

# 美國進口帶骨牛肉與其相關食品健康風險評估報告

計畫主持人：吳焜裕副研究員

協同主持人：溫啟邦研究員

協同主持人：陳主智副研究員

協同主持人：張新儀副研究員

財團法人國家衛生研究院

# 目 次

摘要.....	3
一、前言.....	4
二、評估方法 .....	7
有害物質鑑定(Hazard Identification) .....	8
有害物質特性化(Hazard Characterization) .....	9
暴露評估 (Exposure Assessment).....	13
風險特性化 (Risk Characterization).....	18
三、結果.....	20
四、討論.....	23
五、結論.....	26
參考文獻.....	28

## 摘要

本計畫目的乃針對美國進口全齡帶骨牛肉及其相關食品進行健康風險評估，所謂相關食品包括國人可能食用的不帶骨牛肉、牛內臟與絞肉，評估過程主要考慮國內牛肉消費者吃到美國進口帶有 prion ( $\text{PrP}^{\text{Res}}$ ) 的牛組織而罹患人類新型庫賈氏症(new variant CJD, vCJD) 的風險。本報告依據  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在體內會影響正常 prion( $\text{PrP}^{\text{n}}$ ) 轉變成  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的機制建立數學模式，再藉模擬英國累積到 2007 年底的總 vCJD 案例數作驗證，結果證明此數學模式適用於執行牛肉健康風險評估。所以利用這個模式，根據美國流行病與動物衛生中心所估算的可能得病的牛隻數目，考慮國人與西方人在 PRNP 基因型的差異，與潛在年齡層對  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  易感性的差異，針對國內牛肉消費者執行一萬次重複隨機取樣計算的蒙地卡羅模擬，估算每天食用美國進口全齡的帶骨牛肉與其相關食品之終身風險(平均終身壽命為 80 年)。其間亦考量評估過程面臨的不確定因素，其包括  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  反應速率常數與 98% 的國人基因易感性、美國病牛數目、國人是否食用牛腦或是牛脊柱，與國人最近的牛肉與其相關食品的攝取量是否為最符合實際現況之數據等，故採取優先選取傾向於高估風險的假設與數據，讓所估算的風險數值，能涵括國內牛肉消費者(是指有吃牛肉的人)食用美國牛肉與其相關食品的真正風險。

綜合上述，所得結果顯示，國內牛肉消費者平均每天吃帶有 prion ( $\text{PrP}^{\text{Res}}$ ) 組織的機率為  $9.95 \times 10^{-11}$ ，食用帶骨牛肉平均終身風險為  $2.72 \times 10^{-11}$ ，95% 信賴區間的上限為  $7.17 \times 10^{-10}$ ；食用不帶骨牛肉平均終身風險為  $7.18 \times 10^{-12}$ ，95% 信賴區間的上限為  $4.15 \times 10^{-10}$ ；食用牛內臟平均終身風險為  $1.50 \times 10^{-10}$ ，95% 信賴區間的上限為  $8.74 \times 10^{-9}$ ；而吃到美國進口帶有 prion ( $\text{PrP}^{\text{Res}}$ ) 絞肉的機率為  $5.18 \times 10^{-9}$ ，食用美國進口絞肉之平均終身風險為  $5.77 \times 10^{-10}$ ，95% 信賴區間的上限為  $2.73 \times 10^{-8}$ 。另外，再利用 2007 年國家衛生研究院評估加拿大牛肉風險評估模式驗證此風險評估結果，以加拿大風險評估模式所得之結果低於本報告模式所估算的風險。

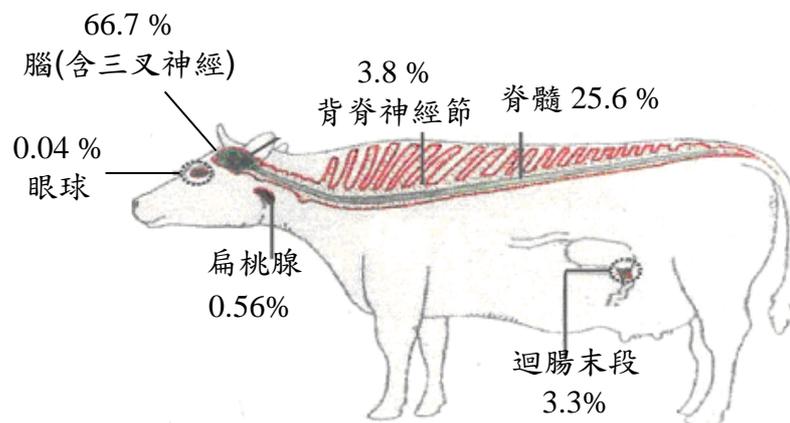
## 一、前言

世界上第一起被診斷出罹患牛海綿狀腦病(bovine spongiform encephalopathy, BSE, 又稱狂牛病 mad cow disease)病例, 是發生在 1986 年, 英格蘭東南方肯特鎮(Kent)的一個牧場。在 1993 年, 一頭由英國出口至加拿大的牛被診斷出患有 BSE, 首度證實 BSE 可能已擴散至北美洲。2003 年 5 月一頭在加拿大出生的牛被檢驗為 BSE 病牛, 後來也在美國檢出罹患 BSE 的病牛, 截至 2007 年底, 美國共檢驗出三起 BSE 病例。科學家原本認為這種病是一種牛隻動物疾病, 但在 1996 年, 一個英國人被診斷罹患類似牛的狂牛病, 稱為人類新型庫賈氏症(new variant CJD, vCJD)。累積至 2007 年底, 英國本土與曾在英國居住超過半年而罹患 vCJD 的病患共有 172 位, 但在美國則尚未出現其本土的 vCJD 病例報告。這個疾病的主要症狀為腦部組織病變與退化而形成類似海綿狀空泡化, 多數科學家相信 vCJD 可能起因於人食用具感染力的牛組織而致病, 因此世界各國政府都非常審慎擬訂牛肉與牛肉相關食品的貿易政策, 以維護其國民健康。

BSE 與 vCJD 都是致命的神經退化疾病, 自幾世紀前人類發現羊會罹患類似的疾病以來, 在人類與其他動物都曾發現不同型的庫賈氏病(CJD)。就 BSE 與 vCJD 而言, 目前廣為人知的致病原因為 McKinley 等人提出的 prion 蛋白質致病理論(McKinley et al., 1983)。Prion ( $\text{PrP}^{\text{D}}$ )基本上是哺乳類細胞中的一個成份, 它的基因位在 chromosome 20, 在各組織都會表現, 特別在神經元細胞表現量最高。雖然  $\text{PrP}^{\text{D}}$  的功能尚未被完全瞭解, 但攝取不正常的 prion ( $\text{PrP}^{\text{Res}}$ ),  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  會被當作一模板而改變正常的 prion ( $\text{PrP}^{\text{D}}$ )成為異常的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$ , 也就是會將含高  $\alpha$ -helix 百分比的正常蛋白質轉變為含  $\beta$ -sheet 量高的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$ 。這種蛋白質結構的改變會影響它的溶解度與增加它對蛋白質分解酶的阻抗, 所以  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  不易被代謝分解而累積在神經元細胞, 影響細胞正常功能, 最後導致細胞空泡化而死亡。因此 vCJD 與 BSE 被認為起因於相同病原物質 (Bruce et al., 1997; Hill et al., 1997), 專家推測, 人的傳染途徑是經由食用帶有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的牛組織與其相關食品, 經腸胃道吸收與循環系統將  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  輸送進入腦神經細胞, 使正常的 prion 變質, 且隨時間增加在腦

部加速累積，最後可能引發 vCJD (Ghani et al., 2003)。

目前已知 PrP<sup>Res</sup> 在狂牛病牛體內分佈並不均勻，所以針對檢測出含 PrP<sup>Res</sup> 的部位組織，被稱為特定危險組織(specified risk material, SRM)。各組織的 PrP<sup>Res</sup> 含量不等，SRM 的分佈及各部位的感染力比例如圖一表示(日本厚生省，2005)。以牛腦組織(含三叉神經節)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%。所以根據 PrP<sup>Res</sup> 含量可能對人體造成的健康威脅，國際動物衛生組織(OIE)依不同牛齡對 SRM 的定義，三十個月齡以上牛隻，除扁桃腺與迴腸末段外，還包括眼睛、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)均為 SRM，三十個月齡以下的牛隻，僅扁桃腺與迴腸末段被列為 SRM。



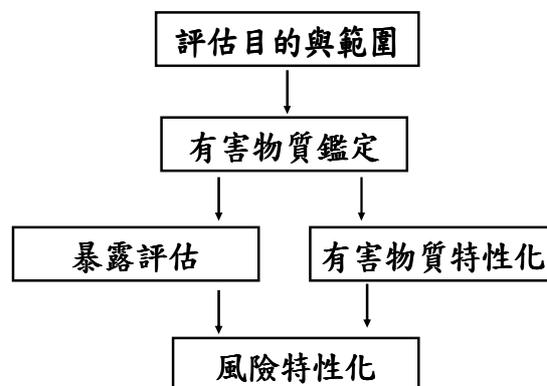
圖一、牛體中感染 BSE 致病因子的分佈(日本厚生省，2005)

每一國家政府為保護其國民免於感染 vCJD，均嚴格管制牛肉及其相關食品的進口，尤其是禁止 SRM 進口，就銷售於市場上之商品，亦嚴格限制需去除 SRM 後，始得於流通販售。國內對牛肉進出口政策，自 2006 年起，依據國際間 BSE 相關資料，並進行國人之健康風險評估，有條件開放僅開放三十個月齡以下的不帶骨牛肉進口，以平衡國內牛肉市場。但是美國因獲國際動物衛生組織重新歸類為風險妥善控制(control risk)國家，目前帶骨牛肉及其相關食品在美國境內可販售食用，因此美國政府向台灣申請，希望三十個月齡以上帶骨牛肉與其相關牛肉食品亦能進口台灣。針對美國申請變更現有進口條件，行政院衛生署委任本院執行整合現有科學證據的健康風險評估作為此申請案決策的基礎。因此本計畫目的

在於根據現有 BSE 與 vCJD 科學證據與數據，建立符合實際情境與考慮科學機制的評估模式，預測評估國內牛肉消費者因食用美國帶骨牛肉及其相關食品導致罹患 vCJD 的風險，將評估結果提供予衛生署制訂美國牛肉決策之參考。

健康風險評估係一整合現有科學證據，透過量化模擬的運作程序，探求對健康影響機率的過程。根據美國國家科學研究委員會(National Research Council)於 1983 年發表的健康風險評估紅皮書(NRC, 1983)，將風險評估過程分為四個主要步驟：(一)有害物質鑑定 (hazard identification)，(二)劑量反應評估 (dose-response assessment)，(三)暴露評估 (exposure assessment)及(四)風險特性化 (risk characterization)。鑒於過去健康風險評估方法學的發展主要是針對化學物質的評估，化學藥品在體內會因代謝去毒排出體外而減少，因此需考慮每天暴露劑量與終身累積暴露劑量。相反地，PrP<sup>Res</sup> 在體內會影響正常 PrP<sup>n</sup> 轉變成異常 PrP<sup>Res</sup> 而累積，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，需要模擬體內 PrP<sup>Res</sup> 隨時間的動態變化(Hass et al., 1999)。

1983 年，Dr. Hass 發表第一篇微生物健康風險評估 (Microbial Risk Assessment) 文章(Hass, 1983)，並於 1999 年，出版 Quantitative Microbial Risk Assessment (Hass et al., 1999)一書。書中提出微生物健康風險評估的架構如圖二，本計畫即根據此微生物健康風險評估架構執行科學性的評估。



圖二、微生物健康風險評估架構(Hass et al., 1999)

