造商經常沒有標明基準水平三聚氰胺的含量，WHO應制定一套更好的準則來鼓勵食品及飼料工業提供這類資訊。

人類三聚氰胺的每日容許攝取量(tolerable daily intake, TDI)是根據大鼠的研究所訂定出來的，將大鼠會產生臨床症狀的最低每日攝取量除以 200，計算出人的 TDI 為 0.2 mg/kg BW。此 TDI 值適用於所有年齡層，包括嬰兒(16)。另外 WHO 訂出三聚氰酸的 TDI 值為 1.5 mg/kg BW，顯示三聚氰胺類似物的毒

性不若三聚氰胺高。其他三聚氰胺的類似物包括 ammeline、ammelide 則還未有足夠的資料能夠定出其 TDI 值。目前已有一些研究指出：同時攝入三聚氰胺和三聚氰酸比單獨攝入任一種的毒性更強(10)，但是目前仍沒有足夠的資料能夠計算出劑量與健康的關係。

根據中國疾病預防及控制中心提供的數據，毒奶事件中受害嬰兒的平均每日暴露量為 8.6 到 23.4 mg/kg BW，相當於 TDI 的 40 到 120 倍，解釋了為何嬰兒健康危害如此嚴峻的原因。事件中成人的平均每日暴露量保守估計為 TDI 的 0.8 到 3.5 倍，因此受害較輕。食品中基準水平的三聚氰胺含量則遠小於 TDI，約為 13 μ g/kg BW(16)。

許多國家開始限制嬰兒食品及其他食品中三聚氰胺的含量。專家會議中，將嬰兒奶粉的三聚氰胺含量標準訂為 1 mg/kg 而其他食品標準為 2.5 mg/kg，這個標準距離 TDI 還有一段安全範圍且考量到三聚氰胺的基礎水平(16)。

飼料污染與轉移

WHO/FAO於三聚氰胺的毒理學專家會議中，確認三聚氰胺會從污染的飼料移轉到動物組織（包括魚）、牛奶和蛋。這個事實說明了：即使三聚氰胺污染的是動物飼料，仍然不容忽視(15)。各國政府都應該重視這個問題，並進行適當的監測。INFOSAN(國際食品安全當局網路)監控各地三聚氰胺污染飼料事件，其中在義大利之動物飼料(大米濃縮蛋白)的三聚氰胺污染高達21000 mg/kg，這是有記錄以來最高的污染程度(15)。

奶粉的轉移

南非衛生部指出雀巢公司生產的嬰兒配方奶粉之三聚氰胺含量為 1.6 mg/kg 和 3.0 mg/kg。這些在南非生產的產品並未使用進口的任何食品原料。雀巢公司已確定污染的來源最有可能來自南角地區(Southern Cape)，該地區的部分鮮奶供應商使用的動物飼料遭三聚氰胺污染。南非的動物飼料製造商

協會已經調查了這個案件，並發現2007飼料污染事件的飼料仍然流通在市場，可能是造成本次事件的原因(15)。

水生動物的轉移

Andersen等人使用LC-MS/MS來檢測實驗投予三聚氰胺後，魚及蝦肌肉中之殘留。三聚氰胺回收率可達63.8 % (21.5 % relative standard deviation, n=121)，其檢驗的最低偵測值可達到3.2 ppb(7)。當魚飼料中的三聚氰胺污染達6.7 mg/kg時，在魚可食用部位偵測到的殘留量超過50 ppb (FDA的標準為50 ppb)。作者也針對市面上的魚蝦做檢驗，檢出結果發現接近10 % 樣本之三聚氰胺殘留量超過50 ppb(1)。

豬肉的轉移

根據2007年Baynes等人在藥物動力學研究發現，三聚氰胺在豬半衰期為 4.07 ± 0.39 小時。單次靜脈注射三聚氰胺之後，經過28小時後血液中99 % 的三聚氰胺都會被排出。作者根據實驗結果推斷，當豬意外吃入含大量三聚氰胺的飼料，經過28小時之後，血中三聚氰胺的濃度最高也僅有 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ (2)。2008年Buur等人進一步研究豬在口服三聚氰胺之後，血液、肌肉、肝臟及腎臟中的三聚氰胺含量需要多久時間才會低於美國FDA的殘留標準50 ppb，發現即使在殘留時間最長的腎臟中，也只需要20.9小時就會低於這個標準。另外Burr等人還進行另一個實驗，研究豬在連續口服 $5.12 \text{ mg}/\text{kg}$ 三聚氰胺七天、一天兩次，需要多久時間才會被排出，結果顯示平均21.3小時後，腎臟的殘留量就會低於50 ppb(4)。

結論

2008年大陸毒奶粉事件的發生，對全世界食品安全規範投下了一顆震撼彈，任誰也料想不到化工原料三聚氰胺竟會被添加至乳製品中，並且造成如此重大的危害。綜觀三聚氰胺對動物的毒性，其中犬、貓、魚及豬單獨攝入三聚氰胺或三聚氰酸時毒性都很低，但同時攝入時則毒性增加，可造成瀰漫性腎小管

結晶，進而繼發腎衰竭。綿羊即使每天食入7 g 三聚氰胺，仍可存活超過七週無異狀。雞隻吃入遭三聚氰胺污染的飼料，亦未發現任何症狀。因此動物單獨食入含三聚氰胺的飼料時，除非劑量極高，一般而言不會對健康造成危害。

