

2009 年 4 月 30 日更新

2008 年 10 月 9 日作成

食品安全委員会

メラミン等による健康影響について

本資料は、現時点までに入手した知見を整理してまとめたものであり、今後の知見の集積によって、変更が加えられるものであることに留意して下さい。現在、食品安全委員会では、国内外の関係機関等と連携して、更なる情報収集に努めています。

I. はじめに

2008 年 9 月、中国政府より、メラミンが不正に混入された乳幼児用調製粉乳が原因と思われる乳幼児等の腎結石等の被害が報告された。我が国を含む諸外国においても、中国産の乳・乳製品（牛乳、乳幼児用調製粉乳、妊産婦・授乳婦用粉乳、全粉乳、発酵乳等）、添加物（炭酸アンモニウム及び炭酸水素アンモニウム）及び粉末状たん白質並びにそれらを使用した食品から、メラミンが検出されている。また、中国産の卵・卵製品（乾燥全卵）においても、飼料からの間接的なメラミンの残留が確認されている。

世界保健機関（WHO）の情報によれば、中国では、見かけ上のたん白含有量を増やす目的で、工業用に使用されるメラミンが数か月間にわたり、生乳に故意に添加されていたことが判明している（2008 年 WHO¹⁾）。中国では、乳製品等のたん白含有量を、窒素の含有量を指標として測定していることから、工業用のメラミンが偽装に用いられたものと考えられている。

2007 年 3 月には、米国で、中国産の原料を用いたペットフードを与えたイヌとネコが死亡する事件が発生し、死因は、尿路結石を伴った腎不全と考えられた。これらのペットフードの原料である小麦グルテンから、メラミン（8.4%）及びシアヌル酸（5.3%）など多数のトリアジン化合物（※）が検出された（2008 年 Dobson et al²⁾）。この事案では、メラミンは、小麦グルテンに故意に添加されたと考えられているが、シアヌル酸が混入した理由は不明である。これらのペットに認められた結石の分析結果及び病理解剖所見から、メラミンとシアヌル酸が同時に存在することで結晶が生じ、腎臓の機能が障害を受けた可能性が示唆されている。

このため、食品安全委員会では、ヒトへの健康影響を検討する参考として、国際機関等における毒性評価等をもとに、現時点で知られているメラミン及びシアヌル酸に関する科学的知見を整理した。

※トリアジン化合物とは、窒素を3個含む不飽和の6員環構造を持つ複素環化合物である。

2007 年のペットフードの事案では、トリアジン化合物であるメラミン、シアヌル酸、アンメリン、アンメリド等が検出されている。

II. 物質の概要

(1) メラミン

メラミンは、メラミン樹脂(メラミンとホルムアルデヒドを主体として縮合した合成樹脂)の原料として使用されている。その他、ラミネート、接着剤、成形材、被覆材、難燃剤などの幅広い工業用途に用いられている。

メラミンは殺虫剤であるシロマジンの代謝から生成することが知られているほか、海外では肥料にも用いられている(日本国内では、肥料として登録されたことはない)。これらに加えて、食品と接する食器や容器等の原料としても使用されていることなどから、不正に混入されていなくても、食品から微量のメラミンが検出される場合がある(2008年WHO¹⁾)。メラミン樹脂製食器からのメラミンの溶出量は、沸騰水を入れ30分間放置の条件で0.08~0.29ppmと微量である(1972年佐藤ら³⁾)。これらに起因するメラミンは、今回の中国の乳幼児等でみられたような健康被害が発生する量ではない。

(2) シアヌル酸

シアヌル酸はメラミンの類似化合物で、メラミンの不純物として検出されることがある。飼料添加物の成分としても認めている国がある他、プール等の消毒に用いるジクロロイソシアヌル酸の解離生成物としてプール水からも検出される。プール水の嚥下、シアヌル酸を蓄積した魚の摂取等が消費者の暴露源となる(1999年OECD⁵⁾)。

メラミン、シアヌル酸及びメラミンシアヌレート(メラミンとシアヌル酸の共結晶)の分子式や構造等は、文末の別表のとおり。

III. 安全性に係る知見の概要

1. 毒性等に関する科学的知見

WHO「メラミン及びシアヌル酸：毒性、予備的リスク評価、食品中の濃度に関するガイダンス」¹⁾及び「メラミンとシアヌル酸の毒性に関する専門家会合」²⁵⁾、米国食品医薬品庁(FDA)「メラミン及び関連化合物の暫定安全性/リスク評価」⁶⁾、欧州食品安全機関(EFSA)⁷⁾、カナダ保健省⁸⁾、経済協力開発機構(OECD)^{4), 5)}、国際がん研究機構(IARC)⁹⁾の資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

(1) メラミンの実験動物等への影響

①体内動態

雄のラットへの0.38mgの¹⁴Cラベル化したメラミンの単回経口投与で、投与後24時間で90%は尿中に排出される。血液、肝臓及び血漿中の放射活性にほとんど差がなく、血漿中の濃度に比較して腎臓及び膀胱で相当高い放射活性がみられた。血漿からの消失半減期は2.7時間であり、尿排泄の半減期である

3 時間とほぼ同じである。(2007 年 EFSA⁷⁾)

②急性毒性試験

メラミンの急性毒性は低い。経口投与によるラットでの LD₅₀は、3, 161 mg/kg 体重である (1998 年 OECD⁴⁾)。

③亜急性及び慢性毒性試験、発がん性試験等

ラットとマウスの混餌投与試験における主な毒性影響は、膀胱結石、膀胱粘膜上皮の炎症反応及び過形成である (1998 年 OECD⁴⁾、1984 年 Melnick et al¹⁰⁾、2001 年 Bingham et al¹¹⁾)。イヌでメラミンの結晶尿が報告されている (2001 年 Bingham et al¹¹⁾)。またラットで血尿が報告されている (2000 年 IUCLID¹²⁾)。

