

瑞典進口牛肉相關產品健康風險評估報告

執行單位：國立臺灣大學

執行年度：106 年

目錄

摘要	3
第一章 前言	4
第二章 評估方法回顧	8
(一) 評估目的與範圍	8
(二) 有害物質鑑定	8
(三) 有害物質特性化	9
(四) 暴露評估	10
(五) 風險特性化	14
第三章 結果	16
(一) 評估方法與模式驗證	16
(二) 食用瑞典進口帶骨牛肉的健康風險評估	16
(三) 食用瑞典進口牛內臟的健康風險評估	16
(四) 敏感度分析	18
第四章 討論	20
第五章 結論	22
第六章 參考文獻	23

摘要

鑒於牛肉及相關產品的進口為國家重要政策，決策過程向來參考嚴謹的健康風險評估結果。因此，本報告的主要目的為採用數學統計之評估模式針對國人食用瑞典進口帶骨牛肉與牛內臟進行健康風險評估，以作為決策之根據

評估過程採用瑞典提供資料估算而得到可能感染的牛隻數目，並依據高估風險的原則，考慮人種易感性基因型分佈的差異、受感染牛隻的牛肉與牛血含有微量感染物質，根據國家攝食資料庫公告105年度-Consumer only食物細項攝食量計算結果的國人食用牛肉與相關產品攝取量等參數，使用Crystal ball軟體，進行50,000次模擬運算以評估食用瑞典牛肉的潛在健康風險。

評估結果顯示國內牛肉消費者每天食用瑞典帶骨牛肉的終生風險中位數為 7.82×10^{-10} ，第95百分位數為 4.50×10^{-7} ；食用進口瑞典牛內臟其終生風險中位數為 3.05×10^{-9} ，第95百分位數為 1.20×10^{-6} 。

瑞典於2006發生1件病例後，迄今尚無狂牛症病例發生，因此評估中採用平均1頭、最多2頭病牛之情境進行評估模擬，進行進口瑞典帶骨牛肉與內臟風險評估。評估過程仍有一些參數的不確定性，如PrP^{Res}倍增時間與帶有M/M基因型亦感性的差異等，希望在未來能因新的數據或證據發表進而改善國人的牛肉健康風險評估。

第一章 前言

1980年代，英國率先爆發了大規模感染的狂牛症病例，流行病學的研究認為感染狂牛病的原因是來自綿羊搔癢症(Scrapie)，而綿羊搔癢症已有 200年以上的歷史。一般推測，綿羊的內臟在製造肉骨粉的過程中，沒有被高溫破壞，而使得致病的物質進入牛的飼料中從一個物種傳到另一種物種，而導致狂牛病的流行。在許多動物中都有類似的疾病，受感染宿主會形成腦組織的海綿狀變性與神經膠細胞增生等病變。目前的研究顯示 BSE的爆發可能是牛飼料添加之肉骨粉中含有大量的羊搔癢症病原所致。1986年，英格蘭東南肯特(Kent)的一個牧場，診斷出全球第一例牛海綿狀腦病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)，又稱狂牛病(mad cow disease)；此為牛隻腦部組織與神經退化性病變形成類似海綿狀的空洞導致牛隻死亡(Raymond et al. 2006)。1988年至1992年，加拿大對所有來自英國的牛群採取健康監控並執行全國性BSE調查計畫，但是1993年，一隻英國進口至加拿大的母牛被診斷出患有BSE，首度證實BSE 已可能擴散至北美洲，之後在2003年5月，檢驗出一隻加拿大境內出生、飼養的BSE病牛，同年7月，確定華盛頓州的BSE母牛來自加拿大(CFIA 2005)。而在美國，截至2016年底，總共檢驗出4隻BSE病牛。

原本科學家認為這種疾病應該不會傳染至人類，但不幸的在 1996 年，英國首度診斷出人類第一例的新變異型庫賈氏病(new variant CJD, vCJD)，Michael Scott 和 Stephen DeArmond 所做的研究，他們將牛的 PrP 基因植入小鼠的基因組，讓小鼠表現出牛的普恩蛋白(Prion, PrP)，然後將 BSE 病牛或 vCJD 患者的普恩蛋白注射到這些小鼠，大約 9 個月後，小鼠發病，而且不論病原是來自牛隻或來自感染 vCJD 的人、小鼠呈現出來的病症看來都一樣，確立 BSE 與 vCJD 有關，因此，於 1996 年的肉品販售禁令中，提出禁止販售超過 30 個月齡牛隻，能使 BSE 傳染程度降低(Comer, and Huntly 2004)。至 2010 年 2 月在英國本土與曾在英國居住超過半年而得到 vCJD 的病患共有 172 位(如表)(Ironsides 2010)，多數的科學家

們接受 vCJD 可能起因於食用具感染力的牛組織而被傳染，因而曾造成世界各國人民的恐慌，各國政府也特別謹慎地擬訂牛肉與其相關產品的國際貿易政策，以維護其國人的健康。

表 1、全球新變異型庫賈氏病例 (NCJDRSU 2017)

Country	No. primary cases	No. secondary cases: transmission by blood transfusion
UK	175	3
France	27	-
Spain	5	-
Ireland	4	-
USA	4	-
Netherlands	3	-
Portugal	2	-
Italy	3	-
Canada	2	-
Japan	1	-
Saudi Arabia	1	-
Taiwan	1	-

PrP 致病的原因是由 PrP 經突變後轉變成 PrP^{Res} (protease-resistant PrP) 而引起。就已得 BSE 的牛隻，PrP^{Res} 在牛體內的分布不均勻，其中主要部位稱為特定風險物質(specified risk material, SRM)，SRM 的分佈及各部份的感染力比例如圖 1，表示 PrP^{Res} 主要分佈在腦部、三叉神經節（連接腦部的神經）、眼睛、脊椎、脊神經節（連接脊椎的神經）、扁桃腺與迴腸末段（小腸的一部份）。因此 30 個月齡以上牛隻的眼睛、三叉神經節、腦、脊椎含背脊神經、脊髓、頭顱和脊椎（不包括尾椎、胸與腰椎橫突及薦椎翼）都被世界動物衛生組織（World Organisation for Animal Health, OIE）定義為 SRM 未得病的 30 個月齡以下的牛隻，僅扁桃腺與迴腸末段（小腸的一部份）被定義為 SRM。

