

第十五章 健康監控與疾病防治

國內的實驗動物設施，有大中小型規模。施的大小，任務與目標差異很大。大型者如國家實驗動物中心是以生產無特定病原(SPF)的嚙齒類實驗動物為主要任務，各醫學院所附設的動物中心部分有生產無特定病原嚙齒類動物，但主要任務是代養各研究人員從事試驗的動物，包括嚙齒類、狗、貓、兔或靈長類動物以及其他動物。台灣的主要中大型實驗動物設施，都訂有自己的無特定病原管制標準，但小型者則大多缺乏，只以傳統式清潔(clean convention)方式運作。

一、獸醫師與獸醫醫療照顧與管理

(一)獸醫醫療照顧

各種實驗動物設施都應該要有獸醫醫療的照顧與管理，以便對所飼養的動物進行動物健康狀況做評鑑。

(二)專任或兼任獸醫師

各實驗動物設施由設置宗旨、研究計劃目的及飼養動物數量多寡，應決定需要聘請專職或兼職獸醫師，或僅設有顧問獸醫師做適當的獸醫醫療照顧與管理，以便瞭解與評估對所飼養動物之健康狀況。

若聘請兼職獸醫師或顧問獸醫師，獸醫師訪視動物設施頻度必需要能滿足實際所需。國內的中小型實驗動物設施大多缺少獸醫師，這方面仍然有待努力。

各動物試驗機構應要任命『IACUC』的組成，負責督導評估該單位之動物管理，使用，操作設施環境。此委員會包括三至十五人，委員之一需為獸醫師或經過實動物課程訓練合格者，若能有獸醫師參與，更能對機構之動物照顧與管理有所助益。

(三)獸醫師資格

實驗動物設施得設置實驗動物學與實驗動物醫學有專職訓練與經驗，或對某實驗物種類品系有實際管理與使用經驗的獸醫師。如具有美國或日本的實驗動物醫學認定專科獸醫師(ACLAM or JCLAM)鑑定者更好，歐州亦有相似的專家鑑定制度，國內的獸醫師仍沒有類似的實驗動物專門獸醫師資格鑑定制定。

(四)獸醫師動物房臨床觀察

獸醫師的實驗動物設施動物房查巡有如醫師對住院病人的查房勤務：

- 1.監督並察看試驗動物的衛生條件、飼養管理與營養需求，與人畜共通傳染病的管制。
- 2.危害物品污染管制。
- 3.使用適當方法去預防疾病發生，做好動物健康監控、疾病診斷、治療疾病與其他傷害。
- 4.注意動物福祉。
- 5.有關獸醫師動物房巡視臨床觀察細節可由各單位依特性訂定之。附表一為國家實驗動物中心獸醫師巡房措施與報告，提供參考。

(五)獸醫師配合動物保護法參與審查研究計劃

使用動物從事生命科學研究，在實驗動物及動物試驗相關部分應由獸醫師評估與審查。獸醫師的專業知識可以做出貢獻的項目如下：

- 1.審核使用動物研究之理論根據及目的，動物使用數目，研究方法之檢討，使用動物從事試驗的必要性。
- 2.評估研究操作人員之相關訓練及經驗，飼養方法及管理。
- 3.提出適當的建議，包括對試驗進行的動物免於驚恐、緊迫、疼痛；是否基於人道上與科學上的需要，給予鎮定劑、止痛劑、麻醉藥品。
- 4.提供操作方法，教導正確的動物操作，包括動物保定，鎮靜、止痛、麻醉及安樂死等以及屍體棄置方式。
- 5.評鑑外科手術計劃及流程，手術前準備及手術後之護理，特別是手術後，水份與營養之考慮。其他細節可參考本書第十六章『麻醉、止痛、外科手術及安樂死』。
- 6.實驗及飼養工作環境之安全性。

