

如何設定及評估實驗動物之人道終點

賴政分

基隆長庚紀念醫院實驗動物中心 獸醫師

中華實驗動物學會 秘書長



前言

實驗動物應用可溯於 20 世紀初，促進百年來生物科學、醫學、農業等領域技術發展，造福人類社會與動物健康福祉，是有目共睹的。儘管時至今日，動物權利的意識抬頭，全球工業、農業、醫藥化學領域有諸多大型企業呼應了大眾訴求取代動物實驗的高漲呼聲。可即便如此，這股趨勢也並非能在一夕之間便翻天覆地改變現有科學發展架構，為求嚴謹研究設計與資料結果準確性，因應不同的研究目的與誤差容許，考量動物種別之間其結構、生理、代謝不盡相同，因此，利用動物獲得的實驗結果，在推論與結論上，必需謹慎為之，但動物實驗的施行在部分科學研究項目仍具有不可取代性。

實驗動物一詞的意義與涵蓋範圍，隨著時間及環境的變遷有異，廣義來說，經人為飼養而供作實驗或研究所用之動物皆屬之，但法律意義上，則局限於脊椎動物。108 年實驗動物使用量為 4,260,862 隻，較前(107)年度增加 19%，胚胎以外的動物使用量為 1,490,869 隻，齧齒類動物之使用量為 954,111 隻最多，占 64%，其次為魚類占 28%。以齧齒類動物為例，有 22.7% 的個體在實驗終點後存活下來了，但或有個體在飼養與實驗的過程中因故罹病或肢體殘缺而感受痛苦，基於尊重生命價值與照護動物福祉，實驗參與人員應秉持專業，判斷是否執行人道終點。



何謂人道終點(Humane Endpoints)

執行動物實驗的過程中，設定一個早期的指標，在符合倫理判斷與實驗目標下，透過即時地採取行動，如暫停實驗、給予治療或人道宰殺（安樂死）等來避免、減少動物所承受的疼痛、不適與緊迫。



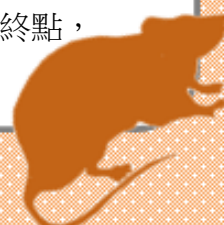
如何設定人道終點

● 詳盡妥善的實驗設計

研究人員在規劃或設計動物實驗計畫時，應清楚的訂定預期實現的實驗目標，明確定義可預期的人道終點且適時執行，選擇安全、合法的安樂死方式；避免實驗動物承受不需要的疼痛感、不適感、緊迫感，滿足科學及研究目的的前提下同時獲取可靠的數據，改善科學研究品質，監控實驗動物福祉。

● 避免以「死亡」當作實驗終點

實驗動物照護及使用委員會或小組 (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC) 審核動物實驗計畫時，應仔細審查實驗終止點與人道終點，評估是否符合法規、倫理規範及動物福祉；尤其是涉及較嚴重疼痛的實驗類別，如自體免疫疾病模式、急性毒理試驗、感染性疾病模式、癌症與腫瘤研究、神經退化或發炎性疾病等。目前國際上，廣泛地避免將『死亡』當作實驗的終點，



應提早由人道終點取代。



抵達人道終點之評估辦法

可透過動物體態評分表 (Body Condition Score, BCS) 列舉之判斷依據(表 1)，如活動力、行為、腫瘤大小等生理項目來判斷，亦可透過非侵入式的技術，如影像學、生理監測體溫和體重，有助於確認實驗結果及準確判斷動物是否已抵達人道終點。

● 毛髮：

動物天性喜好乾淨，有固定理毛的習慣，對於目前國內使用數量最大的啮齒類動物 (包含小鼠、大鼠、天竺鼠及倉鼠) 來說，動物應擁有整潔、柔順的外觀。若動物毛髮凌亂，表示動物未進行理毛動作，外觀給人一種髒髒的感覺；若動物毛髮豎立 (圖 1)，表示動物處於疼痛或疾病的狀態下。



圖 1、疼痛相關行為-小鼠毛髮豎立、眼睛凹陷、眼瞼緊閉且拱背

圖片來源：<https://www.humane-endpoints.info/en/mouse/pain-associated-behaviour>

● 姿態、行為：

與同種類、同性別及同年齡的動物相比較，發現與同種動物姿態、行為有所不同，或出現該種類動物不常見、不舒服的姿態時，即為異常。如後腳外翻 (八字腿)、步伐、行動異常、跛行、癱瘓、刻板行為、癲癇、顫抖/震顫、轉圈、彈跳、旋轉、搖搖晃晃，甚至失去