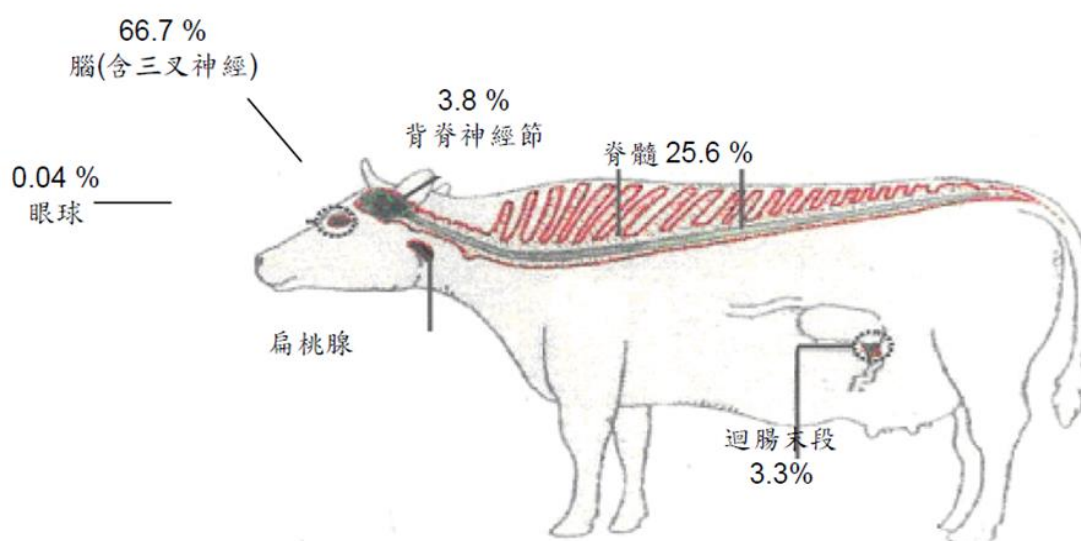


圖 1、BSE 病牛牛體中各 SRM 含 PrP^{Res} 的分佈(日本厚生省, 2005)

SRM 的分佈和所含感染力(PrP^{Res})的比例，以牛腦組織佔 66.7% 最高，其次為脊髓 25.6%，背脊神經節 3.8%，迴腸末段（小腸的一部份）3.3%，扁桃腺 0.56%，及眼球 0.04%。因 PrP^{Res} 在體內會影響正常 PrPⁿ 轉變成異常 PrP^{Res} 並累積，此性質與微生物因複製增生而導致數量累積的性質雷同，因此執行對狂牛病或 vCJD 的風險評估，一般都根據微生物健康風險評估法，以模擬因攝取 PrP^{Res} 而導致其在體內隨時間累積的變化，最後導致得病的機率(Hass et al. 1999)。

Georgsson 等(Georgsson et al. 2006)指出 PrP 可在土壤中存活長達 16 年以上；Brown 等(Brown, and Gajdusek 1991)則證明 PrP 可以在土壤中存活至少 3 年，且仍

有0.1-1%的感染力，因此，有人擔心狂牛症病牛死亡後，將屍體埋進土壤裡，種植其上的植物可能具感染力。Yamamoto (Yamamoto et al. 2006a) 發現7,500單位的50%牛隻經口感染劑量($coID_{50}$)，經屠宰、廢水處理後，土壤中殘留感染劑量仍有 $5.5 \times 10^{-3} coID_{50}$ 。目前沒有直接證據顯示狂牛症患畜的屍體在被細菌分解腐爛後，還可透過土壤感染植物的報告，因為PrP^{Res}只對某些特定酵素有抵抗力，而自然界有非常多種細菌，分泌的酵素種類也很多種，所以PrP^{Res}不太可能還存有活性(Haas et al. 1993)。不過，在北美洲曾經發現只啃食牧草的鹿科動物也感染了PrP疾病，即慢性消耗病 (wasting disease of deer and elk)，科學家對於牠們如何感染，尚不清楚。除此之外，Gale 等認為(Gale, and Stanfield 2001)認為屠宰分切去頭顱與脊髓時，可能將BSE 病原 – PrP沖入下水道，故假設每頭BSE病牛1%的腦和脊髓經由屠宰場廢水流出，經Gale (1998)推估之負指數劑量反應關係模擬(此劑量反應關係假設PrP沒有閾值)，結果每頭牛每年經由暴露於屠宰場廢水污泥製成之有機肥而產生的風險是 7.1×10^{-5} ，因此認為PrP經屠宰廢水造成環境殘留亦是疾病傳播途徑之一。

各國防治BSE疫情之方法為肉骨粉餵飼禁令。英國於1988年首先實施反芻獸肉骨粉餵飼反芻獸禁令，美國與加拿大於1997年跟進實施(CFIA 2007)，日本於2001年實施禁止肉骨粉用於動物飼料(Yamamoto et al. 2006b)。歐盟與英國分別於1994年與1996年實施哺乳類蛋白禁止用於反芻獸飼料添加((Ducrot et al. 2008)，台灣、美國及加拿大分別於2001年(廖鴻仁 2005)、2002年及2003年跟進(EFSA 2004)，執行相關禁令國家多配合OIE 建議之移除30月齡以上屠宰牛隻SRM措施，由於英國最年輕BSE病例為20個月齡、日本有21與23月齡病例及歐盟有28及29月齡病例(Yamakawa et al. 2003) (Ducrot et al. 2008)，故日本堅持20個月齡以下美國牛隻產品才能輸入日本 (USDA 2005)，直至2013年修正調整輸入美國牛肉的條件為30月齡以下。

第二章 評估方法回顧

如同美國進口帶骨牛肉與其相關食品健康風險評估報告(國家衛生院研究院 2007)，此報告採用微生物健康風險評估模式，架構如圖2並依序說明：

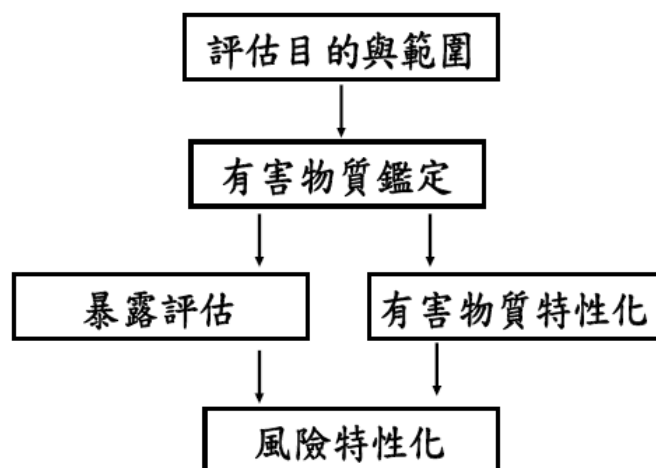


圖2、微生物健康風險評估架構(Haas et al., 1999)