雌雄のラットを用いた 13 週間の混餌投与試験では、用量設定をかえて、二つの試験が行われた (試験 1 : 0、6, 000、9, 000、12, 000、15, 000、18, 000ppm 試験 2 : 750、1, 500、3, 000、6, 000、12, 000ppm)。この結果、雄ラットでは、最低用量の 750ppm (63mg/kg 体重/日に相当) も含めて全投与群で用量依存的な膀胱結石と体重抑制がみられ、膀胱結石に伴って膀胱粘膜上皮過形成もみられた。雄ラットでは、腎臓への影響はみられなかった。雌ラットでは、試験 1 の 15, 000ppm 以上の投与群で膀胱結石がみられた。また、試験 2 で、雌ラットに用量依存的な腎臓の近位尿細管上皮のカルシウム沈着がみられ、これに続く 2 年間投与試験では、腎臓の慢性炎症がみられた (1983 年 DHSS/NTP¹³⁾、1984 年 Melnic et al¹⁰⁾)。

このように、げっ歯類を用いた研究では反応に雌雄差がみられ、雄の方が膀胱結石を生じやすい傾向がある (1983 年 DHSS/NTP¹³⁾)。また、膀胱結石の発生率には種差もみられた。

メラミン投与による膀胱結石を分析した結果、結石はメラミンと尿酸、またはたん白基質中のメラミン、尿酸及びプリン酸から構成されていた (1995 年 Ogasawara H et al¹⁴⁾ ; 1998 年 OECD⁴⁾)。

慢性毒性／発がん性併合試験では、雌雄のラット及びマウスに 2, 250ppm 及び 4, 500ppm のメラミンを含む餌を 103 週間投与したところ、雄ラットの 4, 500ppm 投与群 (225 mg/kg 体重/日に相当) においてのみ膀胱腫瘍がみられた。しかし、雌ラット及び雄・雌マウスではみられなかった。この腫瘍は、膀胱結石の形成と有意に関連していた (1983 年 DHSS/NTP¹³⁾)。

メラミンの遺伝毒性に関しては、*in vitro* 及び *in vivo* の試験系とも遺伝毒性の報告はない (1998 年 OECD⁴⁾)。

④生殖・発生毒性試験

雌のラットに、受精後 6 日～16 日の間、約 136、400、1, 060 mg/kg 体重のメラミンを混餌投与した試験では、投与期間中に 1, 060 mg/kg 体重投与

群において体重及び摂餌量の減少、血尿などの母体毒性はみられたが、妊娠のパラメーター、催奇形性を含む発生毒性について、メラミンに関連する所見はみられなかった。(1998 年 OECD⁴⁾、1996 年 Hellwig et al¹⁵⁾)

(2) シアヌル酸の実験動物等への影響

①体内動態

シアヌル酸は、ラット、イヌ及びヒトでの経口投与では迅速に吸収され、尿中へ排泄される。シアヌル酸の吸収と排泄については、2 名のボランティアでのシアヌル酸の飲水投与（濃度不明）では、投与量の 98%が未変化のまま、24 時間以内に尿中に排泄された。排泄の半減期は約 3 時間である。(2007 年 EFSA⁷⁾)

②急性毒性試験

シアヌル酸は哺乳動物での急性毒性は低く、ラットでの LD₅₀（経口）は、7,700 mg/kg 体重である (1999 年 OECD⁵⁾)。

③亜急性及び慢性毒性試験、発がん性試験等

ラットとマウスを用いたいくつかの亜急性毒性試験（経口）の結果、シアヌル酸が、腎の尿細管障害を引き起こすことが示されている。これはおそらく尿細管中のシアヌル酸結晶によるものと考えられる。このような作用の NOAEL は、ラットを用いた 45 日間の投与試験から、150 mg/kg 体重/日と考えられている (1999 年 OECD⁵⁾)。

ラットを用いた 2 年間のシアヌル酸ナトリウムの投与試験（投与量 26、77、154、371mg/kg 体重）において、最高用量投与群の 1 年目に死亡した雄のラットに、膀胱結石、膀胱上皮過形成、血尿等がみられたことから、シアヌル酸ナトリウムの NOAEL は、154 mg/kg 体重/日とされた (2004 年 WHO¹⁶⁾)。

シアヌル酸に発がん性及び催奇形性はみられなかった。

シアヌル酸の遺伝毒性に関しては、*in vitro* 及び *in vivo* の試験系とも、遺伝毒性の報告はない (1999 年 OECD⁵⁾)。

(3) メラミン及びシアヌル酸等の複合影響

2007 年の汚染ペットフードの摂取によるイヌ及びネコにおける腎不全症例の大規模発生から得られた知見等によれば、メラミン及びシアヌル酸を、それぞれ単独で摂取した場合の急性毒性は低く、両者を同時に摂取した場合に腎毒性を起こすことが示唆されている。これらの汚染ペットフードを摂取した動物の腎臓から採取した結晶を赤外分光法で分析した結果、メラミンシアヌレートが同定された。このメラミンシアヌレートの溶解度は極めて低く、腎臓中で結

