

※本文件亦已完整登載於

食品資訊網(<http://food.doh.gov.tw>)首頁>進口牛肉專區>風險評估 下

## 加拿大進口牛肉與其相關食品健康風險評估報告

98年6月  
行政院衛生署

# 目錄

摘要.....	3
一、前言.....	5
二、評估方法回顧.....	7
(一) 評估目的與範圍.....	7
(二) 有害物質鑑定.....	7
(三) 有害物質特性化.....	8
(四) 暴露評估.....	10
(五) 風險特定化.....	14
三、結果.....	16
四、討論.....	19
五、結論.....	23
六、參考文獻.....	24
附錄一 敏感度分析.....	27

## 摘要

國家衛生研究院曾在 2007 年針對美國帶骨牛肉和其相關產品執行風險健康評估研究，發展出一食用牛肉風險評估模式，並利用英國數據進行模型驗證。近來加拿大向食品衛生處申請帶骨牛肉與其相關產品之進口，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同樣的評估模式針對國人食用加拿大進口帶骨牛肉與其相關產品（含內臟和絞肉）進行健康風險評估，以作為決策之根據。

評估過程採用加拿大提供狂牛病盛行率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，根據第三次營養調查的國人食用牛肉與相關產品攝取量等參數，使用Crystal ball軟體，進行五萬次蒙地卡羅模擬運算以評估食用加拿大牛肉的潛在健康風險。結果顯示國內牛肉消費者每天食用加拿大帶骨牛肉的終生風險中位數為 $6.18 \times 10^{-10}$ ，95%信賴區間上限為 $6.76 \times 10^{-8}$ ；食用進口加拿大牛內臟其終生風險中位數為 $2.86 \times 10^{-9}$ ，95%信賴區間上限為 $3.15 \times 10^{-7}$ ；食用進口加拿大牛絞肉其終生風險中位數為 $1.43 \times 10^{-8}$ ，95%信賴區間上限為 $1.63 \times 10^{-6}$ 。

和美國進口帶骨牛肉與相關產品風險評估結果比較，發現食用加拿大帶骨牛肉與相關產品的風險相對比較高。藉由敏感度分析，可看出反應速率常數和感染病牛數為影響vCJD終生風險的兩個最重要因素。由此可證明加拿大帶骨牛肉與相關產品的風險比較高，其罹患狂牛病的病牛數多為最重要的因素。儘管評估過程中所使用的反應速率常數缺乏實驗數據，與缺乏對易感基因型的差異對罹患vCJD風險的影響之研究為最重要的限制，但過程中皆採用