(六)藥品儲存及管理措施

動物藥品(包括抗生素)與管制藥品(麻醉藥，安樂死藥)的使用管理，監控應由獸醫師負責，使用劑量、記錄庫存量等都應完整。

二、實驗動物的預防醫學

實驗動物設施雖然有許多自己的標準操作程序，但其管理規定、監控系統、環境及健康監視系統等得確實執行，以確定所生產或飼養的動物健康。所有動物飼養工作人員必須有對疾病可能發生的警覺性。最好的預防醫學便是確實做好清潔衛生，隔離傳染源，以防止動物疾病發生。預防疾病的防疫原則與具體措施列出如下：

(一)動物檢疫

1.檢疫，適應及隔離原則

為確保新引進的實驗動物不帶進病原，首先必須要經過檢疫隔離。檢疫的步驟與時間視各動物設施的需求而定，必要時以安樂死的方式犧牲數隻做檢查，以確定無潛在性疾病存在，避免新引進動物污染本設施內已經飼養之動物。

3.檢疫時間

由有信譽的供應商新進動物檢疫時間在齧齒類動物一般施行兩週隔離/適應。狗、貓為三週。兔類為兩週，靈長類動物則應為三週（以伊波拉病毒(Ebola)與馬伯格病毒(Marburg)感染為考慮準則），視實際情況可參酌決定長短。由非商業化生產供應商引進動物檢疫時間可能更長。

4.有新進動物需注意之其他事項如下：

(1)齧齒類動物

齧齒類新進動物，應要有供應商提供有最近的健康報告，並注意運輸途可能的污染。獸醫師可憑藉供應商所提供之動物品管監測報告，

以決定檢疫期之長短，甚至免除檢疫程序。

專門以生產小鼠與大鼠實驗動物為目的動物設施，對新引進動物的監測把關應特別嚴謹。

(2)兔

國內實驗動物中，無特定病原兔的生產與使用都是少量，免受傳染病感染機會多，特別是巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)的感染。一般實驗動物設施與兔繁殖飼育中心不易做得到無特定病原兔(SPF rabbits)的供應，因此對新進兔，除了其他傳染病外，特別要注意有否巴斯德桿菌的感染。

無特定病原兔(SPF rabbits)至少不能有(1)出血性熱(Rabbit hemorrhagic fever)，(2)兔熱病(Tularemia)，與(3)黏病瘤病(Myxomatosis)三種病原。

(3)狗、貓

狗、貓當做實驗動物並未特別被要求使用無特定病原者，然而在新進動物，應要有供應商提供最新健康報告，通常狗最好要有犬瘟熱、犬傳染性肝炎、犬鈎端螺旋體、犬泡疹病毒與犬病毒性出血性腸炎病毒(parvovirus)等疫苗免疫，並有健康報告，無心絲蟲、蛔蟲、十二指腸蟲及其他體內、外寄生蟲感染等病。

貓則可能要有貓傳染性鼻支氣管炎(calicivirus)，與貓傳染性腹膜炎(corona virus)等疫苗免疫。狗、貓的蛔蟲及一些體外寄生蟲感染，犬十二指腸蟲，心絲蟲等是人畜共通傳染病。

(4)猿猴

許多靈長類供應是直接由野生捕捉而來的，因此檢疫應特別注意，避免引進對其他既有動物造成感染的傳染病及人畜共通傳染病。特別值得注意的是纖維病毒(filovirus)與結核菌(mycobacteria)的感染，前者可由猿猴帶給人引起 Marburg virus 及 Ebola virus 的出血性熱(hemorrhagic fever)。猿猴容易傳染人與家畜結核菌，因此應該注意對結核菌之防治（如實施結核菌素眼瞼皮內測驗）。

近年來猿猴用於對人類反轉錄病毒(retrovirus)和第一型草原猴疱疹病毒型(*Cercopithecine herpesvirus-1*; herpes B virus)兩病毒的疾病研究很多，因此在實驗動物管理與使用上，有些機構要求使用無反轉錄和草原猴疱疹兩病毒抗原的猿猴。