晶が形成されるものと考えられている。メラミン及びシアヌル酸は消化管から吸収されて組織中に分散し、理由は十分解明されていないが、尿細管に沈着して徐々に閉塞及び変性に至ると考えられている（2008 年 WHO¹⁾）。この結晶は、メラミン 3 分子とシアヌル酸 3 分子のそれぞれの水酸基とアミノ基が水素結合したもので 6 分子からなる格子状である（2008 年 FDA⁶⁾）。（メラミンシアヌレート⁷⁾の分子式、構造式は文末の別表参照）

メラミンが混入しているペットフードの摂取によって腎障害を受けたイヌ、ネコを剖検し、病理組織学的に検査した結果、腎の遠位尿細管及び集合管内に結晶が観察され、腎組織からはメラミン及びシアヌル酸が検出された（2007 年 Brown et al¹⁷⁾）。

メラミンの類似化合物であるアンメリンとアンメリドについて、ラットにそれぞれ 10、30、100mg/kg を 3 日間強制経口投与したところ、臨床的・病理組織学的な影響はみられなかった。一方、メラミン/シアヌル酸混合物（メラミン、シアヌル酸ともに、それぞれ 400mg/kg 体重/日）又はメラミン/アンメリン/アンメリド/シアヌル酸混合物（メラミン 400 mg/kg 体重/日及びアンメリン、アンメリド、シアヌル酸それぞれ 40 mg/kg 体重/日）をラットに 3 日間投与した試験では、投与後 3 日目には腎臓の水腫及び尿細管における黄褐色の沈殿物等が観察され、遠位尿細管において管の拡張や塩基性粒片の存在が確認された。この現象は、メラミン/シアヌル酸混合投与群で顕著であり、腎障害誘発のメカニズムはメラミン及びシアヌル酸の複合影響である可能性を示唆している（2008 年 Dobson et al²⁾）。

魚及びブタに、メラミン 400mg/kg 体重及びシアヌル酸 400mg/kg 体重を、3 日間単独あるいは混合投与した結果、腎臓での結晶が単独投与群では認められなかったが、混合投与群では確認された。この結晶はメラミン/シアヌル酸の結晶であったことから、腎臓での毒性は、メラミンとシアヌル酸の同時投与での複合影響によるとされた。観察された腎障害は尿細管に結晶が沈着することで生じ、ヒトの急性尿酸腎症に類似しているとしている（2008 年 Reimschuessel et al¹⁸⁾）。

ネコを用いた毒性試験として、雌ネコに、メラミン（91、181mg/kg 体重）を 11 日間、シアヌル酸（49→122→243mg/kg 体重と経日的に用量を増加）を 10 日間それぞれ単独投与するとともに、別に両者の混合物（各 32、91、181 mg/kg 体重）を 2 日間混餌投与した。その結果、メラミンあるいはシアヌル酸を単独投与した場合には、いずれも腎機能への影響は観察されなかったが、混合物を投与した場合には、尿検査で結晶が観察された。この際の腎臓中のメラミン濃度は 496～734mg/kg（湿重量）、シアヌル酸濃度は 496～690mg/kg（湿重量）と推定された。これらのことから、メラミンとシアヌル酸が同時に存在することにより

ネコの急性腎障害が誘発される可能性が示唆された(2007 年 Puschner et al¹⁹⁾)。

(4) メラミンの人への影響

2008 年の中国における乳幼児用調製乳の事案では、メラミンが不正に混入された乳幼児用調製乳等が原因と思われる乳幼児等の腎結石等の被害が 29.4 万人にのぼると報告されている。最も汚染された調製乳メーカーの製品によるメラミンの暴露量は、1 日当たり 8.6-23.4mg/kg 体重と推定されている。一方で、汚染された乳幼児用調製乳からのシアヌル酸等の検出量は、メラミンの 0.1% 程度であると報告されている。

このことから、WHO の専門家会合では、メラミン単独であっても、摂取量が多ければ、結石が生じる可能性があるとしている。データは限定的であるが、被害にあった乳幼児等の結石の成分は、尿酸：メラミンの構成比が 1.2：1 から 2.1:1 の範囲であり、シアヌル酸等の類似化合物は検出されていない。²⁵⁾

2. 国際機関等の評価

(1) WHO「メラミンとシアヌル酸の毒性に関する専門家会合」(2008 年 12 月²⁵⁾)

「メラミンとシアヌル酸の毒性と健康側面について(専門家会合報告書)」(2009 年 4 月²⁷⁾)

①メラミンの単独影響について^{25) 27)}

耐容一日摂取量(TDI)(※1)

0.2mg/kg 体重/日

<根拠>

BMDL₁₀(ラットの 13 週間混餌投与において膀胱結石が 10%増加すると推定される用量の 95%信頼下限値)を 35 mg/kg 体重/日と推定し(※2)、安全係数の 200 で割って算出(小数点第 2 位は四捨五入)。安全係数は、ラットと人間の種差と、人の個人差に加え、データの不確実性を考慮して設定。

※1 耐容一日摂取量(TDI)：ある汚染物質等を、人が一生涯にわたって毎日摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日あたりの摂取量。ここでは、ヒトの体重 1kg あたりの量で示されている。

※2 WHO と後述の米国食品医薬品庁(FDA)及びカナダ保健省については、いずれも同一のラットの試験(1983 年 DHSS/NTP¹³⁾、1984 年 Melnic et al¹⁰⁾)を根拠として TDI 等を設定している。しかしながら、この試験結果の解釈が異なり、FDA では、63mg/kg 体重/日を NOAEL とし、WHO 及びカナダ保健省では LOAEL として BMDL₁₀を別途算出している。

