

獸醫流行病學簡介2： 量化風險評估簡介與案例研析

防檢局企劃組
鮑海妮

2022年4月29日



行政院農業委員會
動植物防疫檢疫局

自我介紹

- 英國倫敦大學皇家獸醫學院博士
主修獸醫流行病學及公共衛生
- 現職：防檢局企劃組
- 工作經歷：行政院經貿談判辦公室、
防檢局動物檢疫組、新竹分局



大綱

- 風險評估及風險分析簡介
- 量化風險評估簡介
- 輸入量化風險評估案例研析
- 輸出量化風險評估案例研析
- 個人練習分享

1. 風險評估及風險分析簡介

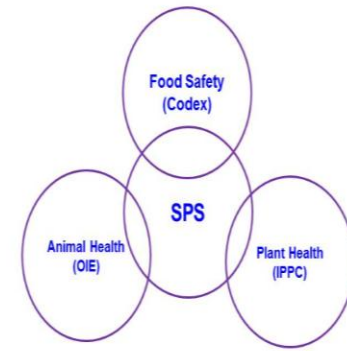
SPS措施保護境內國民及動植物 之生命與健康

- 食品安全檢驗與動植物防疫檢疫 (sanitary and phytosanitary) 措施：
“為避免或減少因國際動植物及其產品貿易造成外來重大疫病與有害生物之入侵及蔓延，以維護境內國民及動植物生命健康及自然生態環境”。
- 各國均重視SPS措施，並訂定程度不等的保護措施。
- 部份SPS措施採用過高保護水準，造成農產品貿易障礙，尤其在1980年代更為濫用。
- 烏拉圭回合談判列入談判議題，經長年多次協商，SPS協定於1995年1月1日生效。

SPS措施涵蓋範疇極廣

- 附件A: 定義- SPS 措施係指為保護會員國境內動物或植物生命或健康之以下措施：
 - 防範因**疫病害蟲**、帶病體或病原體的入侵、立足或傳播而導致的**風險**；
 - 防範因**食品**、飲料或飼料中的添加物、污染物、毒素或病原體而導致的**風險**；
 - 防範因**動物、植物**或動植物產品所**攜帶的**或因疫病入侵、立足或傳播而導致的**疾病的風險**；
 - 防範或限制在會員國境內因疫病害蟲入侵、立足或傳播而造成的**其他損害**。

國際標準：三姊妹



The Sanitary & Phytosanitary (SPS) International Standards-Setting Bodies

附錄A定義3

食品法典委員會

(Codex Alimentarius Commission, 簡稱Codex)

- 針對食品添加物、動物用藥品與農藥殘留物、污染物、分析與採樣方法及衛生實務法規與準則：Ractopamine

世界動物衛生組織

(World Organization for Animal Health, 簡稱OIE)

- 就動物健康與人畜共同傳染病：BSE

國際植物保護公約

(International Plant Protection Convention, 簡稱IPPC)

- 就植物健康而言

SPS協定:適當保護水準(Appropriate level of protection)

- 適當保護水準(ALOP)在SPS協定多處出現(如:3.3、4.1、5.3、5.4、5.5、5.6、10.2與附錄A.5、B.3)。
- ALOP指保護境內國民與動植物之健康安全，由會員所訂定**適切合理之SPS標準**，即界定的一種“風險程度”：當進口農產品所帶來風險超過此界定程度時，即限制該項產品輸入。
- 依據SPS委員會對ALOP所制定的指導綱領(G/SPS/15)，可以明文或意示、**定性或定量**。

SPS協定第5條:風險評估 (Risk Assessment)

- 評估某害蟲或疫病入侵並在其境內立足或傳播的可能性，以及對其所伴隨的潛在生物與經濟之影響進行；或
- 評估食品、飼料與飲料之添加物、污染物、毒素或病原體而可導致對人類或動物健康之潛在不良影響
- 風險評估之規定與科學證據之要求(第1-2項)；
- 第1項:對人類、動物或植物生命或健康的風險評估，並考量國際組織研訂的風險評估技術。
- 第2項:應考量現有科學證據；相關的加工與生產方法；相關的檢驗、取樣與測試方法；特定疫病蟲害的流行；害蟲或疫病非疫區的存在；相關的生態與環境條件；以及檢疫或其他處理措施。

較高的ALOP可保護農業產業

先進國家依靠科技與經濟優勢，投資大量的人力、財力在相關SPS議題之研究與風險評估，

目的：**維持較高ALOP、保護農業**

- ➔ 進口產品減少、降低外來疫病蟲害之入侵風險，並降低進口競爭
- ➔ 本國產品增加出口競爭力



如無法提出足夠的科學證據及具說服力的風險評估，將不利於進口跟出口競爭

- 風險評估 V S 風險分析

定義

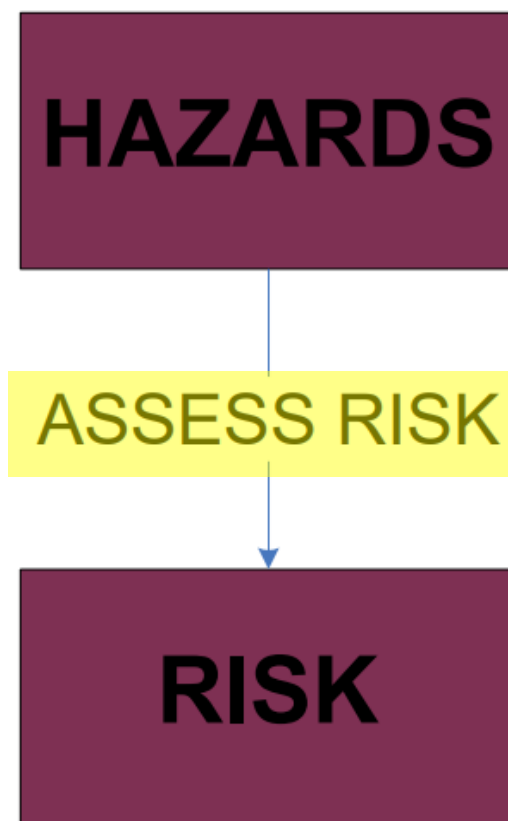
- 危害(Hazard)：可能造成傷害的事件。如：
 - 在海中游泳時被鯊魚襲擊
 - 過馬路時被一輛摩托車撞倒
- 風險(Risk)：對不確定未來事件的概率(Probability)和後果(Consequence)的衡量。

風險=概率(Probability)*嚴重性(Severity)

概率通常是一個數值： $0 \leq \text{Probability}(p) \leq 1$
- 定性風險(Qualitative Risk)：用文字而不是用數值表示的概率(如：可忽略風險、低風險等)。

危害VS風險

- 評估進口風險：即評估危害的可能性和對進口國影響的過程。
- 危害過程的**邏輯描述**：
風險路徑
 - 風險評估專家評估
 - 團隊合作



OIE風險評估與風險分析 (2017)

輸入風險分析(Import Risk Analysis)包括:危害認定 (Hazard Identification)、風險評估 (Risk Assessment)、風險溝通 (Risk Communication) 及風險管理 (Risk Management)



(OIE 2017)

風險分析步驟：危害認定

- 決定某物質是否會增加某**負面狀態**之發生率的過程(如疾病等)。
- 在獸醫流行病學，即是確認動物疫病對動物健康之危害，使我們能夠**瞭解動物疫病對動物健康所造成之影響**，例如發病、死亡等。
- 可利用查詢資料庫、動物實驗、檢測資料、流行病學的資料，判斷危害程度。

風險分析步驟：風險評估(RA)

- 評估某一特定情況之風險，瞭解可能潛在帶來的危害、預防並降低危害的程度。
- 分三方面：
 - 個體危害，如健康狀況；
 - 環境性危害，如物理、化學、生物、人為因子等危害因子；
 - 安全性危害，如火災、爆炸等。

風險分析步驟：風險評估(續)

- 風險評估的範圍廣泛：
 - 單一個體，如個人或個體動物健康、產品、公司營運。
 - 以地區為單位，如生活商圈的評估、社區環境評估。
 - 以國家或是洲為單位。

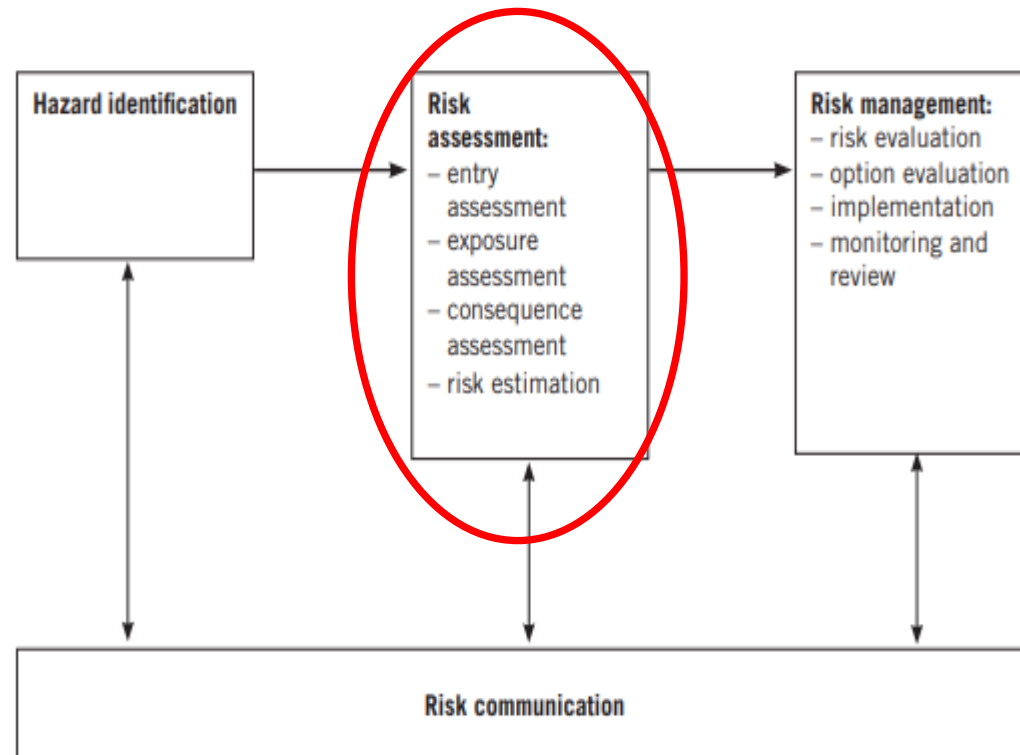
風險分析步驟：風險管理及風險溝通

- **風險管理**：包括決定的適當保護層級、方案評估、執行、監視與審查等。
- **風險溝通**：於**政府單位**(決策者)、**風險接受者**(生產者、一般大眾)與**受益者**(出口商、消費者、生產者)三者之間需要有足夠且透明的溝通。
- **風險分析**藉由良好的訓練與優良品質的數據**減少主觀性**，並提供**紀錄**的過程，允許進行更**精確**的決策過程。