(一) 評估目的與範圍

本報告仍針對瑞典進口的全月齡帶骨牛肉與內臟，假設國內牛肉消費者每天攝取這些產品，萬一吃到帶有PrP^{Res}的產品，在終其一生(假設80年)，可能罹患vCJD的機率。在進行評估過程中，無可避免將會面臨現有數據不完整或致病機制未明的情況，為確保評估能順利執行，原則上採用高估風險的假設或數據，以期實際風險落在評估的機率分佈範圍內。

(二) 有害物質鑑定

SRMs在屠宰過程中會被移除。因此30個月齡以上帶骨牛肉所含的PrP^{Res}有可能的來源有：(1) 牛肉中含極微量的PrP^{Res}、(2) 骨髓帶有微量的PrP^{Res} (假設與血液所含的量相同)、(3) SRMs的污染。其中全月齡帶骨牛肉及其相關食品的感

染力濃度（每單位重量所含的PrP^{Res}分子數）都假設與病牛組織的感染力濃度相同。牛內臟除了SRMs外，文獻上並無其他組織的感染力濃度資料，因此假設牛內臟感染力來源包括（1）本身含極微量的PrP^{Res}，與（2）SRMs的污染。因台灣屠宰牛隻過程中不廢棄SRMs，所以無掩埋SRMs導致PrP^{Res}進入地下水系統或廢水處理系統之可能，故假設唯一暴露途徑為食用瑞典進口的帶骨牛肉及其相關食品而攝取PrP^{Res}。

（三） 有害物質特性化

在微生物風險評估中，有害物質特性化是描述食入微生物後可能造成的健康危害，並呈現劑量反應關係的過程 (WHO, 2003)。如同化學物質風險評估中的劑量反應關係評估，在此過程中，主要分為高低劑量外插及物種的外插兩部分。所謂高低劑量外插在於將動物實驗或流行病學研究中，在高劑量觀察到PrP^{Res}對動物或人體的效應，利用數學統計模式，外插模擬低暴露劑量的PrP^{Res}可能對研究對象造成某種危害的機率。而物種的外插在於探討數學統計模式所模擬的對象為其他物種時，其模擬結果如何經適當的調整而適用於評估對人體危害風險相當重要。(國家衛生研究院 2007)。

高低劑量外插部分，取風險係數為1，是因在國家衛生研究院針對美國進口帶骨牛肉進行風險評估時，從文獻中得知，若將狂牛病的牛隻腦漿直接注射處理小白鼠腦部的實驗數據(Taylor et al. 1995)，外插估算百萬分之一風險的劑量，可得一百萬隻小白鼠中，有一隻小白鼠腦部組織的PrP^{Res}劑量達到1 ImID₅₀（直接注射處理小白鼠腦部導致半數小白鼠致病之牛腦組織劑量；簡寫為ImID₅₀），會有0.69隻小白鼠產生臨床症狀(Gale 1998)，又發現低劑量下，劑量和風險的比值為0.69接近1，基於高估風險的原則將此風險係數取1。

另因需考慮跨物種障礙 (cross species barrier, CSB)，即是不同物種間對BSE易感性差異(國家衛生院研究院 2007)，一般進行健康風險評估時，會保守的假

設人類和實驗動物一樣敏感，因此可利用動物實驗結果估算人的風險係數，但牛隻的暴露劑量需加以轉換，才可得以人為基礎的劑量。因此，文獻中可得CSB 算數平均數為26.7，此一數據可為Gale利用人群對PrP^{Res}不同敏感性的分佈估算而得(Gale 2006)。除此之外，國家衛生研究院研究中特別考慮了人種間的差異。

過去研究指出vCJD的患者在表現PrPⁿ的基因、PRNP、都是帶methionine/methionine (M/M)同質性基因型，而隱含此一基因的多型性代表人可能對vCJD易感性的高或低(Sawyers 1999)。根據台灣最新發表的文獻(Wang et al. 2007)，台灣居民約有98%的人帶有此基因，韓國與日本人約有94%的人帶有此基因型，而西方人僅有約40~50%的人帶有此基因型。由於0.5~15歲的孩童對vCJD的敏感度較高(Valleron et al. 2001)，在選取跨物種障礙數值時，特別考慮人種間差異與年齡分佈，額外採用不確定因子10 (NRC 1994; USEPA 1998)。

在執行評估過程中，所使用CSB的平均值為2.7、範圍為1~10³。另外，經口食入的PrP^{Res}由腸胃道吸收再進入腦部的效率比牛腦漿直接注入腦部的效率低10⁵倍(Gale 2006)，所以一單位牛的CoID₅₀ (bID₅₀)相當於1/CSB×10⁻⁵在人腦內的ID₅₀ (IhID₅₀)。

(四) 暴露評估

1. 國內牛肉消費者牛肉攝取量估計

牛肉攝取量係根據國家攝食資料庫公告之105年度-Consumer only 食物細項攝食量計算結果，其結果是依據2005~2008年針對成人之營養調查蒐集的資料來估計，營養調查以食物攝取頻率、24小時回憶法，及飲食型態等方法評估飲食攝取狀況。當時營養調查無人回答食用牛腦，因此牛內臟的評估不含牛腦。又因評估對象是針對國內食用牛肉及其相關食品的人口，考慮不食用牛肉者的額外風險為零，因此未列為評估對象。國內牛肉消費者對牛肉與牛內臟攝取量的分佈如表3所示。

表 3、國內牛肉消費者之牛肉和牛內臟的攝取量統計分佈（克）

項目	性別	樣本數 (N)	平均數 (Mean)	標準差 (Std Dev)
牛肉	男	94	170.78	241.10
	女	50	122.92	111.64
牛內臟	男	4	90.47	45.98
	女	2	27.18	5.87

2. 暴露計量估算

使用吳焜裕等人發展之方程式來估算，如下：

$$E[Q(t)] = \lambda E[q(S)](e^{kt} - 1) / k \quad (1)$$

其中， λ 代表國內牛肉消費者每天食用瑞典進口帶骨牛肉或牛內臟而攝取 PrP^{Res} 的機率，相當於估算每天進入食物鏈的受感染牛隻數除以每天屠宰的牛隻數量，加上吃到受SRMs污染的機率（假設不同天重複吃到同一頭牛帶有 PrP^{Res} 組織的機率非常小）。 $q(S)$ 為吃到帶有 PrP^{Res} 的組織時，可能攝取 PrP^{Res} 的劑量，因 $q(S)$ 隨組織的感染力濃度而變化，因此需要針對牛肉或內臟分別估算。 t 代表吃到含有 PrP^{Res} 組織後的時間； k 為單位變換後的反應速率常數，根據英國vCJD的數據模擬，則可估算出最適當的反應速率常數 k 值約為 2.22×10^{-4} （國家衛生院研究院 2007）。

