

美國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：104 年

目錄

	頁碼
摘要	
壹、前言.....	2
貳、輸入肉品健康風險評估方法.....	4
參、風險評估結果不確定性討論.....	11
肆、風險評估結論與建議.....	18
陸、參考文獻.....	20

摘要

本研究擬採用國際間普遍採行之風險評估原則，蒐集國人經由攝食其他國家進口之食品，例如具牛海綿狀腦病發生風險之牛肉等資料，進行危害鑑定 (Hazard identification)、危害特徵描述 (Hazard characterization)、劑量反應評估 (Dose-response assessment)、暴露評估 (Exposure assessment) 及風險特徵描述 (Risk characterization) 等，透由科學性的研究與探討，建立輸入食品之客觀性安全性評估資料。

本計畫利用美國提供之更新資料重新評估食用美國進口牛肉及相關製品之健康風險評估。風險評估過程利用 Crystal ball 軟體以蒙地卡羅法進行 50,000 次模擬運算用以評估食用美國牛肉的潛在健康風險。更新結果顯示國內牛肉消費者每天食用美國帶骨牛肉的終生風險中位數為 1.04×10^{-9} ，第 95 百分位數為 1.43×10^{-7} ；食用美國不帶骨牛肉的終生風險中位數為 4.03×10^{-9} ，第 95 百分位數為 5.57×10^{-7} ；食用進口美國牛內臟其終生風險中位數為 8.52×10^{-9} ，第 95 百分位數為 9.68×10^{-7} 。

壹、前言

1986 年，位於英格蘭東南肯特(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)；其主要症狀為牛隻腦部組織的病變與退化而形成類似海綿狀的空洞導致牛隻死亡 (Raymond et al. 2006)。1993 年，一隻進口至加拿大的牛隻被診斷出患有 BSE，首度證實 BSE 已可能擴散至北美洲，之後在 2003 年 5 月，檢驗出一隻加拿大出生的 BSE 病牛，陸續也在美國檢驗出 BSE 病牛。截至 2015 年底，美國總共檢驗出四隻 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(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD)，至今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，在美國則尚未有其本土的 vCJD 的病例報告。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。

BSE 與 vCJD 都是致命的神經退化疾病，自從幾世紀前人類發現羊會得這種類似的疾病以來，在人與其他動物都陸續發現不同型的庫賈氏病(CJD)。就 BSE 與 vCJD 而言，目前多數人接受的致病原因，為 McKinley 等人提出的 prion 蛋白質致病理論(McKinley et al., 1983)。Prion (PrPn)基本上是哺乳類細胞中的一個成份，基因位在 chromosome 20，在各個組織都會表現，特別在神經元細胞表現量最高。雖然 PrPn 的功能尚未完全被了解，但是攝取不正常的 prion (PrP^{Res})後，PrP^{Res} 會被當作一模板而改變正常的 prion (PrPn)變成 PrP^{Res} 的蛋白質結構，也就是由含高 α -helix 百分比的正常蛋白質轉變為 β -sheet 含量高的 PrP^{Res}，這種蛋白質結構的改變會影響其溶解度與對蛋白質分解酶的阻抗。PrP^{Res} 因不易被代謝分解而累積在神經元細胞，影響細胞正常功能，最後導致細胞會空泡化而死亡。因此 vCID 與 BSE 被認為起因於相同病原物質 (Bruce et al., 1997; Hill et al., 1997)，特別是人的傳染途徑是經由食用帶有 PrP^{Res} 的牛組織與其相關產品，如 PrP^{Res} 經腸胃道吸收與循環系統的輸送而會進到腦神經細胞，則會影響 PrPn 變成 PrP^{Res}，因此在腦部會

隨時間加速累積最後可能引發 vCJD (Ghani et al., 2003)。

就已得狂牛病的牛隻，PrP^{Res} 在牛體內的分布不均勻，其中主要部位稱為特定危險組織(specified risk material, SRM)。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）。因此三十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）都被國際動物衛生組織定義為 SRM。未得病的三十個月齡以下的牛隻，僅扁桃腺與迴腸末段（小腸的一部份）被定義為 SRM。

從 103 年至 104 年美國是重複進行評估的國家，重複評估的原因是由於健康風險評估當中所使用的參數有更新會造成評估結果的差異，其中包括國人攝食量資料的更新、評估模式中機率分佈的調整設定、評估模式中模式參數的更新和申請輸入國提供更新資訊等都是影響評估結果的重要因素。104 年度美國牛肉風險評估的資料較 103 年度的評估結果多納入美國於 2012 年提供給 World Organisation for Animal Health (OIE)申請 BSE 風險可忽略國家的資料，當中使用哈佛風險分析中心所開發之模式估算結果可整合進本計畫的風險評估模式中以降低評估模式的不確定性。

貳、輸入肉品健康風險方法

2-1 健康風險評估架構

本計畫執行輸入肉品之評估架構是採用微生物健康風險評估模式，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)，評估架構如圖1所示

