

以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗引進牛海綿狀腦病之 量化風險評估

¹周晉澄 ²鄭益謙 ²楊程堯 *²楊平政

¹國立台灣大學獸醫學系 台北市

²台灣動物科技研究所 苗栗縣

(收稿日期：94年6月9日。接受日期：94年7月12日)

摘要 本研究評估以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗引進牛海綿狀腦病 (Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE) 之風險。美國於2003年底確診發生一例BSE，以美國產製之牛血清有可能污染了BSE病原，進而導致動物用疫苗遭到BSE病原污染，而於接種動物時傳播BSE病原，因此進行量化風險評估。本案之整體風險，取決於數項風險因子，包括美國母牛的BSE盛行率、BSE由母牛垂直感染胎牛的機率、牛血清中帶有BSE感染因子的數量、疫苗製程中牛血清使用量以及疫苗接種途徑的風險等。經假設估算出之風險再以選用適宜之機率分佈依Latin Hypercube模擬測試10,000次，結果顯示，注射一劑疫苗造成被接種動物發生傳染性海綿狀腦病的機率為 2.16×10^{-12} 至 1.44×10^{-11} ，屬可忽略的風險。如依2003年台灣使用劑量模擬推估，整體平均風險為 6.07×10^{-4} ，5%至95%信賴區間介於 7.32×10^{-5} 至 1.66×10^{-3} ，即介於13,661年至602年有可能發生一個TSE病例。[周晉澄、鄭益謙、楊程堯、*楊平政。以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗引進牛海綿狀腦病之量化風險評估。台灣獸醫誌 31 (3) : 172-179, 2005。聯絡人 TEL: 037-585 777, FAX: 037-585 829, E-mail: pcy01@mail.atit.org.tw]

關鍵詞：牛海綿狀腦病、牛血清、疫苗、風險評估

緒 言

牛海綿狀腦病 (Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE)，是一種慢性、退化性的中樞神經系統疾病，屬傳播性海綿狀腦病 (Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) 家族[3,11,16]。BSE 被公認是一種對經濟與公共衛生影響很大的人畜共通傳染病[10,15,17]。源自 BSE 疫區的牛隻及以反芻動物製成的肉骨粉或其他產品，可能帶有 BSE 病原[3,7,11, 12,14,16]，許多國家於進口後發生 BSE [11,16]。因此，幾乎所有國家在面對來自 BSE 疫區的牛隻及其產品時，都有必要評估進口這些產品可能引進 BSE 的風險，做為是否同意進口的決策依據。美國自 2003 年 12 月 23 日確診一 BSE 病例後，我國即禁止自美國輸入以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗，以維護我國動物的健

康。至於牛血清部分則採有條件開放進口，並僅限試驗研究使用，不會進入人與動物之食物鏈，而避免散佈風險。美國農部針對 2003 年底的 BSE 病例進行了後續追蹤調查，發現該頭母牛係出生於加拿大，而於 2001 年 9 月售與美國華盛頓州的一個牧場，此一調查經由 DNA 鑑定確認，也獲得加拿大政府之認同。但是本案究係境外移入或是本土病例仍有待釐清。由於美加兩國都自 1997 年開始禁止反芻動物飼料中添加使用肉骨粉，為何仍會發生零星 BSE 病例需進一步探討。

美國是產製牛血清的主要國家，一旦全面禁止美國產製之牛血清及所製的動物用疫苗進口，不僅有可能造成市場上動物用疫苗缺貨而影響我國整體動物防疫成效，亦有可能因疫苗短缺而使價格飆升，甚至引發民怨。因此，我國是否有必要維持『零風險』的檢疫條件，還是採取『可接受的風

險」的檢疫條件，必須針對此一現況進行量化風險評估，由相關之風險因子估算整體風險估值，供農政機關是否核准以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗進口的決策參考。

材料與方法

按照世界動物衛生組織（Office des International Epizooties, OIE）出版之 2004 年版「動物及其產品進口風險分析」第二冊「量化風險分析」所述方法[8]，按照危害認定、危害釋出評估、危害暴露評估、風險評估、後果評估等步驟依序進行。材料部分包括美國養牛產業統計數據[6]，我國禽畜產業統計數據、動物用疫苗使用劑量統計資料及犬貓頭數統計值等。經假設估算出之風險再以@RISK 軟體進行 Latin Hypercube 模擬測試 10,000 次，算出最終風險值。