②メラミンとシアヌル酸等との複合影響について^{25) 27)}

メラミンとシアヌル酸等が共存することによって、単独の場合よりも毒性が増加することを示すデータがあるが、定量的な評価を行うのに十分な

データは得られていない。このため、今後、更なるデータの蓄積を待って、WHO において再評価を行うべきであるとされている。

③リスク管理について²⁷⁾

TDI の設定は、TDI までの量であれば食品に混入してもよいという意味ではない。多くの国では、乳児用調整乳及びその他の食品において、メラミンに規制値を設定している。メラミンの規制値は、TDI に基づき、食品を通じた暴露に関し十分な安全マージンを提供している。

(2) 米国食品医薬品庁 (FDA) 「メラミン及びその類似化合物の暫定リスク/安全性評価」(2008 年 10 月⁶⁾、2008 年 11 月²⁴⁾)

①メラミン等の単独影響について

耐容一日摂取量(TDI)

0.63mg/kg 体重/日

<根拠>

ラットの 13 週間混餌投与試験における無毒性量(NOEL)を 63 mg/kg 体重/日とし、安全係数 100 で割って算出(※2)。

②メラミンとシアヌル酸等の複合影響について

メラミンとシアヌル酸等の複合影響に関する不確実性を考慮した参照値：0.063 mg/kg 体重/日 (TDI/10)

<根拠>

メラミンとシアヌル酸を同時に摂取した場合に、毒性が増加することが示唆されており、リスクや安全性の決定にあたっての不確実性が増していることから、①のメラミン等の TDI を、さらに追加の安全係数 10 で割って算出。

③乳児用調製乳について

・メラミン等を単独で含有している場合、公衆衛生上の懸念を高めない濃度：1.0ppm

<根拠>

a) 乳児は乳児用調製乳が唯一の栄養源であること、b) 暴露期間が最大 12 ヶ月間続くこと、c) 腎機能が未熟である可能性があることなどから成人より感受性が高い可能性がありリスク評価の不確実性が高いことから、上記①のメラミン等の TDI を、さらに追加の安全係数 10 で割って適用する。そして、最悪のシナリオとして、乳児の 1 日の平均食事量 (0.15 kg) の全てが汚染されていると仮定して、公衆衛生上の懸念を高めない食品中の濃度を求めている。

$X_{\text{ppm}} \times 0.15 \text{ kg} = 0.063 \text{ mg/kg 体重} \times 3 \text{ kg (乳児の体重)}$

→ $X = 1.26 \div 1.0 \text{ ppm}$

・メラミンとシアヌル酸等の両方を含有している場合、公衆衛生上の懸念

を高めない濃度は設定できないとしている。

＜設定できないとした理由＞

a) 乳児用調製乳が乳児にとっての唯一の栄養源として連続的に使用された場合の影響が不明であること、b) メラミンとその類似化合物との複合影響について知見が不足していること、c) 腎臓の機能が未発達な早産児もこの乳児用調製乳を飲む可能性があり、通常の乳児よりさらにリスクが高いと考えられること等により、設定できないとしている。

一方、このことは、「メラミンやシアヌル酸等が混入していれば、いかなる量であっても乳児に健康影響を起こす」という意味ではない点に留意すべきであると述べている。

④乳児用調製乳以外の食品について

公衆衛生上の懸念を高めないメラミン及びシアヌル酸等の濃度：2.5ppm

＜根拠＞

最悪のシナリオとして、1日の平均食事量（3kg）の50%がメラミンとシアヌル酸等の類似化合物に汚染されていると仮定した場合、上記②の値を用いて、公衆衛生上の懸念を高めない食品中の濃度を求めている。

$X\text{ppm} \times 3\text{kg} \times 50\% = 0.063\text{mg/kg}$ 体重 $\times 60\text{kg}$ （米国の成人の平均体重）

→ $X=2.5\text{ppm}$

（3）欧州食品安全機関（EFSA）「中国における乳児用調製粉乳及び他の乳製品中のメラミンによる公衆衛生リスクに関する声明」（2008年9月）⁷⁾

○メラミンの単独影響について

・耐容一日摂取量（TDI）：0.5 mg/kg 体重/日

＜根拠＞

ラット及びマウスの経口投与試験に基づいて、1989年に食品科学委員会（SCF）によって設定された数値を採用しているが、詳細な設定根拠は明示されていない。

（参考）

中国産の牛乳や乳製品のEUへの輸入は禁止されている。

今回の事案を踏まえて、更に、乳成分を含む乳児及び子供向けの中国産特定栄養食品の輸入が禁止された。また、これ以外の乳製品を含む中国産食品等についても、EUは輸入前に検査を実施することとし、2.5ppm以上のメラミンを含む製品を廃棄処分することとした（2008年EU²⁰⁾）。

（4）カナダ保健省「メラミンQ & A」（2008年12月）²⁶⁾

○メラミンの単独影響について

耐容一日摂取量(TDI)

0.2mg/kg 体重/日

＜根拠＞

WHOの専門家会合の結論を採択。

(参考)

今回の事案を踏まえて、カナダ保健省では、乳及び乳成分を含む食品について、以下の暫定基準値を設定した。この暫定基準値設定の意図は、意図的な不正混入による汚染と、その他の原因で生じるバックラウンドレベルの低レベルの汚染を区別するためのものであると説明している。

＜暫定基準値＞

乳児用調製乳及び単独の栄養源となる食品（代用食等）

0.5ppm

（体重 5kg の乳児が、2kg の乳児用調製乳を摂取しても TDI を超えない濃度、カナダでは希釈しないでそのまま摂取する乳児用調製乳が容易に入手できることを考慮して設定）