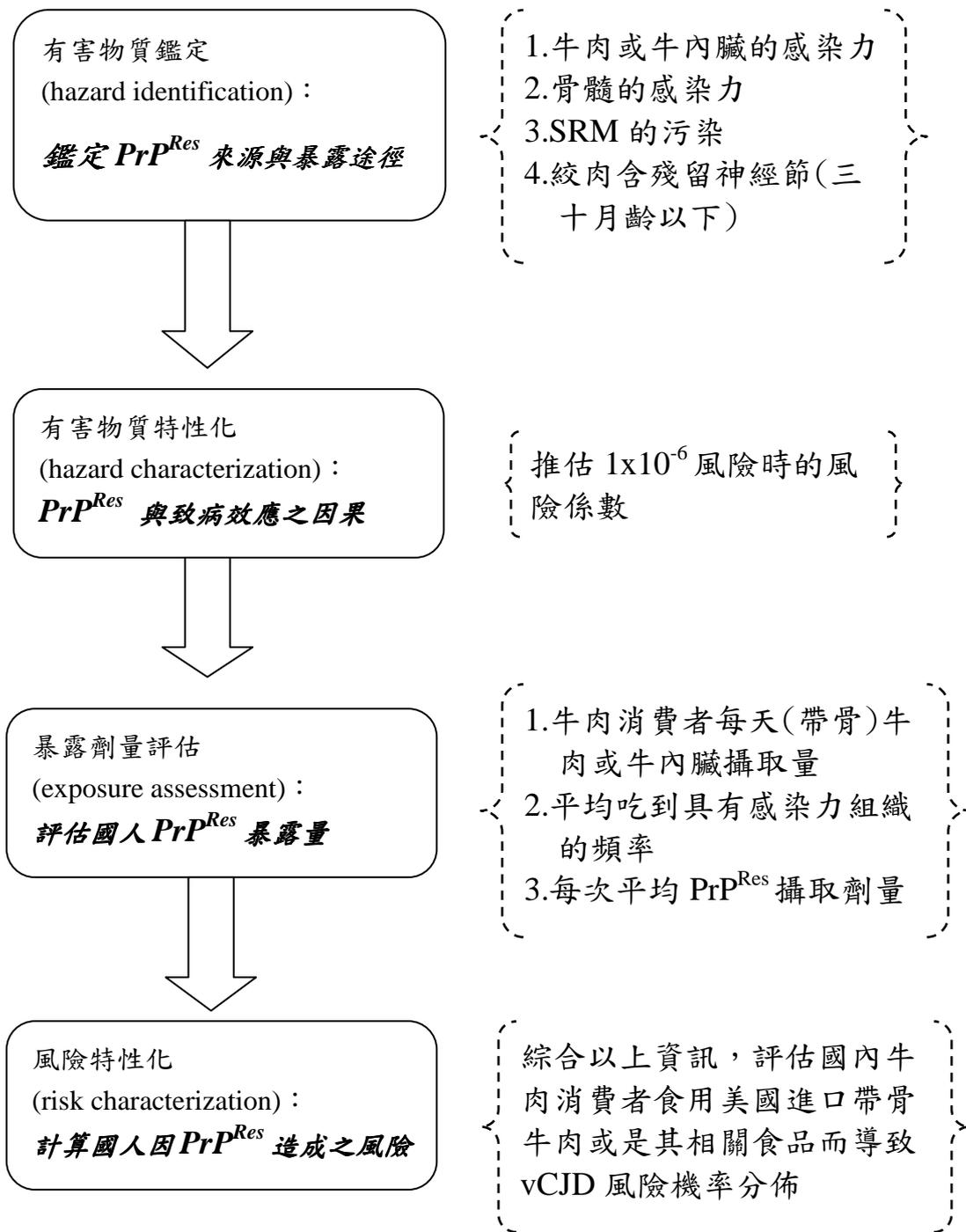
## 二、評估方法

### (一) 評估目的與範圍：

**評估原則：**在完整的數據出現或機制被了解前，評估過程中，為避免會面臨現有數據的不完整或機制未知的情況，會選用高估風險的假設，或選取高估風險的數據以進行評估。

**評估範圍：**本報告的評估範圍包含美國申請進口的全年齡帶骨牛肉及其相關食品，針對國內牛肉消費者每天攝取這些帶骨牛肉與其相關食品而可能得 vCJD 的風險進行模擬評估。

因為 PrP<sup>Res</sup> 在體內會影響正常 PrP<sup>Pr</sup> 轉變成異常 PrP<sup>Res</sup> 隨時間而累積，所以一頭牛如果受 PrP<sup>Res</sup> 的感染，牛組織單位重量的 PrP<sup>Res</sup> 含量(感染力濃度)可能會隨牛隻年齡增加而增加，在 BSE 臨床症狀發生時感染力濃度達到最高。在執行全年齡帶骨牛肉與其相關食品健康風險評估時，牛組織的感染力濃度採用出現臨床症狀時的最高濃度。圖三為評估全年齡帶骨牛肉與其相關食品的流程圖，所謂牛肉相關食品係指美國進口且國人會食用的不帶骨牛肉、絞肉、與牛內臟等。就評估流程而言，帶骨牛肉與牛肉相關食品的主要差異在於組織的感染力濃度不同(包含受感染的牛組織、病牛組織、與受 SRM 污染的組織)，與國內牛肉消費者平均每天牛組織的攝取量不相同，詳述如下：



圖三、美國進口全年齡帶骨牛肉及其相關食品健康風險評估流程圖

(二) **有害物質鑑定**：根據國際動物衛生組織的定義，三十個月齡以下牛隻，其扁桃腺與小腸為 SRM；三十個月齡以上牛隻，其 SRM 包含腦部、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），這些組織在屠宰過程中會被移除。因此三十個月齡以上帶骨牛肉所含的 PrP<sup>Res</sup> 有可能的來源有：（1）牛肉中含極微量的 PrP<sup>Res</sup>（低於偵測極限）、（2）SRM 的污染、（3）骨髓帶有微量的 PrP<sup>Res</sup>。其中全年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<sup>Res</sup> 分子數）都假設與病牛組織的感染力濃度相同。牛內臟除了 SRM 組織外，文獻上並無其他組織的感染力濃度資料，因此假設牛內臟與不帶骨牛肉具有相同感染力濃度，其感染力來源包括（1）本身含極微量的 PrP<sup>Res</sup>，與（2）SRM 的污染。絞肉的感染力來源則為（1）牛肉中含極微量的 PrP<sup>Res</sup>、（2）SRM 的污染，與（3）可能含有三十個月齡以下帶 PrP<sup>Res</sup> 的神經節組織等。

在台灣因不處理 SRM，不會因掩埋 SRM 導致 PrP<sup>Res</sup> 進入地下水系統，或因牛隻屠宰導致含 PrP<sup>Res</sup> 物質進到廢水處理系統等情境，因此假設國人不會因使用地下水，或經由非飲食之其他途徑暴露 PrP<sup>Res</sup>，唯一的暴露途徑即因食用帶骨牛肉及其相關食品而暴露 PrP<sup>Res</sup>。

**（三）有害物質特性化：**在微生物風險評估中，有害物質特性化即化學物質風險評估中的劑量反應關係評估，劑量反應關係評估的主要工作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<sup>Res</sup> 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<sup>Res</sup> 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。

**2.3.1 高低劑量外插：**假設某些人暴露於某劑量的 PrP<sup>Res</sup>（劑量指所攝取的 PrP<sup>Res</sup> 總分子數）整個感染過程包含發生兩個連續步驟，即人會攝取一或一個分子以上的 PrP<sup>Res</sup>，PrP<sup>Res</sup> 在人體內會將正常 PrP<sup>N</sup> 轉變為 PrP<sup>Res</sup>，而使 PrP<sup>Res</sup> 分子數目逐漸

累積至超過某一數目時，出現臨床症狀。因此參考 Hass 等人的著作，可假設在一人群中，暴露於非常低劑量  $d$  的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  狀況下，其劑量反應關係方程式為負指數方程式 (Hass et al., 1999)。

$$P_1(d) = 1 - \exp(-rd)$$

此方程式代表在平均暴露劑量  $d$  下， $r$  為一常數， $P_1$  為被感染的機率。 $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的劑量反應關係為一負指數方程式。在劑量很低的情況下， $P_1(d) = rd$  為一線性關係，代表沒有閾值(threshold)，僅攝取一分子的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  即可能得病(Hass et al., 1999)。

根據以上所得劑量反應關係式，利用 1995 年 Taylor 等人將得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。由表一得知在腦組織劑量達  $1 \times 10^{-6}$   $\text{ImID}_{50}$  (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  $\text{ImID}_{50}$ )，預測小白鼠的風險為百萬分之零點六九( $0.69 \times 10^{-6}$ )，代表一百萬隻小白鼠中，有一隻小白鼠腦部組織的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  劑量達到 1  $\text{ImID}_{50}$ ，會有 0.69 隻小白鼠產生臨床症狀(Gale, 1998)。因在低劑量下，劑量與風險的比值為風險係數，其值為 0.69 而接近 1，故於本研究取風險係數為 1，亦即假設人與老鼠對  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的敏感度相似，所以針對小白鼠所執行的劑量反應關係評估結果，可應用於評估人的風險 (Gale, 1998)。

表一、在不同劑量下預測小白鼠得病的風險(Gale, 1998)

暴露劑量( $\text{ImID}_{50}$ )	預測風險
$10^{-7}$	$0.69 \times 10^{-7}$
$10^{-6}$	$0.69 \times 10^{-6}$
$10^{-5}$	$0.69 \times 10^{-5}$
$10^{-4}$	$0.69 \times 10^{-4}$
$10^{-3}$	$0.69 \times 10^{-3}$
$10^{-2}$	$0.69 \times 10^{-2}$
$10^{-1}$	$0.67 \times 10^{-1}$
1	0.50

**2.3.2 物種的外插：**一般利用動物數據執行健康風險評估，都保守的假設人與實驗動物一樣敏感 (NRC, 1994)，故可利用老鼠實驗結果估算人的風險係數；另外，還需要將以牛為基礎的暴露劑量轉換成以人為基礎的暴露劑量，才可用以估算人的風險。這種考慮不同物種對  $PrP^{Res}$  易感性差異之現象稱為跨物種障礙(cross species barrier, CSB)。究竟人與牛跨物種障礙(CSB)之數值應該是多少，學界仍有不同看法，如歐盟 Scientific Steering Committee (EUSSC, 1999)最早認為  $CSB = 1 - 10^5$ ，後修正為  $CSB = 10 - 10^4$  (EUSSC, 2000)，學界一般認為 CSB 等於或大於  $10^3$ 。英國學者 Gale 則認為  $CSB = 1 - 10^4$ ，而在 2006 年，Gale 利用人群對  $PrP^{Res}$  不同敏感性的分佈估算出 CSB 算數平均數為 26.7 (Gale, 2006)。

### 2.3.3 考慮人種間的差異

文獻資料顯示在 prion 基因(PRNP) 的 129 密碼子(codon)基因有多型性，所有 vCJD 的患者都是帶 methionine/methionine (M/M)同質性基因型。西方人僅有約 40-50%帶有此基因型，而韓國與日本人約有 94%帶有此基因型。根據台灣最新發表的文獻(Wang et al., 2007)，台灣居民約有 98%帶有此基因型(表二)。究竟 PRNP 基因型的分佈，是否導致人種間對 vCJD 易感性的差異呢？目前學術界仍無定論，但根據過去流行病學的研究結果 (Hopper et al., 1999; Sawyers, 1999)，隱含著一基因的多型性代表人可能對某一疾病易感性的高或低。

表二、比較各國居民 PRNP 基因 129 密碼子同質性(M/M)的比例 (Wang et al., 2007)