風險高估原則來選用參數，已將多項因素考量進來，呈現較保守的風險評估，希望相關單位未來能針對影響風險的重要因素進行相關研究，以逐步改善風險評估品質。

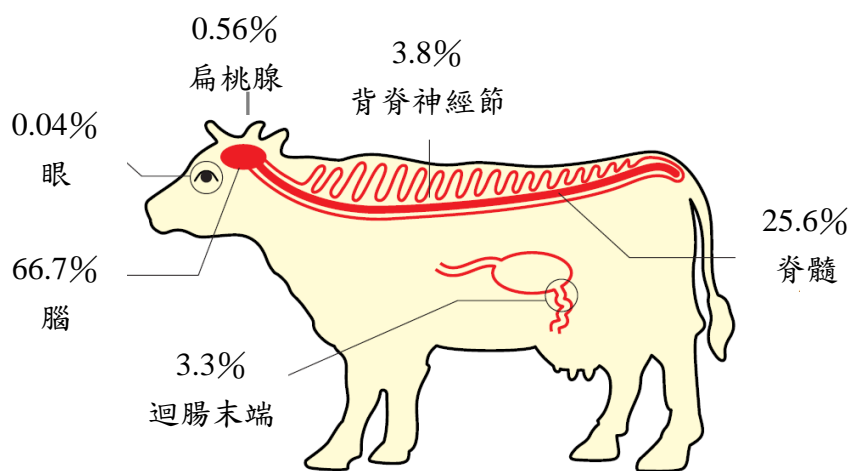
## 一、 前言

進口牛肉為國家食品進口重要政策，為保障每位國民食用安心，95年衛生署擬定開放進口牛肉政策前，首度委託國家衛生研究院謝顯堂博士等人對進口牛肉進行健康風險評估(謝顯堂, 2006; 謝顯堂 et al., 2007)。96年度國家衛生研究院吳焜裕博士等人針對美國帶骨牛肉和其相關產品進行風險健康評估研究計畫，其中建立國人食用牛肉風險評估模式，並利用英國數據進行模型驗證後，分別針對美國進口不帶骨牛肉、帶骨牛肉、內臟和絞肉進行評估，本報告利用同樣的方式對加拿大牛肉進行健康風險評估，國內消費者食用加拿大進口帶骨牛肉、內臟和絞肉的風險。

牛肉議題受到各界注目，源自使用肉骨粉飼養牛隻，導致爆發狂牛病，因此一般民眾關心食用得病牛隻的牛肉或牛組織是否會危害人體健康。1986年，英國發生全球第一起牛海綿狀腦病(Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE)、又稱狂牛病，此為牛隻腦部組織與神經退化性病變疾病，最後導致死亡。而加拿大第一起案例在2003年出現，至今已有16例確診感染狂牛病牛，最近一起發生於2009年5月，受感染牛隻年齡為80月齡。就在1996年，英國人被診斷出類狂牛症的疾病，稱為人類新型庫賈氏症(New variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD)，專家學者認為這兩種疾病之間應存有關連性。(Bruce et al., 1997; Hill et al., 1997)

一般認為，狂牛病的致病因子為攝取到變異蛋白質 prion ( $\text{PrP}^{\text{Res}}$ )。根據McKinley等人提出的 prion 蛋白質致病理論以及多項相關研究指出，vCJD患者是因攝取不正常的  $\text{PrP}^{\text{Res}}$ ，在  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的影響下，使人體內正常的 prion ( $\text{PrP}^{\text{N}}$ ) 變質(在神經元細胞表現量最高)，逐漸轉變成為  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  而在體內累積，最後導致神經元細胞死亡。而人可能是經由食用帶有  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  的牛組織或相關產品而

來，並隨時間增加在體內累積 (McKinley et al., 1983 ; Ghani et al., 2003) 。一般將病牛體內含可檢出的 PrP<sup>Res</sup> 之組織被稱為特定危險組織(specified risk material, SRM)，國際動物衛生組織(OIE)依不同牛齡層的牛隻定義 SRM，三十個月齡以上牛隻，除扁桃腺與迴腸末段外，還包括眼睛、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。



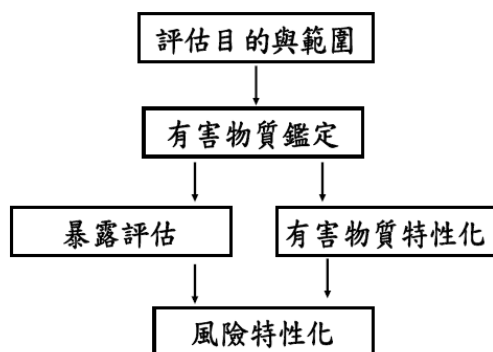
圖一、BSE病牛牛體中各SRM含PrP<sup>Res</sup>的分佈(日本厚生省，2005)

SRM的分佈和所含感染力(PrP<sup>Res</sup>)的比例，如圖一，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<sup>Res</sup>在體內會影響正常PrP<sup>n</sup>轉變成異常PrP<sup>Res</sup>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<sup>Res</sup>而導致其在體內隨時間累積的變化，最後導致的病的機率(Hass et al., 1999)。

## 二、 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（國家衛生研究院，2007），此報告採用微生物健康風險評估模式，架構如下並依序說明：



圖二、微生物健康風險評估架構(Hass et al., 1999)