その他の乳及び乳成分を含む食品

2.5ppm

(5) 国際がん研究機関 (IARC) (1999 年)⁹⁾

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない。

ラットにおける膀胱腫瘍の形成は、非遺伝毒性であり、高用量の暴露により膀胱結石を形成する条件下でのみみられる。

IV. 我が国における現在のリスク管理措置

今回の事案を踏まえて、厚生労働省では、以下のように中国から輸入される食品についてのリスク管理措置を強化している(2008 年 10 月 31 日現在)。

①輸入時の管理措置

- ・中国から輸入される乳及び乳製品並びにこれらを含む加工食品について食品衛生法第26条第3項に基づきメラミンに係る検査命令を発動し、輸入時の検査を強化。メラミンが検出された場合は、食品衛生法第10条(未指定添加物の販売等の禁止)違反として廃棄又は積戻しの措置が講じられる(定量限界は0.5ppm)。
- ・中国以外の国・地域から輸入される乳及び乳製品並びにこれらを原材料とした食品について、モニタリング検査を実施。
- ・中国産食品添加物及び添加物製剤並びにこれらを含む食品について、モニタリング検査を実施。
- ・その他、メラミンが混入した飼料等から食品中への間接的な残留が確認された場合、食品中からメラミンが2.5mg/kgを超えて検出(乳児に使用される食品はメラミン検出)された場合は、自主的回収を指導。

②国内流通時の管理措置

- ・既に輸入された乳及び乳製品並びにこれらを含む加工食品に自主検査を指導(特に、検査実施にあたり、原材料中の乳及び乳製品の配合割合が高いものを優先的に実施)。

V. まとめ

食品安全委員会では、これまでの諸外国の知見をもとに、メラミン等による健康影響について整理した。

メラミンは、一般に工業用としてメラミン樹脂の原料等に使用され、毒性は比較的低い、単独でも比較的高用量で、結石、体重抑制などの毒性が認められる。WHOの専門家会合においては、ラットを用いた13週間の混餌投与試験の結果から、TDIを0.2mg/kg体重としている。

2007年の米国でのペットフードの事案での知見などから、メラミンによる健康影響は、シアヌル酸等との複合影響により毒性が増すことが推定されている。しかしながら、複合影響を評価するために必要な情報が不足しており、TDI等の設定に必要な研究データも十分ではない。なお、現時点では、中国産の乳児用調製粉乳等からのシアヌル酸等の検出量は、メラミンに比べ微量であると報告されており、ヒトでの臨床所見等のデータも先のペットフードの事案とは異なるとされる。

以上のような知見を踏まえ、食品安全委員会としては、現時点において、今回の事案について以下のように考えている。

- ① 現在、リスク管理機関においては、中国から輸入される乳及び乳製品並びにこれらを原材料とする加工食品について、メラミンに係る全ロット検査を実施するなど、検査を強化しており、これは適切なリスク管理措置であると考えられる。今後とも、安全性が確認（中国側の原因究明・再発防止対策の徹底）されるまでの間、検査を継続して実施することが重要である。
- ② 現状において、中国におけるメラミン添加の状況、製品中のメラミン及びシアヌル酸等の類似化合物の濃度、被害にあった乳児等のメラミン等の摂取量、腎臓結石の成分等に関する情報が不足していることから、引き続き、WHOや諸外国と連携して情報収集に努める必要がある。
- ③ 現状において、メラミンの単独影響及びメラミンとシアヌル酸等の複合影響について、定量的評価を行うためのデータが不足していることから、各国が連携して研究を進める必要がある。

(参考1) ヒトでの健康被害報告について(更新日時点で確認されている患者数)

(1) 中国(2009年1月8日現在)

泌尿器系に異常が見つかった患者数: 約29.6万名(2009年1月8日現在)

入院患者の累計数: 約5.2万名以上(2009年1月8日現在)

すでに退院した患者の累計数: 約5.1万名(2009年1月8日現在)

死亡者数: 5月から8月までに3例(2008年9月21日8時現在)

9月10日から11月27日までに11例(2008年11月27日8時現在)

(6例は死亡原因が問題の調製粉乳に起因する可能性を排除できないが、5例は問題の調製粉乳との関係は排除された。)

(出典: 中国衛生部)

(2) 香港(2009年3月13日現在)

腎結石の患者数: 17名

(注: 香港生まれで中国在住者については、中国の患者数に含まれている可能性がある)

- ・3歳半の女児: 過去15ヶ月間、伊利製の低脂肪高カルシウム牛乳を毎日2~3杯(6オンス=約180ccのカップで)を摂取(2008年9月20日付け)
- ・4歳の男児: メラミン汚染の乳製品を摂取(香港生まれで中国在住)(2008年9月22日付け)
- ・29ヶ月の男児: メラミン汚染の乳製品を摂取(香港生まれで中国在住)(2008年9月23日付け)
- ・9歳の男児: 2歳から中国大陆に住んでおり、4年間メラミン汚染の乳製品を摂取(香港生まれで中国在住)(2008年9月23日付け)
- ・10歳の男児: 香港でメラミン汚染の乳製品を摂取しており、また、中国滞在中にも摂取していた。(2008年9月25日付け)
- ・10歳の男児: 6年間、伊利製の低脂肪高カルシウム牛乳を毎日3~4パック(1パック250cc)を摂取。(2008年10月10日付け)
- ・2歳半の男児: メラミン汚染の牛乳及びビスケットを摂取(2008年10月14日付け)