在飼料污染與轉移方面，WHO/FAO於三聚氰胺的毒理學專家會議確認三聚氰胺會從污染的飼料移轉到動物組織(包括魚)、牛奶和蛋。在魚類的研究發現當飼料含三聚氰胺 $6.7 \text{ mg}/\text{kg}$ ，魚肉中的殘留量為50 ppb。而豬的研究則顯示三聚氰胺在豬肉之殘留時間甚短，在停止投與污染飼料後一天豬肉中的三聚氰胺含量就會低於50 ppb。雖然目前的研究顯示三聚氰胺由污染飼料轉移至畜牧產品的殘留量不高，殘留時間也短，但是另一方面，除魚、豬外，其他畜產品之研究闕如，且動物食入污染飼料不會產生臨床症狀，長期食用造成的風險不明，因此監控飼料中是否含有三聚氰胺，實為維護人畜健康之重要課題。

參考文獻

1. Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, Clark SB, Madson MR, Giesecker CM, Miller RA, Rummel NG, Reimschuessel R. Determination and Confirmation of melamine Residues in Catfish, Trout, Tilapia, Salmon, and Shrimp by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry. *J Agric Food Chem* 56: 4340–4347, 2008.
2. Baynes RE, Smith G, Mason SE, Barrett E, Barlow BM, Riviere JE. Pharmacokinetics of melamine in pigs following intravenous administration. *Food Chem Toxicol* 46: 1196–1200, 2008.
3. Brown CA, Jeong KS, Poppenga RH, Puschner B, Miller DM, Ellis AE, Kang KI, Sum S, Cistola AM, Brown SA. Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. *J Vet Diagn Invest* 19: 525–531, 2007.
4. Buur JL, Baynes RE, Riviere JE. Estimating meat withdrawal times in pigs exposed to melamine contaminated feed using a physiologically based pharmacokinetic model. *Regul Toxicol Pharmacol* 51, 324–331, 2008.
5. Clark R. Melamine crystalluria in sheep. *J S Afr Vet Assoc* 37: 349-351, 1966.
6. Cianciolo RE, Bischoff K, Ebel JG, Van Winkle TJ, Goldstein RE, Serfilippi LM. Clinicopathologic, histologic, and toxicologic findings in 70 cats inadvertently exposed to pet food contaminated with melamine and cyanuric acid. *J Am Vet Med Assoc* 233: 729-737, 2008.
7. Filigenzi, MS, Tor ER, Poppenga RH, Aston LA, Puschner B. The determination of melamine in muscle tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 21: 4027–4032, 2007.
8. Lipschitz WL, Stokey E. The mode of action of three new diuretics melamine, adenine and formoguanamine. *J Pharm Exp Ther* 83: 235–249, 1945.
9. Melnick RL, Boorman GA, Haseman JK, Montali RJ, Huff J. Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. *Toxicol Appl Pharm* 72: 292–303, 1984.
10. Puschner B, Poppenga RH, Lowenstine LJ, Filigenzi MS, Pesavento PA. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. *J Vet Diagn Invest* 19: 616–624, 2007.
11. Reimschuessel R, Giesecker CM, Miller RA, Ward J, Boehmer J, Rummel N, Heller DN, Nochetto C, de Alwis GK, Bataller N, Andersen WC, Turnipseed SB, Karbiwnyk CM, Satzger RD, Crowe JB, Wilber NR, Reinhard MK, Roberts JF, Witkowski MR. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. *Am J Vet Res* 69: 1217-1228, 2008.
12. EFSA (European Food Safety Authority), 2007. EFSA'S provisional statement on a request from the European commission related to melamine and structurally related compounds such as cyanuric acid in protein-rich ingredients used for feed and food. (www.efsa.europa.eu)
13. NIAA (National Institute for Animal Agriculture), 2007. Who eats 800 pounds of chicken every day? Poultry Health & Management Report: Summer 2007. (<http://www.animalagriculture.org/Information/Publications/Poultry/2007/Summer.pdf>)
14. OECD (Organisation for economic

- co-operation and development), 2002. SIDS Analysis UNEP Publications: Melamine. (<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/108781.pdf>.)
15. WHO (World Health Organization), 2008a. INFOSAN Emergency alert update n°13 melamine-contaminated products, China. (http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index4.html)
16. WHO (World Health Organization), 2008b. Expert meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid . (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597951_eng.pdf)
17. Wikipedia, the free encyclopedia, 2009. 2008 Chinese milk scandal. (http://en.wikipedia.org/wiki/2008_Chinese_milk_scandal)

Toxicity of Melamine to Animals

S. H. Lee*, W. C. Hsu, J. C. Chang, Y. C. Tu, K. R. Tsai, W. C. Chuang

Animal Health Research Institute, Council of Agriculture, Executive Yuan

Abstract Literature has demonstrated that toxicity of melamine to dogs, cats and pigs is very low when melamine alone is added in the diet. However, the toxicity increases when animals are fed with a diet containing melamine and cyanuric acid. These compounds will cause the formation of diffuse crystals in kidney tubules which may subsequently induce renal failure. The susceptibility of poultry and ruminants to melamine is much lower. Moreover, transferring of melamine in contaminated feeds to animal tissues, milk products, and eggs has been confirmed. Previous research efforts have revealed that the duration of melamine residue in pork is very short. The residual duration of this material in other animal products is not yet available. Thus, monitoring of melamine in animal feed is vital for maintaining the health of human and animal.

Keywords: *melamine, cyanuric acid, animal, toxicity*

文獻探討：三聚氰胺對動物的危害