- 細說OIE風險評估

OIE風險評估

- 風險評估包括: 進入評估 (Entry Assessment)、暴露評估 (Exposure Assessment)、後果評估 (Consequence Assessment) 與風險估計 (Risk Estimation)

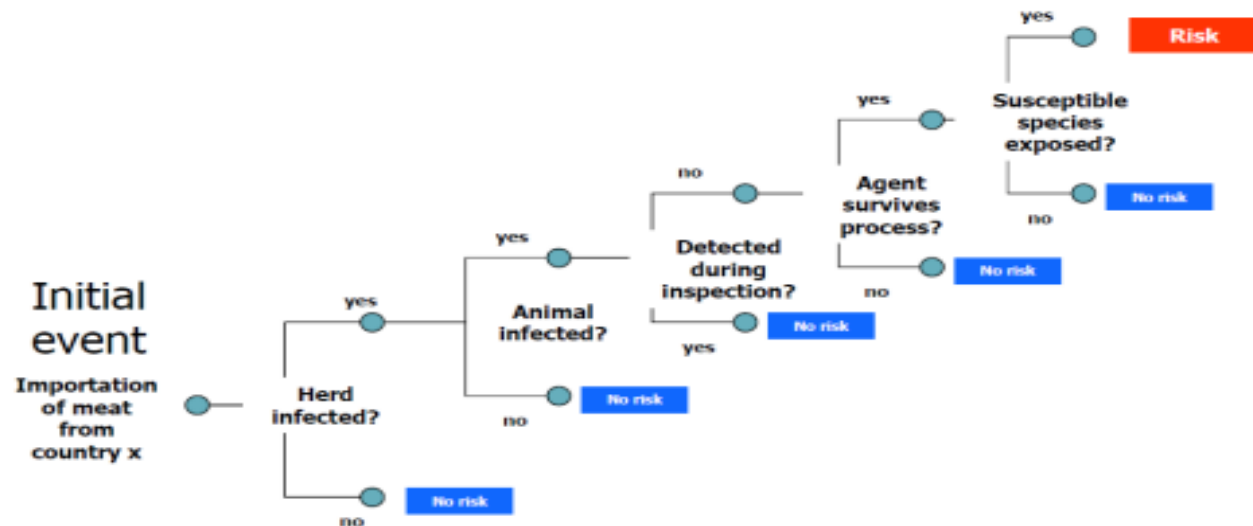


進入評估

- 描述一個疾病病原引入的可能途徑。
- 進入評估
 - 受感染/傳染的動物
 - 被污染的動物產品
 - 寄生蟲
 - 動物飼料

曝露評估

- 易感族群暴露在潛在的危害中
- 描述導致疾病爆發的途徑，包括:商品的量與使用、具感受性動物族群的密度與分佈、免疫情形、病媒、季節等。
- 實際應用:常使用情境樹(Scenario Tree)進行曝露評估



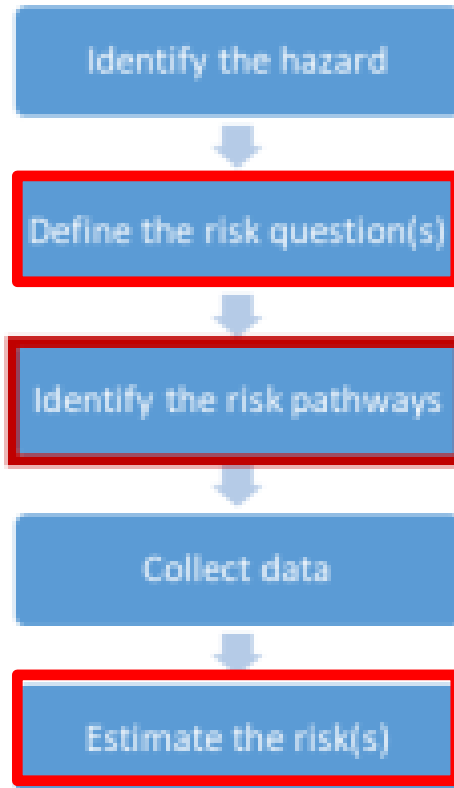
後果評估

- A. 暴露後後果的嚴重性（通常是不理想的）。
 - 例如，疾病、死亡、福利問題、經濟損失。
- B. 後果的概率
 - 將這兩者結合起來，得到一個**總體結果 (A&B)**
- 評估直接與間接後果
 - 直接後果包括：動物因疾病或死亡所造成的生產損失與公共衛生等；
 - 間接後果包括：控制或撲滅的花費、補償、國內或國外貿易損失、環境影響等。

風險估計

- 整合結果，包括:進入評估、暴露評估與後果評估
- 風險估計要知道
 - 如何通過合併單個風險估計得到一個總體風險估計？

風險評估方法




定義風險問題(Risk Questions)

- 確認目的、評估範圍和危害
- 必須嚴謹，並與所有團隊成員達成共識
- 嚴謹意味著問題需要是良好的：有用的、可回答的、相關的

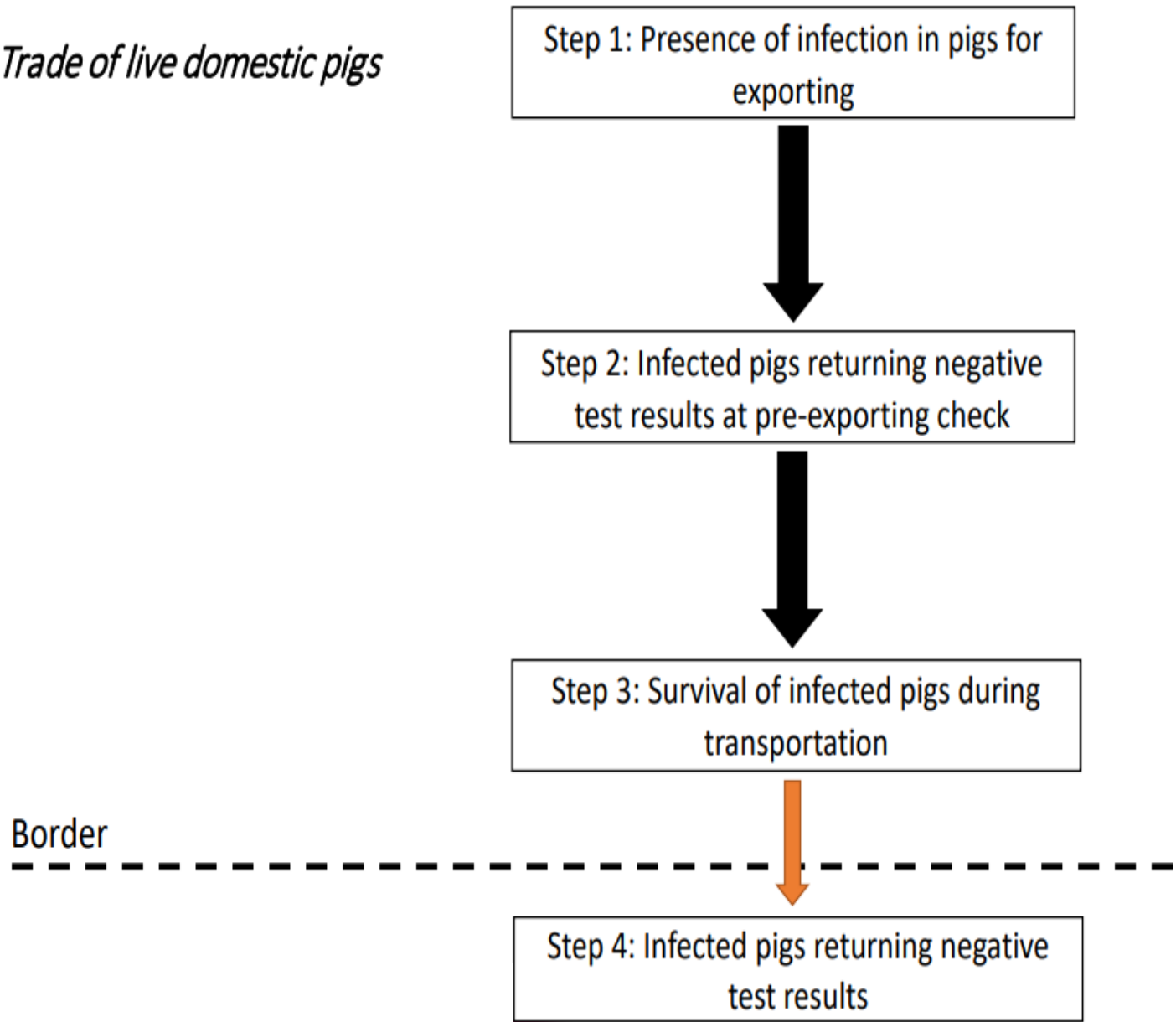
定義風險問題(續)

- 風險問題舉例:
 - 在未來3個月內， ≥ 1 頭感染ASF的活豬透過船舶進入到A國的概率是多少？
 - 在未來3個月內，某些類型的豬場中的 ≥ 1 頭家豬在A國因當地野豬群中存在ASF而接觸ASF的概率是多少？

風險路徑(Risk Pathway)

- ▶ -風險路徑描述的是**危害從出口國進入進口國的所有途徑**，例如，ASFV將如何從A國進入到B國。
- ▶ 說明流行病學概率事件的步驟。
- ▶ 風險路徑不僅是為了描述出口事件的物理過程  **反映流行病學機制**