5.適應期間

新引進動物得在使用前給予一段適應時間，使動物在生理、心理及營養需求狀況得以適應新環境。

6.動物分房在種類與品系上的觀點

動物房得依動物種類及品種隔間，不同品種不宜同房，以防止品種間因衝突而引起焦慮、生理或行為之變異。

7.動物分房在傳染原上的觀點

不同種類動物分房，亦可防止疾病之相互感染，因為對某些種類動物不引起臨床症狀之病原菌，可能對另一種動物容易引起嚴重感染，例如：

(1)兔與天竺鼠應該分開隔房飼養：因家兔感染博氏桿菌(*Bordetella*

bronchiseptica)時無出現臨床症狀，但在天竺鼠卻會導致嚴重肺炎。

(2) 博氏桿菌也會引起狗的傳染性氣管支氣管炎 (Infectious tracheobronchitis)，因此狗與兔也不得同房。

(3) 不同來源之同種動物，宜分房：常見由某一來源的動物隱含某種微生物，而另一來源的動物身上未發現，如大鼠之鼠類黴漿菌(*Mycoplasma pulmonis*)。

(4) 非洲靈長類動物與亞洲靈長類動物須分隔飼養：如猿出血熱病毒(Simian hemorrhagic fever virus)與猿免疫缺乏病病毒(Simian immunodeficiency disease virus; SIDV)，在非洲屬猿猴類發病症狀不明顯，但在亞洲屬則引發臨床症狀。

(5) 靈長類動物之松鼠猴(squirrel monkey)與貓頭鷹猴(owl monkey)宜分房飼養：松鼠猴感染到獅狨猴疱疹病毒(*Herpesvirus tamarinus*)只有潛伏性感染，但如把貓頭鷹猴關進同房，貓頭鷹猴很快就可發病致死。

(二)動物設施健康管理一般原則

1.每日巡視

動物設施的所有動物每日應巡視至少一次，觀察有無臨床症狀之發生。完善的診斷流程系統對疾病的監控非常重要。動物房巡視，普通應由獸醫師負責，如小單位實驗動物設施無固定獸醫師，應設法與其他單位合併聘請。

2.傳染病預防

通常實驗用齧齒類與兔不必預防注射，狗、貓得注射幾種傳染病疫苗如犬瘟熱，犬傳染性肝炎、犬疱疹病毒，鈎端螺旋體症。在不影響實驗結果之情況下，對所飼養動物可考慮預防注射，以增加對疾病的抵抗力。

3.疾病動物之處理

動物如呈現臨床症狀、焦慮、行為異常，應立即向上級報告，並做適當處理。如有懷疑感染或生病的動物必須立即隔離放入隔離房，應將隔離房設計為空氣最後進入的房間或最後單獨清潔的房間。對屍體、廢物、廢水應依廢物處理法適當處理，有助於防止疾病發生。

動物呈現傳染病症狀時，應立即把該動物與健康動物隔離。發病瀕死動物與死亡動物必須送出交給獸醫師做病理解剖，並視需要得做全套病理解剖與必要之實驗室診斷，包括肉眼與組織病理，臨床病理(寄生蟲檢查，與相關之血液學及血液化學)、血清抗體檢測、微生物分離，及其他可用的檢驗方法。若整個動物設施被證實感染，則不可隨便移動該群動物，應該等候淘汰、移送診斷等適當處理。

一般而言，除了狗、貓及靈長類動物之外，齧齒類與兔在臨床上都不予治療，而以預防重於治療觀念來防範疾病的發生及傳播。

4.設備之清潔與衛生

在設備之維持，因為籠架，籠子飼養盒經清洗後未必會回到同一間動物室，因此保持高效率全功能狀態的清洗設備非常重要，以避免髒籠子在送出清洗時的交互傳播病原。其他諸如動物房溫度光照時間、濕度、空氣交換速率、墊料的吸濕能力等皆必須留意。細節請參考第十九章標準化動物房舍設施之規劃。

5.設置照像監視系統

動物房對中大型實驗動物可設有電腦照相監視系統，對於動物設施內試驗當中之中大型動物做 24 小時的監視，特別在一些大學醫學院從事外科手術試驗或臨床醫學研究得設有此項設備，以利臨床觀察與監視。毒性試驗室安全評估試驗動物設施，得設有此項照像監視系統。