危害認定 BSE 主要是由吃入飼料中的牛羊（BSE 牛或 Scrapie 羊）肉骨粉而感染。BSE 感染母牛有可能垂直感染胎牛而傳播[14,18]，則在已知美國有確認 BSE 病例之情況下，美國產製之牛隻血清及所製成的動物用疫苗就有遭 BSE 病原污染的風險。其整體風險取決於數項風險因子，包括美國母牛的 BSE 盛行率、BSE 由母牛垂直感染胎牛的機率、牛血清中帶有 BSE 感染因子的數量、疫苗製程中牛血清使用量以及疫苗接種途徑的風險等。以供血牛隻年齡來分，牛隻血清可分為 4 種，即採自懷孕母牛胎兒的胎牛血清（fetal calf serum）、採自新生 20 日齡仔牛的新生仔牛血清（new born calf serum）、採自 12 月齡以下仔牛的仔牛血清（calf serum）及採自 24 月齡以下牛的牛血清（bovine serum）。一般細胞培養最常用到的是胎牛血清；但是一些特定的細胞株可能會用新生仔牛血清、仔牛血清或牛血清，必須將這 4 種牛隻血清一併納入風險評估。

危害釋出評估 由於美國產製之牛隻血清有遭到 BSE 病原污染的風險，以美國產製之牛隻血清所製成的動物用疫苗也有遭到 BSE 病原污染的風險，可能在免疫接種動物時釋出 BSE 病原，進而感染被免疫接種的動物。

危害暴露評估 我國動物暴露在美國產製之牛隻血清所製成的動物用疫苗風險需考慮相關風險因子、不同種別動物之風險及其不確定性描述等，分

述如下。

A. 風險因子推估：

1. 美國 BSE 盛行率（F1）：美國在養牛隻約 9,600 萬頭，其中成年母牛約 4,220 萬頭[6]。假設實際臨床病例是已發現的 10 倍，因此推估美國母牛 BSE 盛行率約為 $10/40,000,000$ ，或 $1/4,000,000$ 。風險機率分佈為 Beta (2, 4000000)，平均值為 5.00×10^{-7} 。
2. 胎（仔）牛感染 BSE 之機率（F2）：因為胎（仔）牛血清是目前製造病毒性疫苗製程中培養細胞及繁殖種毒所必需，由 BSE 感染母牛垂直感染胎牛之風險必須考量。BSE 感染母牛垂直感染胎牛之風險估值介於 0.5 % 到 10 % 之間[14,18]，如採高風險估值 10 %，則美國可能有 10 頭 BSE 感染母牛，預估每年產下一頭感染 BSE 的胎牛。根據 NASS 的統計[6]，美國一歲齡以下的牛隻約有 1,560 萬頭，假設美國一年所產的仔牛頭數為 1,500 萬頭，則推估美國胎（仔）牛感染 BSE 之盛行率為 $1/15,000,000$ 。風險機率分佈為 $F1 \times 40,000,000 \times \text{Beta}(10+1, 100-10+1) \times 1/15,000,000$ ，平均值為 1.44×10^{-7} 。
3. 每 mL 牛隻血清含有之 BSE 感染單位（F3）：歐盟的 EMEA（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products）曾對 BSE 感染牛的身體各部分組織器官進行 BSE 感染力分析[15]，依各組織中所含 BSE 感染單位之多寡分為 4 類，其中第 I 類的神經組織含有的 BSE 感染單位最多，每公克神經組織約含 10^7ID_{50} BSE 感染單位。至於血清則與乳汁同樣被歸類於第 IV 類，而目前之檢測技術從未自第 IV 類的組織中檢測出 BSE 病原，當然檢測技術有其極限，有可能組織中含有微量的 BSE 病原，但無法被現有檢測技術所檢出，因此初估 BSE 感染牛每 mL 血清可能含有 $<0.1 \text{ID}_{50}$ BSE 感染單位，本風險評估擬就本風險因子採用比較保守的估測值，推估 BSE 感染牛每 mL 血清含有 1ID_{50} BSE 感染單位。
4. 生產一劑量疫苗所用之牛血清用量（F4）：本項風險因子會因為不同的產品而有很大的差異，如雞馬立克病疫苗（F4-1），一劑量疫苗含有 0.02 mL 牛血清；一般豬用病毒性疫苗（F4-2）一劑量疫苗約含有 0.003~0.025 mL 牛血清，本研究採最高風險 0.025 mL；犬貓疫苗（F4-3），一劑量疫苗含有 0.003 mL 胎牛血清。
5. 肌肉注射接種途徑風險（F5）：由文獻中得知

Table 1. The mathematical expression to estimate the probability of different animal species infected with Transmissible Spongiform Encephalopathy via animal vaccines manufactured with US-made bovine serum.