Trade of live domestic pigs



Trade of live domestic pigs

Step 1: Presence of infection in pigs for exporting

Probability of a pig infected



Step 2: Infected pigs returning negative test results at pre-exporting check

Probability of test negative given infection



Step 3: Survival of infected pigs during transportation

Probability that an infected pig survives during the transportation

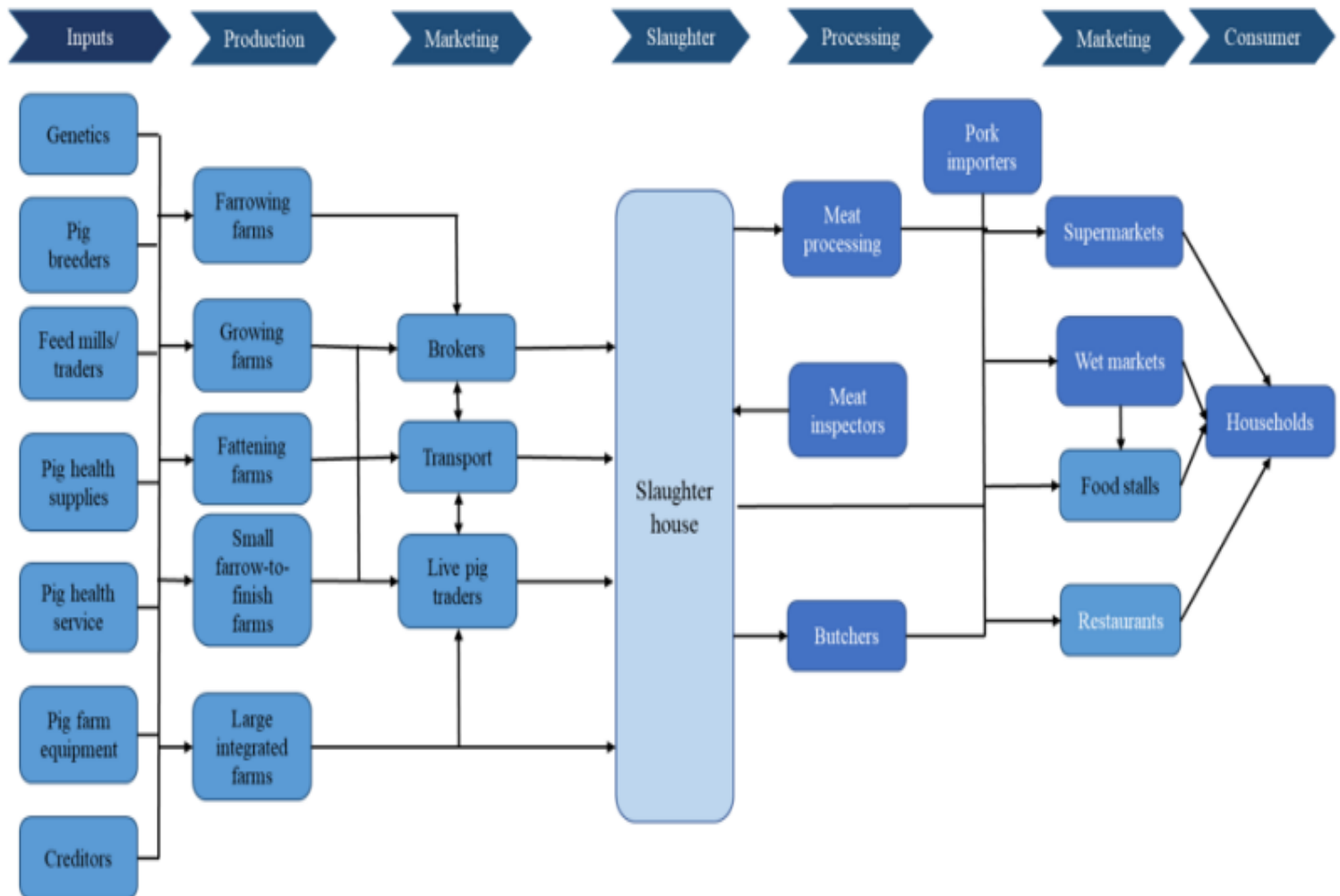


Border

Step 4: Infected pigs returning negative test results

Probability of test negative given infection

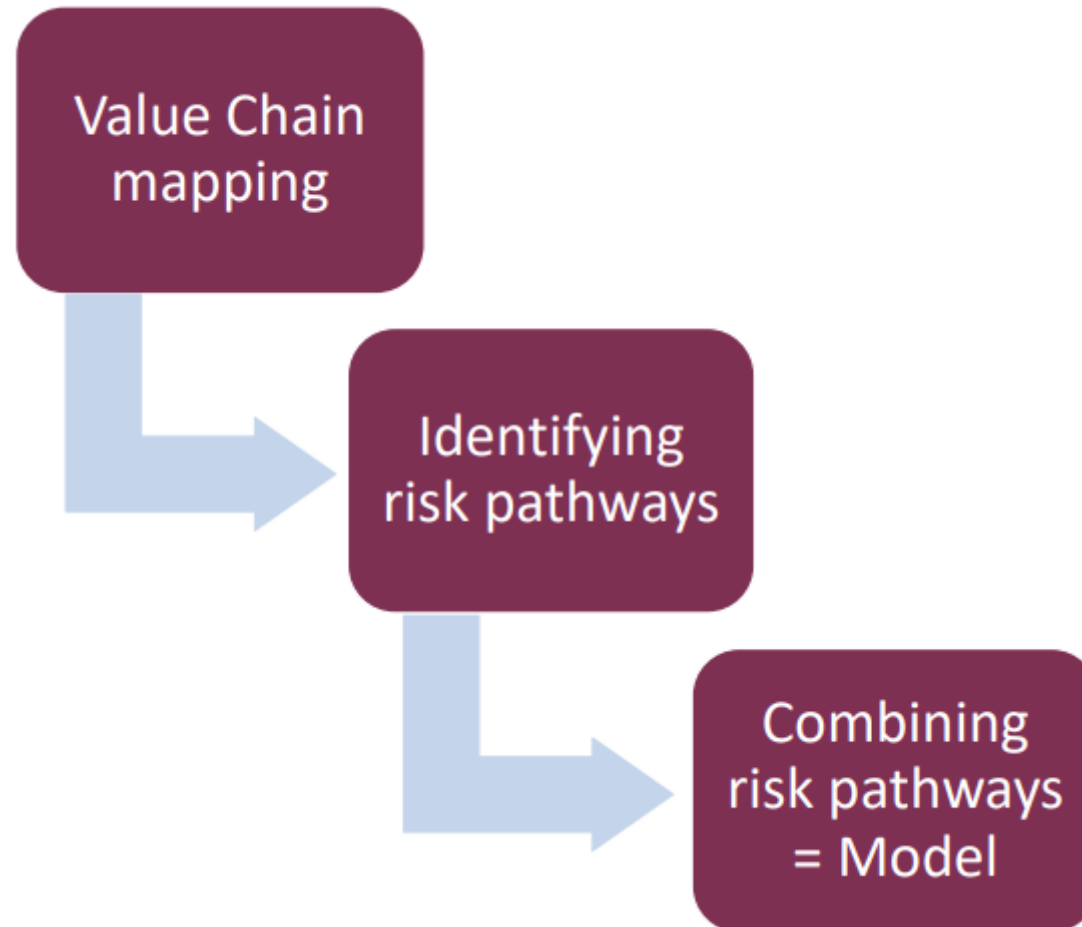
價值鏈



價值鏈(續)

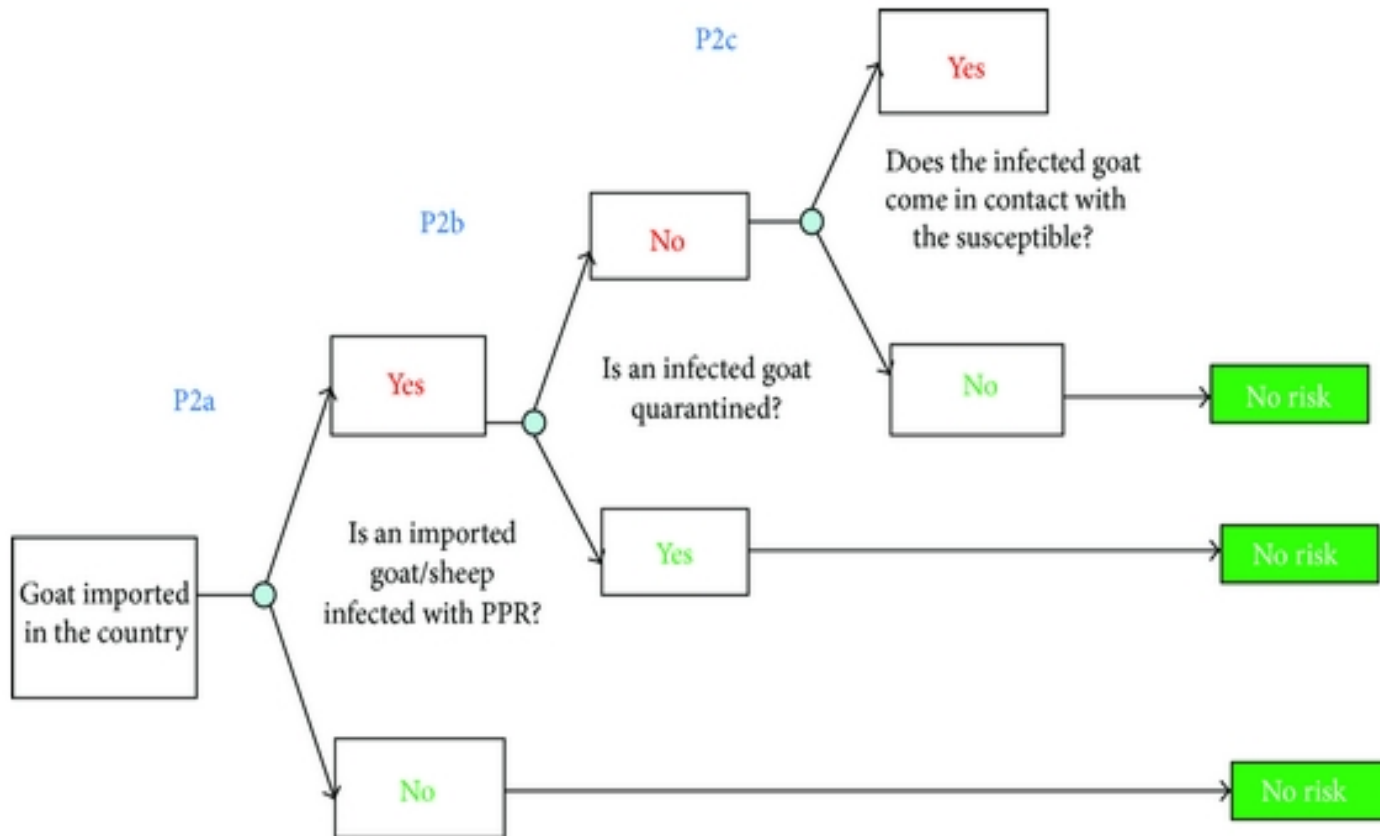
- 瞭解動物產品的價值鏈是評估疾病傳播風險的**關鍵**。
- 價值鏈：
 - 生產系統
 - 生產中心
 - 移動和市場各點
 - **關鍵行為者--人類行為**
- 價值鏈圖譜可以確定**高風險節點/行為者**，以確定潛在的風險途徑

價值鏈VS風險路徑



情境樹(Scenario tree)

Scenario tree for **Peste des Petits Ruminants** (PPR) consequence of release, exposure, and infection