(三)動物健康監測、診斷、控制及治療

1.無特定病原隔離區之嚙齒類實驗動物健康監測系統

以生產無特定病原嚙齒類實驗動物為主要任務之動物設施，動物養在隔離區域內，得讓獸醫師每日巡視做臨床觀察，其生產飼養動物在定期內得做例行性動物健康監測。例行健康監測樣品數目，對每一個動物飼養室飼養區域取出固定數目的動物，或固定的比例數目做檢查。

對所飼養動物視所飼養數目房間大小，飼養動物密集度，可取總數目的 1-4%，或每期自每台車取一隻衛兵鼠(sentinel)做例行動物健康監測。採樣樣品大小對傳染原可信度。

動物健康監測包括血清抗體、細菌分離、寄生蟲檢查、組織病理以及聚合酶連鎖反應(PCR)分析等。監測頻率與項目可以參考國家實驗動物中心的做法，大部分病原三個月監測一次。

大學的附設實驗動物設施，以代養從事疾病模式的動物試驗為主，如為長期試驗必須在每一區域內放置至少一對雌雄衛兵鼠，每隔一段時間監測這些衛兵鼠之健康狀況亦可。

疾病診斷室若是獲得認證者，健康監測品質更佳。國外許多地區如歐洲、日本及美國都有類似的認證實驗動物診斷實驗室。國內國家實驗動物中心的診斷也有一定的水準。

一般的嚙齒類實驗動物疾病上的管制，根據國際實驗動物科學總會(International Council for Laboratory Animal Science; ICLAS)所建議，在例行健康監測須要考慮的重要項目包括如下表：

表 15-1 國際實驗動物科學總會(ICLAS)要求小鼠與大鼠健康監測項目

| 微生物 | 小鼠 | 大鼠 | 檢驗法* | 等級** |
|---|----|----|-----------|------|
| 病毒 | | | | |
| 鼠痘病毒(Ectromelia virus) | ○ | | Sero | B |
| 大鼠微病毒(H-1 virus) | | ○ | Sero | C |
| 漢他病毒(Hantavirus) | ○ | ○ | Sero | A |
| 克氏大鼠病毒(Kilham rat virus) | | ○ | Sero | C |
| 乳酸鹽脫氫酶提升病毒 (Lactate dehydrogenase-elevating virus) | ○ | | PCR | C |
| 淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒 (Lymphocytic choriomeningitis virus) | ○ | ○ | Sero | A |
| 小鼠小病毒(Minute virus of mice) | ○ | | Sero | C |
| 小鼠腺病毒(Mouse adenovirus) | ○ | ○ | Sero | C |
| 小鼠大包涵體病毒 (Mouse cytomegalovirus) | ○ | | Sero | C |
| 小鼠腦脊髓炎病毒 (Mouse encephalomyelitis virus; GD-7) | ○ | | Sero | C |
| 小鼠肝炎病毒(Mouse hepatitis virus) | ○ | | Sero, PCR | B |