<p>F1: U.S. BSE prevalence; Beta (2, 4000000)</p> <p>F2: BSE prevalence in calf (including fetus) ; $F1 \times 40,000,000 \times \text{Beta} (10+1, 100-10+1) \times 1/15,000,000$</p> <p>F3: 1 ID₅₀ BSE Infection Unit/mL serum</p> <p>F4: Amount of Serum Used per Animal Vaccine Injection Dose;</p> <p> F4-1: Avian MD Vaccine; 0.02 mL serum/Dose</p> <p> F4-2: Porcine Virus Vaccine; 0.025 mL mL serum/Dose</p> <p> F4-3: Canine, Feline Vaccine; 0.003 mL serum/Dose</p> <p>F5: Risk via Muscle Injection Route; Betapert (1/10,000, 1/100, 1/200)</p> <p>Risk of Different Animals:</p> <p>A. Pig:</p> <p> F6: Risk of Imported Virus Vaccine</p> <p> F6-1: Risk via One Shot = $F2 \times F3 \times F4-2 \times F5$</p> <p> F6-2: Risk of All Shot = $1 - (1 - F6-1)^{22115764}$</p> <p> F7: Risk via Total Imported and Domestic Virus Vaccines = $1 - (1 - F6-1)^{32729281}$</p> <p>B. Avian:</p> <p> F8: Risk via One Shot of MD or IBD Vaccine = $F2 \times F3 \times F4-1 \times F5$</p> <p> F9: Risk of All Shot = $1 - (1 - F8)^{(123994000+343186000)}$</p> <p>C. Canine:</p> <p> F10: Risk via One Shot of Virus Vaccine = $F2 \times F3 \times F4-3 \times F5$</p> <p> F11: Risk of All Shot = $1 - (1 - F10)^{844746}$</p> <p>D. Feline:</p> <p> F12: Risk via One Shot of Virus Vaccine = $F2 \times F3 \times F4-3 \times F5$</p> <p> F13: Risk of All Shot = $1 - (1 - F12)^{138550}$</p> <p>E. Ruminant:</p> <p> F14: Risk of Imported Virus Vaccine</p> <p> F14-1: Risk via One Shot = $F2 \times F3 \times F4-2 \times F5$</p> <p> F14-2: Risk of All Shot = $1 - (1 - F14-1)^{700000}$</p> <p> F15: Risk via Total Imported and Domestic Virus Vaccines = $1 - (1 - F14-1)^{960860}$</p> <p>F16: Total Risk via Summation of All Exposure Animals (excluding Avian) = $F7 + F11 + F13 + F15$ and by 10,000 Times of Latin Hypercube Simulation</p>
--

[11], 小鼠以不同途徑接種BSE病原, 結果以腦內接種 (intra-cerebral inoculation) 最為敏感, 以肌肉注射的方式接種造成 BSE 之風險遠低於腦內接種。如將腦內接種之風險設定為 1, 則靜脈注射為 1/10, 腹腔內注射為 1/100, 皮下或肌肉注射為 1/10,000, 口服接種為 1/100,000。美國 FDA 所做的風險評估, 保守的預估肌肉注射接種造成 BSE 之風險值為 1/200 [4]。另有報告推估肌肉注射之風險是腦內接種的 1/100 [2], 本風險評估依上述採用風險機率分佈為 Betapert (1/10,000, 1/200, 1/100), 即最高風險假設 1/100, 最有可能風險 1/200, 最低風險 1/10,000, 因此由 @RISK 軟體求出之平均值為 5.02×10^{-3} 。

B.不同種別動物之風險評估：

由於不同種別動物對 TSE 的感受性不同[11], 而且各種動物的族群數量與所需用的疫苗數量不同, 因此必須進行各種動物之風險評估, 各種動物風險估值的數學模型與說明列於表 1。