質化風險評估: 概率與不確定性之整合

Step in risk pathway	Probability	Uncertainty	Justification
Presence of infection in pigs for exporting	Medium	High	The estimate was derived from field data, but only a small number of random samples were tested
Infected pigs returning negative test results at pre-exporting check	Low	Medium	The diagnostic test accuracy was reported by many different papers, but the variation of the estimates occurred
Survival of infected pigs during transportation	Very high	Medium	No data sources available, though publications assumed a high probability
Infected pigs returning negative test results at the custom of the destination country	Very low	Low	High quality publications reported consistent diagnostic accuracy of the test

- 
- 曾上過質化風險評估課程
之自我練習分享

Pre-Exercise

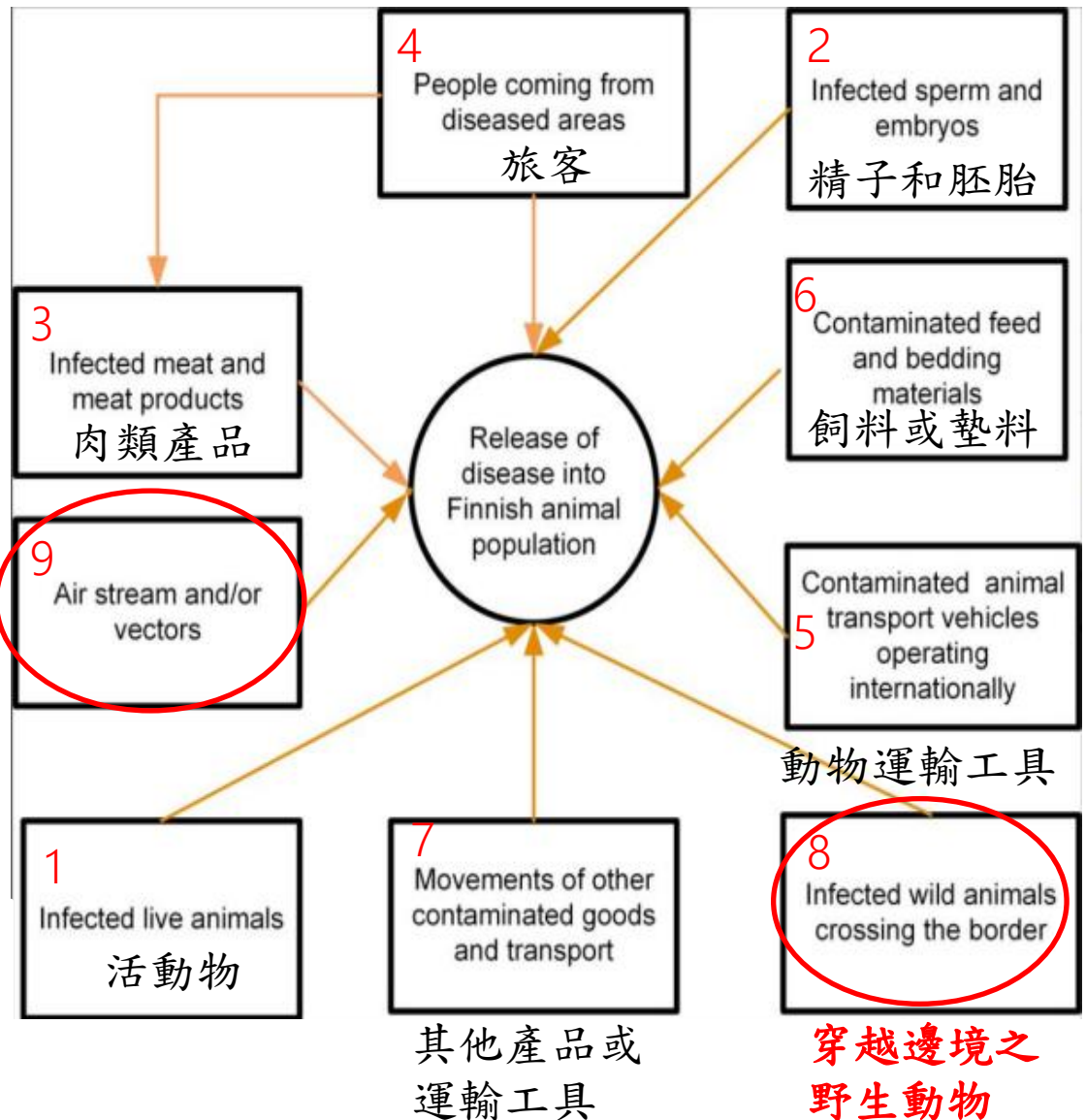
- 邀請**3位同仁**分享
- ASF從境外**入侵芬蘭**的路徑圖
與ASF從境外**入侵台灣**的路徑之差異
-->**額外的2種路徑**
 - 分享: 1. 找到什麼額外路徑
 - 2. 如何思考

9條路徑

- 1.活動物
- 2.精子和胚胎
- 3.肉類產品
- 4.旅客
- 5.動物運輸工具
- 6.飼料或墊料
- 7.其他產品或運輸工具
- **8.穿越邊境之野生動物**
- **9.氣流或生物性媒介**

非洲豬瘟可能入侵芬蘭的風險路徑

9種路徑圖



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbed.12633>



- 2. 量化風險評估簡介

影片欣賞

- 那很危險嗎？你為什麼不問問健康風險評估呢？ | Light 科學 – YouTube
(2分04秒)

量化風險評估(Quantitative Risk Assessment; QRA)的優點

- 數值化(較不模糊)
- 將風險估計中不確定性直接納入評估中

QRA之確定性

- 風險估計是基於個別風險的節點。
- 個別節點估計，意味風險估計是單一值。
- 在這個確定性的定量風險評估中，不確定性可以單獨陳述。

補充說明:

定性風險評估:不確定性不易納入評估。

QRA 之隨機性

- 用**概率分布**來描述**對風險及其不確定性的最佳估計**，而不是使用點估計。
- Beta分布(β 分布)是一個常用的概率分佈。
i.e. $p \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$
- 將風險估計和不確定性轉換成抽象的Beta分布:可在給定的風險估計和不確定性中找出兩個參數的值。

小補帖

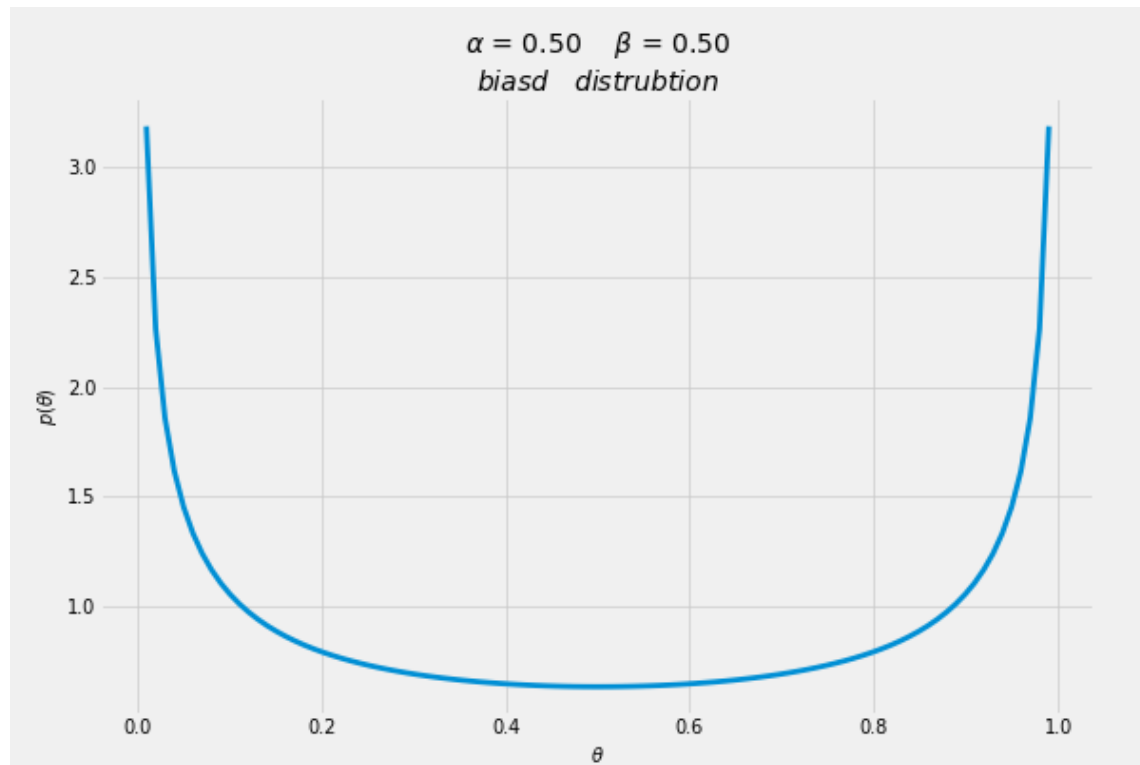
- Beta分布 (Beta Distribution)

Beta分布

- 定義:在區間(0,1),有二參數 $\alpha, \beta > 0$
- Beta分布，是常見分布中，少數取值在**一有限區間的分布**，可用來當做**取值在0至1**的母體之機率模式。
- Beta分布有二參數，參數的改變，可使圖形有很大的變化。