國家	樣本數	M/M (n)	M/V (n)	V/V (n)
芬蘭	1957	49.5 (969)	41.8 (818)	8.7 (170)
法國	1374	44.1 (606)	46.5 (639)	9.4 (129)
美國	415	49.9 (207)	42.4 (176)	7.7 (32)
斯拉維克	613	48.1 (295)	43.2 (265)	8.7 (53)
韓國	529	94.3 (499)	5.5 (29)	0.2 (1)
日本	466	93.6 (436)	6.4 (30)	0
中國 (漢人)	205	97.6 (200)	2.4 (5)	0
台灣	100	97.0 (97)	3.0 (3)	0
台灣	419	97.9 (410)	2.1 (9)	0

\*M/M: methionine/methionine; M/V: methionine/valine; V/V:valine/valine

在本報告中，特別考慮 98% 的台灣人帶有 M/M 基因型，特別於假設中認定存在有「因攝取 PrP<sup>Res</sup> 而比較容易罹患 vCJD」因素，希望能高估風險。根據英國的 vCJD 案例數，首先估算 PRNP 第 129 密碼子為 M/M 型的人罹患 vCJD 風險相對於其他基因型人的 odd ratio (OR) 值，計算結果其值遠大於  $4 \times 10^2$ ，基因型分佈差異導致人種對 vCJD 易感性差異的 OR 值等於 60 ( $98/2 \times 55/45$ )。又如 BRCA1 或 BRCA2 基因突變會造成乳癌風險增加 9 倍 (Hopper et al., 1999)、BCR-ABL 基因增加 chronic myeloid leukemia 風險可達數十倍 (Sawyers, 1999)，參考這些基因差異對人體健康影響的數據，又在 0.5-15 歲的孩童對 vCJD 的敏感度較高 (Valleron et al., 2001)，因此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，所使用的 CSB 值範圍為  $1-10^3$ 。

另外，經口食入的 PrP<sup>Res</sup> 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  $10^5$  倍 (Gale, 2006)，所以一單位牛的 CoID<sub>50</sub>(bID<sub>50</sub>) 相當於  $1/\text{CSB} \times 10^{-5}$  在人腦內的 ID<sub>50</sub>(IhID<sub>50</sub>)。因此由暴露評估所估算的攝取量是以牛為基礎的劑量 (Co

ID<sub>50</sub>)，再除以 CSB×10<sup>5</sup> 轉換成在人腦內的劑量(IhID<sub>50</sub>)。所以人罹患 vCJD 的風險等於在人腦內累積的 PrP<sup>Res</sup> 劑量乘以風險係數(1 vCJD/IhID<sub>50</sub>)。

#### (四) 暴露評估：

##### 2.4.1 國內牛肉消費者牛肉攝取量估計

本報告的評估對象是針對國內食用牛肉及其相關食品的人口，不食用牛肉者的額外風險為零，未列為評估對象。研究中牛肉攝取量的估算乃根據國內現有最完整之數據，每天牛肉攝取量分佈依據 1993-1996 年營養調查蒐集的資料來估計（衛生署，民國 87 年），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，因此牛內臟的評估以國內牛肉消費者食用的項目為主，不含牛腦。1993-1996 年國內牛肉消費者對牛肉、帶骨牛肉、與牛內臟攝取量的分佈如表三所示。當時回答過去 24 小時內有吃牛肉者，其平均食用牛肉量為 111.5 克，約為一片漢堡肉的大小。

表三、國內牛肉消費者之牛肉、帶骨牛肉與牛內臟的攝取量統計分佈（克）\*（衛生署，民國 87 年）

項目	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
牛肉	296	111.548	97.428	3.711	803.659
帶骨牛肉	3	94.049	37.035	57.306	131.368
牛內臟	8	134.712	56.390	55.348	211.718

\*牛肉攝取量的數據有向右斜的現象，因此假設其屬於一對數常態分佈

##### 2.4.2 暴露劑量估算

本計畫目的為執行評估國內牛肉消費者終其一生（平均終身壽命為 80 年）因食用進口美國牛肉或其相關食品而攝取 PrP<sup>Res</sup> 導致罹患 vCJD 的風險。由於劑量反應關係是根據直接注射病牛腦漿至老鼠腦部而罹患 BSE 症狀的數據以進行評估，需要考慮 PrP<sup>Res</sup> 隨著時間的累積劑量，因此需要根據 PrP<sup>n</sup> 轉變成 PrP<sup>Res</sup> 的機制，

以模擬  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在腦部增生而累積的劑量。 $\text{PrP}^{\text{Res}}$  會影響  $\text{PrP}^{\text{n}}$  轉變成異常的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$ ，但其本身並不參與反應，因此可寫出其化學反應方程式，如下式：



$\text{PrP}^{\text{Res}}$  的生成速率等於  $K[\text{PrP}^{\text{n}}]$ ， $K$  為反應速率常數。根據質能均衡 (Mass balance) 原理，在腦部的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  分子數目來源可分為來自攝取美國帶骨牛肉或其相關食品，及在腦部經轉變而來的兩部分。假設在某時間腦部所含的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  總劑量為  $Q$ ，又反應速率常數  $K$  會隨著在腦部的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  劑量增加而增加，因此  $K$  為  $Q$  之函數。而  $Q$  隨時間變化的量可用下列方程式一與二描述之，此二方程式的差異在於對正常  $\text{PrP}^{\text{n}}$  數目的假設。若  $\text{PrP}^{\text{n}}$  的數目很大，導致由  $\text{PrP}^{\text{n}}$  轉變成的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  數目相對於  $\text{PrP}^{\text{n}}$  而言可忽略不計，則採用方程式 (一)；若  $\text{PrP}^{\text{n}}$  的數目非極大，由  $\text{PrP}^{\text{n}}$  轉變成  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的數目相對於  $\text{PrP}^{\text{n}}$  而言則不可忽略，應使用方程式 (二)。

$$\frac{dQ}{dt} = I + k(Q)P^n \quad (一)$$

$$\frac{dQ}{dt} = I + k(Q)[P_0^n - Q - It] \quad (二)$$

為解此二方程式，進一步假設  $K(Q)=kQ^m$ ，則方程式一與二可寫為

$$\frac{dQ}{dt} = I + kQ^m P^n \quad m \geq 1 \quad (三)$$

$$\frac{dQ}{dt} = I + kQ^m [P_0^n - Q - It] \quad ; \quad m \geq 1 \quad (四)$$

其中  $t$  代表吃到含有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  組織後的時間； $I$  代表經口食入的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  劑量； $Q$  為  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在人腦內的劑量； $K$  為反應速率常數； $k$  為單位變換後的反應速率常數； $P^n$  為在時間  $t$  時人腦內的  $\text{PrP}^{\text{n}}$  分子數目； $P_0^n$  為在時間  $t$  為 0 時人腦內的  $\text{PrP}^{\text{n}}$  分子數目。在假設吃到到含  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的牛組織次數很低的情況下，可解得

$$E[Q(t)] = E[E[Q(t) | N(t) = n]] = \lambda E[q(S)] (e^{kt} - 1) / k ; \quad m = 1 \quad (五)$$

詳細的解方程式過程請參考本報告全文版附錄一。

本報告主要根據方程式 (五) 進行評估模擬，當  $m \geq 2$  時，因缺乏數據估計  $k$  值，所以根據  $m=1$  的情境進行評估。方程式 (五) 的  $\lambda$  代表國內牛肉消費者每天

食用牛肉會吃到具有感染力組織的機率，等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 SRM 組織污染的機率（假設重複吃到同一頭牛帶有 PrP<sup>Res</sup> 組織的機率非常小）。q(S)為吃到帶有 PrP<sup>Res</sup> 的組織時，可能攝取 PrP<sup>Res</sup> 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、不帶骨牛肉、牛內臟與絞肉分別估算。而根據英國 vCJD 的數據模擬，則可估算出最適當的反應速率常數 k 值範圍。

#### 2.4.3 牛隻各組織的感染力(一組織所含 PrP<sup>Res</sup> 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<sup>Res</sup>，但腦組織與肌肉的 PrP<sup>Res</sup> 含量因不同實驗的設計與條件，其間比例差異很大，例如當注入小白鼠腦部的 PrP<sup>Res</sup> 劑量為  $10^5$ - $10^6$  bID<sub>50</sub> 時，結果顯示僅在肌肉處觀察到 5-6 bID<sub>50</sub>/g 的 PrP<sup>Res</sup> 表現，其腦組織/肌肉中的 PrP<sup>Res</sup> 濃度比值約在  $1 \times 10^5$  左右。但在許多基因轉殖的小白鼠實驗中，利用 Western blots 方式比較肌肉與腦組織中的 PK-resistant PrP<sup>Res</sup>，發現腦組織中的 PK-resistant PrP<sup>Res</sup> 濃度為肌肉中的  $5 \times 10^2$  倍以上，腦組織/肌肉中的 PrP<sup>Res</sup> 濃度比約為  $10^{2.7}$  倍(Bosque et al., 2002)。另外，Buschmann & Groshup 以具感染力的組織處理基因轉殖老鼠，也僅發現在神經系統相關的組織與小腸的淋巴組織具有感染力(Buschmann & Groshup, 2005)，其他組織則不具感染力。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<sup>Res</sup>，僅於 33 個月的樣本分析到 PrP<sup>Res</sup> (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<sup>Res</sup>？也許真的沒有，也可能受限於偵測方法的敏感度而無法量測到 PrP<sup>Res</sup>。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  $1 \times 10^{-7}$ 。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  $10.3 \times 10^{-6}$  (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  $1 \times 10^{-5}$ 。

#### 2.4.4 各部位組織的感染力濃度

動物各部位組織的感染力濃度可因對牛隻的感染力定義不同而有不同數值，例如有人定義病牛的0.1克腦組織或背脊神經等於1單位牛口服半致病劑量(one cattle oral ID<sub>50</sub>, CoID<sub>50</sub>)。為求客觀，本研究根據1999年12月10日歐盟公佈的牛隻各部位感染力濃度數據(EUSSC, 1999)以估算國內消費者的攝取劑量（表四）。

表四、動物組織各部位的感染力與各部位所佔的比例（EUSSC, 1999）

組織	感染力濃度 (CoID <sub>50</sub> /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 <sub>50</sub>	在一 BSE 病牛中所佔 CoD <sub>50</sub> 的百分比	在一 BSE 病牛中所佔 CoID <sub>50</sub> 的累積百分比
腦組織	10	0.5	$5 \times 10^3$	64.1 %	64.1 %
脊神經	10	0.2	$2 \times 10^3$	25.6 %	89.7 %
三叉神經節	10	$2 \times 10^{-2}$	$2 \times 10^2$	2.6 %	92.3 %
背脊神經節	10	$3 \times 10^{-2}$	$3 \times 10^2$	3.8 %	96.1 %
迴腸	$3.20 \times 10^{-1}$	$8 \times 10^{-1}$	$2.6 \times 10^2$	3.3 %	99.4 %
脾臟	$3.20 \times 10^{-2}$	$8 \times 10^{-1}$	$2.6 \times 10^1$	0.3 %	99.7 %
眼	$3.20 \times 10^{-2}$	$1 \times 10^{-1}$	3	0.04 %	99.74 %

#### 2.4.5 估算吃到具感染力組織的機率

截至目前，美國藉由其全國動物衛生通報系統發現三頭 BSE 病牛，這是在高風險牛群中採樣而得到的結果，在 BSE 臨床症狀發生後才被發現的這種作法，尚不足以代表在美國本土真正受感染的牛隻數量，此乃統計學上所謂採樣偏差