1. 豬：我國每年約生產 1,000 萬頭肉豬, 目前在養約 680 萬頭。

a. 進口豬病毒性疫苗的風險 (F6)：由民國 92 年進口統計資料發現, 進口之病毒性疫苗包括假性狂犬病、口蹄疫、豬小病毒、藍耳病、輪狀病毒、TGE 等, 共 22,815,764 劑, 減除反芻動物約需 70 萬劑口蹄疫疫苗, 豬共用 22,115,764 劑。假設一劑量疫苗含有 0.025 mL 胎牛血清, 則注射一劑病毒性疫苗造成 TSE 的機率 (F6-1) 為 $F2 \times F3 \times F4-2 \times F5$, 平均值為 1.80×10^{-11} , 總風險 (F6-2) 為 $1 - (1 - F6-1)^{22115764} = 0.0003988$ 。換言之, 如按照

現在的進口量，平均每 2,508 年才有可能發生一個 TSE 病例。

- b. 進口及國產豬病毒性疫苗的風險：由民國 92 年國產疫苗統計資料發現，病毒性疫苗包括假性狂犬病及豬瘟組織培養活毒疫苗共 10,613,517 劑，併計進口之 22,115,764 劑，合計共 32,729,281 劑。同 a 之假設，一劑量疫苗含有 0.025 mL 胎牛血清，故總風險 (F7) 為 $1 - (1 - F6-1)^{32729281} = 0.0005901$ 。換言之，如按照現在的疫苗使用量，平均每 1,695 年才有可能發生一個 TSE 病例。
 - c. 另由文獻中發現，豬只有在同時使用腦內接種、靜脈注射、腹腔內注射的方式才能在實驗室中造成 TSE，口服 BSE 牛腦後經長達七年的觀察、追蹤採樣檢測，都沒有誘發 TSE 的證據 [13]。
2. 家禽：我國每年約生產 3.5 億隻肉雞（白肉雞與有色雞約各佔 50%），另在養約 3,000 萬隻蛋雞、400 萬隻種雞。在疫苗製造原料方面，大部分雞用疫苗均採用雞胚做為培養基，僅馬立克病 (MD) 疫苗及傳染性華氏囊炎 (IBD) 活毒疫苗採用組織培養而會用到胎牛血清，按民國 92 年統計資料，當年共進口 123,994,000 劑 MD 疫苗、343,186,000 劑 IBD 疫苗，且 MD 疫苗及 IBD 活毒疫苗均為進口產品。假設一劑量 MD 疫苗及 IBD 疫苗都各含有 0.02 mL 胎牛血清，則注射一劑 MD 或 IBD 疫苗造成 TSE 的機率 (F8) 為 $F2 \times F3 \times F4-1 \times F5$ ，平均值為 1.44×10^{-11} ，總風險 (F9) 為 $1 - (1 - F8)^{(123994000+343186000)} = 0.00672$ 。換言之，如按照現在的使用量，平均每 149 年有可能發生一個 TSE 病例。

但是文獻中從未有家禽會感染 TSE 的報告，就算是用腦內接種 BSE 牛腦的方式，也無法造成雞感染 TSE [13]，況且家禽的生命週期短至數週或數月，發生 TSE 的機率趨近於『零』；因此本研究假設家禽感染 TSE 之情形為可忽略 (Negligible) 的風險。

3. 犬：我國約在養 135 萬隻犬，所有犬用疫苗皆自國外進口。由民國 92 年進口統計資料發現，進口之病毒性疫苗包括冠狀病毒、小病毒、犬瘟熱、腺病毒、傳染性肝炎、副流行性感冒等，共 669,746 劑。另外共進口 205,475 劑狂犬病疫苗，如按犬貓在養比例約分得 175,000 劑，則犬用病毒性疫苗共進口 844,746 劑。假設一劑量疫苗含有 0.003 mL 胎牛血清，則注射一劑病毒性疫苗

造成 TSE 的機率 (F10) 為 $F2 \times F3 \times F4-3 \times F5$ ，平均值為 2.16×10^{-12} ，總風險 (F11) 為 $1 - (1 - F10)^{844746} = 1.83 \times 10^{-6}$ 。換言之，如按照現在的進口量，平均每 54,645 年才有可能發生一個 TSE 病例。