影片欣賞

- 36秒



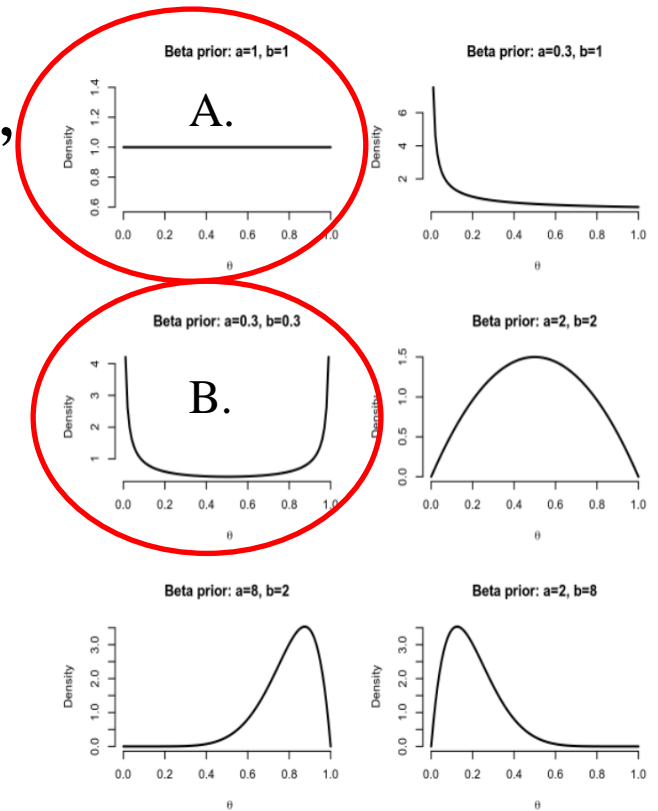
Beta分布詳解

- 橫軸是一參數，區間是0到1，縱軸的數值級距會變，透過係數進行Normalization。

- 舉例：

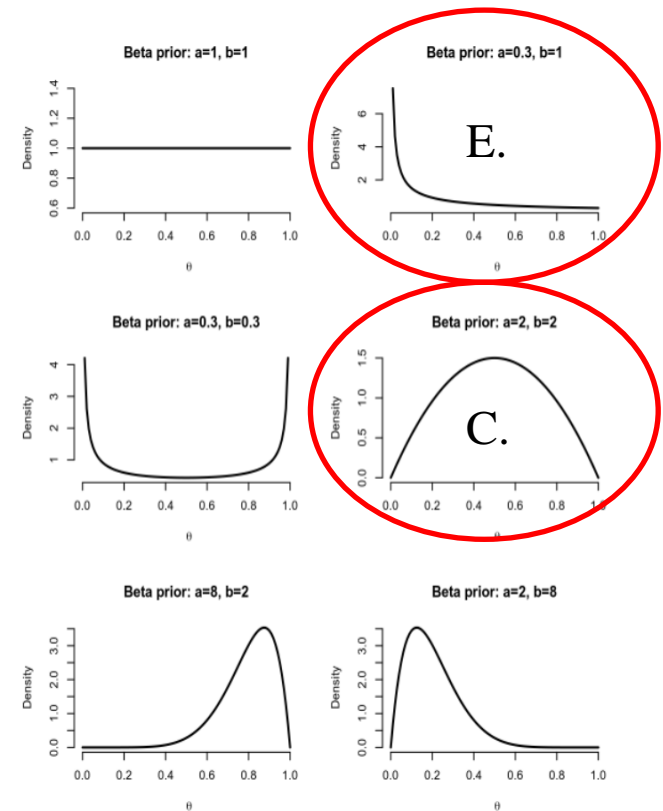
➤ A. $\alpha = \beta = 1$: 呈現一條直線均勻分布(uniform distribution)，所有參數發生的機率相等。

➤ B. $\alpha = \beta < 1$: 呈現U形狀的分布(biased distribution): 分布傾向0或1，而中間值有一樣的機率，在任何的二元問題代表：該分布認為所要進行的試驗是不公平的，出現0或1的機率比較高。



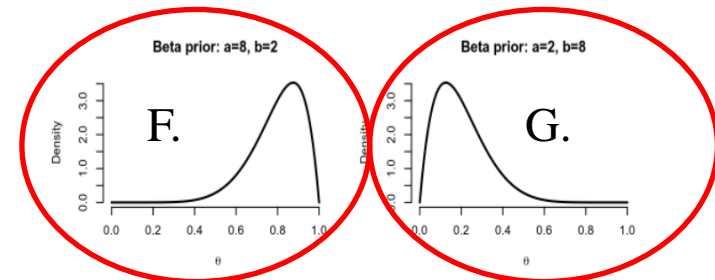
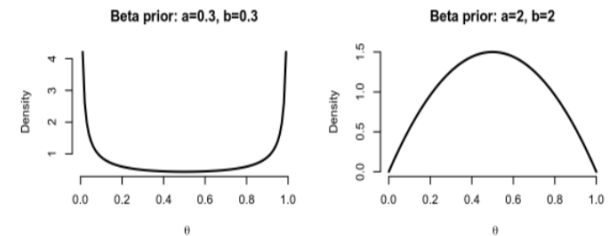
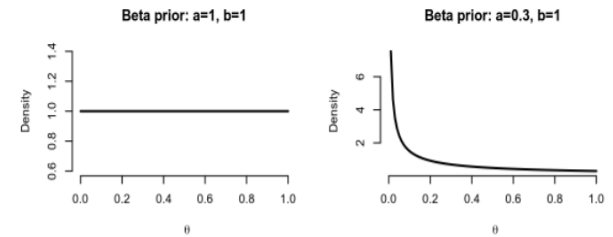
Beta分布詳解(續)

- C. $\alpha = \beta > 1$: 呈現**類高斯** (gaussian-like distribution) 的分布，如峰值出現在 0.5，顯示該分布認為試驗公平。
- D. $\beta \leq 1, \alpha > \beta$: 呈現**遞增式分布** (growth-like)，不論直線或指數型，該分布相信 1 值出現更多。
- E. $\alpha \leq 1, \beta > \alpha$: 呈現**遞減分布** (decay-like)，不論直線或指數型，該分布相信 0 值出現更多。



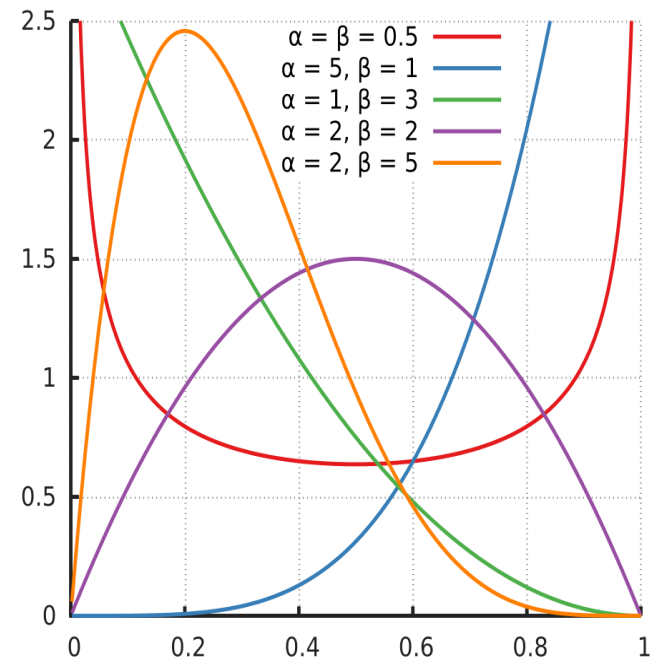
Beta分布詳解(續)

- F. $\beta > 1, \alpha > \beta$: 呈現左偏 (negative skew) 類高斯分布，該分布相信1值出現更多，但僅出現一定的次數，所以形成類高斯的形狀。
- G. $\alpha > 1, \beta > \alpha$: 呈現右偏 (positive skew) 類高斯分布，該分布相信0值出現更多，但僅出現一定的次數，所以形成類高斯的形狀。



為何選擇Beta分布？

- 可能為二項式分布。
- Beta分布具數學上的方便性，能夠在推論的過程中保持原有的數學性質。
- Beta分布有彈性，如適當地調整 α ， β ，Beta分布能夠變成各種分佈，常被拿來作為先驗。
- 在經過資料更新、形成的後驗涵蓋的範圍很廣，具有彈性。



QRA 之隨機性(續)

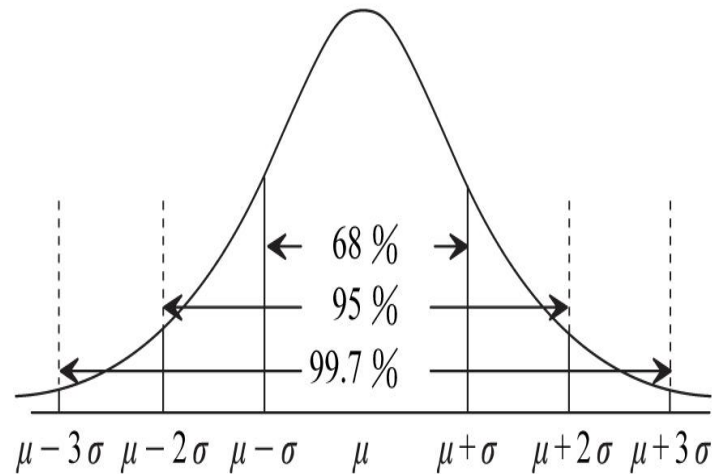
- 可以提供**風險的最佳估計**
- 有**數值的%**確認風險大於或小於某個值。
- 如，在某個地區，一頭豬感染ASF的風險：
 - 最佳估計值為3%
 - 99%信賴區間

小補帖

- 信賴區間

信賴區間

所有常態分布曲線都有一個共同特性，即都遵循 68-95-99.7 的規則，如下圖，有一群數值的常態分布曲線，其平均數為 μ ，標準差為 σ



- (1)在鐘型曲線下，介於 $\mu - \sigma$ 和 $\mu + \sigma$ 兩鉛直線之間的數據占整體數據的 68 %
- (2)在鐘型曲線下，介於 $\mu - 2\sigma$ 和 $\mu + 2\sigma$ 兩鉛直線之間的數據占整體數據的 95 %
- (3)在鐘型曲線下，介於 $\mu - 3\sigma$ 和 $\mu + 3\sigma$ 兩鉛直線之間的數據占整體數據的 99.7 %

影片欣賞

- Confidence Interval [Simply explained] – YouTube
(2分04秒)

QRA 之隨機性(續)

- 用蒙地卡羅模擬估計整體風險。
- 蒙地卡羅模擬的例子：
 - 計算擲兩個標準骰子的結果發生機率：
 - 丟骰子的結果有 36 種組合。
 - 擲骰子超過 10,000 次:可以手動計算或使用蒙地卡羅模擬來模擬，以達成更準確的預測。

QRA 之隨機性(續)

- 每一個步驟都要重複。
- 對於每個風險，以隨機值涵蓋點估計和不確定性。
- 如有四個步驟，會得到四個 β 隨機變數。
- 從這些 β 隨機變數產生隨機值。

小補帖

- 蒙地卡羅模擬(Monte Carlo Simulation)

蒙地卡羅模擬

- 又稱蒙地卡羅方法或多機率模擬，是一種**數學估計不確定事件的可能結果**。類似於輪盤遊戲，建模的**核心是機率**。
- John von Neumann 和 Stanislaw Ulam 在二次世界大戰期間發明的，目的是改善在不確定條件下所做出的決策。
- 蒙地卡羅模擬可評估許多現實生活情境中的風險影響，例如在人工智慧、股票價格等方。
- 優於只能提供固定輸入的預測模型。例如執行敏感度分析，可讓決策者瞭解個別輸入對特定結果及相關性的影響，以便瞭解輸入變數之間的關係。

蒙地卡羅模擬如何運作？

- 與一般預測模型不同，蒙地卡羅模擬會比較預估值的範圍與一組固定的輸入值，然後據此預測一組結果。
- 利用機率分布，例如均勻或常態分配，**為具有不確定性的變數建立可能結果模型。**
- 每次使用**介於最小值和最大值之間**的一組隨機數字來不斷重新計算結果。
- 在典型的蒙地卡羅試驗中，此運用可以**重複數千次**，藉此產生大量的可能結果。
- 因其準確性而被拿來進行長期預測。隨著輸入次數增加，預測數量也隨之增長，可以隨著時間遷移而預測更多的結果，而**結果越來越精確。**
- **當蒙地卡羅模擬完成時，它會產生一系列的可能結果，以及每個結果的發生機率。**