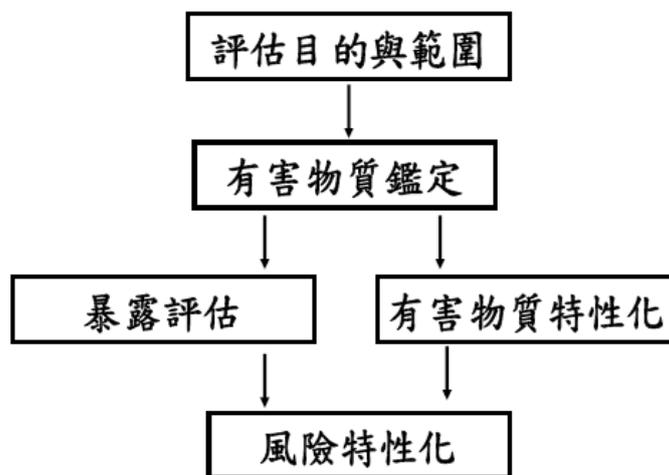


圖1、微生物健康風險評估架構(Hass et al., 1999)

執行的項目有評估目的與範圍、有害物質鑑定、暴露評估、有害物質特性化和風險特性化共 5 個步驟，詳細執行步驟概念於下面依序說明：

(1) 評估目的與範圍

本報告根據衛生福利部食品藥物管理署提供的資料，對美國進口的全年齡帶骨牛肉與內臟進行評估。評估情境為假設國內牛肉消費者每天攝取這些進口牛肉產品，考慮吃到帶有 PrP^{Res} 產品的機率下，評估牛肉消費者在終其一生(假設 80 年)可能罹患 vCJD 的機率。在進行健康風險評估過程中為確保評估能順利執行，將會面臨現有數據不完整或致病機制未知的情況，原則上會採用高估風險的假設或數據，以期實際風險在落在評估的機率分佈範圍內。

(2) 有害物質鑑定

由於 SRMs 在屠宰過程中會被移除，因此進口帶骨牛肉中可能所含有 PrP^{Res} 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，因此牛內臟可能之感染力來源包括 (1) 牛內臟本身含極微量的 PrP^{Res}，(2) SRMs 的污染，並且假設牛內臟與不帶骨牛肉具有相同感染力濃度。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，故假設國人唯一攝取 PrP^{Res} 的暴露途徑為食用進口的帶骨牛肉及其相關食品。

(3) 有害物質特性化

此步驟等同於為化學物質風險評估中的劑量反應關係評估，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，藉由模式模擬外插低暴露劑量的 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的風險。(國家衛生院研究院 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 PrP^{Res} 產生症狀之易感性差異，所以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 $1/CSB \times 10^{-5}$ 在人腦內的 ID50 (IhID50)。

(4) 暴露評估

(4.1) 國內牛肉消費者牛肉攝取量

本報告牛肉攝取量的估算係根據國內現有最完整之數據，每天牛肉攝取量分佈依據根據國家攝食資料庫公告之 102 年度-Consumer Only 食物細項攝食量計算結果，其結果是 2005~2008 年營養調查蒐集的資料來估計(國家攝食資料庫)，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，因此評估牛內臟之健康風險不含牛腦。因評估對象是針對國內食用牛肉及其相關食品的人口，並考慮不食用牛肉者的額外風險為零，因此未列為評估對象。2005 至 2008 年國內牛肉消費者對牛肉與牛內臟攝取量的統計資料如表 1 所示。

表 1、國內牛肉消費者之牛肉、牛內臟與牛肉製品的攝取量統計資料 (單位：克)

項目	性別	樣本數 (N)	平均數 (Mean)	標準差 (Std Dev)
牛肉	男	95	168.35	241.72

	女	50	122.92	111.65
	男	4	90.47	45.98
牛內臟	女	2	27.18	5.87

(4.2) 暴露劑量估算

PrP^{Res} 暴露劑量是使用本計畫主持人先前發展之方程式來估算，如下：

$$E[Q(t)] = \lambda E[q(S)](ekt - 1) / k \quad (1)$$

其中， λ 代表國內牛肉消費者每天食用進口帶骨牛肉和牛內臟而攝取 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，因此需要針對帶骨牛肉或是牛內臟分別估算。 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 4.33×10^{-4} （國家衛生院研究院 2007）。

(4.3) 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 病牛腦漿處理的動物實驗中，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 102.7 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 Groschup 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，在處理後 20、24、27、30 與 33 個月，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}，根據此結果可推論也許真的沒有，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} 。

(4.4) 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，其根據歐盟於 1999 年 12 月 10 日公佈之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 2 所示。

表 2、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	5×10^3	64.1%	64.1%
脊神經	10	0.2	2×10^3	25.6%	89.7%
三叉神經節	10	2×10^{-2}	2×10^2	2.6%	92.3%
背脊神經節	10	3×10^{-2}	3×10^2	3.8%	96.1%

迴腸	3.2×10^{-1}	8×10^{-1}	2.6×10^2	3.3%	99.4%
脾臟	3.2×10^{-2}	8×10^{-1}	2.6×10^1	0.3%	99.7%
眼	3.2×10^{-3}	1×10^{-1}	3	0.04%	99.74%