(biased sampling) 的結果。因此尚需藉由統計學方法，估算美國本土真正受感染牛隻數量。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，得三頭BSE病牛。該中心利用BSurvE模式，估算發現在此七年總計近 $4.2 \times 10^7$ 頭成牛中，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。因此，國內牛肉消費者吃到美國BSE病牛具感染力組織的機率( $\lambda$ )可以平均7頭除以 $4.2 \times 10^7$ 頭成牛、又除以7年、再除以365天/年表示，加上吃到來自SRM污染的組織。在本報告中，假設過去7年美國有 $4.2 \times 10^7$ 頭成牛，其中可能有[1,31]頭受感染牛隻進入食物鏈。方程式(五)中的 $\lambda$ 代表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， $\lambda$ 的分佈為[1,31]頭除以 $4.2 \times 10^7$ 頭/7年/365天/年+ $5 \times 10^{-2} \times 10 \times [1,31]$ 頭/ $4.2 \times 10^7$ 頭/7年/365天/年。

#### 2.4.6 估算平均一次PrP<sup>Res</sup>攝取量(q(S))：帶骨牛肉、不帶骨牛肉、牛內臟、絞肉

2.4.6.1 根據表三國內牛肉消費者每天攝取帶骨牛肉的重量為94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(國家衛生研究院, 2007)。因此食用帶骨牛肉94克中有 $94 \times (1-0.13)$ 克牛肉重量，骨頭為 $94 \times 0.13 = 12.2$ 克，而骨髓重量為骨頭的百分之一，為0.122克。又假設牛肉PrP<sup>Res</sup>含量為牛腦的 $1 \times 10^{-7}$ ，骨髓PrP<sup>Res</sup>含量與血液相同，為牛腦的 $1 \times 10^{-5}$ ；另假設牛肉可能受SRM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 bID<sub>50</sub>/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<sup>Res</sup>攝取量等於來自食用牛肉加上來自骨髓及SRM的污染，得平均 $q(S) = 2.6 \times 10^{-2}$  bID<sub>50</sub>。

2.4.6.2 國內牛肉消費者吃到帶有感染力的不帶骨牛肉，每次平均可能攝取的PrP<sup>Res</sup>

劑量等於來自牛肉與 SRM 的污染，得平均  $q(S)=6.96\times 10^{-3} bID_{50}$ 。

**2.4.6.3** 非 SRM 之牛內臟，假設牛內臟感染力來自其本身含微量的 PrP<sup>Res</sup>（與牛肉具相同感染力，為腦組織的  $1\times 10^{-7}$ ），與神經元細胞的污染，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 10 頭牛；進一步假設國內牛肉消費者平均每天食用 134 克重的牛內臟，因此一次食用帶感染力的牛內臟劑量等於來自牛內臟本身與 SRM 的污染，得平均  $q(S)=1.47\times 10^{-1} bID_{50}$ 。

**2.4.6.4** 假設國內牛肉消費者食用絞肉量等於一般牛肉的食用量，每天平均 112 克。根據美國肉類出口協會提供資料顯示牛肉再製品神經元酵素的檢出率平均為 5-8%（美國在台協會提供），故假設絞肉受神經組織污染比率平均 10%，病牛的三叉神經節（20 克）與脊神經節（30 克）可能移除不乾淨。又美國肉類出口協會資料顯示美國每年總計生產約 90 億磅絞肉，但每一批絞肉的製造量約為  $1\times 10^4$  磅，以絞肉的製作流程型態，絞肉污染最有可能一次污染一批次，而非全部。因此國內牛肉消費者每天吃到受 PrP<sup>Res</sup> 污染的絞肉機會為  $5.18\times 10^{-9}$ /天，每次吃到受污染絞肉而攝取 PrP<sup>Res</sup> 劑量等於來自食用絞肉加上來自三十月齡以下的神經節及 SRM 的污染，得平均  $q(S)=1.08\times 10^{-2} bID_{50}$ 。

### （五）風險特性化：

本研究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（ $\lambda$ ）與每次吃到具感染力組織的平均 PrP<sup>Res</sup> 劑量，再將所得數值與反應速率常數代入方程式（五），以估算在每天食用牛肉一段時間（年）內，PrP<sup>Res</sup> 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/IhID<sub>50</sub>。

在評估美國進口帶骨牛肉及其相關食品所輸入的基本參數如表五。執行不同項目食品的評估時，牛肉攝取量與 SRM 污染率等參數會隨所評估項目改變。這些參數引用自現有文獻資料，美國肉類出口協會提供絞肉年生產量，每一批次絞肉

生產量，絞肉樣本中檢出神經元酵素的比率。而美國流行病與動物衛生中心提供過去七年中在  $4.2 \times 10^7$  頭成牛中，估算得到受感染牛隻盛行率為平均 7 頭，95% 信賴區間 [3,24] 頭，全距為 [1,31] 頭。根據這些數據，評估美國帶骨牛肉、不帶骨牛肉、與牛內臟風險時，均假設其 SRM 污染率為 5%，在評估絞肉時，假設 SRM 污染率為 10%，並假設國內牛肉消費者絞肉攝取量與不帶骨牛肉攝取量相同。另因三十月齡以下的三叉神經節（20 克）與脊神經節（30 克）非 SRM 可不去除，因此以最保守方式估算，假設每克含有  $8 \text{ bID}_{50} \text{ PrP}^{\text{Res}}$ ，並假設這些神經節在每一批次絞肉中均勻分佈，且不同批次絞肉不會互相污染。

表五、執行國內牛肉消費者食用美國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 $\pm$ 標準差	最小值	最大值
牛隻重量 (公斤)	$539 \pm 53.9$ (LN*)	$4.00 \times 10^2$	$7.00 \times 10^2$
物種障礙	$2.7 \pm 1$ (LN)	1	$10^3$
受感染牛隻數目 (頭)	$7 \pm 3$ (LN)	1	31
污染機率	0.05 (U)	$3.00 \times 10^{-2}$	$7.00 \times 10^{-2}$
牛肉/牛腦感染力比	$1.00 \times 10^{-7} \pm 1.00 \times 10^{-8}$ (LN)	$1.00 \times 10^{-8}$	$1.00 \times 10^{-6}$
牛血液/牛腦感染力比	$1.00 \times 10^{-5} \pm 2.00 \times 10^{-6}$ (LN)	$1.00 \times 10^{-6}$	$1.00 \times 10^{-4}$
牛腦感染力 ( $\text{ID}_{50}$ /克)	10 (U)	8	12
污染神經組織重量 (克)	$20.0 \pm 2$ (LN)	15	25
受污染牛隻 (頭)	$8.0 \pm 2$ (LN)	6	10
國內牛肉消費者平均每天 牛肉攝取量 (克)	$112 \pm 97$ (LN)	3.71	803.6
國內牛肉消費者平均每天 帶骨牛肉攝取量 (克)	$94 \pm 37$ (LN)	51	131
國內牛肉消費者平均每天 牛內臟攝取量 (克)	$134 \pm 57$ (LN)	55	212

\*LN:代表對數常態分佈，U：代表 uniform 分佈

### 三、結果

#### 3.1 評估方法與模式驗證

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，執行國內牛肉消費者食用美國進口帶骨牛肉及其相關食品的風險評估。首先根據 PrP<sup>Res</sup> 在體內的形成機制建立數學統計評估模式，估算 PrP<sup>Res</sup> 在體內隨時間累積的劑量。利用這個數學統計模式及文獻資料，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，得平均案例數為 209 例與 95% 信賴區間上限為 394 例，此數值接近文獻平均案例 205 例與 95% 信賴區間上限為 403 例( Valleron et al., 2001)。

同時利用本模式可以估算 PrP<sup>Res</sup> 反應速率常數為  $2.2 \times 10^{-4} \pm 8.85 \times 10^{-5}$  ( $1.0 \times 10^{-3}$  至  $1.0 \times 10^{-5}$ )，這個數值與先前本院執行之加拿大牛肉風險評估，使用反應速率常數非常接近(國家衛生研究院，2007)。上述估算結果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。

美國進口帶骨牛肉、不帶骨牛肉、牛內臟與牛絞肉之評估結果分別敘述如下，也分別針對每一評估結果進行敏感度分析，結果皆顯示 PrP<sup>Res</sup> 反應速率常數為影響終身風險的最重要因素，終身風險則隨時間的增加而增加。

#### 3.2 食用美國進口帶骨牛肉的健康風險評估

執行美國進口帶骨牛肉風險評估，過程採用國內牛肉消費者帶骨牛肉攝取量(表三)、美國過去七年受感染牛隻數目、骨髓所帶微量 PrP<sup>Res</sup>，並考慮國人與白種人 PRNP 在密碼子 129 基因型的差異，CSB 帶入  $1 \cdot 10^3$ 。因西方人與國人具相同生理條件，故 PrP<sup>Res</sup> 的反應速率常數 k 相同，採用由英國數據模擬數值  $2.2 \times 10^{-4} \pm 8.85 \times 10^{-5}$  ( $10^{-3}$  至  $10^{-5}$ ) (1/天)。將表五參數分佈代入方程式(五)並利用蒙地卡羅模擬方法進行機率性風險評估。結果顯示如表六，國內牛肉消費者平均食用 94(克/天)的美國帶骨牛肉，而吃到由美國進口具感染力帶骨牛肉機率為  $9.95 \times 10^{-11}$  (約每年  $3.62 \times 10^{-8}$ )，即國內每一位牛肉消費者終其一生(80 年)，平均吃

到一次美國進口具感染力帶骨牛肉的機率約  $2.89 \times 10^{-6}$ ，每次平均攝取 PrP<sup>Res</sup> 劑量為  $2.6 \times 10^{-2}$  CoID<sub>50</sub>。又國內牛肉消費者終身吃帶骨牛肉，其罹患 vCJD 的平均終身風險為  $2.72 \times 10^{-11}$ ，95%信賴區間上限為  $7.17 \times 10^{-10}$ 。

### 3.3 食用美國進口不帶骨牛肉的健康風險評估

依照本研究模擬之美國進口帶骨牛肉風險評估模式，參數則採用國內牛肉消費者的牛肉攝取量(112 克/天)，且不考慮骨髓所帶 PrP<sup>Res</sup> 之影響。故攝取到具感染力的不帶骨牛肉，其劑量相對較攝取帶骨牛肉的劑量為低，可預期健康風險也較食用帶骨牛肉為低。模擬結果顯示如表六，平均每次吃到具感染力的不帶骨牛肉組織之平均攝取劑量為  $6.96 \times 10^{-3}$  CoID<sub>50</sub>，平均終身風險為  $7.18 \times 10^{-12}$ ，95%信賴區間上限為  $4.15 \times 10^{-10}$ 。

### 3.4 食用美國進口牛內臟的健康風險評估

雖然並非所有牛內臟皆為 SRM，且目前尚無檢出 PrP<sup>Res</sup> 存在非 SRM 內臟之報告，但因牛內臟中迴腸末段為 SRM，如去除不乾淨會造成 PrP<sup>Res</sup> 污染。迴腸的感染力濃度僅 0.32 bID<sub>50</sub>/克，約為腦與神經組織的三十分之一，所以執行美國進口牛內臟風險評估時，基於高估風險之考量，仍假設 SRM 的污染主要來自神經組織，此污染組織重量仍假設為 20 克，組織感染力濃度及其他參數考量亦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 134 克/天，估算每次平均吃到具感染力牛內臟而攝取 PrP<sup>Res</sup> 的劑量為  $1.47 \times 10^{-1}$  CoID<sub>50</sub>，在此攝取劑量下的平均終身風險為  $1.50 \times 10^{-10}$ ，95%信賴區間上限為  $8.74 \times 10^{-9}$ (表六)。