- ・ 8 歳の男児：メラミン汚染の牛乳を摂取（2008 年 10 月 15 日付け）
- ・ 8 歳の女児：過去 3 年間にわたりメラミン汚染の乳製品を摂取
（2008 年 10 月 17 日付け）
- ・ 1 歳 10 ヶ月の男児：（2008 年 10 月 17 日付け）
- ・ 4 歳の女児：（2008 年 11 月 12 日付け）
- ・ 4 歳の女児：（2008 年 11 月 12 日付け）
- ・ 10 歳の男児：（2008 年 12 月 11 日付け）
- ・ 2 歳の男児：（2008 年 12 月 16 日付け）
- ・ 3 歳の男児：（2008 年 12 月 16 日付け）
- ・ 12 歳男児（2009 年 1 月 22 日付け）
- ・ 6 歳女児（2009 年 3 月 13 日付け）

（出典：香港衛生署）

（3）マカオ（2009 年 3 月 5 日現在）

腎結石の患者数：24 名

（注：中国産メラミン混入食品との関連は不明）

（出典：マカオ特別行政区政府）

○中国・香港・マカオ以外の地域においては、関係政府当局の公表情報では、これまでに、メラミンを含む食品の摂取によるヒトの健康被害の報告は確認されていない。しかし、報道では台湾で健康被害の情報が報じられている。

（参考2）メラミン汚染事案でみられた臨床所見などについて

今般の中国におけるメラミン汚染事案でみられた臨床所見などについて、世界保健機関（WHO）がまとめたものに、食品安全委員会が、国内の専門家の意見を参考に修正を行った（2008年WHO²¹⁾）。

臨床所見

1. 理由もなく泣く、特に排尿時に泣くことが多く、嘔吐する場合もある。
2. 顕微鏡的血尿又は肉眼的血尿。
3. 腰部叩打痛（腎臓のある部分を叩くと痛みを感じる）。
4. 排尿時の結石の排出。結石で尿道が閉塞すると乳児（男児）は排尿困難となる。
5. 乏尿又は無尿に伴う急性閉塞性腎不全、それに伴う症状として高血圧、浮腫。

主な診断基準

1. メラミンで汚染された乳幼児用調製粉乳を与えられていた。
2. 上記臨床所見が一つ以上みられる。
3. 臨床検査結果：尿検査で顕微鏡的血尿又は肉眼的血尿顕微鏡的血尿がみられる；血液生化学；病状が進行した時には腎臓機能検査の異常が見られる；尿中の赤血球の形態は赤血球の正常な形態である（糸球体性血尿ではないこと）。
4. 画像検査：尿路系に対する超音波検査をする。必要に応じて、腹部CTスキャンおよび静脈性尿路造影を行う（無尿もしくは腎不全を呈している場合には造影剤使用は禁忌）。
5. 超音波検査
○一般所見：両腎臓の腫大；腎臓実質組織の高エコー像；実質部分の厚みは正常；腎盂拡張；尿管に閉塞が存在すれば、閉塞部分より上部は拡張する。いくつかの症例では、腎周辺の脂肪組織や尿管周辺の軟部組織に浮腫を認める。症状が進むと、腎盂や尿路壁に二次性浮腫。腹水を認める場合もある。
○結石の所見：ほとんどの結石が集合管系及び両側の尿管に影響を与える。尿管結石は、尿管-膀胱接合部分など、尿管の生理的狭窄部に存在することが多い。結石は、大きな面積を覆ってまとまって留まっている。エコー上結石陰影がある。

鑑別診断

1. 血尿の鑑別診断：糸球体性血尿など結石の原因疾患を除外する必要がある。
2. 結石の鑑別診断：メラミン結石は、通常、レントゲン透過性を有し、尿路X線で陰影欠損像を認める。この特徴から、シュウ酸カルシウムやリン酸カルシウムからなる結石陰影と鑑別する。
3. 急性腎不全の鑑別：前-腎不全や腎不全をきたす疾患を除外する必要がある。

臨床処置

1. メラミン汚染乳幼児用調製粉乳の使用を直ちに中止する。
2. 内科的処置：点滴を実施し、結石を自然排石させる。水分、電解質および酸-塩基の不均衡を是正。尿検査、血液生化学、腎機能、超音波所見の経過をよくみる(特に腎盂、尿管の拡大並びに結石の形状及び位置の変化に注意する)。結石が柔らかく (loose) 砂状である場合、尿とともに排出される可能性が非常に高い。
3. 急性腎不全の処置：まず、高カリウム血症のような重篤な合併症の治療を実施しなければならない。処置には、炭酸水素ナトリウム及びインスリン（訳者注：ブドウ糖インスリン療法のこと）の投与が含まれる。可能ならば、血液透析及び腹膜透析を早い段階で用いる。必要ならば外科的に閉塞を取り除く。
4. 外科的処置：内科的処置に効果がなく、水腎症や腎障害が存在する場合、外科的方法で閉塞を取り除くことを考慮する。腎臓、尿管、膀胱への内視鏡的処置、経皮的腎ドレナージ、外科的除去及び経皮的腎臓結石除去など様々な方法で結石を除去する。この結石は軟らかく、また、患者が幼児であることもあり、体外衝撃波結石破碎法 (ESWL) の適用はあまりない。

経過観察

尿路閉塞が軽減され、全身症状及び腎機能が正常に戻れば、子供を退院させられる。

経過観察の重要課題

一般尿検査、泌尿器系の超音波検査、腎機能検査を必要に応じ実施する。

(参考3) 中国及び我が国における食品からのメラミンの検出状況について

1 中国における食品からの検出状況

製品の種類	メラミンの検出濃度
乳幼児用調製粉乳	0.1～2,563 ppm (mg/kg)
その他の粉乳	1.3～6,197 ppm (mg/kg)
牛乳	0.69～8.6 ppm (mg/kg)