### （一）評估目的與範圍

本計畫仍針對加拿大進口的全年齡帶骨牛肉、內臟、與絞肉，假設國內牛肉消費者每天攝取這些產品，萬一吃到帶有 PrP<sup>Res</sup> 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知的情況，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，以期實際風險在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>、(2) 骨髓帶有微量的PrP<sup>Res</sup>(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<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）SRMs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）SRMs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。因台灣屠宰牛隻過程中不廢棄SRMs，所以無掩埋SRMs導致PrP<sup>Res</sup>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加拿大進口的帶骨牛肉及其相關食品而攝取PrP<sup>Res</sup>。（國家衛生研究院，2007）

### （三）有害物質特性化

此為化學物質風險評估中的劑量反應關係評估，對應到微生物風險評估中，即是有害物質特性化，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<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。（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<sup>Res</sup>劑量達到1 ImID<sub>50</sub>(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ImID<sub>50</sub>)，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。(國家衛生研究院，2007)

另因需考慮跨物種障礙 (cross species barrier, CSB)，即是不同物種間對 PrP<sup>Res</sup> 易感性差異，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。(國家衛生研究院，2007)。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<sup>Res</sup> 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 PrP<sup>n</sup> 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。(Hopper et al., 1999; 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 1~10<sup>3</sup>。(國家衛生研究院，2007)

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<sup>5</sup> 倍 (Gale, 2006)，所以一單位牛的 CoID<sub>50</sub> (bID<sub>50</sub>) 相當於 1/CSB × 10<sup>-5</sup> 在人腦內的 ID<sub>50</sub> (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。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一所示。

表一、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	56.39	55.348	211.718

##### 2.4.2 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， $\lambda$ 代表國內牛肉消費者每天食用加拿大進口帶骨牛肉、內臟、或是絞肉而攝取PrP<sup>Res</sup>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<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、牛內臟與絞肉分別估算。 $t$ 代表吃到含有PrP<sup>Res</sup>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值範圍，為 $2.2 \times 10^{-4} \pm 8.85 \times 10^{-5}$ （國家衛生研究院，2007）。

#### 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> 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<sup>Res</sup> 劑量為  $10^5 \sim 10^6$  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。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<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，發現肌肉組織則不具感染力 (Buschmann & 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極限而無法量測到 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(PrP<sup>Res</sup>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 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，如表二。

表二、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 CoID <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	$3.2 \times 10^{-1}$	$8 \times 10^{-1}$	$2.6 \times 10^2$	3.3%	99.4%
脾臟	$3.2 \times 10^{-2}$	$8 \times 10^{-1}$	$2.6 \times 10^1$	0.3%	99.7%
眼	$3.2 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-1}$	3	0.04%	99.74%

#### 2.4.5 估算吃到具感染力組織的機率

本報告從加拿大提供的數據中，利用 2004 年 1 月至 2008 年 7 月監測期間，採用 BSurvE 估算的感染狂牛病盛行率來計算病牛頭數，盛行率平均值為  $1 \times 10^{-6}$ ，95%信賴區間上限為  $6.5 \times 10^{-6}$ ，而加拿大每年的成牛有 600 萬頭，因此平均每年的感染牛隻數有 6 頭，95%上限為 39 頭，假設全組距約為[1,50]頭感染牛隻 (Canada: BSE submission to OIE, 2008)。因此帶入式 (1) 以估算吃到具感染力組織的機率  $\lambda$  分佈為[1,50]除上  $6 \times 10^6$  頭/365 天/年 +  $5 \times 10^{-2} \times 10 \times [1,50]$  頭/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、牛內臟、絞肉

2.4.6.1 根據表一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 81.78 克為牛肉，骨頭為 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 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 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 SRMs 的污染，得平均  $q(S) = 2.82 \times 10^{-2} \text{ bID}_{50}$ 。

2.4.6.2 非 SRMs 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 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 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 SRMs 的污染，得平均  $q(S) = 1.32 \times 10^{-1} \text{ bID}_{50}$ 。

2.4.6.3 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%。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  $1.22 \times 10^{-7}$ /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 SRMs 的污染，平均  $q(S) = 2.71 \times 10^{-2} \text{bID}_{50}$ 。