表 1、動物生理、形態異常及瀕臨人道終點的症狀

異常判斷依據項目	臨床症狀評估 (*建議立即考慮安樂死)
行為、活動力	過動，嗜睡，歪頭，繞圈圈，顫抖/痙攣，不協調，持續抽搐
表現、姿態	感染，腿/腳/耳朵/尾巴顏色異常，腹部變大，毛髮粗糙，拱背，尾巴腫脹/遺失，體重下降， 瀕死* ， 大量失血* ， 對觸碰無反應*
腫瘤	腫瘤大於預定大小，腫瘤移轉，多發性腫瘤， 腫瘤潰瘍*
四肢、關節	四肢腫脹，跛腳，自殘， 四肢遺失* ， 不使用四肢/癱瘓*
呼吸	喘氣* ， 呼吸急促* ， 呼吸困難*
口腔、鼻腔	染色，流涎，鼻腔分泌物，門牙受損，咬合不正，口鼻部腫脹，泡沫狀分泌物， 牙齦蒼白*
皮膚、毛髮	皮膚腫脹，打架/傷口，脫皮，顏色不均，傷口潰瘍，創傷，毛髮染色， 脫水/皮膚擴張*
眼睛	分泌物潮濕/乾燥且硬，眼睛染紅，凹陷，眼瞼局部關閉，眼瞼紅/腫脹，斜視，眼盲， 抓或搔癢* ， 眼睛脫出* ， 混濁*
耳朵	耳疥癬，腫脹，顏色異常，分泌物，撕裂
泌尿生殖道	直腸/陰莖脫出，外陰/陰莖分泌物， 陰道/子宮脫出* ， 難產*
糞便、尿液	下痢，血便，不排便/尿，尿液顏色不正常

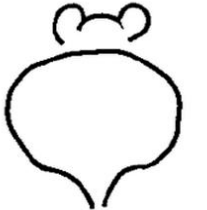
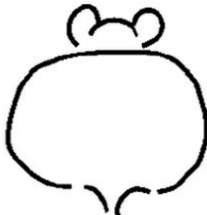
行動力而無法移動。當發現動物行為有異常時，應觀察其發生頻率、症狀。

● 活動力：

動物應要行動自如，對於籠蓋開啟或人員靠近充滿好奇心，具有躲避打擾且遠離不適的天性；動物若出現活動力降低、昏睡/嗜睡、靜止不動、沈鬱、失去知覺、虛弱的症狀，即為異常。

● 體重、體態評分表 (圖 2、圖 3)：

透過實際量秤動物體重與實驗前或實驗過程比較。亦能透過客觀的角度來量測，由觀察或觸摸動物來與評分表比較，記錄下動物的得分以判斷動物體態屬於肥胖或偏瘦。此為最簡單且實用的評估項目，實驗過程中若預期動物會喪失、增加重量，可用此項指標來判斷動物是否符合人道終點中關於體重、體

體態條件(Body-Condition, BC)評分	
	BC 1 實驗小鼠衰弱 ● 骨頭結構特別凸出； 皮包骨或少有肌肉包覆 ● 脊椎骨各分節清晰可見
	BC 2 實驗小鼠狀態不佳 ● 脊椎骨可見明顯柱狀分段 ● 可輕易觸摸到背側骨盆骨
	BC 3 實驗小鼠狀態良好 ● 脊椎骨與背側骨盆骨不明顯； 輕微按壓可被觸摸到
	BC 4 實驗小鼠狀態超乎預期 ● 脊柱呈現連續柱狀 ● 只有用力按壓才能觸摸到脊椎骨
	BC 5 實驗小鼠過度肥胖 ● 體態外觀呈現平滑且龐大笨重 ● 骨骼結構隱匿在肌肉與皮下脂肪包覆下

如有再細分之必要，可於分數後再額外增加“+”或“-”標記 (例如: 1, 1+, 2-, 2, ... , 4, 4+, 5)