3. 牛隻各組織的感染力（一組織所含 PrP^{Res} 的總分子數目）

在許多以BSE病牛腦漿處理的小白鼠實驗中，有些實驗可以量測到骨骼肌中

帶有PrP^{Res}，但腦組織與肌肉的PrP^{Res}濃度比因不同實驗的設計與條件而差異很大。例如當注入小白鼠腦部的PrP^{Res}劑量為 $10^5 \sim 10^6$ bID₅₀時，結果顯示僅在肌肉處觀察到5~6 bID₅₀/g 的PrP^{Res}表現，其腦組織/肌肉中的PrP^{Res}濃度比值約在 1×10^5 左右。Bosque等人在許多基因轉殖的小白鼠實驗中發現腦組織/肌肉中的PrP^{Res}濃度比約為 $10^{2.7}$ 倍(Bosque et al. 2002)。另外，Buschmann和 Groshup以具感染力的組織處理基因轉殖老鼠，發現肌肉組織則不具感染力(Buschmann, and Groshup 2005)。Espinosa等人針對未有症狀的牛隻作實驗，以口服方式處理牛隻，在處理20、24、27、30與33個月後，於臨床症狀出現之前，取出牛組織以免疫化學方法分析PrP^{Res}，僅於33個月的樣本分析到PrP^{Res}(Espinosa et al. 2007)。組織經處理後注射進入轉殖小白鼠腦部，也發現具感染力的組織僅侷限於神經系統、舌頭與小腸的淋巴組織。然而，牛肉究竟有沒有帶有PrP^{Res}？也許真的沒有，也可能受限於偵測方法極限而無法量測到PrP^{Res}。在執行評估過程中，假設牛肉的感染力濃度與腦組織的比值為一般免疫化學分析方法的偵測極限，約為腦部組織的 1×10^{-7} 。而血液與腦組織感染力的研究，根據小白鼠的數據，同體積血漿與腦組織感染力的比值為 10.3×10^{-6} (Brown et al. 1999)，因此假設帶骨牛肉的骨髓感染力與血液相同，為腦組織的 1×10^{-5} 。

4.各部位組織的感染力濃度

動物各部位組織的感染力濃度(PrP^{Res}的含量)可因對牛隻的感染力定義不同而有不同數值，此報告根據2000年歐盟公佈的牛隻各部位感染力濃度數據(EUSSC 2000)以估算國內消費者的攝取劑量，如表4。

表 4、動物組織各部位的感染力與各部位所佔的比例 (EUSSC 2000)

組織	感染力濃 度 (CoID ₅₀ / 克)	在537 kg 重 的動物體內 所占重量 (公斤)	單一BSE動 物可貢獻的 CoID ₅₀	在一 BSE 病牛中所佔 CoID ₅₀ 的 百分比	在一 BSE 病牛中所佔 CoID ₅₀ 的 累積百分比
腦組織	10	0.5	5x10 ³	64.1%	64.1%
脊神經	10	0.2	2x10 ³	25.6%	89.7%
三叉神經 節	10	2x10 ⁻²	2x10 ²	2.6%	92.3%
背脊神經 節	10	3x10 ⁻²	3x10 ²	3.8%	96.1%
迴腸	3.2x10 ⁻¹	8x10 ⁻¹	2.6x10 ²	3.3%	99.4%
脾臟	3.2x10 ⁻²	8x10 ⁻¹	2.6x10 ¹	0.3%	99.7%
眼	3.2x10 ⁻³	1x10 ⁻¹	3	0.04%	99.74%

5. 估算吃到具感染力組織的機率

本報告從歐盟2007年至2016年統計數據中估算瑞典飼養牛隻每年約為 1.4×10^6 頭，由感染狂牛病盛行率來計算病牛頭數，平均每年的感染病牛隻數有1頭，假設全組距約為 [0,2] 頭感染牛隻。因此帶入式 (1) 以估算吃到具感染力組織的機率分佈為 $[0,2] \text{頭} / 1.4 \times 10^6 \text{頭} / 365 \text{天/年} + 5 \times 10^{-2} \times 10 \times [0,2] \text{頭} /$

1.4×10^6 頭 / 365天/年。

6. 估算平均一次 PrP^{Res} 攝取量(q(S))：帶骨牛肉、牛內臟

依據高估風險之原則，根據國內男性牛肉消費者每天攝取之新鮮牛肉均為帶骨牛肉的重量為170.78克，又一頭牛平均重539公斤，屠宰過程去除頭顱、三叉神經節、脊椎、脊神經節、扁桃腺與迴腸末段等，平均剩餘340公斤；其中牛骨重量約佔13%，所剩不帶骨牛肉平均為296公斤(國家衛生院研究院 2007)。假設牛肉PrP^{Res}含量為牛腦的 1×10^{-7} ，骨髓PrP^{Res}含量與血液相同，為牛腦的 1×10^{-5} ；另假設牛肉可能受SRMs污染，其污染率為5% (美國在台協會提供數據)，每次污染平均有20克神經組織，最多可連續污染後續屠宰的10頭牛。因牛腦感染力濃度為10 bID₅₀/克，因此國內牛肉消費者食用具感染力的瑞典帶骨牛肉，每次平均PrP^{Res}攝取量等於來自食用瑞典牛肉加上來自骨髓及SRMs的污染，得平均 $q(S) = 2.22 \times 10^{-2}$ bID₅₀。

針對非SRMs之牛內臟，假設牛內臟感染力來自其本身含微量的PrP^{Res}與SRMs的污染，假設其污染率為5%，每次污染20克神經組織重量，最多連續污染5頭牛；進一步假設國內牛肉消費者平均每天食用90.47克重的牛內臟，因此一次食用帶感染力的瑞典牛內臟劑量等於來自牛內臟本身與SRMs的污染，得平均 $q(S) = 4.71 \times 10^{-2}$ bID₅₀。

(五) 風險特定化

評估瑞典進口帶骨牛肉及牛內臟所輸入的基本參數如表5。執行不同項目食品的評估時，牛肉攝取量與SRMs 污染率等參數會隨所評估項目而改變。報告中利用蒙地卡羅方法執行機率風險評估，首先估算國內牛肉消費者平均每天吃到具感染力組織的機率 λ 與每次吃到具感染力組織的平均PrP^{Res}劑量，再將所得數值與反應速率常數代入式(1)，以估算在每天食用牛肉一段時間(年)內，PrP^{Res}在體內累積的劑量，此劑量為以牛為基礎的單位，再除以CSB與腸胃吸收效率 10^5 ，