(4.5) 估算吃到具感染力組織的機率

美國於 2012 年提供給 World Organisation for Animal Health (OIE) 申請 BSE 風險可忽略國家的資料中，使用哈佛風險分析中心所開發之模式 (Harvard BSE risk assessment model) 進行估算，利用情境分析的評估方法估算美國境內受感染的牛隻數，模擬的模式考慮美國監測牛隻數量、總牛隻數量、實際感染牛隻數和假設感染牛隻數等參數，估算結果指出美國境內可能感染 BSE 牛隻數的上限為 30 隻，另外美國流行病與動物衛生中心 2006 年曾進行研究，於 1999 年 3 月至 2006 年 3 月期間，針對高風險牛隻進行採樣檢查，總計調查 735,213 頭高風險牛隻，得 3 頭 BSE 病牛。該中心利用 BSurvE 模式估算平均有 7 頭受感染牛隻，95% 信賴區間為 [3,24] 頭，全組距為 [1,31] 頭受感染牛隻 (Center for Epidemiology and Animal Health, 2006)。該中心更進一步利用貝氏統計方法，考慮禁用肉骨粉的成效等因素，再估算得到平均值為 4 頭受感染牛隻，95% 信賴區間為 [1,8] 頭受感染牛隻。根據 2006 年與 2012 年模擬資料，本計畫進行評估時美國境內感染 BSE 牛隻數使用平均有 7 頭且全組距為 [1,31] 頭受感染牛隻進行。且根據美國農業部統計資料假設過去 13 年美國有 8.8×10^7 頭成牛。

(4.6) 估算平均一次 PrP^{Res} 攝取量(q(S))：

依據高估風險之原則，根據表 國內男性牛肉消費者每天攝取之帶骨牛肉的重量為 168.35 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)。因此食用帶骨牛肉 168.35 克中分別有 146.46 克為牛肉，骨頭為 21.88 克，而骨髓重量為骨頭的百分之一，為 0.2188 克。又假

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帶骨牛肉，每次平均 PrP^{Res} 攝取量等於來自食用牛肉加上來自骨髓及 SRMs 的污染可估算平均 q(S)。

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牛內臟劑量 q(S) 等於來自牛內臟本身與 SRMs 的污染。

(5) 風險特定化

評估進口帶骨牛肉及其相關食品所輸入的基本參數如表 4。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/lhID50(國家衛生院研究院 2007)。根據這些數據，並參考國家衛生研究院執行美國牛肉健康評估風險的數據，假設美國與法國之 SRMs 污染率為 5%

表 3、執行進口帶骨牛肉及其相關食品風險評估使用數據

參數	平均值 ± 標準差	最小值	最大值
牛隻重量 (公斤)	539 ± 53.9 (LN*)	4.00×10^2	7.00×10^2
物種障礙	2.7 ± 1 (LN)	1	10^3
受感染牛隻數目 (頭)	7 (P)	1	31

污染機率	0.05±0.01 (U)	0.03	0.07
牛肉/牛腦感染力比	$1.00 \times 10^{-7} \pm$ 1.00×10^{-8} (LN)	1.00×10^{-8}	1.00×10^{-6}
牛血液/牛腦感染力比	$1.00 \times 10^{-5} \pm$ 2.00×10^{-6} (LN)	1.00×10^{-6}	1.00×10^{-4}
牛腦感染力 (ID ₅₀ /克)	50 ± 560 (LN)	5	1000
污染神經組織重量 (克)	20.0 ± 2 (LN)	15	25
受污染牛隻 (頭)	8 (P)	6	10

*LN：代表對數常態分佈，U：代表 uniform 分佈，P：代表 Poisson 分佈

參、風險評估結果不確定性討論

本計畫以模式估算的參數分別為吃到具感染力組織的機率、平均一次 PrP^{Res} 攝取量和 vCJD 的終生風險。吃到具感染力組織的機率是利用輸入國牛隻 BSE 盛行率、輸入國 BSE 病牛數和訓養牛隻數等資料以建構機率分佈，其中並假設帶有 PrP^{Res} 的牛隻在未發病前進行屠宰而污染其他牛隻的情境下，在評估牛肉消費者在每天食用由輸入國進口的牛肉製品食可能吃到具感染力組織的機率。平均一次 PrP^{Res} 攝取量則是同時考慮國人不同牛肉製品的攝食量資料、不同牛肉製品中 PrP^{Res} 的來源，並將吃到具感染力組織的機率一併納入估算，得到牛肉消費者在每天食用由輸入國進口的牛肉製品的條件下，由牛肉製品攝取 PrP^{Res} 的暴露劑量。最後再由牛肉製品攝取 PrP^{Res} 的每天暴露劑量配合體內 PrP^{Res} 反應速率機制估算人體終生的暴露劑量以估算 vCJD 的終生風險。