中国国家品質監督検査検疫総局発表 (2008年9月30日現在)

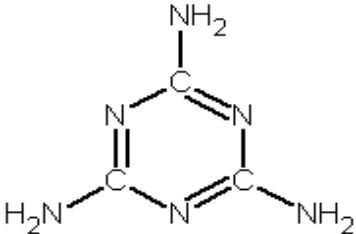
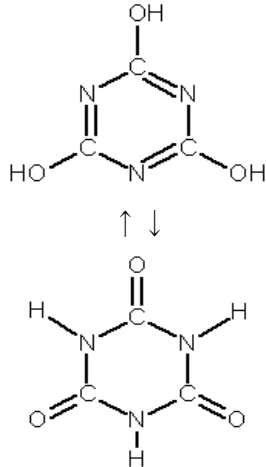
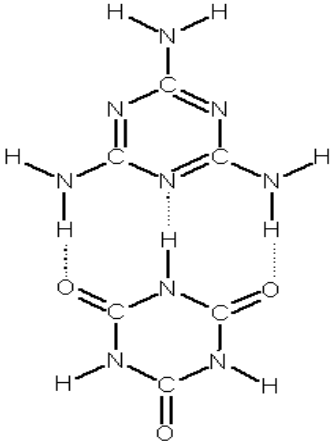
2 我が国における食品からの検出状況

我が国においては、中国産の乳・乳製品や、炭酸アンモニウム及び炭酸水素アンモニウム等の食品添加物を使用した食品・菓子からメラミンが検出されているほか、飼料からの間接的なメラミンの残留として、中国産の乾燥全卵からのメラミンの検出が報告されている。

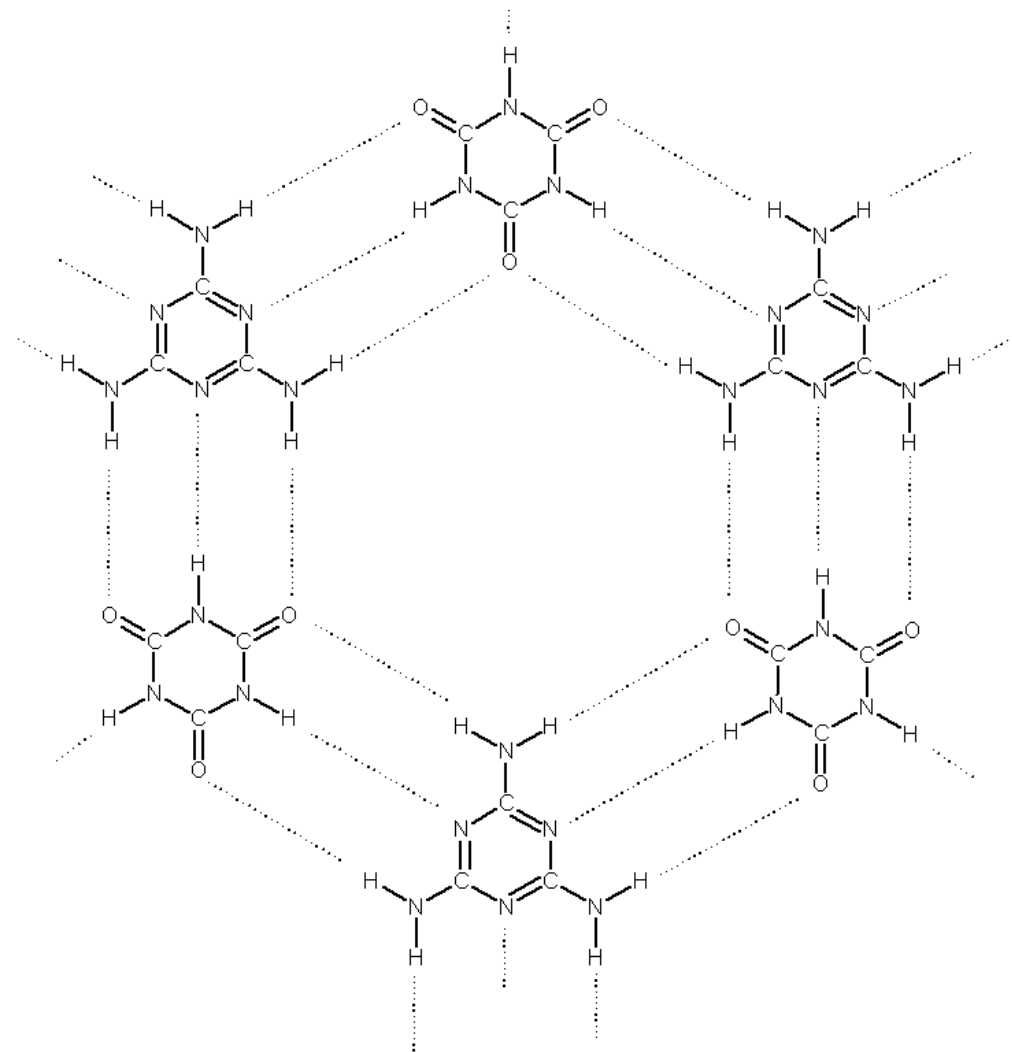
なお、詳細については、厚生労働省ウェブサイト内「中国における牛乳へのメラミン混入事案について」を参照されたい。

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/china-milk/index.html>)

(別表)