| | | | | |
|--|---|---|------------|---|
| 小鼠肺炎病毒(Pneumonia virus of mice) | ○ | ○ | Sero | C |
| 小鼠輪狀病毒(Mouse rotavirus) | ○ | | Sero | C |
| 里奧三型病毒(Reovirus 3) | ○ | ○ | Sero | C |
| 仙台病毒(Sendai virus) | ○ | ○ | Sero | B |
| 腮腺炎病毒(Sialodacryoadenitis virus) | | ○ | Sero | C |
| 細菌 | | | | |
| 博氏桿菌(<i>Bordetella bronchiseptica</i>) | ○ | ○ | Cult | C |
| 附纖毛呼吸道性桿菌 (Cilia associated respiratory bacillus) | ○ | ○ | Sero, PCR | C |
| 鼠檸檬酸桿菌(<i>Citrobacter rodentium</i> ; <i>E. coli</i> 0115) | ○ | | Cult | C |
| 髮狀梭菌(<i>Clostridium piliforme</i>) | ○ | ○ | Sero, PCR | C |
| 康氏棒狀桿菌(<i>Corynebacterium kutscheri</i>) | ○ | ○ | Cult, Sero | C |
| 肝原螺旋桿菌(<i>Helicobacter hepaticus</i>) | ○ | ○ | Sero, PCR | D |
| 肺炎巴斯德桿菌(<i>Pasteurella pneumotropica</i>) | ○ | ○ | Cult | C |
| 綠膿桿菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) | ○ | ○ | Cult | D |
| 沙門氏桿菌(<i>Salmonella spp.</i>) | ○ | ○ | Cult, Sero | A |
| 金黃色葡萄球菌(<i>Staphylococcus aureus</i>) | ○ | ○ | Cult | D |
| 肺炎鏈球菌(<i>Streptococcus pneumoniae</i>) | ○ | ○ | Cult | C |
| 黴菌 | | | | |
| 鼠肺炎黴菌(<i>Mycoplasma pulmonis</i>) | ○ | ○ | Cult, Sero | C |
| 黴菌 | | | | |
| 皮癬菌(Dermatophytes) | ○ | ○ | Cult | A |
| 肺胞囊蟲(<i>Pneumocystis carinii</i>) | ○ | ○ | PCR | D |
| 寄生蟲 | | | | |
| 外寄生蟲(Ectoparasites) | ○ | ○ | Micro | E |
| 線蟲(Helminths) | ○ | ○ | Micro | E |
| 腸道原蟲(Intestinal protozoa) | ○ | ○ | Micro | C |

* Sero= 血清檢測；Cult= 細菌分離；Micro= 顯微檢查；PCR= 聚合酶連鎖反應

** A= 人畜共通傳染病(zoonosis)

B= 實驗動物感染可致命

C= 實驗動物感染並不致命，但可生病並傳染其他動物

D= 機會主義病原體

E= 可顯示該動物區或動物群的微生物狀態(指標)

○= 監測項目

基因轉殖動物研究與使用非常普遍，動物健康對於此等動物品質影響更大，各實驗動物設施也應該要注意這些實驗動物健康監控所要求的標準。

2. 動物健康監測項目

(1) 血清檢驗(ELISA 法測試)：參考表 15-1。

(2) 細菌分離與鑑定(API 法)：同上。

(3) 病理診斷

a. 屍體解剖

肉眼觀察病變，初步判斷動物是否健康或受感染。

b. 組織病理診斷

取出臟器組織做組織病理診斷，應包括重要器官及肉眼下之不正常或病變組織。

(4)臨床病理

依診斷的需要，則可進行血液學與血液生化分析。

3.發病動物診斷

(1)實驗動物設施發現發病動物，應該經獸醫師診斷並處置，若機構診斷能力或工具不充分，需送至相關實驗室診斷。

(2)若為短期試驗，得視實際需要，與研究計畫主持人討論是否需送檢。

5.非嚙齒類動物之健康監測

常用之非嚙齒類動物包括兔、狗與猿猴等，對發病動物，抽血實施血清抗體檢測，微生物分離，病理診斷，臨床病理檢驗。

三、動物房與飼養之環境監測

實驗動物飼養管理首重維持動物健康。欲達成此任務，必須有良好的飼育環境及完整的疾病預防監視系統，即環境監控及健康監控。

環境監控包括動物室環境溫度、濕度，通風及光照控制的檢查；監視飼料、飲水是否污染；所有動物可能接觸的物品如墊料、飼育盒、籠架等是否滅菌完全；飼育室內空氣中之落菌數、器物表面菌落數是否達到無特定病原之標準等。有些中央電腦系統可將所有動物室溫濕度值印出。動物飼養人員需在每日工作記錄表中記錄工作摘要。

各實驗動物對環境監視之要求得如下：

(一)新設立飼育區之消毒

為達到實驗動物無特定病原等級，飼育環境的要求較為嚴苛，尤其慎防病原菌之感染。新設立的飼育區在使用之前，須經一定程序之消毒。

(二)飼育盒、籠架、水瓶等之清洗、滅菌與消毒

飼育盒、籠架、水瓶等經洗潔劑高溫清洗後，再經高溫高壓蒸氣滅菌，才可進入飼育區。

(三)動物房之監視

監測項目包括：1.溫度；2.濕度；3.通風；4.光照，這些與動物房舍設施有關，請參見本書第十九章。

微生物監測項目，包括：(1)飼育室內各表面菌落數監測，(2)空氣中之落菌數監測，(3)消毒清洗劑殺菌能力監測，原則上每二週更換新的抹布海棉一次並測其菌數，但若出現污染，則應馬上更換之。