圖 2、小鼠體態評分表
圖片修改自 *Lab Animal Science*, 1999

態的設定值。當動物體重低於該體型應有的標準(體重不足，圖 2、圖 3 BC1)，可判斷為過輕/瘦；當保定、觸摸動物時，可感覺到動物極為纖細、骨瘦如柴，

外觀會給人一種消瘦、皮包骨的感覺。當動物體重高於該體型應有的標準，可判斷為過重/胖 (圖 2、圖 3 BC5)。

體態條件(Body-Condition, BC)評分

BC 1 實驗大鼠衰弱



- 是否顯見脊柱各分節
- 骨盆骨甚少或沒有肌肉包覆；是否明顯可見凸起
- 尾椎骨明顯分節

BC 2 實驗大鼠狀態不佳



- 脊柱分段明顯
- 背側骨盆骨有單薄肌肉與少量皮下脂肪包覆；可輕易觸摸到骨盆凸起
- 尾椎有輕薄肌肉包覆，輕微按壓即可觸摸到分節

BC 3 實驗大鼠狀態良好



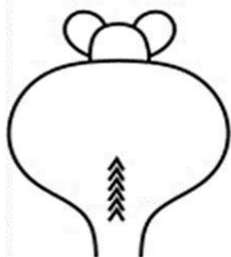
- 脊柱分節可輕易被觸摸到
- 適量皮下脂肪囤積在骨盆，輕壓可輕易觸摸到凸起
- 適量脂肪囤積尾巴根部，尾椎或可觸摸到但不分節

BC 4 實驗大鼠體態超乎預期



- 輕壓可觸摸到脊柱分節
- 皮下脂肪厚實囤積在背側骨盆，強壓可觸摸到骨盆凸起
- 尾巴根部囤積厚實脂肪，尾椎骨無法觸摸到

BC 5 實驗鼠大過度肥胖



- 用力按壓可觸摸到脊柱分節，或許是連續柱狀
- 皮下脂肪厚實囤積在背側骨盆，強壓無法觸摸到骨盆
- 尾巴根部囤積厚實脂肪，尾椎骨無法觸摸到

圖 3、大鼠體態評分表

圖片修改自 *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2012

● 腫瘤：

在動物身上植入或注射腫瘤細胞，隨著腫瘤長大會影響動物的行動，長在體表處為肉眼可見的腫瘤，尺寸為判斷的指標之一，國際間常用的標準為小鼠腫瘤尺寸不得超過直徑 20 mm，大鼠腫瘤尺寸不得超過直徑 40 mm；若動物身上有多處腫瘤，應為身上腫瘤的尺寸總和。研究指出可採用腫瘤最長邊(D)及其垂直最短邊(d)進行計算，腫瘤重量(mg)、尺寸(mm³)=(d²·D)/2，或是腫瘤直徑=(d+D)/2。當腫瘤重量超過動物體重的15%時或出現潰瘍時亦須考慮安樂死。

生長於動物體內的腫瘤不易觀察，可透過儀器設備如 Micro-CT 等來精準測量體表或體內腫瘤的尺寸；或透過觀察動物的各項指標來評估是否接近人道終點。進行腫瘤實驗的動物應定期觀察，量測腫瘤尺寸、體重並記錄之，以評估腫瘤成長速度，是否移轉及動物狀態；越接近人道終點的腫瘤尺寸時，應更頻繁的觀察動物。

● 疼痛指數：

曾有研究採用小鼠與大鼠的臉部表情，包含眼窩收縮，鼻吻部、臉頰突起，耳朵及鬍鬚位置來判斷動物所承受的疼痛程度，由於此項判斷需要對動物較為熟悉，需經過適當的訓練（圖 4）。

● 確保參與人員完善的教育訓練

● 專業訓練：

計畫主持人及相關委員會如 IACUC，有責任確保每個參與動物實驗的人員都受過足以勝任該工作的專業訓練，包含研究人員（計畫主持人、研究助理、技術人員、操作人員等），獸醫人員（獸醫師、獸醫顧問、獸醫助理、代理人），飼育團隊（飼育人員，巡房人員）等，與