#### (五) 風險特定化

評估加拿大進口帶骨牛肉及其相關食品所輸入的基本參數如表三。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  $\lambda$  與每次吃到具感染力組織的平均  $\text{PrP}^{\text{Res}}$  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， $\text{PrP}^{\text{Res}}$  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  $1 \text{ case}/\text{IhID}_{50}$  (國家衛生研究院，2007)。這些參數引用自現有文獻資料，與加拿大供絞肉年生產量和每一批次絞肉生產量，並估算加拿大每年 600 萬頭牛中，依盛行率計算出平均受感染牛隻為 6 頭，95% 信賴區間上限為 39 頭，估計全組距為 [1,50] 頭。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，假設加拿大帶骨牛肉和牛內臟之 SRMs 污染率為 5%，而在評估絞肉時，假設 SRMs 污染率為 10%。另因三十月齡以下的三叉神經節 (20 克) 與脊神經節 (30 克) 非 SRMs 可不去除，因此以最保守方式估算，假設每克含有  $8 \text{bID}_{50} \text{PrP}^{\text{Res}}$ ，並假設這些神經節分佈在每一批次絞肉中，且不同批次絞肉不會互相污染。

表三、執行國內牛肉消費者食用加拿大進口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	4×10 <sup>2</sup>	7×10 <sup>2</sup>
物種障礙	2.7±1	1	10 <sup>3</sup>
受感染牛隻數目 (頭)	6±15	1	50
污染機率	0.05±0.01	0.04	0.06
牛肉/牛腦感染力	1×10 <sup>-7</sup> ±1×10 <sup>-8</sup>	1×10 <sup>-8</sup>	1×10 <sup>-6</sup>
牛血液/牛腦感染力	1×10 <sup>-5</sup> ±2×10 <sup>-6</sup>	1×10 <sup>-6</sup>	1×10 <sup>-4</sup>
牛腦感染力 (ID <sub>50</sub> /克)	10±1	8	12
絞肉所含神經組織感染力 (ID <sub>50</sub> /克)	8±1	6	10
污染神經組織重量 (克)	20±2	15	25
受污染牛隻 (頭)	10±2	6	14
國內牛肉消費者平均每天牛肉攝 取量 (克)	112±97	3.71	803.6
國內牛肉消費者平均每天帶骨牛 肉攝取量 (克)	94±37	51	131
國內牛肉消費者平均每天牛內臟 攝取量 (克)	134±57	55	212

### 三、 結果

#### 3.1 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<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。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<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 $1.0 \times 10^{-5}$ )。利用Crystal ball軟體進行五萬次的重複取樣估算，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加拿大進口帶骨牛肉、牛內臟與牛絞肉的風險機率與敏感度分析結果分別敘述如下：

#### 3.2 食用加拿大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帶骨牛肉攝取量（表一）、加拿大過去受感染牛隻數目、骨髓所帶微量PrP<sup>Res</sup>，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<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)。將表五數據代入方程式(一)並利用蒙地卡羅模擬方法進行機率性風險評估。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 $4.48 \times 10^{-9}$  (每年約 $1.64 \times 10^{-6}$ )，假設國內平均壽命為80歲，一生平均吃到一次具感染力帶骨牛肉的機率約 $1.31 \times 10^{-4}$ ，每次平均攝取PrP<sup>Res</sup>劑量為 $2.82 \times 10^{-2}$  CoID<sub>50</sub>。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的平均終生風險為 $6.18 \times 10^{-10}$ ，95%信賴區間上限為 $6.76 \times 10^{-8}$ 。

#### 3.3 食用加拿大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<sup>Res</sup>存在非SRMs內臟之報告。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，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134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<sup>Res</sup>劑量為 $1.32 \times 10^{-1}$  CoID<sub>50</sub>，風險將隨時間的累積而呈指數增加，終生風險之中位數為 $2.86 \times 10^{-9}$  95%信賴區間上限為 $3.15 \times 10^{-7}$ ，。