### 3.5 食用美國進口絞肉的健康風險評估

根據美國肉類出口協會提供絞肉生產資料，每批次生產  $1 \times 10^4$  磅(相當於  $4.54 \times 10^6$  克)的牛絞肉，美國絞肉年產量約為  $9 \times 10^9$  磅(相當於  $4.09 \times 10^{12}$  克)，據此估算每天食用美國進口絞肉之結果顯示於表六，平均有  $5.18 \times 10^{-9}$  的機率吃到一批

受污染絞肉。吃到具感染力絞肉而攝取到 PrP<sup>Res</sup> 的平均劑量為  $1.08 \times 10^{-2} \text{CoID}_{50}$ ，其平均終身風險為  $5.77 \times 10^{-10}$ ，95%的信賴區間上限為  $2.73 \times 10^{-8}$ 。

表六、每日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 <sup>Res</sup> 劑量 (bID <sub>50</sub> )	得 vCJD 之平均終身風險	得 vCJD 之終身風險 (95%信賴區間)
帶骨牛肉	9.95E-11 ± 4.34E-11	2.63E-02 ± 1.23E-02	2.72E-11	[ 6.68E-13 ~ 7.17E-10 ]
不帶骨牛肉		6.96E-03 ± 6.21E-03	7.18E-12	[ 1.78E-13 ~ 4.15E-10 ]
牛內臟		1.47E-01 ± 5.90E-02	1.50E-10	[ 6.83E-12 ~ 8.74E-09 ]
牛絞肉	5.18E-09 ± 2.38E-09	1.08E-02 ± 3.25E-03	5.77E-10	[ 3.24E-11 ~ 2.73E-08 ]

#### 四、討論

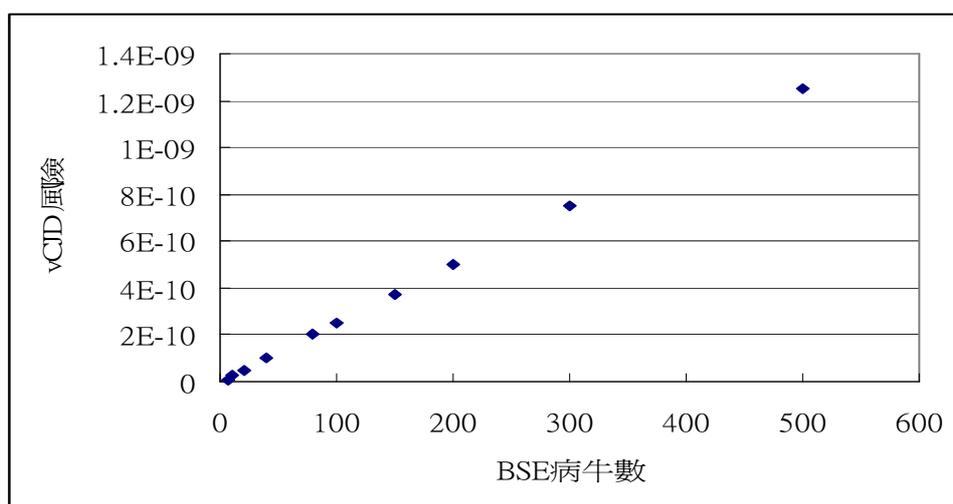
針對狂牛病執行風險評估，過去的重點都在評估一國家內所飼養牛隻受傳染 BSE 的風險，目前文獻上尚缺乏一系統性執行人類因食用具感染力牛組織而罹患 vCJD 的健康風險評估方法。哈佛大學風險分析中心曾執行的評估也是以牛隻的風險為主，對人的健康評估僅止於暴露評估 (Raymand et al., 2006)。Gale 雖曾執行一系列經環境途徑暴露  $PrP^{Res}$ ，並利用小白鼠實驗估算低暴露劑量的風險係數 (Gale, 2006)，同樣地並未建立人因食用具感染力牛組織之健康風險評估方法。

執行美國進口帶骨牛肉與其相關食品的健康風險評估，第一個問題即人如何攝取  $PrP^{Res}$ ，或  $PrP^{Res}$  如何進入人體？也就是探討人類因食用帶骨牛肉與其相關食品而攝取  $PrP^{Res}$  的情境。以目前美國的屠宰設備與屠宰流程而言，每日屠宰量固然龐大，但個別牛隻還是分別處理，因此即便有 SRM 污染並不致  $PrP^{Res}$  均勻分佈於所有牛肉中，因此每次食用的牛肉不一定皆含  $PrP^{Res}$ ，只有吃到含有  $PrP^{Res}$  或是受 SRM 污染的牛肉或其相關食品才會攝取  $PrP^{Res}$ 。以現有美國受感染牛隻數據來看，國內牛肉消費者吃到具感染力牛肉組織機率很低，因此在有限數據情況下，假設某特定期間內吃到具感染力牛肉組織的次數屬 Poisson 的過程應為合理假設。

為降低風險評估結果的不確定性，本報告根據  $PrP^{Res}$  在體內形成的機制建立數學統計模式，依據上述假設解出此模式的方程式。再利用此方程式評估模擬英國人自 1996 年至 2007 年底累積的 vCJD 案例數，模擬結果與文獻資料及實際案例數十分接近，證實此新建模式可用以預測英國人罹患 vCJD 的病例數，並驗證此模式適用於執行食用牛肉的風險評估。在模擬英國數據的過程，也能估算模式的反應速率常數，估算其平均值為  $2.2 \times 10^{-4}$  (1/天)，此數值與執行加拿大牛肉風險評估所使用數值非常接近 (國家衛生研究院, 2007)。同時，利用這個模式模擬英國的數據顯示會高估 vCJD 案例數，代表用以評估國內牛肉消費者食用美國進口帶骨牛肉與其相關食品的健康風險，評估結果將會比實際風險為高。

然而，2008 年二月中旬，位於美國加州的 Westland Hallmark 屠牛場，被發現

自 2006 年以來一直違法屠宰無法站立的牛隻，表示可能有病牛未被檢出而進入食物鏈。這種情況顯示美國感染牛隻的盛行率可能被低估，因此本報告所估算的風險值也可能是低估。期望科學能及早建立評估實際受感染牛隻數目的方法以為補救，依據新的受感染牛隻數目再執行風險評估。根據本報告中敏感度分析的結果，終身風險雖會隨著受感染牛隻數目增加而幾乎呈線性的增加。以帶骨牛肉為例，當平均受感染牛隻數目增加為 10 頭時，平均終身風險為  $3.89 \times 10^{-11}$ 。圖四為國內牛肉消費者平均終身風險隨著美國受感染牛隻數目增加而呈線性的提高，在受感染牛隻數目增加至 500 頭時，終身平均風險為  $1.25 \times 10^{-9}$ ，但無法評估終身風險的 95% 信賴區間上限。



圖四、國內牛肉消費者食用美國進口帶骨牛肉而得 vCJD 平均終身風險隨美國受感染牛隻數目增加而提高

另外，報告中所使用的國內牛肉消費者每天牛肉攝取量，因受限於現有國人各種飲食攝取量資料，目前在國內能找到最完整的數據為 1993-1996 年第三次全國營養調查統計結果，此結果根據營養學界最普遍使用的飲食評估方法，以 24 小時回顧法調查過去 24 小時國人食用牛肉的狀況，較難反應國內牛肉消費者長期平均攝食量與消費者比例。但若以全國人口為基數，估算國人每人每天牛肉攝取量，此結果又可能低估牛肉攝取量，導致低估風險。例如以國內男性平均每天牛肉攝

取量  $7.86 \pm 36.2$  克為例，估算國人食用帶骨牛肉的平均終身風險為  $2.28 \times 10^{-12}$ ，其他項目的平均終身風險詳列在表七。這些數值與針對國內牛肉消費者評估之平均風險值比較，降低約 10 倍，其差異原因在於加入國內不吃牛肉的人口數為基數，會低估國內牛肉消費者每天牛肉攝取量，因而低估平均終身風險。代表著原不吃牛肉者風險為 0，將其加入作為評估對象便稀釋低估牛肉消費者的平均終身風險值。

表七、以國人平均牛肉攝取量 7.86 克/天估算 vCJD 平均終身風險

牛肉食品項目	終身 vCJD 風險
帶骨牛肉	$2.28 \times 10^{-12}$
不帶骨牛肉	$5.06 \times 10^{-13}$
牛內臟	$8.80 \times 10^{-12}$
絞肉	$1.52 \times 10^{-10}$

根據敏感度分析結果顯示反應速率常數為影響終身風險的最重要因素，其所代表的意義是  $PrP^{Res}$  在體內影響正常  $PrP^D$  轉變成異常  $PrP^{Res}$  並在體內累積的快慢，將是決定一個受感染個體是否會發病的最重要因素。這個結果支持本報告執行有害物質特性化時，使用線性函數以執行高低劑量外插的基本假設，也就是攝取一分子的  $PrP^{Res}$  即可能得病，其主要原因仍是  $PrP^{Res}$  在體內的形成與累積。由於文獻仍缺乏估算  $PrP^{Res}$  反應速率常數之資料，本評估藉模擬英國的 vCJD 病例數，估算反應速率常數之結果與加拿大評估模式所使用的反應速率常數接近，因此採用此反應速率常數統計分佈。主要是假設人體的生理環境非常相似，如體溫與 pH 值都相當接近，因此雖人種間存有差異，但反應速率常數應該相同。反應速率常數因在數學模式中的指數項，成為影響終身風險最重要因子，未來為降低牛肉健康風險評估的不確定性，建議相關單位應加強進行反應速率常數的研究與估算。

## 五、結論

本研究主要針對國內牛肉消費者（僅考慮吃牛肉人口）食用進口美國帶骨牛肉及其相關食品執行以科學根據的健康風險評估。評估過程中假設受感染牛隻的牛肉、骨髓，與內臟皆含有微量 PrP<sup>Res</sup>，屠宰過程中去除 SRM 可能污染正常的牛組織。另外，考慮 PrP<sup>Res</sup> 在腦部會將正常的 PrP<sup>n</sup> 轉化成 PrP<sup>Res</sup> 的機制，以建立 PrP<sup>Res</sup> 累積的數學統計模式，並根據統計學的 Poisson 過程，假設國內牛肉消費者吃到含有 PrP<sup>Res</sup> 的牛組織機率很低，解得估算 PrP<sup>Res</sup> 在腦部累積的方程式。利用人與牛的跨物種障礙將以牛為基礎的暴露劑量轉換成人為基礎的暴露劑量，並考慮 PrP<sup>Res</sup> 經口食入而進入腦部為直接注射腦部效率的  $1 \times 10^{-5}$  倍。為驗證新模式，根據英國自 1996 年累積至今的 vCJD 案例數為模擬對象，模擬結果與文獻資料十分接近，證明以此模式適用於食用牛肉而導致罹患 vCJD 的風險評估。

估算跨物種障礙時，特別考慮 98% 的國人所帶的 PRNP 基因型為 methionine/methionine 同質型，潛在易感性比較高，因此額外採用安全係數 10。整合以上數據，利用蒙地卡羅方法模擬，結果顯示國內牛肉消費者每天食用美國帶骨牛肉的終身平均風險為  $2.72 \times 10^{-11}$ ，95% 信賴區間上限為  $7.17 \times 10^{-10}$ ；食用進口美國不帶骨牛肉其終身平均風險為  $7.18 \times 10^{-12}$ ，95% 信賴區間上限為  $4.15 \times 10^{-10}$ ；食用進口美國牛內臟其終身平均風險為  $1.50 \times 10^{-10}$ ，95% 信賴區間上限為  $8.74 \times 10^{-9}$ ；食用進口美國牛絞肉其終身平均風險為  $5.77 \times 10^{-10}$ ，95% 信賴區間上限為  $2.73 \times 10^{-8}$ 。其中又以帶骨牛肉為例，利用加拿大牛肉健康風險評估方法進行評估比較，發現以此二方法執行之差異應在可接受範圍，而建立新模式之目的在於整合科學資訊與數據以降低評估結果的不確定性。