文獻中從未報告犬會感染 TSE [13]，即使萬一不幸發生 TSE，因為犬不在動物及人類的食物鏈中，不至於衍生經濟動物的 TSE 或人類 vCJD。

4. 貓：我國約在養 23 萬隻貓，貓用疫苗無國產品。由民國 92 年進口統計資料發現，進口之病毒性疫苗包括傳染性腹膜炎、貓瘟病毒、卡里西病毒、疱疹病毒等，共 108,075 劑。另外狂犬病共進口 205,475 劑疫苗，如按犬貓在養比例約分得 30,475 劑，則貓用病毒性疫苗共進口 138,550 劑。假設一劑量疫苗含有 0.003 mL 胎牛血清，注射一劑病毒性疫苗造成 TSE 的機率 (F12) 與 F10 相同為 $F2 \times F3 \times F4-3 \times F5$ ，平均值為 2.16×10^{-12} ，總風險 (F13) 為 $1 - (1 - F12)^{138550} = 3.00 \times 10^{-7}$ 。換言之，如按照現在的進口量，平均每 333,533 年才有可能發生一個 TSE 病例。

貓科動物如獅、豹、貓等都曾發現過自然感染的病例 [11,13]，究其原因，都是在英國 BSE 發生高峰期，動物園以牛隻相關組織餵飼園內貓科動物，可能吃入了感染了 BSE 的病原所致。因此，貓發生 TSE 的機率顯然高於豬、家禽及犬。但是與犬相同，貓也不在動物及人類的食物鏈中，即使不幸發生 TSE，也不至於衍生經濟動物的 TSE 或人類 vCJD。

5. 反芻動物：我國約在養 13.5 萬頭牛、19 萬頭羊、1.8 萬頭鹿。
 - a. 進口病毒性疫苗的風險 (F14)：由民國 92 年進口統計資料發現，進口之病毒性疫苗只有口蹄疫；按一頭反芻動物一年應注射兩劑口蹄疫疫苗計，一年約使用 70 萬劑。假設一劑量疫苗含有 0.025 mL 胎牛血清，注射一劑病毒性疫苗造成 BSE 的機率 (F14-1) 為 $F2 \times F3 \times F4-2 \times F5$ ，平均值為 1.80×10^{-11} ，總風險 (F14-2) 為 $1 - (1 - F14-1)^{700000} = 1.26 \times 10^{-5}$ 。換言之，如按照現在的進口量，平均每 79,365 年才有可能發生一個 BSE 病例。
 - b. 進口及國產病毒性疫苗的風險：由民國 92 年國產疫苗統計資料發現，病毒性疫苗僅有牛流行熱疫苗 260,860 劑，併計進口疫苗 70 萬劑共 960,860 劑。假設國產疫苗一劑量也含有

0.025 mL 胎牛血清，總風險 (F15) 為 1.73×10^{-5} 。換言之，如按照現在的疫苗使用量，平均每 57,803 年才有可能發生一個 BSE 病例。

- c. 牛 (BSE)、羊 (Scrapie)、鹿 (Chronic wasting disease) 都是會發生 TSE 的動物，也都是人類的食用動物，萬一不幸發生 BSE，有可能衍生動物的 TSE 或人類 vCJD 的風險，此風險必須依賴在屠宰時去除特定風險物質 (Specified risk materials) 來保障消費者 [3,10,12,17]。

C. 可能的誤差

凡是估值 (estimate) 都會有誤差 [8]，本評估所用的 5 個風險因子也都帶有一些不確定，最終計算出來的風險值則涵蓋上述 5 個風險因子值，換言之，各風險因子的不確定性也會併計入最終風險值，茲分述各風險因子的不確定性如下：