#### 3.4 食用加拿大進口絞肉的健康風險評估

根據加拿大提供之資料，加拿大絞肉年產量約為 $4.86 \times 10^8$ 磅(相當於 $2.20 \times 10^{11}$ 克)，每批次生產 $3.5 \times 10^3$ 磅(相當於 $1.59 \times 10^6$ 克)的牛絞肉。評估結果顯示，平均吃到一批受污染絞肉的機率為 $1.30 \times 10^{-7}$ ，攝取到PrP<sup>Res</sup>的平均劑量為 $2.71 \times 10^{-2}$  CoID<sub>50</sub>，風險將隨時間的累積而呈指數增加，其終生風險之中位數為 $1.43 \times 10^{-08}$ ，95%的信賴區間上限為 $1.63 \times 10^{-6}$ 。

#### 3.5 敏感度分析結果

結果顯示影響食用加拿大帶骨牛肉、牛內臟、與牛絞肉風險的因素，最重要的為反應速率常數、次之為感染牛隻數目、再來為跨物種障礙、與國內消費者每天牛肉或牛內臟攝取量(請見附錄一的附圖一至三)，其他因素相對影響比較小，相關性都低於百分之一。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。其他三個項目都為正相關，代表值愈大則風險愈大。

表四、每日食用加拿大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 之終 生風險 (中位數)	得 vCJD 之終生風險 (95%信賴區間)
帶骨牛肉	4.48E-09 ± 5.2E-09	2.82E-02 ± 1.11E-02	6.18E-10	[ 3.52E-11 , 6.76E-08 ]
牛內臟	4.48E-09 ± 5.2E-09	1.32E-01 ± 5.09E-02	2.86E-09	[ 1.57E-10 , 3.15E-07 ]
牛絞肉	1.30E-07 ±1.53E-07	2.71E-02 ± 2.29E-02	1.43E-08	[ 6.18E-10 , 1.63E-06 ]

#### 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。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，但不同於該報告使用平均數來表示罹患vCJD的終生風險，本報告選用中位數來表示，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，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和95%信賴區間表示，較具可信力。

從分析結果可知，食用加拿大帶骨牛肉的終生風險中位數為 $6.18 \times 10^{-10}$ ，95%信賴區間上限為 $6.76 \times 10^{-8}$ ；食用進口加拿大牛內臟其終生風險中位數為 $2.86 \times 10^{-9}$ ，95%信賴區間上限為 $3.15 \times 10^{-7}$ ；食用進口加拿大牛絞肉其終生風險中位數為 $1.43 \times 10^{-8}$ ，95%信賴區間上限為 $1.63 \times 10^{-6}$ 。若將加拿大風險評估的結果，和美國牛肉風險進行比較，發現不論是帶骨牛肉、內臟或牛絞肉，加拿大牛肉的風險皆比美國牛肉來的高。根據敏感度分析的結果顯示，反應速率常數、感染牛隻數目、跨物種障礙、與國內牛肉消費者每天牛肉攝取量為影響風險的最重要因素，但因評估過程中，除感染牛隻數目因採用加拿大所提供的數據而變更外，其他數據都與執行美國帶骨牛肉與其他相關產品的健康風險評估中所使用的數據都相同。因此可推測國人食用加拿大進口的帶骨牛肉、牛內臟、與牛絞肉的風險比較高，是因其感染牛隻數相較之下也較多的

關係。

而報告中所使用感染牛隻的平均數和95%信賴區間，皆根據感染牛隻盛行率估算而來，此一數據是由加拿大提供，由病牛監控機制獲得每年之數據，利用BSurvE cohort analysis模式運算獲得。而監控期間為每年8月1日至次年7月31日止，次年11月公佈最新之盛行率。目前加拿大提供之盛行率是計算至2008年7月31日，而第15、16例病牛發現日期分別為2008年11月及2009年5月，因此涵蓋此二案例之盛行率將於2009年11月公布。加拿大應本報告要求先行評估此二案例對盛行率之影響，加拿大基於高估風險原則先估算此二案例之影響，其結果發現此二案例並不會提升盛行率。因此本報告仍採原盛行率評估風險，若以後有最新盛行率數據，則將重新進行評估，以確保評估結果能隨時依據流行病學資料反映現況。