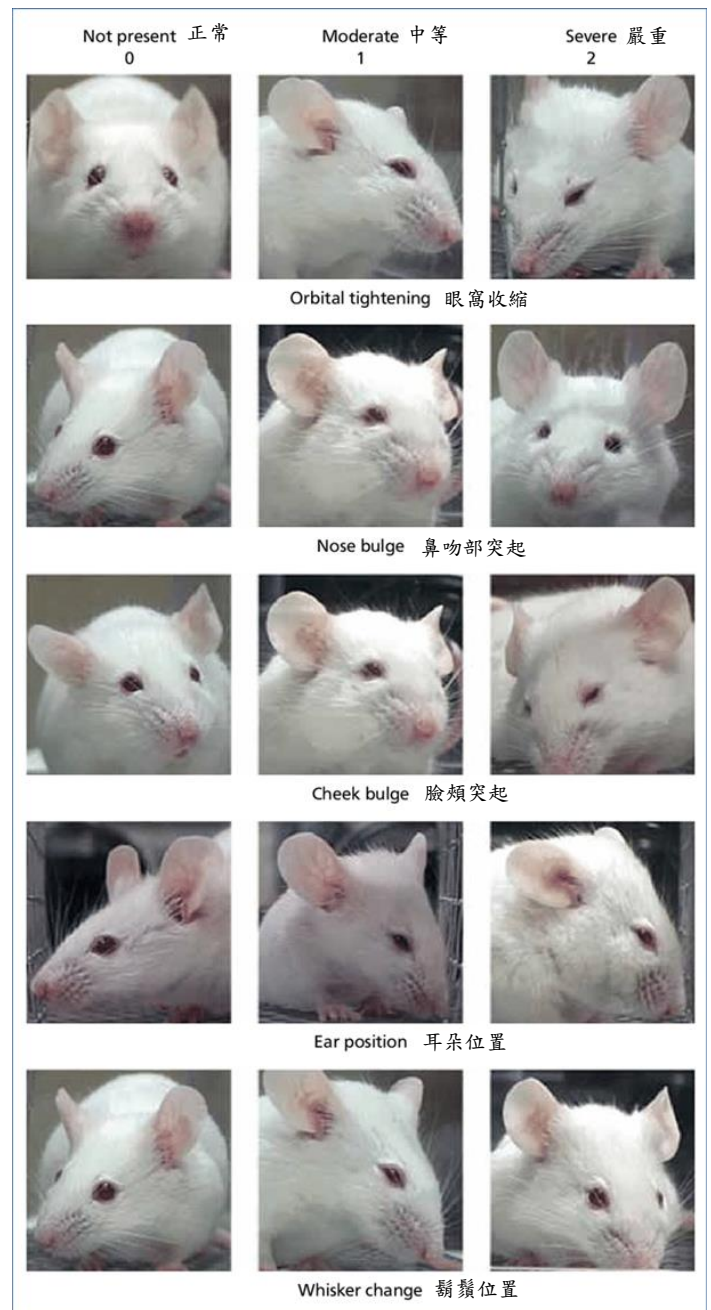


圖 4：小鼠疼痛時的臉部表情
圖片修改自 *Nature Methods*, 2010

動物有直接接觸的上述人員，應具備有觀察動物的專業知識，能藉由生理、行為及外觀等來評估在實驗狀態下的動物，並判斷動物是否處於或即將承受疼痛與不適。

● 足夠的觀察頻率

農委會發行之『實驗動物照護及使用指引』明定科學應用機構應每日負責動物照護 (1.1.1(5), 2.3.2(4), 3.13.1(1))；



同時於第二章獸醫照護中明定，臨近實驗終點時需要較頻繁的觀察。建議研究人員於執行實驗過程中，務必進行每日一次的動物觀察，此時動物若有任何異常可立即進行治療；當實驗開始後，增加觀察的頻率，除了可減少動物承受的疼痛/不適外，亦能在適當時機獲取實驗數據，滿足研究需求。設立人道終點可視為造成疼痛實驗類別進行『精緻化』的一個環節。

國際間有許多網站提供人道終點的資料與文獻，歡迎大家自行學習獲得更多新知。願從事動物實驗的人員能建立正確觀念，執行必要的動物實驗過程中，讓每隻實驗動物都受到應有的醫療、尊重與對待，每個生命都能發揮牠的價值、讓人類的醫療更進一步。



參考文獻

1. 實驗動物照護及使用指引，行政院農委會，107 年。
2. 實驗動物科學(基礎篇)，中華實驗動物學會，107 年。
3. 實驗動物人道管理 108 年年報，行政院農委會，2020。
4. Handbook of Clinical Signs in Rodents and Rabbits, Charles River Laboratories, 2nd Edition, 2011.
5. <https://www.nc3rs.org.uk/humane-endpoints>
6. <https://www.humane-endpoints.info/en>
7. Body Condition Scoring: A Rapid and Accurate Method for Assessing Health Status in Mice. Ullman-Cullere, M.H. and Foltz, C.J., Lab Animal Science, 49(3): 319–323, 1999.
8. Use of a Body Condition Score Technique to Assess Health Status in a Rat Model of Polycystic Kidney Disease, Hickman, Debra L. and Swan, Melissa, Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, 49(2): 155-159, 2012.
9. Health Evaluation of Experimental Laboratory Mice, Tanya Burkholder, Charmaine Foltz, Eleanor Karlsson, C Garry Linton, Joanne M Smith, Curr Protoc Mouse Biol, Jun(2):145-165, 2012.
10. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. Nature Methods, 7(6): 447-449, 2010.
11. Tomayko MM, Reynolds CP. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice, Cancer Chemother. Pharmacol. 24(1):48–154, 1989.