再乘以低劑量下的風險係數1 case/IhID₅₀(國家衛生院研究院 2007)。

表5、執行瑞典帶骨牛肉及牛內臟風險評估使用數據

參數	平均值 ± 標準差	最小值	最大值
牛隻重量 (公斤)	539 ± 53.9 (LN*)	4×10 ²	7×10 ²
跨物種障礙	2.7 ± 10 (LN)	1	1.1×10 ²
受感染牛隻數目(病牛數)(頭)	1(P)	0	2
污染機率	5×10 ⁻² ± 5×10 ⁻³ (LN)	2×10 ⁻²	8×10 ⁻²
牛肉/牛腦感染力比	1×10 ⁻⁷ ± 3×10 ⁻⁸ (LN)	1.4×10 ⁻⁸	6×10 ⁻⁸
牛血液/牛腦感染力比	1×10 ⁻⁵ ± 2.00×10 ⁻⁵ (LN)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁴
牛腦感染力 (ID ₅₀ /克)	10 ± 1 (LN)	8	12
污染重量 (克)	20 ± 2 (LN)	15	25
帶骨牛肉攝取量 (克)	170.78 ± 241.1 (LN)	4.23	925.45
牛內臟攝取量 (克)	90.47± 45.95 (LN)	41.82	138.76

*LN：代表對數常態分佈，P：代表 Poisson 分佈

第三章 結果

(一) 評估方法與模式驗證

吳焜裕等人運用微生物健康風險評估方法，依照現有科學證據與有限的數據，先依PrP^{Res}在體內的形成機制建立數學統計評估模式，估算PrP^{Res}在體內隨時間累積的劑量。再藉著模擬英國人到2007年底所累積的vCJD病例數以驗證此模式，證明本模式適用於評估人因食用牛肉與牛肉相關食品而得vCJD的健康風險，同時估算出PrP^{Res}反應速率常數為 $2.2 \times 10^{-4} \pm 8.85 \times 10^{-5}$ (1.0×10^{-3} 至 1.0×10^{-5})。利用Crystal ball軟體進行50,000次的重複取樣估算，同時也分別針對每一評估結果進行敏感度分析。估算所得到的國內牛肉消費者食用瑞典進口帶骨牛肉、牛內臟與不帶骨牛肉的風險機率與敏感度分析結果分別敘述如下：

(二) 食用進口帶骨牛肉的健康風險評估

風險評估過程採用國內牛肉消費者牛肉攝取量表3、瑞典過去受感染牛隻數目、骨髓所帶微量PrP^{Res}，並考慮人種間基因型的差異。因西方人與國人生理條件相同，故PrP^{Res}的反應速率常數k相同，但為保護國人之健康故採用由英國數據模擬數值之2倍($4.33 \times 10^{-4} \pm 8.85 \times 10^{-5}$ (10^{-3} 至 10^{-5}) (1/天))。將表5數據代入方程式(1)並利用蒙地卡羅模擬方法進行機率風險評估。

結果顯示，國內牛肉消費者每天吃到一次具感染力帶骨牛肉機率為 1.68×10^{-10} ，每次平均攝取PrP^{Res}劑量為 2.22×10^{-2} CoID₅₀。如國內牛肉消費者終生吃帶骨牛肉，風險將隨時間的累積而呈指數增加，其罹患vCJD的終生風險中位數為 7.82×10^{-10} ，第95百分位數為 4.50×10^{-7} 。

(三) 食用瑞典進口牛內臟的健康風險評估

牛內臟中僅迴腸末段為SRM，而目前尚無檢出PrP^{Res}存在非SRMs內臟之報告。如去除不乾淨會造成PrP^{Res}污染。迴腸的感染力濃度僅0.32 bID₅₀/克，約為腦與神經組織的三十分之一，因此執行牛內臟風險評估時，基於高估風險之原則，假設

SRMs的污染主要來自神經組織，此污染組織重量假設為20克，組織感染力濃度及其他參數考量採用與評估帶骨牛肉風險時相同。國內牛肉消費者平均牛內臟攝食量為90.47克/天，結果如表所示，每次平均吃到具感染力牛內臟而攝取PrP^{Res}劑量為 $4.71 \times 10^{-2} \text{CoID}_{50}$ ，風險將隨時間的累積而呈指數增加，終生風險中位數為 3.05×10^{-9} ，第95百分位數為 1.20×10^{-6} 。

表6、食用瑞典進口全齡帶骨牛肉及牛內臟而吃到具感染力組織之評估結果

項目	吃到具感染力組織機率	可能攝取PrP ^{Res} 劑量 (bID ₅₀)	得vCJD 之終生風險 (中位數)	得vCJD 之終生風險 (第95百分位數)
帶骨牛肉	1.68×10^{-10} $\pm 1.58 \times 10^{-10}$	2.22×10^{-2} $\pm 2.46 \times 10^{-2}$	7.82×10^{-10}	4.50×10^{-7}
牛內臟	1.68×10^{-10} $\pm 1.58 \times 10^{-10}$	4.71×10^{-2} $\pm 2.01 \times 10^{-2}$	3.05×10^{-9}	1.20×10^{-6}

(四) 敏感度分析結果

結果顯示影響食用瑞典帶骨牛肉風險的因素，主要為病牛數，次之為反應速率常數，再來為國人帶骨牛肉攝取量(見圖3)，其他參數相對影響比較小。而牛內臟風險之主要敏感參數為病牛數和反應速率常數(見圖4)，其他參數影響均低於1%。其中跨物種障礙為負相關，代表跨物種障礙值愈大，則風險愈小，其他參數都為正相關，代表參數敏感度愈大則風險模擬結果差異越明顯且風險值會隨參數值愈大而增加。評估參數中病牛數為進口牛肉中PrP^{Res}的主要來源亦為vCJD風險的致病來源。根據瑞典的BSE案例將病牛數(Poisson分佈)的區間設定為[0,2]，當蒙地卡羅法模擬時病牛數會依Poisson分佈隨機由0至2進行模擬，若病牛數為0時其vCJD終生風險結果也會為0，不受其他暴露參數的變異性影響，反之病牛數為1或2時則還需整合其他暴露參數的差異，因此瑞典vCJD終生風險的評估模式中病牛數有最大的敏感度。