3-1 食用美國進口牛肉相關食品健康風險評估結果

(1) 吃到具感染力組織的機率

每天食用美國進口的帶骨牛肉、不帶骨牛肉或牛內臟而吃到具有感染力組織的機率， λ 的分佈為 $[1,31]$ 頭/ 8.8×10^7 頭/ 13 年/ 365 天/年+ $5 \times 10^{-2} \times 10 \times [1,31]$ 頭/ 8.8×10^7 頭/ 13 年/ 365 天/年，若以平均 7 隻感染牛隻帶入可得平均機率為 $\lambda = 2.5 \times 10^{-11}$ (day^{-1})。

(2) 平均一次 PrP^{Res} 攝取量($q(S)$)

帶骨牛肉、不帶骨牛肉和牛內臟的 $q(S)$ 的估算結果平均值分別為 3.6×10^{-2} 、 1.37×10^{-1} 和 $2.09 \times 10^{-1} \text{ID}_{50}$ ，詳如表 5 所示。帶骨牛肉、不帶骨牛肉和牛內臟的 $q(S)$ 的機率分布圖如圖 2 至圖 4 所示。

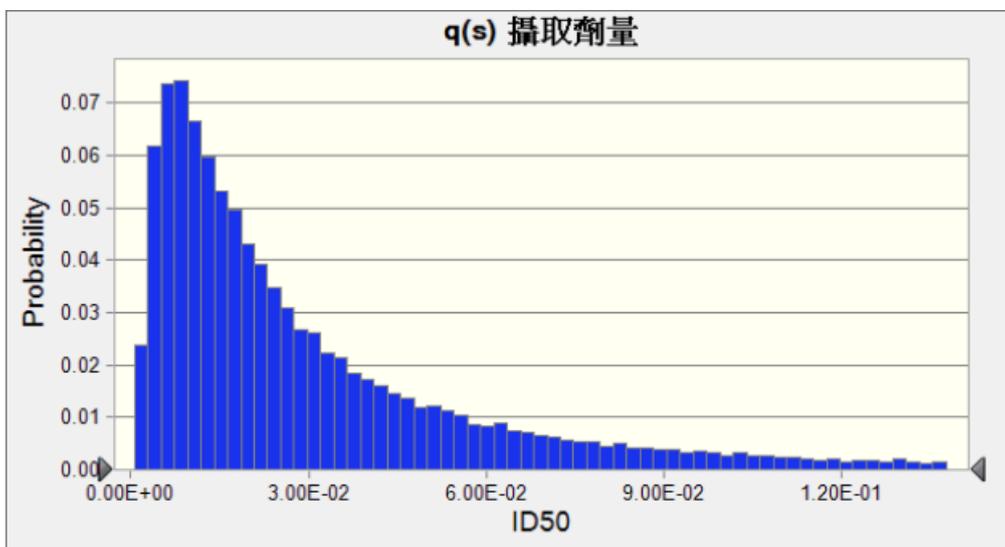


圖 2、牛肉消費者食用美國進口帶骨牛肉攝食 PrP^{Res} 機率分佈圖

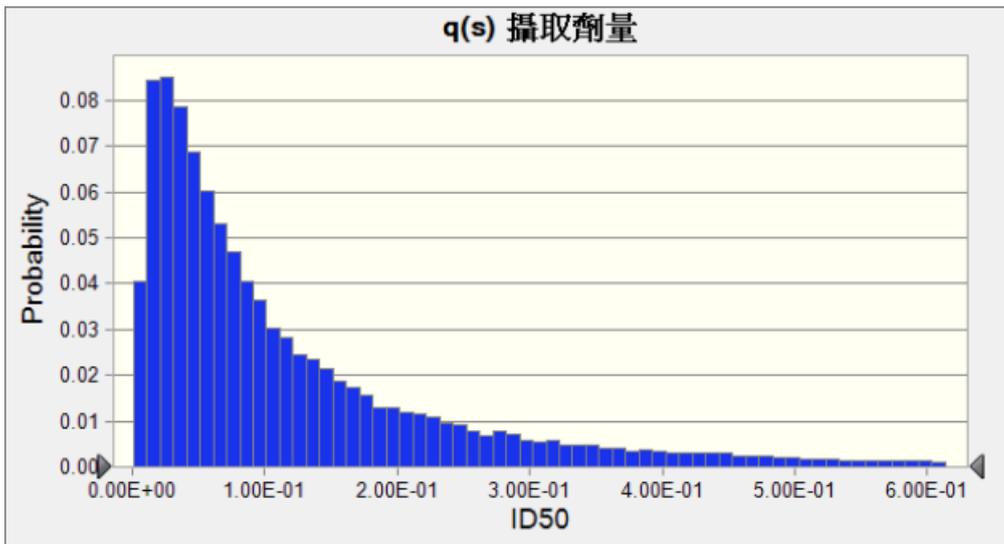


圖 3、牛肉消費者食用美國進口不帶骨牛肉攝食 PRP^{Res} 機率分佈圖

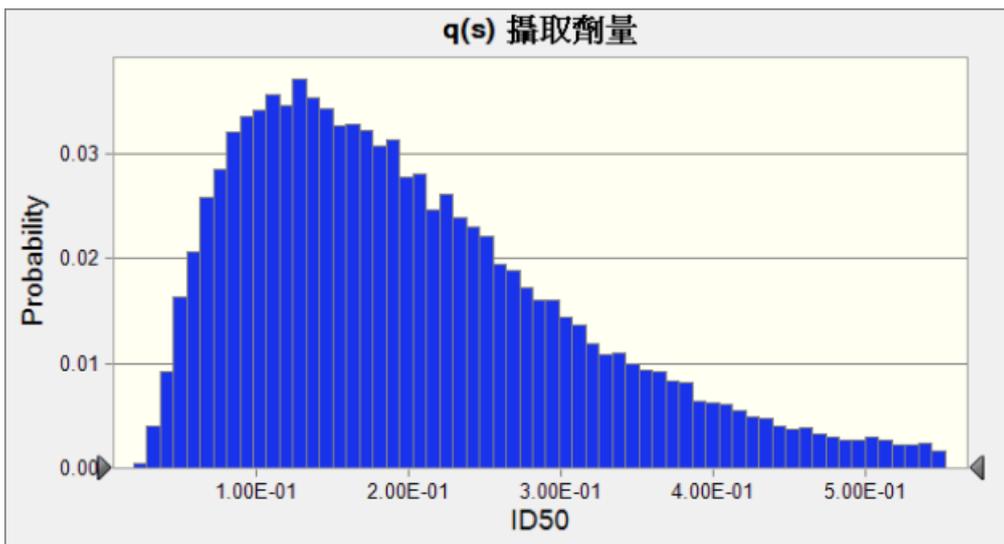


圖 4、牛肉消費者食用美國進口牛內臟攝食 PRP^{Res} 機率分佈圖

(3) 健康風險評估結果

國內牛肉消費者終生吃帶骨牛肉、不帶骨牛肉和牛內臟，風險將隨時間的累積而呈指數增加，其罹患 vCJD 的終生風險中位數分別為 1.04×10^{-9} 、 4.03×10^{-9} 和 8.52×10^{-9} (表 4)。

表 4、食用美國進口全齡帶骨牛肉及其相關食品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)
帶骨牛內	$2.39 \times 10^{-11} \pm$	$3.36 \times 10^{-2} \pm$	1.04×10^{-9}
	9.24×10^{-12}	3.72×10^{-2}	