藉由敏感度分析，更能證實 vCJD 終生風險和感染牛隻數成正相關，探討食用帶骨牛肉、牛內臟和牛絞肉的感染牛隻數與 vCJD 終生風險的相關分別為 17.9%、18.4%和 16.9%（附錄一），即感染牛隻數愈多，該國人罹患 vCJD 的機率愈高。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 終生風險影響甚大，呈高度相關，討論帶骨牛肉、牛內臟和牛絞肉時，反應速率常數與 vCJD 終生風險的相關分別為 76.1%、75.1%和 69.9%（附錄一）。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 27(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。

另一般食用的牛肉部分是否不含有 PrP<sup>Res</sup>，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<sup>Res</sup>，本報告中採用牛肉所含的 PrP<sup>Res</sup> 量與腦部組織的 PrP<sup>Res</sup> 含量比值為  $1\times 10^{-7}$ ，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<sup>Res</sup> 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 bID<sub>50</sub>/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三十個月齡以下神經組織的 PrP<sup>Res</sup>，但是也有很低的機會有三十個月齡以下的病牛，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，顯示採用高齡三十個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。

在評估食用牛絞肉風險中，國人牛絞肉的攝取量亦會影響到 vCJD 的終生風險，而報告中所採用之國內牛肉消費者帶骨牛肉攝取量，乃是根據

1993~1996 年第三次全國營養調查統計結果而來。此調查結果是利用 24 小時回顧法調查國人食用牛肉的狀況，此方法較難呈現國人長期平均攝取量及消費者比例。但如以全國牛肉攝取量除以全國總人口數之數據作為依據，則無法排除不食用牛肉之人口，可能低估牛肉攝取量，以致低估風險。而此數據主要是針對國民營養攝取進行調查，並非是用來瞭解國人牛肉的攝取量，未來如能針對國民牛肉攝取狀況進行相關研究調查，獲得更具更具代表性的資訊，風險評估之結果將能更貼近現實情況。

## 五、 結論

報告中利用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，估算出食用加拿大進口帶骨牛肉、牛內臟、與牛絞肉的健康風險。結果顯示國內牛肉消費者每天食用加拿大帶骨牛肉的終生風險中位數為 $6.18 \times 10^{-10}$ ，95%信賴區間上限為 $6.76 \times 10^{-8}$ ；食用進口加拿大牛內臟其終生風險中位數為 $2.86 \times 10^{-9}$ ，95%信賴區間上限為 $3.15 \times 10^{-7}$ ；食用進口加拿大牛絞肉其終生風險中位數為 $1.43 \times 10^{-8}$ ，95%信賴區間上限為 $1.63 \times 10^{-6}$ 。

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儘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。

## 六、 參考文獻

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，1998

謝顯堂，食用美國牛肉給消費者帶來之健康風險評估，2006

謝顯堂、國家衛生院研究團隊，消費者食用加拿大牛肉之健康風險評估研究計畫，2007

吳焜裕、溫啟邦、陳主智、張新儀，美國進口帶骨牛肉與其相關食品健康風險評估報告，2007

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, 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.

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.

Canada: BSE Update to OIE: Section 3: BSE surveillance and monitoring (November 2008)

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.
- 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, 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)
- 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). (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/>
- 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) Ppolymorphism distribution of prion codon 117, 129, and 171 in Taiwan. *European Journal of Epidemiology*, 22:257-261.