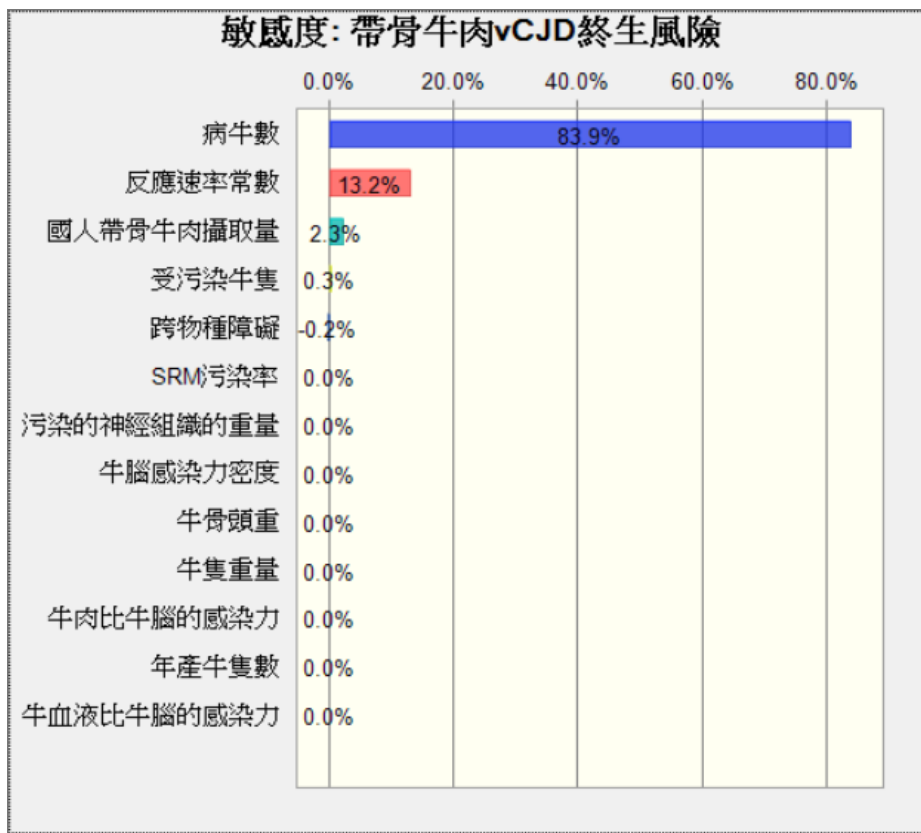


圖 3、帶骨牛肉敏感度分析

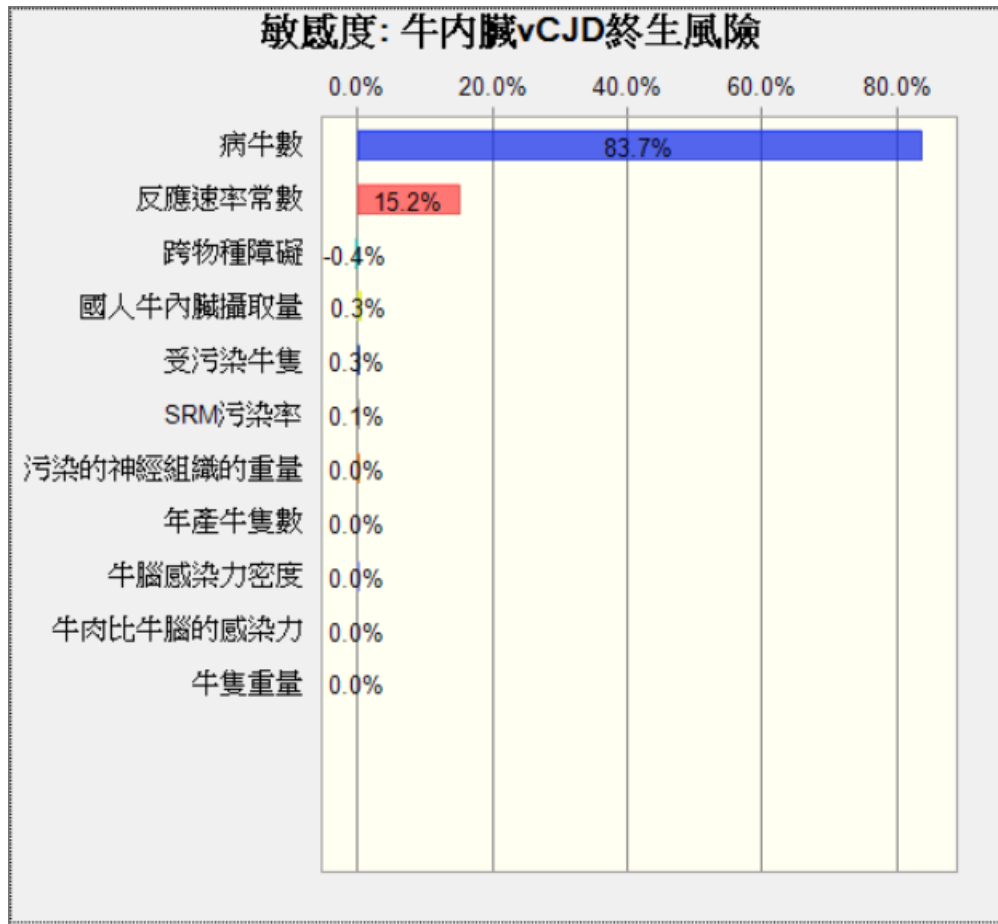


圖 4、牛內臟敏感度分析

第四章 討論

針對狂牛病執行風險評估，過去的重點都在評估一國家內所飼養牛隻受傳染BSE的風險，目前文獻上尚缺乏一系統性執行人類因食用具感染力牛組織而罹患vCJD的健康風險評估方法。因此，報告採用吳焜裕等人發展出的健康風險評估模式，藉由蒙地卡羅模擬進行估算，本報告選用中位數來表示國內牛肉消費者食用瑞典進口牛肉商品終生風險的中間值，因經過 50,000次抽樣試算評估之後，極端值依然會產生，推測其可能因為報告中假設各參數皆服從Log-Normal分佈，而在抽樣過程中，恰巧皆抽取到較大的值，極端值因此產生。因平均數會受到極端值影響，而中位數和平均數一樣都可表示數據之集中趨勢，中位數不會受極端值影響，加上決策過程中為維護多數人的健康，因此本報告採用終生風險之中位數和第95百分位數來表示，較具可信力。

從分析結果可知，食用瑞典帶骨牛肉的終生風險中位數為 7.82×10^{-10} 、第95百分位數為 4.50×10^{-7} ；食用進口瑞典牛內臟其終生風險中位數為 3.05×10^{-9} 、第95百分位數為 1.20×10^{-6} 。與102年「瑞典進口牛肉相關產品健康風險評估報告」分析結果比較發現，隨著累計之畜養牛隻數量增加而降低吃到感染力組織的機率，另外本次報告使用之攝食資料為目前國家攝食資料庫中最新之105年度-Consumer only食物細項攝食量計算結果，其中牛肉與牛內臟之國人攝食量均高於105年報告中所用的參數，因此本次報告評估之終生風險結果帶骨牛肉與牛內臟均高於102年報告之評估結果。藉由敏感度分析，更可找出影響vCJD發病的主要因素，瑞典BSE病牛數為評估vCJD終生風險之中敏感度最大的參數。另一和vCJD終生風險相關之參數為反應速率常數k，此報告引用國家衛生研究院於2007針對美國進口牛肉進行風險評估時，利用英國數據所估算而來的數據，但因k值對vCJD終生風險影響僅次於病牛數，討論帶骨牛肉和牛內臟時，反應速率常數與vCJD終生風險的相關分別為13.2%與15.2%。