不帶骨牛內	$2.39 \times 10^{-11} \pm$	$1.37 \times 10^{-1} \pm$	4.03×10^{-9}
	9.24×10^{-12}	1.70×10^{-1}	
牛內臟	$2.39 \times 10^{-11} \pm$	$2.09 \times 10^{-1} \pm$	8.52×10^{-9}
	9.24×10^{-12}	1.23×10^{-1}	

3-2 討論與不確定性分析

此模式用來評估牛肉風險仍有風險不確定性，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 27(Gale 1998) 低 10 倍。由於跨物種障礙與所評估的終生 vCJD 風險成負相關，因此跨物種障礙數值愈小風險愈高，故採用低 10 倍的跨物種障礙數值，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。

在評估絞肉風險時，將可能含的神經結感染力密度設為 8 bID₅₀/克，主要是考量到屠宰場可能會將牛齡 30 個月以下牛隻的神經組織加入絞肉部分一併絞混售出，因採用

高估風險原則，此一感染力密度是約略以年齡比例計算而來，雖然國際上多數未量測到 30 個月齡以下神經組織的 PrP^{Res}，但是也有很低的機會有 30 月齡以下的病牛，甚至各種不同的牛肉組織都可能被製絞肉，其成分組織可能複雜，導致很困難估算絞肉中所含感染力密度，因此以高估神經結的感染力密度進行評估應屬合理。另外而從敏感度分析結果顯示神經結的感染力密度並非是影響終生 vCJD 的重要因素，顯示採用 30 月齡的神經結感染力密度對所評估的風險並沒有顯著的影響。

敏感度分析結果顯示影響食用美國帶骨牛肉與不帶骨牛肉之 vCJD 終生風險的因素，其中敏感度較大之前兩項參數為反應速率常數與攝取量，其次有病牛數(感染牛隻數目)、牛腦感染力密度、跨物種障礙與 SRM 污染率(見圖 6、圖 7)，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反應速率常數、其次為牛腦感染力密度、感染牛隻數目、跨物種障礙、SRM 污染率和國人牛內臟攝取量(見圖 8)，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。