執行此評估雖受 BSE 與 vCJD 現有數據與機制之限制，所採用假設仍根據實際情境、現有科學證據，且選取適當之數學統計方法，使用文獻最好的數據，所建立的新模式也經過驗證；然而，受限於數據不夠完善與機制尚未完全釐清，所估算風險數值必然仍存在某程度的不確定性。評估過程中的不確定因素，最重要

的是 PrP<sup>Res</sup> 反應速率常數與 98% 的國人 PRNP 基因帶同質的 M/M 多型性，其他尚有美國感染牛隻數目、國人是否食用牛腦或是牛脊柱，與國人最近的牛肉與其相關食品的攝取量資料等。因此本研究中於相關因素儘可能採取高估的方式，以確保所得之結果能涵括國內牛肉消費者食用美國牛肉與其相關食品的真正風險。

## 六、建議

風險評估為一動態持續性的調查與估算，因此評估模式所使用之相關因素會隨環境、時間而有所改變，建議未來仍應持續進行評估調查，並隨著科技及生活型態改變，即時獲得最新之數據資料，將可減少未來評估結果的不確定性，得到貼近於現況之風險評估結果。

## 參考文獻

- Bosque PJ, Ryou C, Telling G, Peretz D, Legname G, DeArmond SJ, Prusiner SB. (2002) Prions in skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99: 3812–3817.
- 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, 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.
- Buschmann A, Groschup MH. (2005) Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle. *The Journal of infectious diseases*, 192: 934-942.
- Center for Epidemiology and Animal Health, (2006) Summary of BSE Enhanced Surveillance in the United States.  
[http://www.aphis.usda.gov/newsroom/hot\\_issues/bse/downloads/SummaryEnhancedBSE-Surv4-26-06.pdf](http://www.aphis.usda.gov/newsroom/hot_issues/bse/downloads/SummaryEnhancedBSE-Surv4-26-06.pdf)
- 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.
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. (2003) Factors determining the pattern of the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) epidemic in the UK. *Proceedings, Biological sciences / The Royal Society*, 270:689-98.
- 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*, 100:417-427.
- Hass CN. (1983) Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies. *American Journal of Epidemiology*, 118:573-582.
- Hass CN, Rose JB, Gerba CP. (1999) Quantitative microbial risk assessment. Wiley Publication Company. Washington D.C.
- 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*, 389:448-50.
- 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 BRCA2. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8:741-747.
- 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 (NRC). (1983) Risk assessment in Federal government: Managing the process. Washington, D.C., National Academic Press.
- National Research Council (NRC). (1994) Science and Judgment in Risk Assessment. P62., Washington, D.C., National Academic Press.
- Office for National Statistics, UK (2006)  
<http://www.food.gov.uk/science/dietarysurveys/ndnsdocuments/>
- Raymond R, Masters B, Cohen JT, Dessai U. (2006) Harvard bovine spongiform encephalopathy (BSE) risk assessment technical meeting.
- Sawyers CL. (1999) Chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 340: 1330-1340.
- Taylor DM, Woodgate SL, Atkinson MJ. (1995) Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures. *Veterinary Record*, 137:605-610.
- USEPA (1998) Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment *Federal Register*, 63:26926-26954.
- Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY. (2001) Estimation of Epidemic Size and Incubation Time Based on Age Characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science*, 294:1726-1728.
- Wang KC, Wang V, Sun MC, Chiueh TI, Soong BW. (2007) Polymorphism distribution of prion codon 117, 129, and 171 in Taiwan. *European Journal of Epidemiology*, 22:257-261.
- 日本厚生省、日本石川縣食品安全對策室 (2005)，“食の安全・安心ハンドブックを作成しました”，[http://www.pref.ishikawa.jp/syoku\\_anzen/](http://www.pref.ishikawa.jp/syoku_anzen/)
- 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
- 衛生署統計年報，2007，<http://www.doh.gov.tw/statistic/data>
- 國家衛生研究院，消費者食用加拿大牛肉風健康險評估期末報告，2007

## 附錄一：牛肉風險評估數學統計模式

假設在所屠宰的牛隻中帶有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  未被檢測出，並流入屠宰市場的牛隻為  $K$  隻，總共屠宰的牛隻有  $M$  隻，則吃到的牛肉為帶有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的牛肉之機率為  $K/M$ ，此為不小心吃到的“中獎”機率。

另外，假設  $\{N(t), t \geq 0\}$  為累積到時間  $t$  所吃到的次數 (counting process) 為 Poisson process，則其應符合以下基本性質：

- i.  $N(0) = 0$ , and  $N(t) \geq 0$ , which is integer valued.
- ii. If  $s < t$ , then  $N(s) \leq N(t)$ .
- iii.  $P\{N(t+s) - N(s) = n\} = e^{-\lambda t} \frac{(\lambda t)^n}{n!}, n = 0, 1, \dots$
- iv.  $P\{N(h) = 1\} = \lambda h + o(h); P\{N(h) \geq 2\} = o(h)$ .

令第  $i$  次吃到的時間為  $S_i$  (waiting time until the  $i$ th event)，吃到的劑量為  $q(S_i)$ ，且在時間  $t$  時體內累積的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  總量為  $Q(t)$ ，假設  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在體內影響正常  $\text{PrP}^{\text{N}}$  轉化成  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的速率符合 logistic 的模式 (在此假設結構下， $I = 0$ ，且參與反應時應為所有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  分子參與反應，則可得到以下關係式：

$$Q(S_i +) = Q(S_i -) + q(S_i),$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = k_0 Q(t)(P(0) - Q(t)),$$

其中  $P(0)$  為一開始時正常  $\text{PrP}^{\text{N}}$  的數量， $k_0$  為一常數。根據上式，可得

$$Q(S_{i+1} -) = \frac{\frac{P(0)Q(S_i +)}{P(0) - Q(S_i +)} e^{k(S_{i+1} - S_i)}}{1 + \frac{Q(S_i +)}{P(0) - Q(S_i +)} e^{k(S_{i+1} - S_i)}},$$

$$Q(S_{i+1} +) = Q(S_{i+1} -) + q(S_{i+1}).$$

其中  $k = k_0 P(0)$

假設  $q(S_i)$  與  $N(t)$  為獨立，則

$$\begin{aligned} E[Q(t) | N(t) = n] &= E[E[Q(t) | Q(S_n +), N(t) = n]] \\ &= E[E[...E[Q(t) | Q(S_n +) | Q(S_{n-1} +)]... | Q(S_1 +), N(t) = n], \end{aligned}$$

若  $P(0) \gg Q(t), \forall t \geq 0$ ，則上式可簡化為

$$Q(S_{i+1} -) \cong Q(S_i +) e^{k(S_{i+1} - S_i)} = (Q(S_i -) + q(S_i)) e^{k(S_{i+1} - S_i)},$$

因此，

$$\begin{aligned} E[Q(t) | N(t) = n] &= E[(Q(S_n -) + q(S_n)) e^{k(t - S_n)} | N(t) = n] \\ &= E[Q(S_n -) e^{k(t - S_n)} | N(t) = n] + E[q(S)] e^{kt} E[e^{-kS_n} | N(t) = n], \\ E[e^{-kS_n} | N(t) = n] &= E[U_{(n)}], \end{aligned}$$

其中  $U_{(n)}$  為  $U_1, \dots, U_n$  i.i.d.  $U(0, t)$  均勻分佈中的最大值 (Theorem 2.3.1,

*Stochastic Process*, 1983, Sheldon M. Ross, page 37)。同理，

$$\begin{aligned} E[Q(S_n -) e^{k(t - S_n)} | N(t) = n] &= E[(Q(S_{n-1} -) + q(S_{n-1})) e^{k(t - S_{n-1})} | N(t) = n] \\ &= E[Q(S_{n-1} -) e^{k(t - S_{n-1})} | N(t) = n] + E[q(S)] e^{kt} E[e^{-kU_{(n-1)}}], \end{aligned}$$

依此類推，上式可得一個  $Q(t)$  的期望值的完整數學式 (closed form) 如下：

$$\begin{aligned} E[Q(t) | N(t) = n] &= E[q(S)] e^{kt} E[e^{-kU_{(1)}} + \dots + e^{-kU_{(n)}}] = E[q(S)] e^{kt} E\left[\sum_{i=1}^n e^{-kU_i}\right] \\ &= E[q(S)] e^{kt} n(1 - e^{-kt}) / kt = nE[q(S)] (e^{kt} - 1) / kt \end{aligned}$$

所以，

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

其中  $E[q(S)]$  可以由攝食到帶有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的牛肉所帶有的分子數，以及國人牛肉每

日平均攝取量而得， $\lambda$ 則可由攝取到帶有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的牛肉的機率估計而得。

若考慮方程式 (二) 在簡化的條件下 ( $P(0) \gg Q(t), \forall t \geq 0$ )， $\text{PrP}^{\text{Res}}$  分子反應為高階( $m \geq 2$ )的情況：

$$\frac{dQ(t)}{dt} = kQ(t)^m, m \geq 2. \quad (11)$$

則上式解為

$$Q(S_{i+1} -) = \left[ (Q(S_i -) + q(S_i))^{-(m-1)} - (m-1)k(S_{i+1} - S_i) \right]^{-1/(m-1)}. \quad (12)$$

代入式 (五)，由於  $\lambda t = O(10^{-4})$ ， $P(N(t) \geq 3) = O(10^{-12})$ ，可以忽略不計。因此，式(10)只需展開到  $N(t) \leq 2$ ，亦即

$$\begin{aligned} E[Q(t)] &= E[E[Q(t) | N(t) = n]] \cong E[Q(t) | N(t) = 0]P(N(t) = 0) + \\ &E[Q(t) | N(t) = 1]P(N(t) = 1) + E[Q(t) | N(t) = 2]P(N(t) = 2) \\ &= 0 + E\left\{ E\left[ q(S_1)^{-(m-1)} + (m-1)k(t - S_1) \right]^{-1/(m-1)} \middle| q(S_1) \right\} e^{-\lambda t} (\lambda t) + \\ &E\{ E[E(Q(t) | Q(S_2)) | q(S_1)] \} e^{-\lambda t} (\lambda t)^2 / 2. \end{aligned}$$

為求保守起見，上式倒數第二行中， $q(S_1)$  可以代入其分佈的 95% 上限值

$q^{U95}$ ， $S_1$  可以 0 代入。最後一行中， $q(S_2)$  可以代入  $q^{U95}$ ， $Q(S_2)$  可以代入

$$Q(S_2) = \left[ (Q(S_1 -) + q^{U95})^{-(m-1)} - (m-1)k / \lambda \right]^{-1/(m-1)}, Q(S_1 -) = 0,$$

$S_2$  可以 0 代入。所以，保守的計算，上式的結果應為

$$\begin{aligned} &\left( q^{U95-(m-1)} - (m-1)kt \right)^{-1/(m-1)} e^{-\lambda t} \lambda t + \\ &\left\{ \left[ q^{U95-(m-1)} - (m-1)k / \lambda \right]^{-1/(m-1)} + q^{U95} \right\}^{(m-1)} - (m-1)kt \left\}^{-1/(m-1)} e^{-\lambda t} (\lambda t)^2 / 2 \end{aligned} \quad (13)$$