1. 美國 BSE 盛行率：真是 1/4,000,000 嗎？這個答案無人知道。美國自 1993 年開始監測所謂的"倒牛"，除了在 2003 年 12 月發現一頭母牛感染了 BSE，所累計的約 60,000 個檢體檢測結果均為陰性。如果這一例確實是「境外移入」，理論上在撲殺之後就不會有新病例。為了因應 2003 年底的疫情，美國農部自 2004 年 6 月 1 日起執行擴大 BSE 監測計畫，以 99 % 的機率至少可以在 1000 萬頭牛中找到一頭 BSE 病牛的方式（遠比 OIE 公布的 guideline 更嚴格），針對高風險牛隻（不良於行、有神經症狀、其他類似 BSE 的症狀、斃死牛等）進行檢測，預計在 12~18 個月內檢測 26 萬頭牛，至 2005 年 5 月已檢測 354,871 頭牛，超過原訂目標，且結果均為 BSE 陰性。我們按目前已發現的病例數乘以 10 倍做為估值，應是比較保守的做法，實際的盛行率可能低於 1/4,000,000。
2. 胎牛感染 BSE 之機率：截至目前為止，全世界最年輕的 BSE 病例是在日本發現，各有一頭 21 及 23 月齡牛隻發生非典型 BSE 之病例；由文獻中可以認知到 BSE 的潛伏期約 4~5 年 [3,11,14,16]，3 歲以下牛隻發生 BSE 的機率極低（99.5 % BSE 感染牛超過 3 歲） [7]。此外，根據口服接種牛隻試驗的結果，BSE 感染牛在臨床症狀出現前 3 個月，其神經組織才具備感染力。由文獻中得知，母牛如在 BSE 潛伏期的最後 6 個月懷孕，有可能造成垂直感染，其所生的仔牛日後發生 BSE 的機率約為 0.5 % [18]。雖然胎（仔）牛在採血製造血清時並未發病，但有可

能帶原潛伏。然而另有報告估測垂直感染的機率可能會達 10 % [14]。因此，我們仍然採用比較保守的做法，預估胎（仔）牛感染 BSE 之機率為 10 % 做為本風險因子的估值。

3. 每 mL 胎牛血清含有之 BSE 感染單位：目前之檢測技術從未自血液或血清中檢測出 BSE 病原 [2,4,5,15]，如果逕行認定為不含 BSE 病原，則血清之風險估值為「零」，也不必進行本案之風險評估。此外，有研究報告顯示綿羊可以經過輸血而感染 BSE [9]，同時英國近來傳出有兩例 vCJD 的病患係經由輸血而感染。因此，無法完全排除 BSE 感染牛隻血液或血清中含有 BSE 感染單位的可能。一個比較可能的解釋是，BSE 感染牛的血液或血清中所含的 BSE 感染單位低於現有檢測方法的最低檢出量。於是，歐盟的 EMEA 評估每 mL 血清可能含有 $<0.1 \text{ ID}_{50}$ BSE 感染單位 [15]；但是，EMEA 的評估係指成年的 BSE 感染牛；仔牛、胎牛就算是處於 BSE 潛伏期，其可能帶有的 BSE 病原量絕對更低。為求慎重，我們仍然採用比較保守的做法，即按成年 BSE 感染牛每 mL 血清含有 BSE 感染單位之 10 倍量做為本風險因子的估值，即不考慮牛隻年齡，一律以每 mL 血清可能含有 1 ID_{50} BSE 感染單位為估值。
4. 生產一劑量疫苗所用之胎牛血清數量：本項風險因子的不確定性很大，會因為不同的產品而有很大的差異，從完全不用到每劑含 0.025 mL，此一差異與各廠商的製程、產品有關，本評估並未調查所有廠商的製程與產品使用胎牛血清的資料，因此，除了明確知道的之外，多以較高的胎牛血清量做為本風險因子的估值。
5. 肌肉注射接種途徑風險：我們假設豬、雞、犬對 BSE 均無種別障礙 (species barrier)，事實上不同種別動物對 BSE 病原的感受性明顯不同，文獻中從未見過豬、雞、犬自然發生 TSE 的病例 [11,14,16]。至於預估肌肉注射接種造成 BSE 之風險值為腦內接種風險的 1/100，則係沿用前人研究的較高估值 [4、10]，與部分文獻中之估測值 1/10,000 相比 [16]，有可能高估了 100 倍。至於有些疫苗採用噴霧或點鼻或飲水之方式免疫，因無法全面了解種類與數量，全部比照肌肉注射接種之風險。