影片欣賞

- [Monte Carlo Methods \(gwu.edu\)](#)
2分07秒

執行QRA的步驟

- 決定風險評估的範圍
- 確認一個或多個嚴謹的風險問題
- 建立風險途徑
- 估算風險

風險問題

- 進口一頭ASF感染的豬，在出口國檢測結果為陰性，在運輸過程中存活，在進口國邊境檢測結果為陰性的概率是多少？

蒙地卡羅模擬之概率

Trade of live domestic pigs

- $P(\text{Step1})$: 一頭豬被感染的概率
- $P(\text{Step2})$: 感染豬在出口前檢查被檢測為陰性的概率
- $P(\text{Step3})$: 感染豬檢測為陰性，經運輸後存活的概率

Border

- $P(\text{Step4})$: 感染豬檢測為陰性，經運輸後存活，在入境時檢測為陰性的概率

Step 1: Presence of infection in pigs for exporting



Step 2: Infected pigs returning negative test results at pre-exporting check



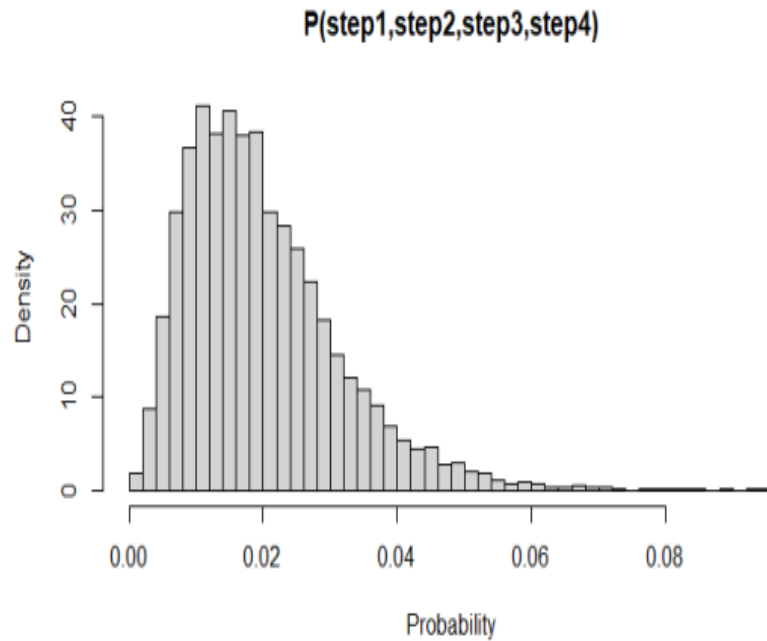
Step 3: Survival of infected pigs during transportation



Step 4: Infected pigs returning negative test results

概率估算結果

Trade of live domestic pigs



Step 1: Presence of infection in pigs for exporting



Step 2: Infected pigs returning negative test results at pre-exporting check



Step 3: Survival of infected pigs during transportation



Border



Step 4: Infected pigs returning negative test results

風險問題(續)

- 進口至少一頭ASF感染的豬，在出口國檢測結果為陰性，在運輸過程中存活，在進口國邊境檢測結果為陰性的概率是多少？

整體風險

- $P(\text{Step1}, \text{Step2}, \text{Step3}, \text{Step4})$ 即估算的一頭豬的風險。
 - 豬隻感染ASF的概率
 - 在出口國獲得陰性檢測結果的概率
 - 在運輸過程中存活下來的概率
 - 在進口國的邊境檢測得到陰性結果的概率
- ⇒ 進口國讓**一頭感染豬**因檢測為偽陰性，將ASF帶入進口國之風險。

風險問題(續)

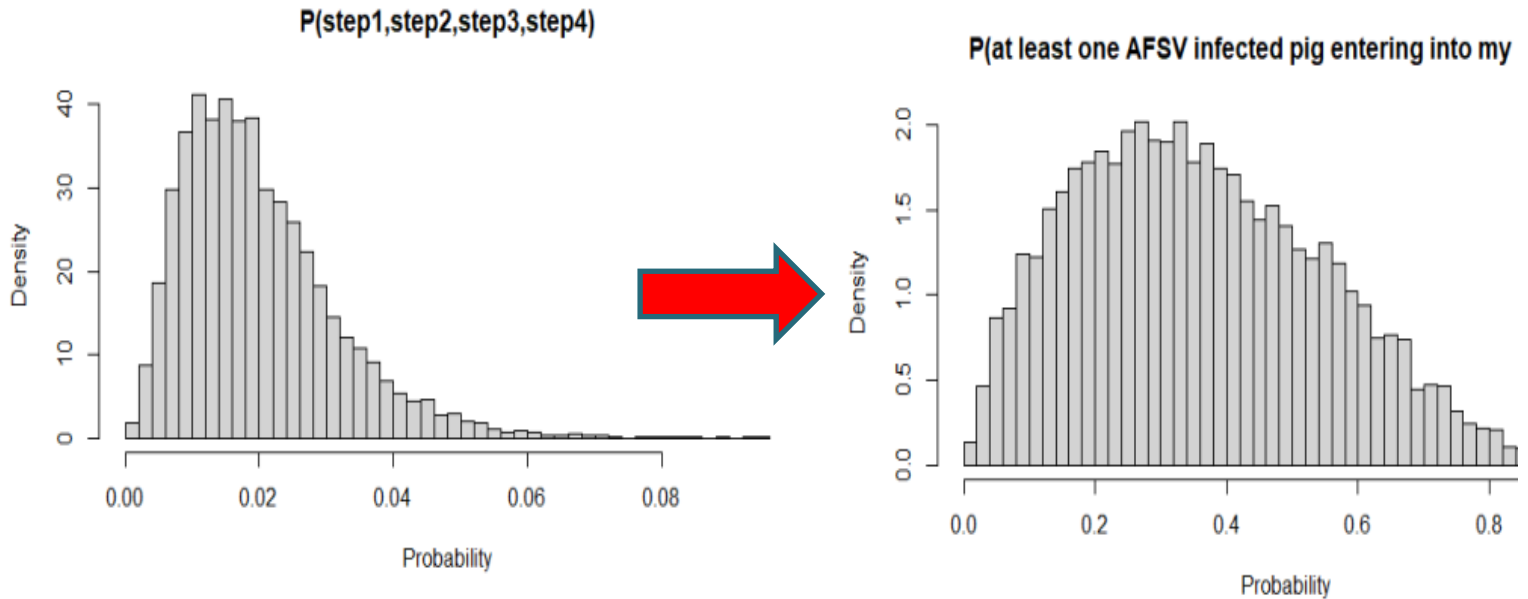
- 進口 **至少一頭ASF** 感染的豬，在出口國檢測結果為陰性，在運輸過程中存活，在進口國邊境檢測結果為陰性的概率是多少？

- $Prob = 1 - (1 - p)^n$

- $p \equiv P(\text{Step1, Step2, Step3, Step4})$

- n : number of pigs imported this time

蒙地卡羅模擬之概率



- $Prob = 1 - (1 - p)^n$
- $p \equiv P(\text{Step1, Step2, Step3, Step4})$
- n : number of pigs imported this time

影片欣賞

- Qualitative vs quantitative risk analysis – YouTube
3分鐘



- 3. 輸入量化風險評估案例研析

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 ³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^{-10} 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

台灣獸醫誌 Taiwan Vet J 31 (3): 172-179, 2005

小補帖

- Latin hypercube模擬

Latin hypercube模擬

- 先把**樣本空間分層**，如分為5層，便有共5個樣本空間，在各樣本空間內進行**隨機抽樣**，再**打亂順序**，得到結果。
- 分為**三步：分層、取樣、亂序**

補充說明：

蒙地卡羅模擬：基本事件一般**不會服從平均分布**這麼理想化且簡單的分佈，而是會服從常態分布等複雜但接近實際的分佈。代表**極端情況的基本事件**，可能都沒被取樣！

Latin hypercube模擬優點

- 核心問題:能不能用較少的抽樣次數，達到與很多次隨機抽樣相同的結果，並涵蓋幾乎所有的場景？
- 基於分層的取樣方法，保證抽取的原始樣本較均勻，不會產生明顯的聚集現象。
- 強制抽取每一層的樣本，讓樣本結果更全面。
- 越複雜的場景抽樣效率提升越明顯。

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。

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

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 x 40,000,000 x Beta (10+1, 100-10+1) x 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; F4-1: Avian MD Vaccine; 0.02 mL serum/Dose F4-2: Porcine Virus Vaccine; 0.025 mL mL serum/Dose 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: F6: Risk of Imported Virus Vaccine F6-1: Risk via One Shot = F2 x F3 x F4-2 x F5 F6-2: Risk of All Shot = 1 - (1 - F6-1)²²¹¹⁵⁷⁶⁴ F7: Risk via Total Imported and Domestic Virus Vaccines = 1 - (1 - F6-1)³²⁷²⁹²⁸¹</p> <p>B. Avian: F8: Risk via One Shot of MD or IBD Vaccine = F2 x F3 x F4-1 x F5 F9: Risk of All Shot = 1 - (1 - F8)^(123994930-143136000)</p> <p>C. Canine: F10: Risk via One Shot of Virus Vaccine = F2 x F3 x F4-3 x F5 F11: Risk of All Shot = 1 - (1 - F10)⁸⁴⁴⁷⁴⁶</p> <p>D. Feline: F12: Risk via One Shot of Virus Vaccine = F2 x F3 x F4-3 x F5 F13: Risk of All Shot = 1 - (1 - F12)¹³⁸³⁵⁰</p> <p>E. Ruminant: F14: Risk of Imported Virus Vaccine F14-1: Risk via One Shot = F2 x F3 x F4-2 x F5 F14-2: Risk of All Shot = 1 - (1 - F14-1)⁷⁰⁰⁰⁰⁰ 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>

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。

小補帖

- @ Risk 軟體

@RISK

- 最被**廣泛使用**的量化風險評估工具之一。
- 協助評估所有可能的結果的發生概率，並以圖形和報表呈現。
- @RISK 直接在**Excel試算表**執行蒙特卡羅模擬。

影片欣賞

- Intro to @RISK – YouTube
30秒



- 4. 輸出量化風險評估案例研析

範例文章

Risk Analysis, Vol. 37, No. 12, 2017

DOI: 10.1111/risa.12799

Quantitative Assessment of the Risk of Release of Foot-and-Mouth Disease Virus via Export of Bull Semen from Israel