## 附錄二：模式驗證

為驗證在這個評估中所建立的模式與參數，我們以英國在 1980 至 1989 年間，因未禁用 SRM 進入食物鏈，英國人可能食用具有感染力的組織而攝取高劑量的 PrP<sup>Res</sup>，導致英國人與在英國居住超過半年的人群中有人得 vCJD。根據 Valleron 等人於 2001 年發表在科學雜誌的文章(Valleron, et al., 2001)，假設英國人在該期間普遍都曾攝取高劑量的 PrP<sup>Res</sup>，估算當時英國受感染牛隻數目估計為 900,000 至 1,130,000 隻，估計約 460,000 至 482,000 的感染牛隻可能進入食物鏈。vCJD 的平均潛伏期為 16.7 年，95%信賴區間的上限為 23.2 年，平均案例數為 205，95%信賴區間上限為 403 個案例 (Valleron et al., 2001)。為確保本風險評估報告的品質，利用模擬英國人的數據以估算模式中的反應速率常數 (方程式五中的 k 值)。

英國人每天平均牛肉攝取量為 296 公克/週，但就其 68%的牛肉消費者，其平均攝取量為 438 公克/週，平均約 65 克/天。在 1980 至 1989 的牛隻總數為 77,913,400 隻，因此每天吃到具有感染力的組織的機率為  $\frac{471000}{77913400} \text{ 隻}/(10 \text{ 年} \times 365 \text{ 日/年}) + 0.2 \times 10 \times \frac{471000 \text{ 隻}}{77913400 \text{ 隻}} / (10 \text{ 年} \times 365 \text{ 日/年}) = 4.59 \times 10^{-6}$ 。而在當時可能還是機械式屠宰，SRM 污染機率高，假設為 20%，每次污染的 SRM 量為 50 公克，也假設吃到這 50 公克的 SRM 機率與食用這隻牛肉量成正比；另外英國牛肉消費者可能吃到 10 公克的 SRM，同時假設牛肉的感染力濃度為腦組織的  $1 \times 10^{-7}$ 。因此英國牛肉消費者每次吃到具有感染力的組織而攝取 PrP<sup>Res</sup> 的來源：有來自食用牛肉貢獻+SRM 污染貢獻+SRM 本身的貢獻；劑量  $q(s) = 10 \text{ 公克/次} \times 10 \text{ bID}_{50}/\text{公克} + 55 \text{ 公克/次} \times [50 \text{ 公克}/(297 \text{ 公斤} \times 1000 \text{ 公克/公斤} + 50 \text{ 公克}) \times 10 \text{ bID}_{50}/\text{公克} \times 0.2 + 0.0000001 \times 10 \text{ bID}_{50}/\text{公克}] = 100.0 \text{ bID}_{50}/\text{次}$ 。因評估的對象為英國人，跨物種屏障 (CSB) 採用 Gale 建議的 26.7，而 PrP<sup>Res</sup> 的倍增時間則採用在加拿大牛肉風險評估報告中所引用哈佛大學風險分析中心報告中的 60-180 天，平均為 120 天，因此反應速率常數等於  $0.693/120 \text{ 天}/26.7$  (國衛院, 2007)  $= 2.12 \times 10^{-4} (1/\text{天})$ 。將這些數值代入方程式五，估算 PrP<sup>Res</sup> 累積劑量再作跨物種劑量轉換與吸收效率校正(除以

26.7x100000)，乘以低劑量的風險係數  $1 (IhID_{50})^{-1}$ ，模擬與 0.5-15 歲年齡的人具相同易感性的英國人在第一次食用具有感染力的組織後的 27 年後得 vCJD 的機率，再乘以英國消費牛肉的人口(60000000x0.77)即可估算得 vCJD 的案例。

為估算英國的案例數，因此評估所得的風險機率再乘以英國牛肉消費者族群，等於總人口數（約六千萬）乘上 77%，也就是僅考慮牛肉消費者。表一為進行英國人牛肉健康風險評估所輸入數據。

表一、機率評估英國人牛肉健康風險所輸入數據

參數	平均值 ± 標準差	最小值	最大值
牛隻重量 (kg)	539 ± 53.9 (LN*)	400	700
物種障礙	26.7 ± 3 (LN)	1	1000
受感染牛隻數目 (N)	471,000 ± 47,100 (LN)	460,000	482,000
污染機率	0.2 (U)	0.15	0.25
倍增時間 (天)	120 ± 12 (LN)	60	180
牛肉/牛腦感染力比	$1.00 \times 10^{-7} \pm 3.00 \times 10^{-7}$ (LN)	$1.00 \times 10^{-8}$	$1.00 \times 10^{-6}$
牛血液/牛腦感染力比	$1.00 \times 10^{-5} \pm 2.00 \times 10^{-5}$ (LN)	$1.00 \times 10^{-6}$	$1.00 \times 10^{-4}$
牛腦感染力 (ID <sub>50</sub> /g)	10(LN)	8	12
污染神經組織重量 (g)	50.0 ± 5 (LN)	20	80
受污染牛隻 (N)	10.0 ± 3 (LN)	9	11
英國人牛肉消費者平均每 天牛肉攝取量 (g)	55 ± 100 (LN)	10	800
英國人吃到病牛時SRM攝 取量 (g)	10 ± 1(LN)	5	15

\*LN:代表對數常態分佈，U：代表 uniform 分佈

為驗證本評估報告中所建立的模式之合理性與適用性，先以英國人得 vCJD 的數據模擬之。利用 Valleron 等人在 2001 年發表的數據 (Valleron et al., 2001)，因在 1980 至 1989 年間，並未禁止 SRM 進入食物鏈，英國人可能普遍食用含高劑量的 PrP<sup>Res</sup> 牛肉組織，估算英國人得 vCJD 的平均案例數為 205，其 95% 信賴區間上限為 403 個案例。根據統計英國人及曾在英國居住超過半年以上而得 vCJD 的總案例數至 2007 年底共計有 172 例，因此我們根據英國人牛肉攝取量與 Valleron 等人估算的 BSE 受感染牛隻數目，再假設英國人可能食用到 10 公克的神經節組

織與 SRM 污染機率為 20%。將數據代入我們新建立的數學模式進行估算從 1980 年至 2007 年共 27 年間總計可能病例數，考慮 68% 為牛肉消費者。結果顯示英國人平均每天食用具有感染力的組織的機率為  $4.59 \times 10^{-6}$  (表二)，相當於平均在七十年內會吃到一次具有感染力的組織，英國人幾乎平均一生會吃到一次具有感染力的組織。平均一次吃到的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  劑量為  $100.0 \text{ bID}_{50}$  (表三)，在高劑量下，有些  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  會被吸收而進到神經元組織。在第一年也許有非常少數的人可能攝取的劑量非常高導致第一年就得病，其他病例都是需要  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  累積才會有臨床症狀。評估結果與 Valleron 等人的數值非常接近，平均 264 例，95% 信賴區間上限為 461 例 (表四與圖一)，病例數會隨著時間的累積而增加 (圖二)。也執行敏感性分析，結果發現兩個參數 CSB 與  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  倍增時間增加會降低風險，受感染牛隻數目增加則將提高病例數 (圖三)。根據英國的數據我們也估計  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在體內反應速率常數約為  $2.2 \times 10^{-4} (1/\text{天})$ ，與加拿大風險評估報告中使用 CSB 作跨物種的外插值非常接近 (表五與圖四)。這些結果非常重要，不僅足以驗證我們執行方法與模式的合理性與科學性，同時也可估算不易求得的反應速率常數以供未來執行進口的美國帶骨牛肉及其相關產品風險評估使用。

表二、估算在 1980-1989 年間英國牛肉消費者食用具有感染力的組織的機率分佈

Statistics	Forecast values
Trials	1.0E04
Mean	4.59E-06
Median	4.55E-06
Standard Deviation	5.58E-07

表三、估算在 1980-1989 年間英國牛肉消費者食用具有感染力的組織而攝取的

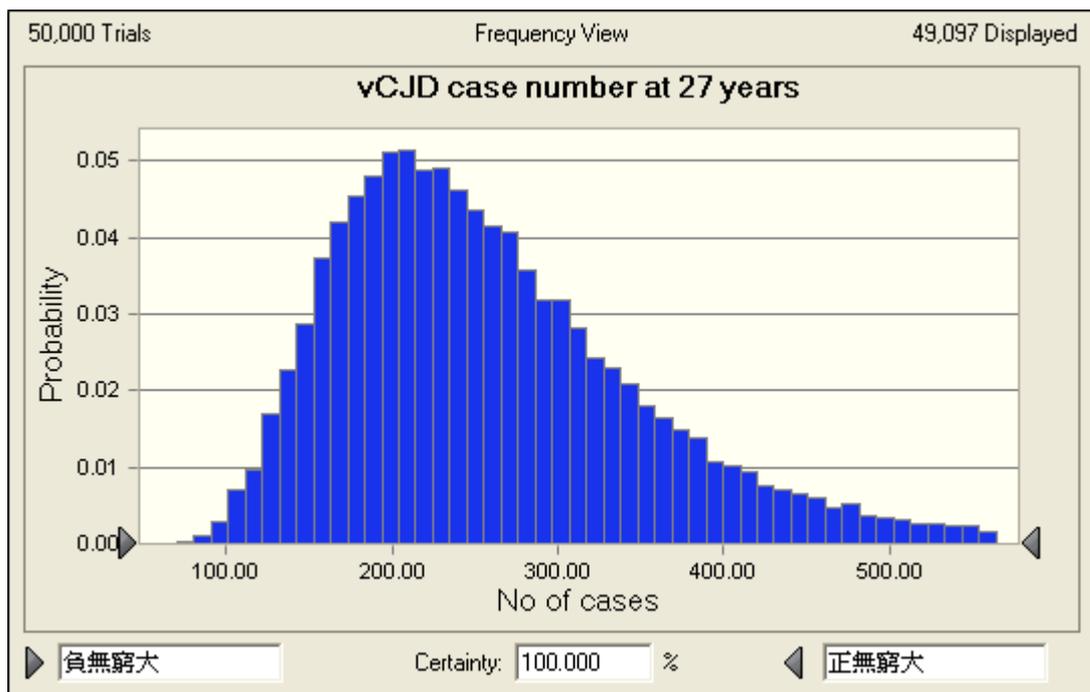
PrP<sup>Res</sup> 劑量

Statistics:	Forecast values
Trials	1.0E04
Mean	100.0
Median	99.2
Standard Deviation	15.2

表四、估算英國牛肉消費者在吃到具有感染力的牛組織 27 年後 vCJD 的案例數統

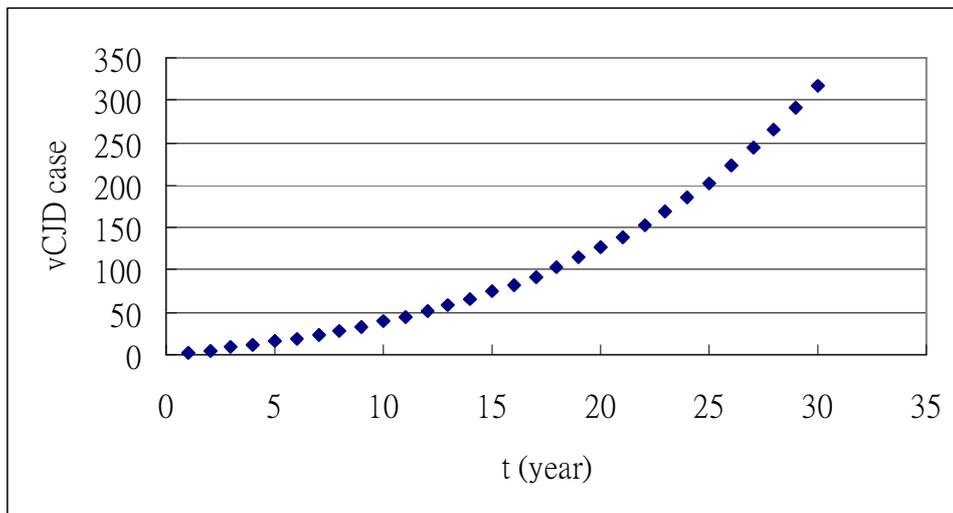
計分佈

Statistics:	Forecast values
Trials	1.0E04
Mean	264
Median	244
Standard Deviation	107
5%	138
95%	461