此模式經過驗證是適合用來評估牛肉風險，雖仍有風險不確定性，故採高估風險原則來進行較保守的評估。而人體基因型對疾病的易感受因各人種不同，報告中是由從文獻中決定跨物種障礙進行風險評估，主要是將 methionine/methionine (M/M) 同質性基因型對 vCJD 易感性之影響納入考量，參考這些基因差異對人體健康影響的數據，假設 CSB 值範圍為 $1\sim 10^3$ 。雖截至目前尚缺乏科學研究探討 PRNP 基因型的差異對 vCJD 易感性的影響。在本評估報告中沿用評估國人食用美國進口帶骨牛肉與其相關產品健康風險評估報告書中的 2.7，比 Gale 針對英國人所執行的健康評估中建議的 26.7 (Gale 1998) 低 10 倍。因跨物種障礙與所評估的終生 vCJD 風險成負相關，因此值愈小風險愈高，採用低 10 倍的值，所評估的風險一定會增加。

一般食用的牛肉部分是否不含有 PrP^{Res}，或者是因含量過少偵測不到所致，此部分仍有爭議，尚未有確切數據能證明感染牛隻的牛肉與血液是否含 PrP^{Res}，本報告中採用牛肉所含的 PrP^{Res} 量與腦部組織的 PrP^{Res} 含量比值為 1×10^{-7} ，是用一般免疫化學分析方法的偵測極限來表示，未來如有更好的偵測方法，進一步證實感染牛隻牛肉中所含 PrP^{Res} 的量，將可降低評估結果的不確定性。

第五章 結論

報告中利用過去執行美國進口帶骨牛肉與其相關產品健康風險評估計畫所建立的模式，進行蒙地卡羅模擬運算，估算出食用瑞典進口牛肉與牛內臟的健康風險。結果顯示國內牛肉消費者每天食用瑞典帶骨牛肉的終生風險中位數為 7.82×10^{-10} ，第 95 百分位數為 4.50×10^{-7} ；食用進口瑞典牛內臟其終生風險中位數為 3.05×10^{-9} ，第 95 百分位數為 1.20×10^{-6} 。

風險評估的特質就在於以現在或過去的數據、資料，以及目前所能獲得之知識科技，去推估未來可能的事件風險機率，因此在執行風險評估過程中，受限於所需使用的數據、如反應速率常數、感染牛隻數目、易感性基因分佈的差異、跨物種障礙、國內牛肉消費者平均每天牛肉與牛內臟攝取量等都會影響風險評估結果。為了避免低估風險的可能性，因此在本報告中的評估係採用高估風險的最大化數據與假設來推估結果，也就是採用寧可高估風險，期使評估結果能將實際風險包含在評估結果的範圍中的方式來進行。雖然本報告已經採用目前可獲得盡可能適切之資料來評估，但風險評估本來就是一個動態的過程，必須隨著新知識、新技術、新數據的出現而不斷重新分析，再加上國人牛肉攝取量也可能會因飲食習慣的變化而隨時間改變，因此，建議相關單位應進行相關研究與持續性的調查，以確保評估過程所需使用的資訊與各種參數都能隨時間更新，所執行健康風險評估的情境與數據能符合國人生活與飲食習慣，以隨時確保風險評估的不確定性降到最低，改善健康風險評估的品質。因此政府能根據高品質的風險評估結果，以制訂具有高度科學基礎的決策，進而能妥善維護國人的健康與安全。

第六章 參考文獻

- Anderson, RM, Donnelly, CA, Ferguson, NM, Woolhouse, MEJ, Watt, CJ, Udy, HJ, MaWhinney, S, Dunstan, SP, Southwood, TRE, Wilesmith, JW, Ryan, JBM, Hoinville, LJ, Hillerton, JE, Austin, AR, Wells, GAH,. (1996) Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 382:779-788.
- Baron T. (2002) Mouse models of prion disease transmission. *Trends in Molecular Medicine*. 8(10):495-500.
- Belay ED, Schonberger LB. (2005) The public health impact of prion diseases. *Annual Review of Public Health*. 26:191-212.
- Boëlle PY, Thomas G, Valleron AJ, Cesbron JY, Will R. Modelling the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK based on age characteristics: updated, detailed analysis. *Stat Methods Med Res* 2003; **12**: 221–233.
- Bosque, P. J., Ryou, C., Telling, G., Peretz, D., Legname, G., DeArmond, S. J. & Prusiner, S. B. (2002). Prions in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 3812–3817.
- Brillinger, D.R., 1986. The natural variability of vital rates and associated statistics. *Biometrics* 42, 693-734.
- Brown, P., Cervenakova, L., McShane, LM., Barber, P., Rubenstein R., Drohan WN. (1999) Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in human. *TRANSFUSION*, 39:1169-1178.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. (1997) Transmissions to mice indicate that new variant CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 389:498-501.
- Centers for Epidemiology and Animal Health. (2006) Summary of enhanced BSE surveillance in the United States.
- Chadeau-Hyam, M., Tard, A., Bird, S., Le Guennec, S., Bemrah, N., Volatier, J.-L., et al., 2003. Estimation of the exposure of the French population to the BSE agent: comparison of the 1980-95 consumption of beef products containing mechanically recovered meat in France and the UK, by birth cohort and gender. *Stat. Methods Med. Res.* 12, 247-260.
- Cohen, J. T., Gray, G. M., 2005. Harvard Risk Assessment of Bovine Spongiform Encephalopathy update phase IA.
- Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 2005; **76**: 906–919.
- Comer PJ, Huntly PJ. Exposure of the human population to BSE infectivity over the course of the BSE epidemic in Great Britain and the impact of changes to the Over Thirty Month Rule. *OTMR review paper* 2003; 1-23.
- Cooper JD, Bird SM. UK bovine carcass meat consumed as burgers, sausages and other meat products: by birth cohort and gender. *J Cancer Epidemiol Prevent* 2002; **7**: 49–57.
- Cooper JD, Bird SM. UK dietary exposure to BSE in beef mechanically recovered meat: by birth cohort and gender. *J Cancer Epidemiol Prevent* 2002; **7**: 59–70.
- Cooper JD, Bird SM. UK dietary exposure to BSE in head meat: by birth cohort and gender. *J Cancer Epidemiol Prevent* 2002; **7**: 71–83.
- Cooper JD, Bird SM. Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2003; **32**: 784–791.
- Dickmeiss, E., & gerstoft ,J. (2002) Blood infectivity in transmissible spongiform encephalopathies. *APMIS*, 110:99-103.
- Espinosa, JC., Morales, M., castilla, J., Rogers, M., Torres, JM. (2007) Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *Journal of General Virology* 88:1379-1383.
- EUSSC (1999). Opinion of the scientific steering committee on the human exposure risk (HER) via food with respect to BSE. Adopted on 10 December 1999. European Union Scientific Steering Committee
- EUSSC (2000). "Opinion - Oral Exposure of Humans to the BSE Agent: Infective Dose and Species Barrier Adopted by the SSC at its Meeting of 13-14 April 2000 Following a Public Consultation via Internet Between 6 and 27 March 2000" European Union Scientific Steering Committee
- Finberg KE (2004) Mad cow disease in the united states: an update on Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Clinical Microbiology Newsletter*, 26:113-118.
- Ferguson N. M., Donnelly C. A., Woolhouse M. E. J. and Anderson R. M., The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 1997; **352**: 803-838.
- Gale, P. (1998) Quantitative BSE risk assessment:relating exposure to risk. *Letters in Applied Microbiology*, 27:239-242.
- Gale, P. (2006). "BSE risk assessments in the UK: a risk tradeoff?" *Journal of Applied Microbiology*, 100(3):417-427
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in