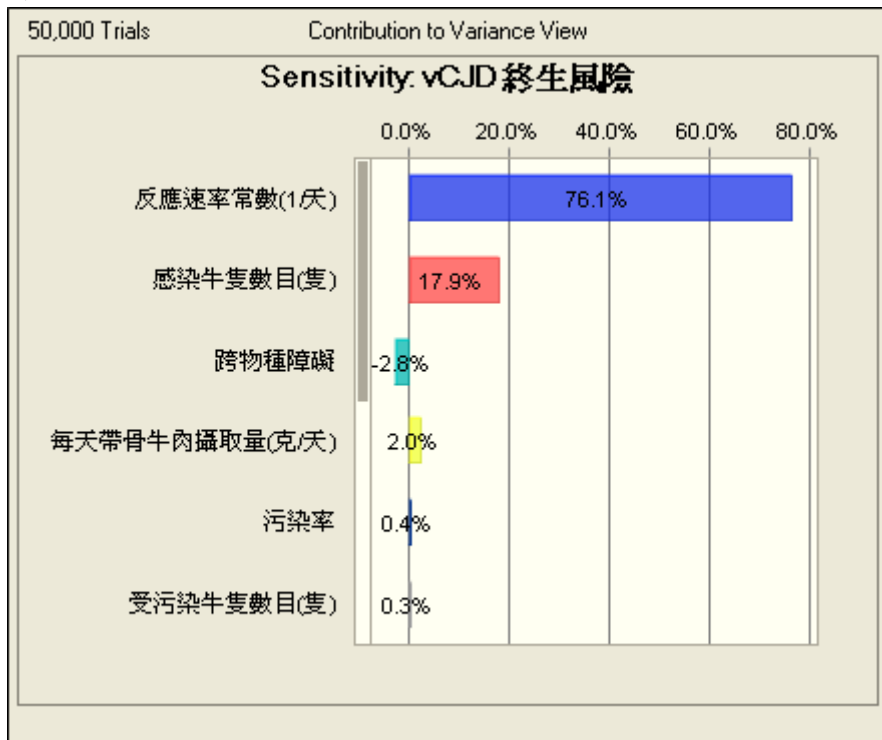
日本厚生省、日本石川縣食品安全對策室 (2005)，“食の安全・安心ハンドブックを作成しました”，[http://www.pref.ishikawa.jp/syoku\\_anzen/](http://www.pref.ishikawa.jp/syoku_anzen/)

## 致謝

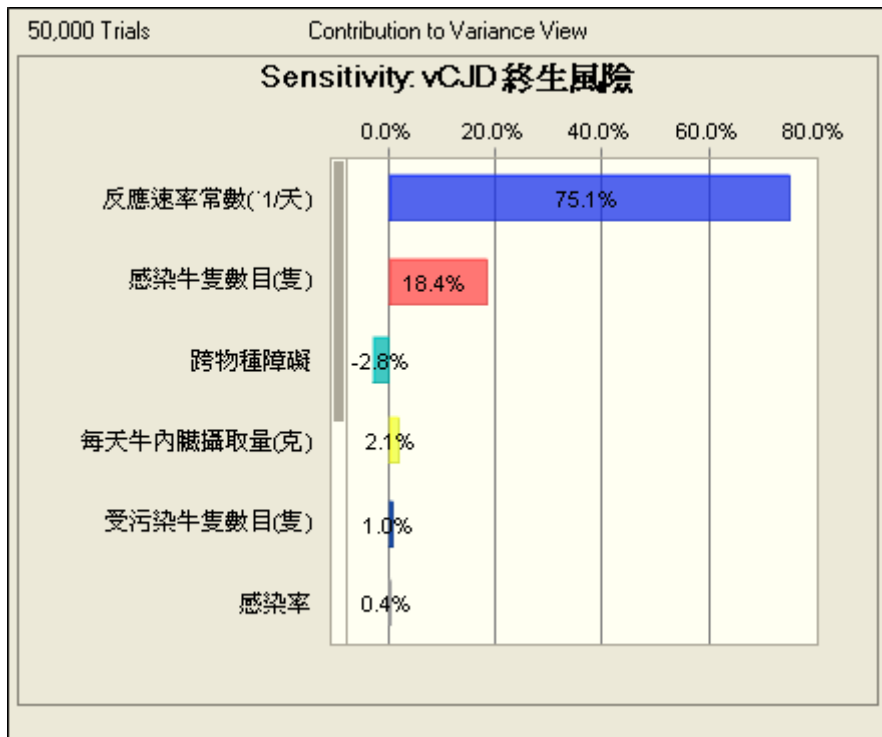
本報告之完成，承蒙國立台灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所吳焜裕副教授指導與協助，特此致謝。

## 附錄一 敏感度分析

### 帶骨牛肉



### 牛內臟



# 牛絞肉