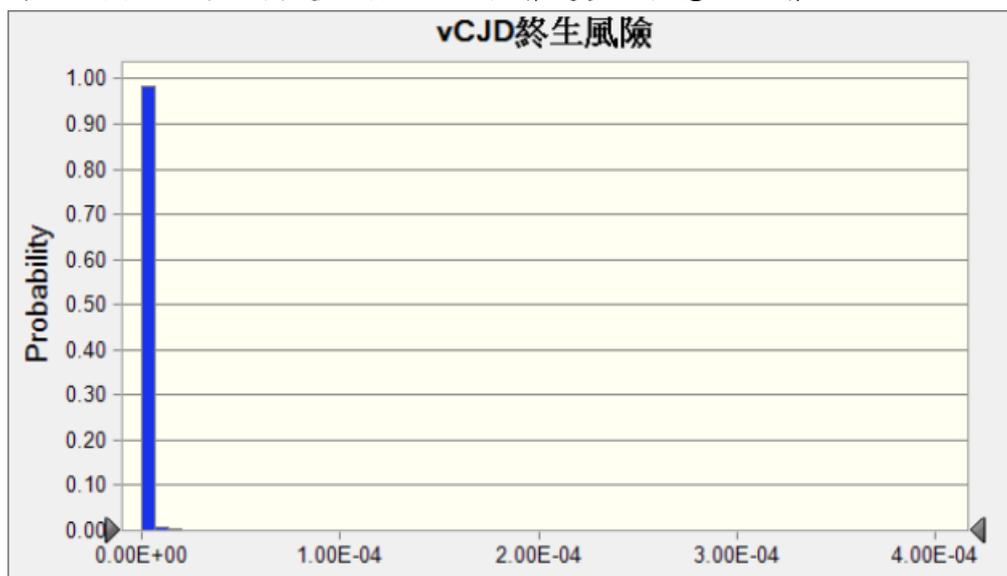


圖 5、牛肉消費者食用美國進口牛內臟 vCJD 終生風險機率分佈圖

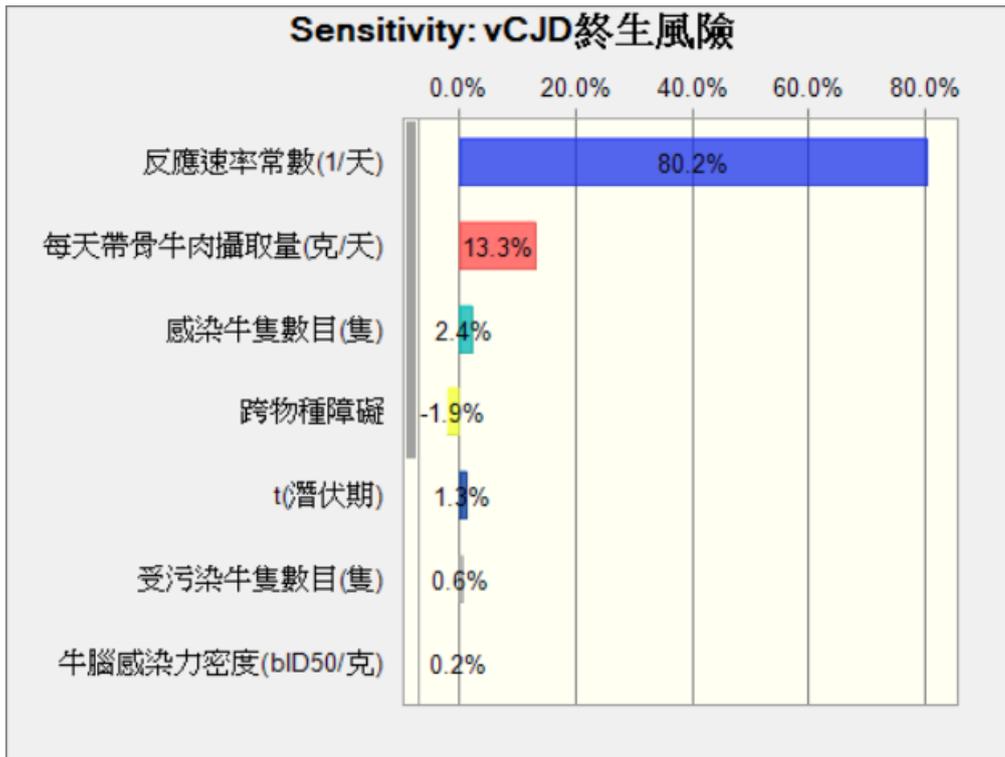


圖6、食用美國進口帶骨牛肉之敏感度測試

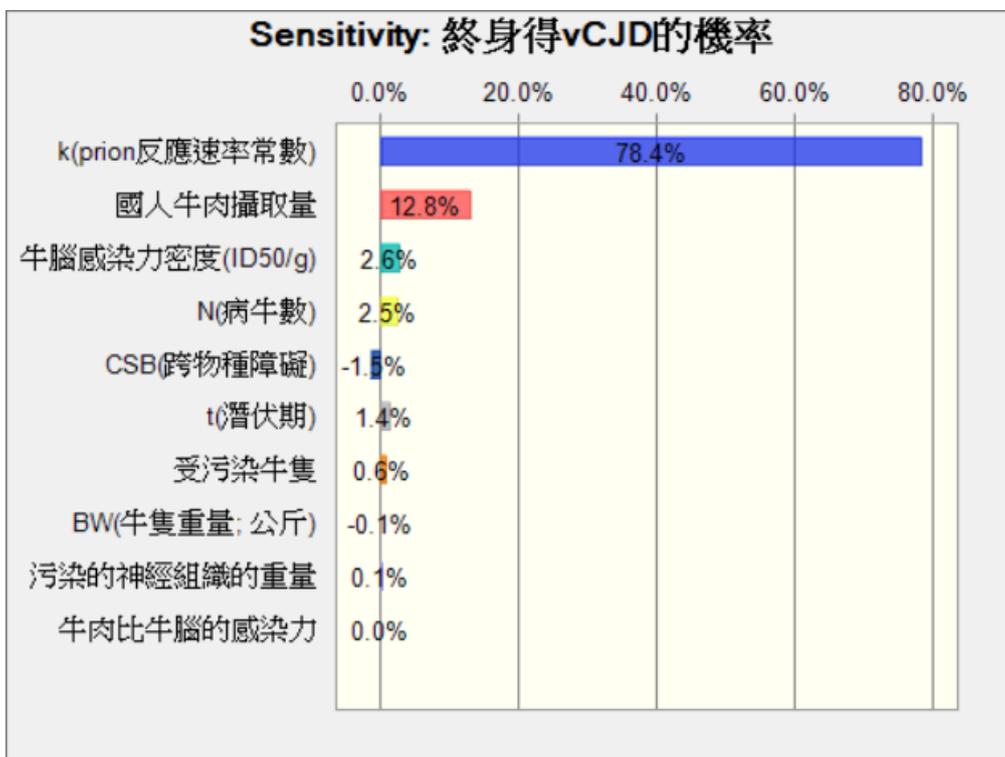


圖7、食用美國進口不帶骨牛肉之敏感度測試

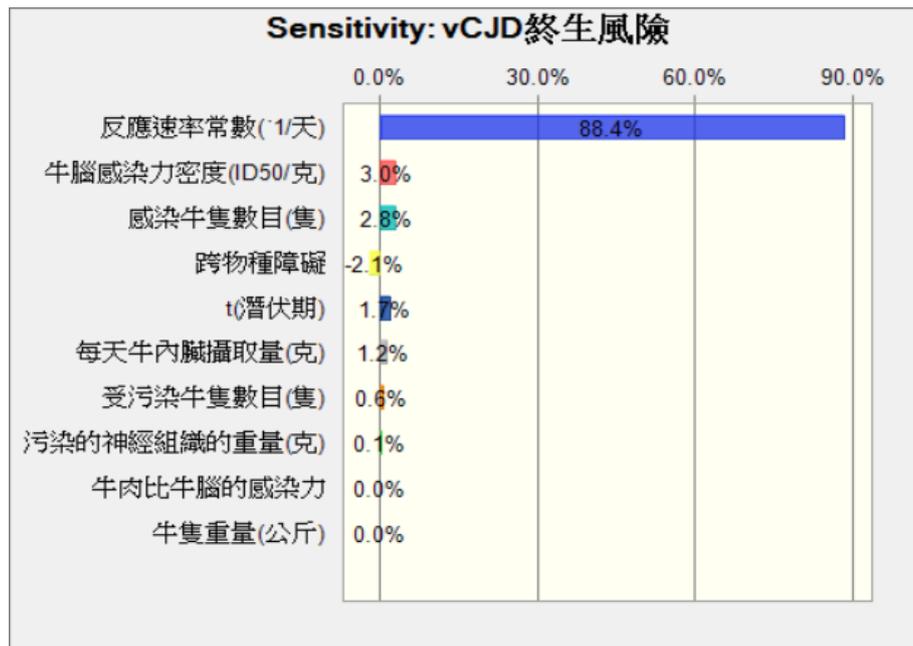


圖8、食用美國進口牛內臟之敏感度測試圖

3-3 歷年執行食用美國牛肉安全風險評估調整參數

	帶骨牛肉	去骨牛肉	牛內臟	調整參數	影響
美國牛肉風險評估104 期末報告數據	1.4×10^{-9}	4.03×10^{-9}	8.52×10^{-9}	總牛隻數 牛隻 BSE 盛行率	每年總牛隻數增加相對降低食用感染組織機率
美國牛肉風險評估103 期末報告數據	1.15×10^{-8}	-	3.80×10^{-8}	牛腦感染力濃度 總牛隻數 病牛隻數 受感染牛隻數	病牛隻數與受感染牛隻數改用較適合之機率分佈牛腦感染力濃度增加風險相對增加總牛隻數以最新的統計數據估算暴露機率
美國牛肉風險評估重新計算之數據	2.51×10^{-9}	-	2.50×10^{-9}	牛肉相關產品攝食量 反應速率常數	牛肉相關產品攝食量根據最新資料可反應國人實際暴露量反應速率常數增加風險相對增加
美國牛肉風險評估公布上網之數據	2.72×10^{-11}	7.18×10^{-12}	1.50×10^{-10}		