- Great Britain. *Nature* 2000; 406: 583–584.
- Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, Anderson RM. The transmission dynamics of BSE and vCJD. *C R Biologies* 2002; **325**: 37–47.
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. (2003a) Factors determining the pattern of the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) epidemic in the UK. *Proc Biol Sci.*, 270(1516):689-98.
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson, RM. Short-term projections for variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets. *Stat Methods Med Res* 2003b; **12**: 191–201.
- Glatzel M. Ott PM. Linder T. Gebbers JO. Gmur A. Wust W. Huber G. Moch H. Podvinec M. Stamm B. Aguzzi A. (2003) Human prion diseases: epidemiology and integrated risk assessment. *Lancet Neurology*. 2(12):757-63.
- Hass, C.N. 1983. Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies. *Am. J. Epidemiol.* 118:573-582.
- Hass, CN, Rose, JB, Gerba, CP. (1999) Quantitative microbial risk assessment. Wiley Publication Company.
- Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KC, Gowland I, Collinge J, Doey LJ, Lantos P. (1997) The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature*, 389(6650):448-50.
- Hopper, HL, Southey, MC, Dite, GS, Jolley, DJ. Giles, GG, McCredie, MRE. Easton, DF. Venter, DJ. and the Australian Breast Cancer Family Study Group. (1999) Population-based Estimate of the Average Age-specific Cumulative Risk of Breast Cancer for a Defined Set of Protein-truncating Mutations in *BRCA1* and *BRCA21*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8:741–747.
- Huillard d’Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001; **294**: 1729–1731.
- Huillard d’Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. The predictability of the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease by back-calculation methods. *Stat Methods Med Res* 2003; **12**: 203–220.
- Jeong BH, Nam JH, Lee YJ, et al. (2004) Polymorphisms of the prion protein gene (PRNP) in a Korean population. *J Hum Genet.* 49: 319-324.
- Johnson RT, Gibbs CJ (1998) Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *New England Journal of Medicine*, 339:1994-2004.
- Li X, Rowland LP, Mitsumoto H, et al. (2005) Prion protein codon 129 genotype prevalence is altered in primary progressive aphasia. *Ann Neurology*. 58: 858-864.
- Lucotte G, Mercier G. (2005) The population distribution of the Met allele at the PRNP129 polymorphism (a high risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease) in various regions of France and in West Europe. *Infection Genetics and Evolution*. 5: 141-144.

- Mitrová E, Mayer V, Jovankovičová V, Slivarichová D, Wsóllová L. (2005) Creutzfeldt-Jako disease risk and PRNP codon 129 polymorphism: Necessity to revalue current data. *European Journal of Neurology*. 12: 998-1001.
- McKinley, MP., Bolton DC., Prusiner SB. (1983) A protease –resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell*. 35:57-62
- National Research Council. (1983) Risk assessment in Federal government: Managing the process. Washington, D.C., National Academic Press.
- National Research Council. (1994) Science and Judgment in Risk Assessment. P62., Washington, D.C, National Academic Press.
- Nurmi MH, Bishop M, Strain L, et al. (2003) The normal population distribution of PRNP codon 129 polymorphism. *Acta Neurol Scand*. 108: 374-378.
- Ohkuo T, Sakasegawa Y, Asada T, et al. (2003) Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer’s disease in Japan. *Annals of Neurology*, 54: 553-554.
- Raymond, R., Joshua T B. M., Cohen, U D. (2006). Harvard Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) risk assessment technical meeting. Center for Risk Analysis, Harvard University, Boston. .
- Roma AA , Prayson RA (2005) Bovine Spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: How safe is eating beef? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 72:185-194.
- Ross, S.M. 1983. Stochastic Processes. John Wiley & Sons, Inc.
- Sawyers CL. (2008) Chronic Myeloid Leukemia 340 (17): 1330-1340.
- Taylor, DM., Woodgate, SL., Atkinson, MJ. (1995) Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures. *Veterinary Record* 137:605-610.
- Tan L. Williams MA. Khan MK. Champion HC. Nielsen NH. (1999) Risk of transmission of bovine spongiform encephalopathy to humans in the United States: report of the Council on Scientific Affairs. *Journal of American Medical Association*.. 281(24):2330-2339.
- Tsai MT., Su YC., Chen YH., Chen CH. (2001) Lack of evidence to support the association of the human prion gene with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 6: 74-78.
- UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, www.cjd.ed.ac.uk/.
- US EPA (1998) Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment Federal Register 63(93):26926-26954.
- Valleron, AJ., Pierre-Yves Boelle, Robert Will, Jean-Yves Cesbron. (2001). Estimation of Epidemic Size and Incubation Time Based on Age Characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science*.294

Wang, KC., Wang V., Sun MC., Chiueh TL., Soong BW. (2007) Ppolymorphism distribution of prion codon 117, 129, and 171 in Taiwan. *European Journal of Epidemiology*, 22:257-261.

Yu SL, Jin L, Sy MS, et al. (2004) Polymorphisms of the PRNP gene in Chinese populations and the identification of a novel insertion mutation. *European J Hum Genet*, 12: 867-870.

廖鴻仁，臺灣牛海綿狀腦病量化風險評估，2005

衛生署，國民營養現況：1993-1996 國民營養健康狀況變遷調查結果，民國 87 年 12 月

國衛院，消費者食用加拿大牛肉健康風險評估期末報告，2007

衛生署統計年報，2007，<http://www.doh.gov.tw/statistic/data>

衛生署，美國進口帶骨牛肉及其相關食品健康風險評估報告，2008。