A. Meyer,^{1,*} L. Zamir,² A. Ben Yair Gilboa,² B. Gelman,³ D. U. Pfeiffer,^{1,4} and T. Vergne^{1,5}

摘要

- 背景:
 - 多種口蹄疫 (FMD) 病毒株在中東流行，導致以色列牲畜頻繁爆發口蹄疫。
 - FMD病毒在精液中具有很強的抵抗力，用受污染的牛精液進行人工授精可能會導致母牛感染。
 - 以色列為使用疫苗之口蹄疫國家，以色列目前只與疫情狀態相同的國家進行牛精液貿易。
- 研究目的:
 - 評估透過出口牛精液釋放FMD病毒的風險。
 - 協助無口蹄疫國家估計購買以色列牛精液的風險。

摘要

- 方式：
 - 運用隨機風險評估模型進行估計。
 - 每年輸出至少一次被口蹄疫病毒污染牛精液的可能性。
 - 45 個評估情景以解釋圍繞特定參數的不確定性和變異，進而評估各種緩解措施的效果，例如對精液進行出口前測試。
- 結果：
 - 在最合理的情況，每年出口 100 次發生受口蹄疫病毒污染牛精液出口的中位數為 $1.3 * 10^{-7}$ ，相當於每 700 萬年輸出一受感染的精液。
 - 在最壞的情況，風險中位數上升到 $7.9 * 10^{-5}$ ，即相當於每 12,000 年輸出一受感染的精液。

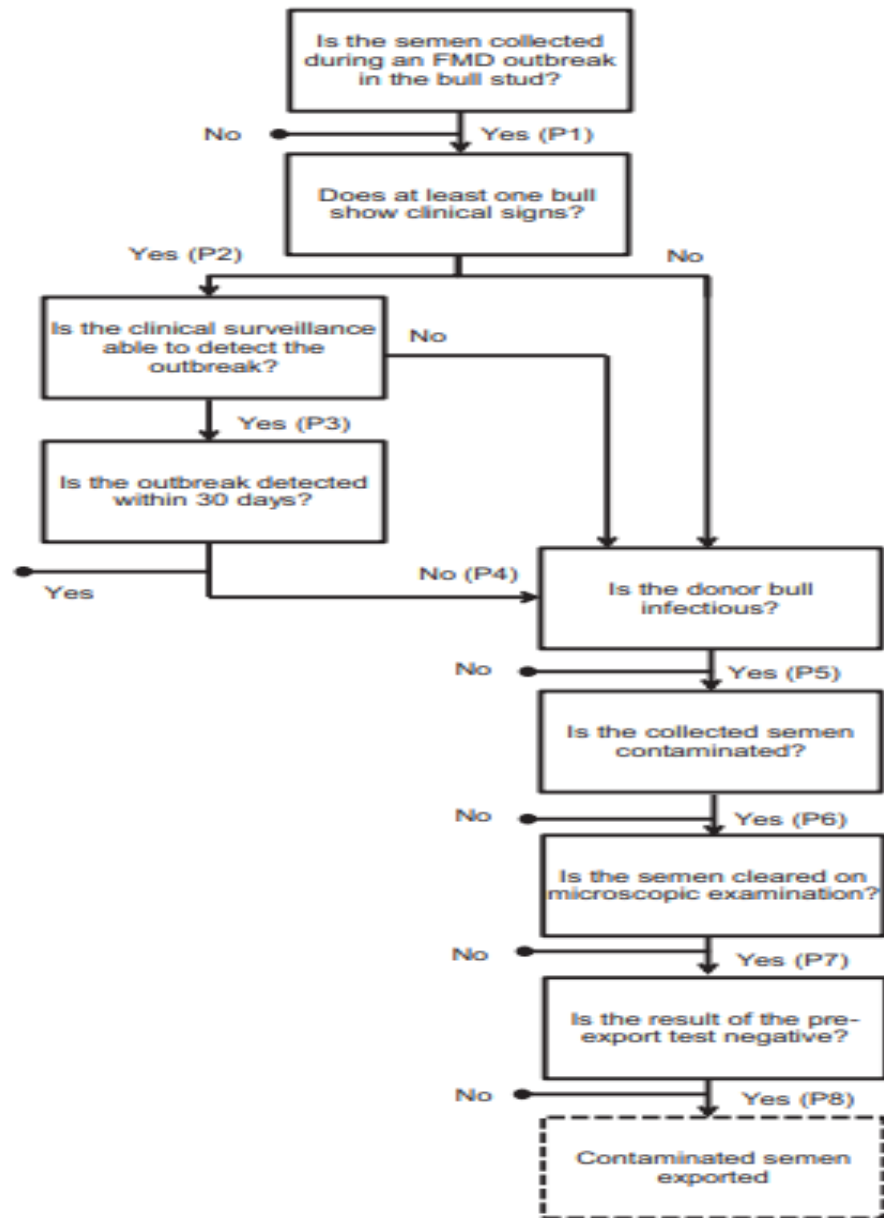


Fig. 1. Risk pathway for the release assessment.

- **Q.精液是在牛場爆發口蹄疫期間收集的嗎？**
- 由於牛場的高生物安全措施及其位於低風險地區（過去 10 年僅發生一次口蹄疫疫情），預計將口蹄疫病毒引入牛場的風險低於一個隨機選擇的以色列牛場。
- 由於**此變數的不確定性相對較高**，因此針對牛場 (H) 中 FMD 爆發的年度概率預設三種情景：
 - **最壞的情景**（情景 1）：假設種豬經歷 FMD 爆發的概率與以色列的牛群年發病率相似。
 - ✓ “H”是使用**過去 11 年**可用的以色列牛場 FMD 發生率的經驗分布去模擬。
 - ✓ 包括**奶牛和肉牛**，因為牛群是通常飼養在粗放的養殖條件，透過與其他偶蹄動物的接觸、較低的疫苗接種覆蓋率和較少的密集監測，具有更高的口蹄疫爆發風險。

➤ **中等風險情景**（情景 2）：

- ✓ “H”是使用以色列**奶牛場** FMD 爆發的牛群年發生率數據進行經驗分布模擬。
- ✓ 這是一種中間情況，因為乳製品比肉牛場感染 FMD 的風險更小（包括：零放牧、與其他偶蹄動物接觸少、疫苗接種覆蓋率高、每日監測）。
- ✓ 但仍然比精液採集中心更容易被感染，因為較低的生物安全措施。

➤ **最合理的場景**（場景 3）：

- ✓ “H”是假設牛場用有效的生物安全措施進行模擬。
- ✓ 這是 H 最合理的情況，因為**牛場執行高生物安全措施**。
- ✓ 病毒不太可能通過受感染的動物（牛或野生動物）、受污染的車輛或工人傳播。
- ✓ 此場景還考慮 Kanot 獸醫區的牛場，在過去 10 年（2007 年）僅經歷過一次口蹄疫爆發。
- 使用 **Pert 分布** 模擬，其參數（最小值、眾數、最大值）設置為所用經驗分佈的最小值、眾數和最大值。

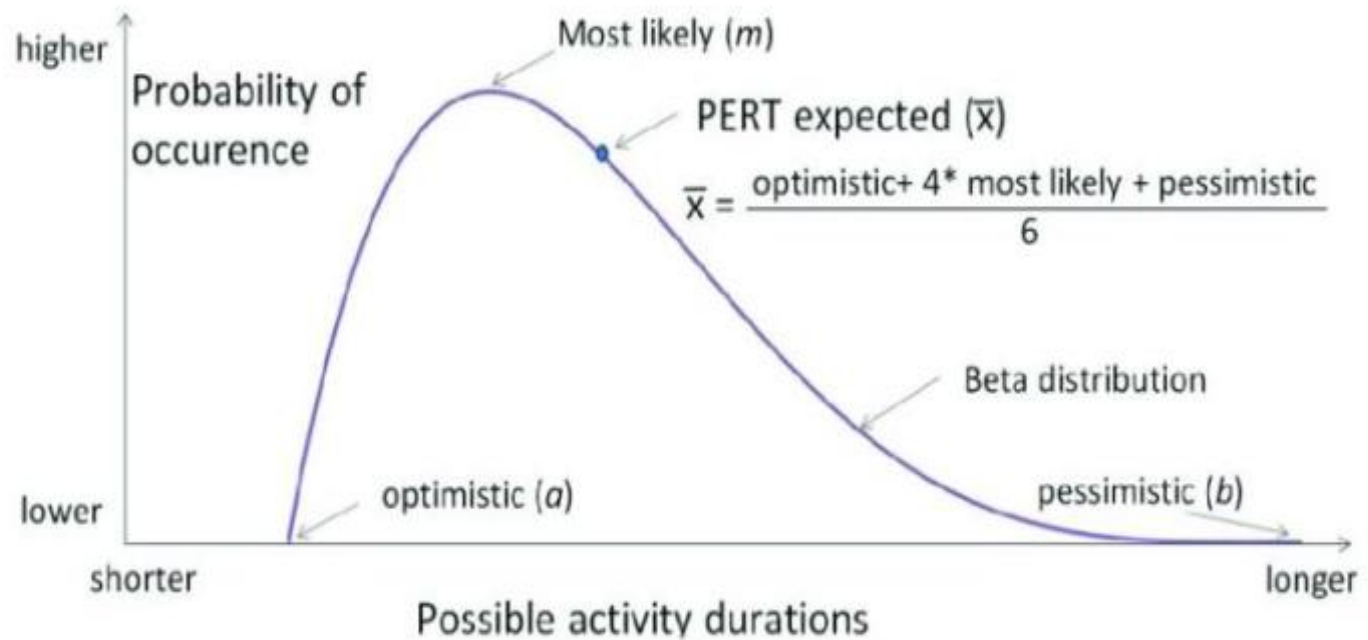
小補帖

- @ PERT分布

PERT分布

- 全名是：Program Evaluation and Review Technique
- 最早是用在專案管理，**利用概率決定關鍵路徑**，後來被廣泛使用在利用專家意見法估算關鍵變數的概率分布。
- 估計3個值：**最樂觀值、最可能值和最悲觀值**，形成PERT分布。
- 可較實際地改善估算結果的品質，得到更為實際的估算結果，提高決策品質。
- 易理解、方便使用。

PERT分布(續)



PERT分佈的期望值為： $E=(O+4M+P)/6$

其中：O代表樂觀值，M代表最可能值，P代表最悲觀值

3個情景的風險估算(續)