後果評估 延續上述之假設，排除家禽風險（可忽略風險）後，最終使用美國產製之牛血清所製的動物用疫苗所引起 BSE 之風險為 $F7 + F11 + F13 +$

F15，依此用 Latin Hypercube 模擬測試 10,000 次，結果顯示，平均風險為 6.07×10^{-4} ，即平均每 1,647 年有可能發生一個 BSE 病例，而最大風險為 7.14×10^{-3} ，最小風險為 2.85×10^{-7} ，5% 至 95% 信賴區間介於 7.32×10^{-5} 至 1.66×10^{-3} ，即介於 13,661 年至 602 年有可能發生一個 TSE 病例。雖然本研究發現注射一劑病毒性疫苗，引起被免疫動物發生 BSE 的風險約在千億分之 2.16 至百億分之 1.80 之間，遠小於百萬之一，係屬可忽略的風險 [1]；但是，當疫苗使用量倍數增加時（如注射兩劑），由上述機率範圍所算出之風險值亦會成比例增加，而發生的風險亦明顯增加。如果不幸真的因此而引進 BSE 病原，並引發國內動物發生 BSE，其所可能造成的社會、畜產業、經濟甚至政治衝擊將非常鉅大。

風險管理

依據前述風險評估的結果，以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗引進 BSE 之風險，係屬可忽略的風險；但是，萬一不幸真的因為開放以美國產製之牛血清所製的動物用疫苗進口而引進 BSE 病原，並引發國內動物發生 BSE，其所可能造成的鉅大衝擊恐將難以承受。因為雞、豬、犬從未出現過自然感染的 TSE 病例，犬更不在動物及人類的食物鏈中，這些動物的疫苗可以先解禁。貓科動物雖然曾發現過自然感染的病例，但是貓也不在動物及人類的食物鏈中，即使不幸發生 TSE，也不至於衍生經濟動物的 TSE 或人類 vCJD。因此，總結風險管理措施為建議採行限制反芻動物（牛、羊、鹿）使用的疫苗仍須以 BSE 非疫區之牛血清為原料，即可達成進一步降低風險之目標。

結果與討論

本研究針對以美國產製之牛血清所製豬、雞、犬、貓及反芻動物的疫苗，因而引進 BSE 感染我國動物之整體風險進行評估，評估的風險因子風險值大都以最高風險值模擬，即以最保守風險評估之，結果發現注射一劑病毒性疫苗造成 TSE 的機率為約在千億分之 2.16 至百億分之 1.44，而一般量化風險評估值若在百萬分之一以下，按照動物健康風險分析的分類 [1]，係屬可忽略的風險。加拿大食品檢驗局的動物健康風險分析單位，曾就以加拿大牛血清所製疫苗帶有 BSE 病原進行風險評估，在 24 月齡以下牛隻（仔牛、新生仔牛、胎牛）血清為原料製成的疫苗，其風險估值均屬可忽

略的風險 [2]。美國藥物食品管理局，亦曾以英國牛血清所製疫苗帶有 BSE 病原進行造成人類 vCJD 之風險評估，所得結論也一樣是可忽略的風險 [4]。

歐盟的 EMEA 評估 [15]，每 mL 血清可能含有 $<0.1 \text{ ID}_{50}$ BSE 感染單位；但是，EMEA 的評估係指成年的 BSE 感染牛，我們可以合理的推測牛的年齡與 BSE 的盛行率呈正相關，即 24 月齡的牛血清帶有 BSE 病原的風險，依順序高於仔牛血清、新生仔牛血清及胎牛血清。兩歲以下的牛、仔牛、新生仔牛、胎牛就算是處於潛伏期，其可能帶有的 BSE 病原量應遠低於 3 歲以上的 BSE 感染牛。

由於 BSE 病原主要存在於神經組織中，也無法利用細胞培養來增殖 BSE 病原，因此我們認為將牛血清加入細胞培養液中，並不會造成 BSE 病原的增殖。換言之，即使牛血清污染有 BSE 病原，在疫苗製程中只會呈現稀釋的效應。

細胞培養用牛隻血清的製造，除了胎牛血清是以針筒直接自胎牛心臟採血以外，其他都涉及屠宰過程中之擊昏操作，如空氣注入腦部擊昏法會使部分腦組織進入血液循環而污染血清製品，因此歐盟、美國、加拿大等國已明令禁止在屠宰場應用類似之儀器或操作方法擊昏牛隻 [2,4,12,15]。