肆、健康風險評估結論與建議

本計畫之牛肉健康風險評估模式，藉由蒙地卡羅模擬進行機率估算，本報告選用中位數來表示罹患 vCJD 的終生風險，因經過 50,000 次抽樣試算評估之後，極端值會產生，其可能原因是因為報告中假設各參數皆服從 Log-Normal，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，而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，往往是看風險的百分之九十五上限，因此本報告改用中位數表示，較具可信力。從分析結果可知，食用美國帶骨牛肉的終生風險中位數為 1.04×10^{-9} ，第 95 百分位數為

1.43×10^{-7} ；食用美國不帶骨牛肉的終生風險中位數為 4.03×10^{-9} ，第 95 百分位數為 5.57×10^{-7} ；食用進口美國牛內臟其終生風險中位數為 8.5×10^{-9} ，第 95 百分位數為 9.68×10^{-7} 。國際間對於評估 BSE 造成 vCJD 的健康風險特性化中對於 PrP^{Res} 的安全劑量尚未有一致作法，但若與 Gale 估算劑量反應關係時所使用之風險係數 1 g ID₅₀ 比較，評估結果無論是終生累積的 PrP^{Res} 劑量或是終生罹患 vCJD 的風險都低於 Gale 過去計算之結果。

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。

陸、参考文献

1. 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.
2. Baron T. (2002) Mouse models of prion disease transmission. *Trends in Molecular Medicine*. 8(10):495-500.
3. Belay ED, Schonberger LB. (2005) The public health impact of prion diseases. *Annual Review of Public Health*. 26:191-212.
4. 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.
5. 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.
6. Brillinger, D.R., 1986. The natural variability of vital rates and associated statistics. *Biometrics* 42, 693-734.
7. 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.
8. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCordle 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.
9. Centers for Epidemiology and Animal Health. (2006) Summary of enhanced BSE surveillance in the United States.
10. 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.
11. Cohen, J. T., Gray, G. M., 2005. Harvard Risk Assessment of Bovine Spongiform Encephalopathy update phase IA.
12. Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 906-919.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Dickmeiss, E., & Gerstoft J. (2002) Blood infectivity in transmissible spongiform encephalopathies. *APMIS*, 110:99-103.
 19. Espinosa, JC., Morales, M., Castilla, J., Rogers, M., Tor^{Res}, JM. (2007) Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *Journal of General Virology* 88:1379-1383.
 20. 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
 21. 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
 22. 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.
 23. 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.
 24. Gale, P. (1998) Quantitative BSE risk assessment: relating exposure to risk. *Letters in Applied Microbiology*, 27:239-242.
 25. Gale, P. (2006). "BSE risk assessments in the UK: a risk tradeoff?" *Journal of Applied Microbiology*, 100(3):417-427
 26. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; **406**: 583–584.
 27. Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, Anderson RM. The transmission dynamics of BSE and vCJD. *C R Biologies* 2002; **325**: 37–47.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Hass, C.N. 1983. Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies. *Am. J. Epidemiol.* 118:573-582.
 32. Hass, CN, Rose, JB, Gerba, CP. (1999) Quantitative microbial risk assessment. Wiley Publication Company.
 33. 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.
 34. 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 *BRCA2*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8:741–747.
 35. Huillard d'Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant

- Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001; **294**: 1729–1731.
36. 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.
 37. 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.
 38. Johnson RT, Gibbs CJ (1998) Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *New England Journal of Medicine*, 339:1994-2004.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. McKinley, MP., Bolton DC., Prusiner SB. (1983) A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell.* 35:57-62
 43. National Research Council. (1983) Risk assessment in Federal government: Managing the process. Washington, D.C., National Academic Press.
 44. National Research Council. (1994) Science and Judgment in Risk Assessment. P62., Washington, D.C, National Academic Press.
 45. Nurmi MH, Bishop M, Strain L, et al. (2003) The normal population distribution of PRNP codon 129 polymorphism. *Acta Neurol Scand.* 108: 374-378.
 46. Office for National Statistics, UK (2006) <http://www.food.gov.uk/science/dietarysurveys/ndnsdocuments/>
 47. 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.
 48. 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. .
 49. 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.
 50. Ross, S.M. 1983. Stochastic Processes. John Wiley & Sons, Inc.
 51. Sawyers CL. (2008) Chronic Myeloid Leukemia 340 (17): 1330-1340.
 52. Taylor, DM., Woodgate, SL., Atkinson, MJ. (1995) Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedure. *Veterinary Record* 137:605-610.
 53. 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.
 54. 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.
 55. UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, www.cjd.ed.ac.uk/.
 56. US EPA (1998) Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment Federal Register

- 63(93):26926-26954.
57. 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
 58. Wang, KC., Wang V., Sun MC., Chiueh TI., Soong BW. (2007) Ppolymorphism distribution of prion codon 117, 129, and 171 in Taiwan. *European Journal of Epidemiology*, 22:257-261.
 59. 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.
 60. 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
 61. 國衛院，消費者食用加拿大牛肉風健康險評估期末報告，2007
 62. 衛生署統計年報，2007，<http://www.doh.gov.tw/statistic/data>
 63. 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。