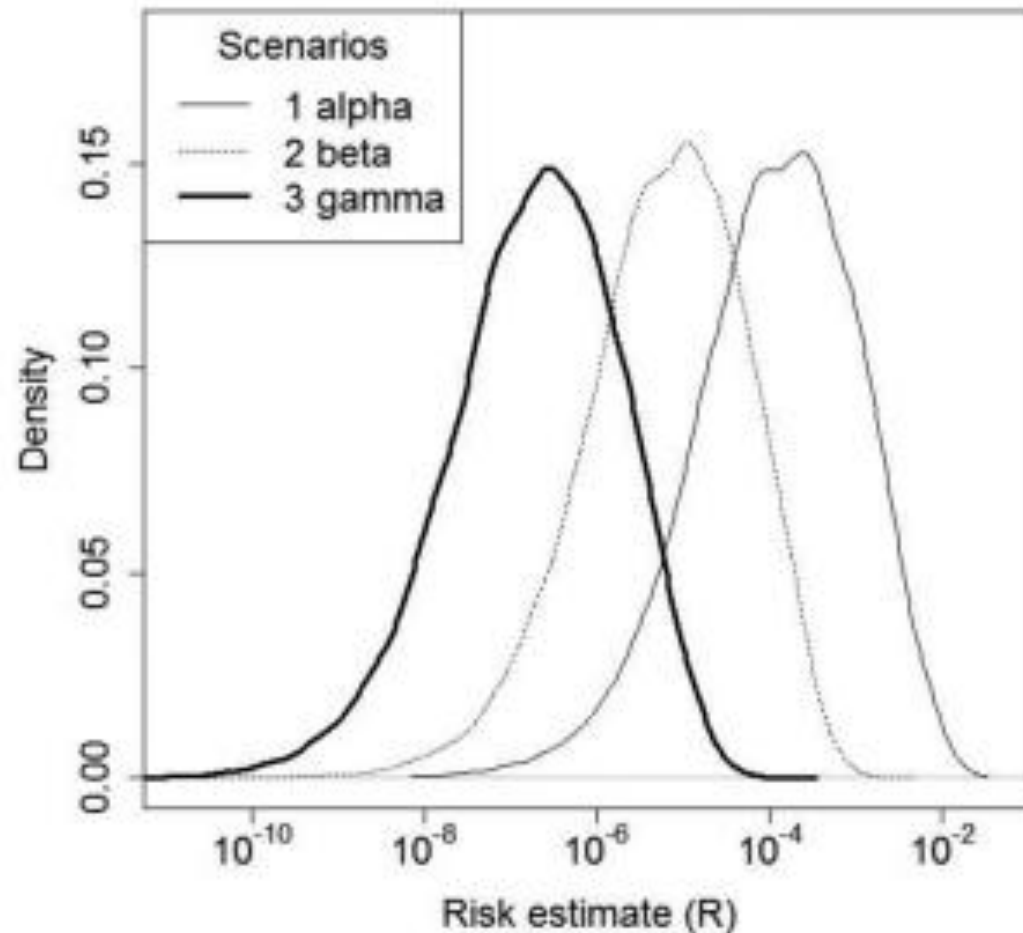


Fig. 2. Distribution of the risk of release (R) under three scenarios, for 100 imported doses.

3個情景的風險估算

Table II. Estimations of the Risk of Release and of the Number of Years before Release of FMD Virus When the Number of Exported Ejaculates is Set at 100 (Scenarios C)

Scenarios		Model Estimates			
		Annual probability of export of at least one contaminated ejaculate		Years until one contaminated ejaculate is exported	
Annual probability of a FMD outbreak in the stud (H)	Proportion of ejaculates tested by RT-PCR	Median	95th percentile	Median	95th percentile
		1 (annual incidence in all cattle farms)	α	$7.9 * 10^{-5}$	$2.6 * 10^{-3}$
β	$4.2 * 10^{-5}$		$1.4 * 10^{-3}$	24,028	720
γ	$2.9 * 10^{-6}$		$1.3 * 10^{-4}$	347,904	7,607
2 (annual incidence in dairy farms)	α	$8.0 * 10^{-6}$	$2.6 * 10^{-4}$	125,630	3,837
	β	$4.2 * 10^{-6}$	$1.4 * 10^{-4}$	239,763	7,327
	γ	$2.9 * 10^{-7}$	$1.3 * 10^{-5}$	3,466,212	78,456
3 (50% of annual incidence in dairy farms)	α	$3.5 * 10^{-6}$	$1.0 * 10^{-4}$	282,717	10,026
	β	$1.9 * 10^{-6}$	$5.2 * 10^{-5}$	540,293	19,090
	γ	$1.3 * 10^{-7}$	$5.0 * 10^{-6}$	7,810,330	198,764



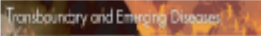
- 5. 個人練習

範例文章


Received: 22 April 2016

DOI: 10.1111/tbed.12633

ORIGINAL ARTICLE

WILEY  Transboundary and Emerging Diseases

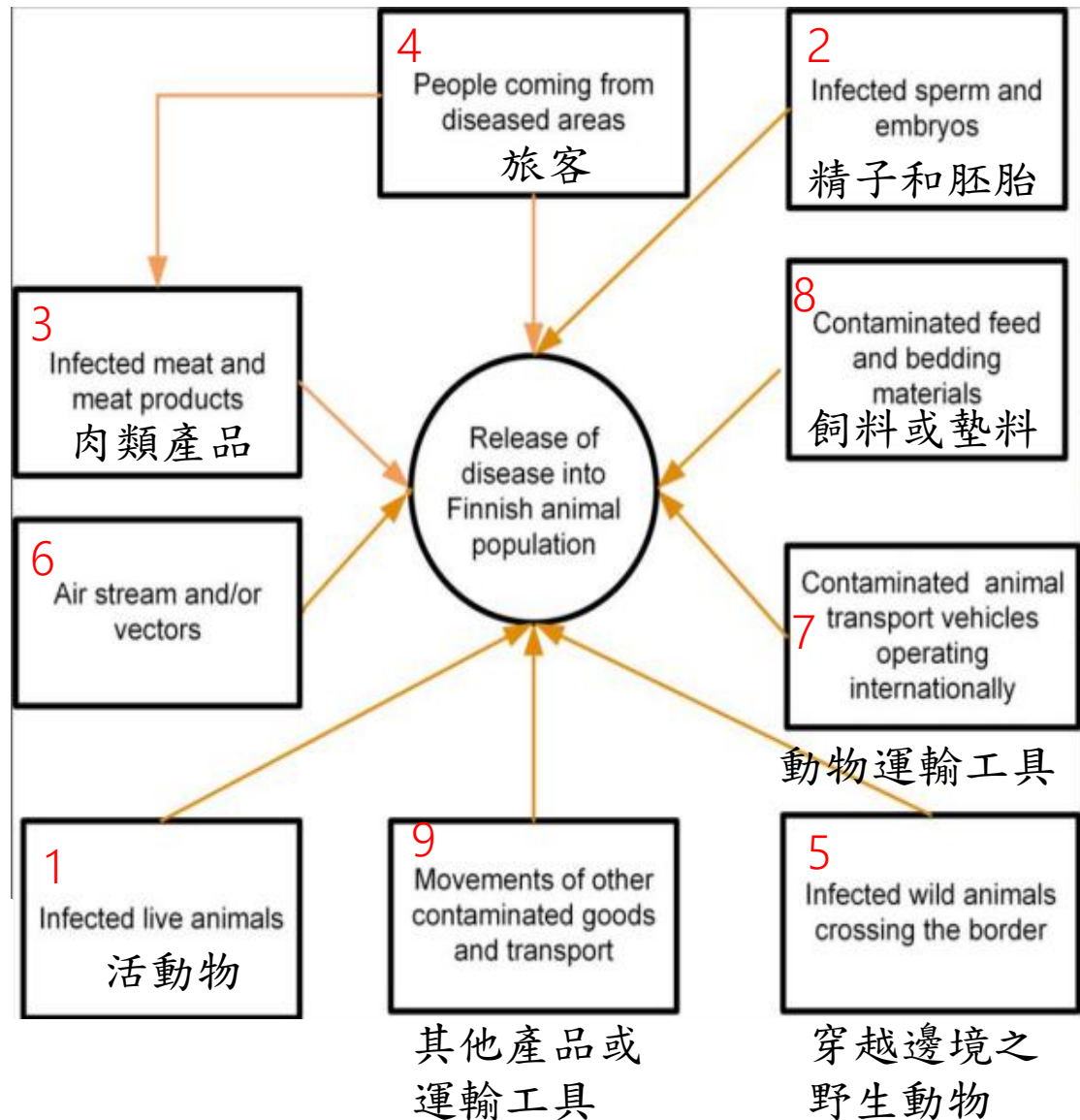
Assessment of the risk of African swine fever introduction into Finland using NORA—a rapid tool for semiquantitative assessment of the risk

J. Kyyrö | L. Sahlström | T. Lyytikäinen 

非洲豬瘟可能入侵芬蘭的風險路徑

9種路徑圖

氣流或生物
性媒介



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbed.12633>

9條路徑

- 1.活動物
- 2.精子和胚胎
- 3.肉類產品
- 4.旅客
- 5.穿越邊境之野生動物
- 6.氣流或生物性媒介
- 7.動物運輸工具
- 8.飼料或墊料
- 9.其他產品或運輸工具

Exercise 1

- **訓練思考:問問題?**
- 題目:ASF從境外入侵芬蘭的9種路徑,要問什麼問題來確認該條路徑有可能的風險?
- 舉例:

路徑1.活動物

- ASF是否有可能透過活動物傳播?
- 是否從擬評估的國家進口活動物?
- 這些進口動物是否可能與易感動物接觸?

- 心得分享

- ▶ 邀請**分享**: 1. 找到的問題
2. 如何思考

Exercise 2

- 確認某路境攜帶ASF的概率，擬詢問的問題?(收集數據的依據)

舉例:

路徑1.活動物

- 在過去一年，從擬評估的國家進口多少批次的動物？
- 在過去一年，是否從已知ASF疫區國家進口動物？
- 進口來源農場的疫情狀況是否已知並可接受？
- 進口動物的健康狀況是否已知並可接受？
- 是否採行適當的進口檢疫措施？
- 是否可能從擬評估的國家走私活動物?情況嚴重？
- 是否有大量的易感動物，從擬評估的國家被違規進口？

- 心得分享

- ▶ 邀請**分享**: 1. 找到的問題
2. 如何思考

參考資料

- African Swine Fever (ASF) Cross Border Risk Assessment – South East Asia (OIE/CityU)
- Kyyrö J, Sahlström L, Lyytikäinen T. Assessment of the risk of African swine fever introduction into Finland using NORA-a rapid tool for semiquantitative assessment of the risk. *Transbound Emerg Dis.* 2017 Dec;64(6):2113-2125. doi: 10.1111/tbed.12633. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28303673.
- Meyer A, Zamir L, Ben Yair Gilboa A, Gelman B, Pfeiffer DU, Vergne T. Quantitative Assessment of the Risk of Release of Foot-and-Mouth Disease Virus via Export of Bull Semen from Israel. *Risk Anal.* 2017 Dec;37(12):2350-2359. doi: 10.1111/risa.12799. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28334452.
- 周晉澄、鄭益謙、楊程堯、楊平政(2005)。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

Q&A



行政院農業委員會
動植物防疫檢疫局