誌謝

本研究承蒙行政院農業委員會動植物防疫檢疫局經費支持並提供動物用疫苗進口數據，特此致謝。

參考文獻

1. Animal Health Risk Analysis, Canadian Food Inspection Agency. Animal health decision-making. pp4, 2003.
2. Animal Health Risk Analysis, Canadian Food Inspection Agency. Risk assessment on safety of blood components (fetal bovine serum, bovine serum, albumin) related to bovine spongiform encephalopathy. pp28, 2003.
3. Bovine spongiform encephalopathy, Terrestrial Animal Health Code, Office International des Epizootics, Chapter 2.3.13.: 166-176, 2004.
4. United States Food and Drug Administration. Bovine spongiform encephalopathy: Estimating risks for vCJD in vaccines using bovine-derived materials. www.fda.gov/cber/bse/risk.htm, 2001.
5. Bradley R. BSE Transmission studies with particular reference to blood. Dev Biol Stand 99:35-40, 1999.
6. Cattle, National Agricultural Statistics Service, USDA,

- 2003
7. Donnelly CA, Ferguson NM, Ghani AC, Anderson RM. Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infections levels. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* 269: 2179-2190, 2002.
 8. Handbook on import risk analysis for animals and animal products, Vol.2 Quantitative risk analysis. Published by Office International des Epizootics, 2004.
 9. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356: 999-1000, 2000.
 10. Kimberlin RH. Bovine spongiform encephalopathy and public health: some problems and solutions in assessing the risk. In 3rd International Symposium on Transmissible Subacute Spongiform Encephalopathies: Prion Diseases. Eds L. Court, Dodet B. Amsterdam, Elsevier. pp487-502, 1996.
 11. Lasmezias Cl. The transmissible spongiform encephalopathies. *Rev Sci Tech, Office International des Epizootics* 22: 23-36, 2003.
 12. Listing of specified risk materials: a Scheme for assessing relative risks to man. Re-edited version adopted by the Scientific Steering Committee, European Union, 1998.
 13. Matthews D, Cooke B. The potential for transmissible spongiform encephalopathies in non-ruminant livestock. *Rev Sci Tech, Office International des Epizootics* 22: 283-296, 2003.
 14. Morley R, Chen S, Reault N. Assessment of the risk factors related to bovine spongiform encephalopathy. *Rev Sci Tech, Office International des Epizootics* 22: 157-178, 2003.
 15. Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMEA/410/01 Rev. 2), Official Journal of European Union, 2003.
 16. Prince M, Bailey J, Barrowman P, Bishop K, Campbell G, Wood J. Bovine spongiform encephalopathy. *Rev Sci Tech, Office International des Epizootics* 22: 37-60, 2003.
 17. Understanding the BSE threat, World Health Organization, 2002.
 18. Wilesmith J, Wells G, Ryan J, Gavier-Widen D, Simmons M. A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec* 141: 239-243, 1997.

Quantitative Risk Assessment of the Entry of Bovine Spongiform Encephalopathy into Taiwan via Animal Vaccines Manufactured with US-made Bovine Serum

¹Chin-Cheng Chou, ²Ivan-Chen Cheng, ²Chen-Yao Yang, ^{*2}Ping-Cheng Yang

¹*Department of Veterinary Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan 106, ROC*

²*Animal Technology Institute Taiwan, P.O. Box 23, Chunan, Miaoli, Taiwan 350, ROC*

(Received: June 9, 2005. Accepted: July 12, 2005.)

ABSTRACT A quantitative risk assessment was conducted to estimate the risk of entry of bovine spongiform encephalopathy (BSE) into Taiwan via animal vaccines manufactured with US-made bovine serum. The United States reported a single case of BSE at the end of the Year 2003. Consequently, US-made bovine serum might be contaminated with BSE agents that might further contaminate animal vaccines and then spread to animals during immunization. The overall risk of this assessment depends on several risk factors including the estimated prevalence of BSE in US cows, the probability of maternal transmission of BSE, the probability of BSE infectivity in bovine serum, the quantity of bovine serum used in vaccine production, and the reduction of infectivity related to the route of administration. The risk was then estimated by running a Latin Hypercube simulation 10,000 times. The risk of animals contracting BSE through one shot of vaccine is between 2.16×10^{-12} and 1.44×10^{-11} , which can be classified as negligible risk. [Chou CC, Cheng IC, Yang CY, *Yang PC. Quantitative Risk Assessment of the Entry of Bovine Spongiform Encephalopathy into Taiwan via Animal Vaccines Manufactured with US-made Bovine Serum. *Taiwan Vet J* 31 (3) : 172-179, 2005. *Corresponding author TEL: 037-585 777, FAX: 037-585 829, E-mail: pcy01@mail.atit.org.tw

Key words: BSE, Bovine serum, Vaccines, Risk assessment