	一般名	メラミン	シアヌル酸	メラミンシアヌレート
化学名	和名	メラミン	シアヌル酸	メラミンシアヌレート
IUPAC	英名	Melamine	Cyanuric Acid	Melamine Cyanurate
	CAS No.	108-78-1	108-80-5	37640-57-6
	分子式	C ₃ H ₆ N ₆	C ₃ H ₃ N ₃ O ₃	C ₆ H ₉ N ₉ O ₃
	分子量	126.1	129.1	255.2
	構造式			
物理化学的性状	物理的性状	無色～白色の結晶	無臭で白色の吸湿性の結晶性粉末	-
	融点 (°C)	345	-	-
	水への溶解性 (g/100 ml)	0.31	0.27 (25°C)	-
	密度	1574 kg/m ³	2.5 g/cm ³	-
	蒸気圧	4.7 x 10 ⁻⁸ Pa (20°C) (ほとんどない)	<0.005 Pa (25°C)	-
	発火温度 (°C)	>500	-	-
	log Pow (オクタノール/水分配係数)	-1.14	<0.3	-

(国際化学物質安全性カード^{22) 23)}、2008年 Dobson et al²⁾)



メラミンシアヌレートの格子状構造(2008 年 Dobson et al²⁾を参考に作成)

参考資料

- 1) WHO (2008) Melamine and Cyanuric acid: Toxicity, Preliminary Risk Assessment and Guidance on Levels in Food 25 September 2008
http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine.pdf
- 2) Dobson RLM et al (2008). Identification and Characterization of Toxicity of Contaminants in Pet Food Leading to an Outbreak of Renal Toxicity in Cats and Dogs . Toxicological Sciences Advanced publication
- 3) 佐藤彌代子ら:東京衛研年報、24、285-289、1972
- 4) OECD (1998) Screening Information Data Set for Melamine, CAS No. #108-78-1
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/108781.pdf>
- 5) OECD (1999) Screening Information Data Set for Isocyanuric acid CAS No 108-80-5
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/108805.pdf>
- 6) 米国 FDA Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (メラミン及び関連化合物の暫定安全性/リスク評価), October 3, 2008
<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra3.html>
- 7) EFSA provisional statement on a request from the European Commission related to melamine and structurally related to compounds such as cyanuric acid in protein-rich ingredients used for food and feed, Question number: EFSA-Q-2007-093, 7 June 2007
http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Statement/efsa_statement_melamine_en_rev1.pdf?ssbinary=true
- 8) カナダ保健省 (Health Canada) The Government of Canada responds to reports of melamine in food products (製品中のメラミンに関するカナダ政府の対応) , October 3, 2008
<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/secureit/chem-chim/melamine-eng.php>
- 9) IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, V73
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-17.pdf>
- 10) Melnick RL et al (1984) Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents; Toxicol Appl Pharmacol 72 (2): 292-303
- 11) Bingham, E.; Cohn, B.; Powell, C.H.; Patty's Toxicology Volumes 1-9 5th ed. John Wiley & Sons. New York, N.Y. (2001)., p. 4:1335
- 12) IUCLID (2000) Datasheet on Melamine
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>
- 13) DHHS/NTP; Toxicology and Carcinogenesis Studies of Melamine (CAS No. 108-78-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies) Technical Rpt Series 245 (1983) NIH Pub 83-2501.
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr245.pdf
- 14) Ogasawara H, Imaida K, Ishiwata H, et al (1995). Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation. Carcinogenesis; 16(11):2773-7

- 15) Hellwig J., Gembrandt Ch. Hildebrandt B., Melamine - Prenatal Toxicity in Wistar Rats after oral Administration (Diet),
Project No. 32R0242/94007, 1996
- 16) WHO (2004) Evaluation of certain food additives and contaminants (Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 922, 2004.
- 17) 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* 2007; 19:525-531.
- 18) Reimschuessel, R., Gieseke, C., Miller, R.A., Rummel, N., Ward, J., Boehmer, J., Heller, D., Nochetto, C., De Alwis, H., Bataller, N., Andersen, W., Turnipseed, S. B., Karbiwnyk, C. M., Satzger, R D., Crowe, J., Reinhard, M.K., Roberts, J.F., and Witkowski, M. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. *Am. J. Vet. Res* 69(9):1217-28.. 2008.
- 19) Puschner B, Poppenga RH, Lownstein LJ, Filigenzi MS, Pesavento PA. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. *J Vet Diagn Invest* 2007, 19:616-624.
- 20) EU (2008) Commission Decision of 14 October 2008 imposing special conditions governing the import of products containing milk or milk products originating in or consigned from China, and repealing Commission Decision 2008/757/EC
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:273:0018:0020:EN:PDF>
- 21) WHO(2008) Melamine-contamination event, China, September 2008 Epidemiology and treatment
http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index3.html ICSC
- 22) IPCS, MELAMINE, ICSC: 1154
<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1154.htm>
- 23) IPCS, CYANURIC ACID, ICSC: 1313
<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1313.htm>
- 24) 米国 FDA Update Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (メラミン及び関連化合物の暫定安全性/リスク評価), November 11, 2008
<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra4.html>
- 25) WHO(2008) Expert Meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid(メラミンとシアヌル酸の毒性に関する専門家会合) Overall conclusions and recommendations, 1-4 December 2008
http://www.who.int/foodsafety/fs_management/conclusions_recommendations.pdf
- 26) カナダ保健省(Health Canada) Melamine questions and answers(メラミン Q&A), Date modified: December 2008
<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/melamine/qa-melamine-qr-eng.php>
- 27) Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid. Report of a WHO Expert Meeting In collaboration with FAO Supported by Health Canada, Ottawa, Canada 1-4 December 2008(メラミンとシアヌル酸の毒性と健康側面について(専門家会合報告書))
http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/Melamine_report09.pdf