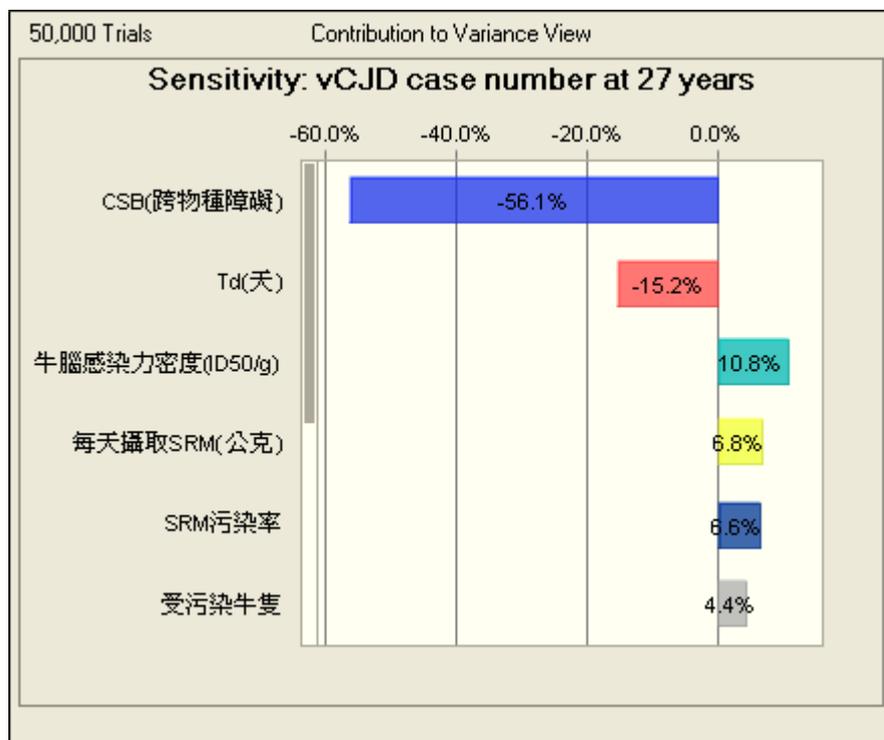


圖一、英國人在可能食用具有感染力的牛組織，在 27 年後可能得 vCJD 病例數的

統計分佈圖



圖二、英國牛肉消費者中得到 vCJD 的病例數隨時間增加而增加

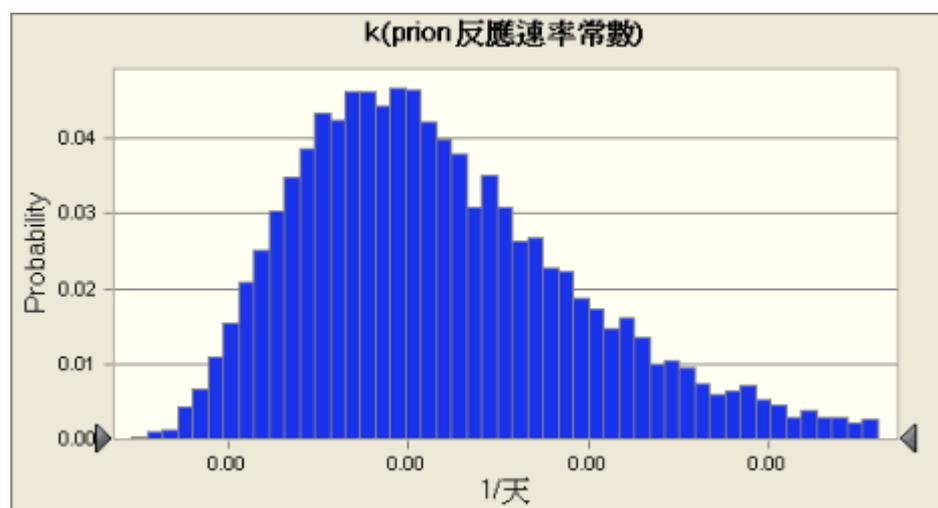


圖三、利用敏感度分析得到影響英國 vCJD 病例數的主要因素，Y 軸為影響病例

數的參數，X 軸為相關係數，絕對值愈高代表愈重要。其中跨物種屏障與  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  倍增時間的增加會降低風險與病例數，而受感染牛隻數目與組織感染力濃度增加會增加風險與病例數

表五、預測  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在體內的反應速率常數分佈

Statistics:	Forecast values
Trials	1.0E04
Mean	2.21E-04
Median	2.06E-04
Standard Deviation	8.53E-05



圖四、估算  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  在體內的反應速率常數統計分佈

### 附錄三、與加拿大牛肉健康風險評估方法的比較

參考國衛院於 2007 年執行加拿大不帶骨牛肉風險評估方法，乃根據加拿大提供的殘留感染力為 21 CoID<sub>50</sub>，考慮不確定因子為 10，因此其殘留感染力為 210 CoID<sub>50</sub>，假設這些感染力均勻分佈在所有加拿大生產的牛肉中。為估算人體內 PrP<sup>Res</sup> 累積劑量而建立一數學模式如下：

$$dQ/dt = I + kQ, \text{ 可解得 } Q[t] = \frac{I(e^{kt} - 1)}{k}$$

其中 Q 為在某時間人體內 PrP<sup>Res</sup> 的總劑量(bID<sub>50</sub>)；t 為連續吃牛肉的時間(日)；I 為國內每一牛肉消費者每天食用牛肉而攝取 PrP<sup>Res</sup> 劑量，k 為人體內所含感染力之增值常數，單位為 day<sup>-1</sup>。

然因加拿大至 2007 年底共有十一隻病牛，而美國只有三隻病牛，假設一國家所生產的牛肉之殘留感染力與每一國家的 BSE 病牛數目成正比，美國牛肉的殘留感染力約為 70 CoID<sub>50</sub>。另外，因骨髓潛在含有較高的感染力，故假設骨頭的殘留感染力等於骨髓的殘留感染力，約等於 140 CoID<sub>50</sub>。因此美國帶骨牛肉的總殘留感染力為 210 CoID<sub>50</sub>。進一步假設這些感染力均勻分佈於所有美國帶骨牛肉中，其他參數完全延用加拿大牛肉風險評估所使用的參數，包含 CSB，一樣使用 26.7，並假設劑量累積至 2 IhID<sub>50</sub> 就會得病。根據資料顯示過去七年美國在 42,000,000 隻成牛中有三隻病牛，比照加拿大牛肉風險評估的假設，這些殘留的 PrP<sup>Res</sup> 均勻分佈在 42000000x340 公斤/隻=14280000000 公斤=1.428x10<sup>13</sup> 公克帶骨牛肉中，因此每公克帶骨牛肉所含 PrP<sup>Res</sup> 的量為 1.47x10<sup>-11</sup>CoID<sub>50</sub>/公克，再將以牛為底的劑量轉換為以人為底的劑量，I=1.47x10<sup>-11</sup>CoID<sub>50</sub>/公克 x115 公克/天

/26.7/100000/2=3.17x10<sup>-16</sup> IhID<sub>50</sub>/天。以 k=0.693/120/26.7 = 2.12x10<sup>-4</sup>(天)<sup>-1</sup> 代入

$$Q[t] = \frac{I(e^{kt} - 1)}{k}。在加拿大風險評估中更進一步假設只要劑量累積超過 2 IhID<sub>50</sub>$$

就會得病，因此利用所得到的 Q(t)再除以 2 即為食用美國帶骨牛肉可能得到 vCJD 的風險，時間以連續吃七十年估算。

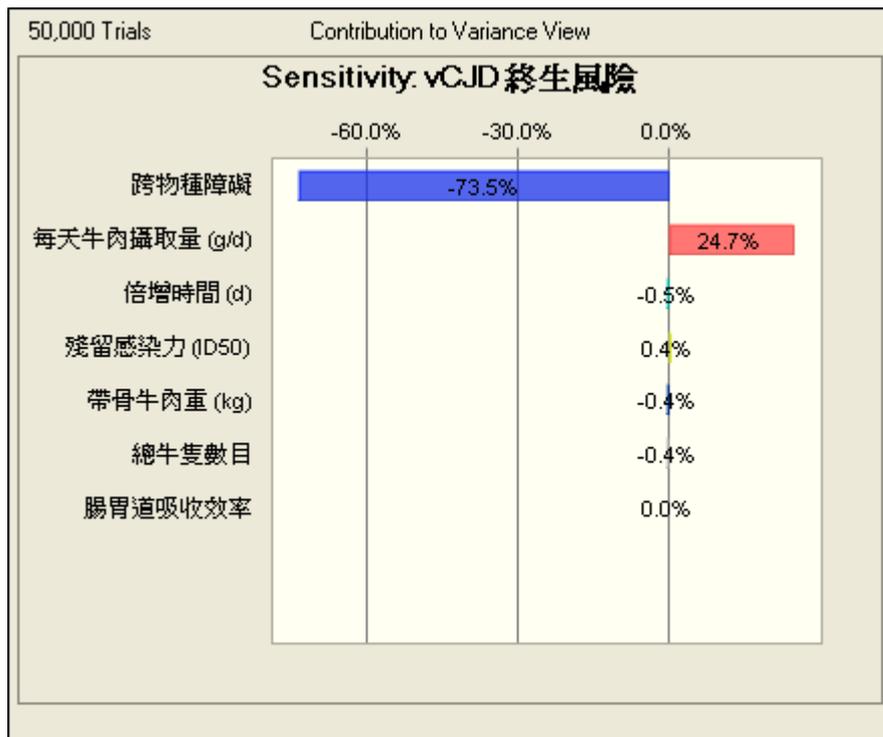
加拿大進口牛肉健康風險評估計畫中，最重要的數據為牛肉中的殘留感染

力，但此項數據，在 peer-reviewed 期刊中找不到相關資料，主要根據加拿大提供的資料殘留感染力為 21 CoID<sub>50</sub>，取不確定因子 10，因此以 210 CoID<sub>50</sub> 估算國內牛肉消費者食用加拿大不帶骨牛肉的風險。如此，評估所得的結果所含的不確定性可能相對偏高，主要原因在於缺乏方法可供參考以估算美國牛肉的殘留感染力。因此根據美國至 2007 年底只有 3 隻病牛，作假設以模擬評估國內牛肉消費者每天食用含有 PrP<sup>Res</sup> 的帶骨牛肉為期七十年，得到 vCJD 的機率中位數為  $1.02 \times 10^{-10}$ ，95% 信賴區間上限為  $8.90 \times 10^{-11}$ （表一）。經敏感度分析發現 PrP<sup>Res</sup> 倍增時間、帶骨牛肉攝取量，與 CSB 對終身風險影響最大（圖一）。

表一、根據加拿大牛肉風險評估模式估算國內牛肉消費者食用進口的美國帶骨牛肉的終身風險機率\*

Statistics:	Forecast values
Trials	1.0E04
Median	1.02E-12
5%	1.41E-13
95%	8.90E-11

\*平均終身風險因有極端值導致所估算平均風險不合理，合理的平均應介在中位數與 95% 的信賴區間上限之間。



圖一、根據加拿大牛肉風險評估模式所估算的帶骨牛肉的終身風險執行敏感度分析，Y 軸為影響參數，X 軸為相關係數。結果顯示跨物種障礙(-73.5%)與帶骨牛肉攝取量(24.7%)為對終生風險影響最大的兩個因子。