(四)有關飲水之監測

(五)有關飼料之監測

(六)有關墊料之監測

(七)有關人員之監測

進出動物房隔離區，所有飼養管理工作人員不定期實施體表生菌數檢測。

上述(四)、(五)、(六)、(七)，請參見本書第十章「陸生動物之環境與飼養」，與國家實驗動物中心操作程序手冊及簡訊等刊物。

參考文獻

1. 洪昭竹、李秉進、吳銘芳、吳希天、周其勳、胡學如、黃彥智、梁鍾鼎、鍾勝邦(1993) 第五章環境與健康監測 國家實驗動物繁殖及研究中心管理及使用手冊，國科會國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十二年)。
2. 洪昭竹、李秉進、吳希天、胡學如、黃彥智、梁鍾鼎、許世賢、張毓秀、蔡芊芊、劉文彬、鍾勝邦(1994) 第 700 節實驗動物之健康監測及飼養環境監視系統 國家實驗動物繁殖及研究中心飼養管理標準操作程序 國科會國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十三年)。
3. 陳憲全、梁鍾鼎(1996)。第十六章 驗動物疾病，診斷與治療，國家實驗動物繁殖及研究中心實驗動物技術人員訓練手冊(二版) 國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十五年)。
4. 陳憲全、張維正、黃彥智(1999)。實驗動物病理解剖及診斷，病毒抗體力價監測，微生物及環境監測實習 國家實驗動物繁殖及研究中心 88 年度實驗動物疾病診斷技術訓練課程專輯 國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十八年)。
5. 張明雄、陳憲全(1996)。第十七章實驗動物保護與動物福祉概念 國家實驗動物繁殖及研究中心實驗動物技術人員訓練手冊(二版) 國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十五年)。
6. 張維正、黃士軒(1996)。實驗動物管理及使用手冊(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(譯本) 岑祥公司(民國八十五年)。
7. 黃彥智、蔡芊芊(1996)。第六章實驗動物之監測及品管管制 國家實驗動物繁殖及研究中心實驗動物技術人員訓練手冊(二版) 國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十五年)。
8. A Laboratory Animal Health Monitoring Program; Rationale and Development (1990). Charles River Laboratories Technical Bulletin, U.S.A.
9. Buchl SJ, Keeling ME, and Voss WR (1997). Establishing specific pathogen-free (SPF) nonhuman primate colonies. ILAR Journal 38:22-27.
10. Casebolt DB, Speare DJ, and Horney BS (1998). Care and use of fish as laboratory animals: Current state of knowledge. Lab Animal Sci 48:124-136.
11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996). National Research Council, National Academy Press, U.S.A.
12. Homberger FR, Boot R, Feinstein R, Kornerup-Hansen A, and Van der Logt J (1999). FELASA guidance paper for the accreditation of laboratory animal diagnostic laboratories; Report of the Federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA) Working Group on Accreditation of Diagnostic Laboratories. Laboratory Animals (1999) 33 (Suppl 1) S1:19-51:38.

13. Jacoby RO, and Findsey FR (1997). Health care for research animals is essential and affordable. *FASEB Journal* 11:609-614.
14. Keil DJ, and Fenwick B (1992). Role of *Bordetella bronchiseptica* in infectious tracheobronchitis in dogs. *JAVMA* 212:200-202.
15. Rehy JE, and Toth LA (1998). Rodent Quarantine Programs : Purpose, Principles and Practice . *Lab Animal Sci* 48:438-447.
16. Weber H, Berge B, Finch J, Heidt Kaup FJ, Perretta G, Uerchuere B, Wolfensohn (1998). in FELASA Working Groups on Non-human Primate Health: Health Monitoring of Non-human Primate Colonies: Recommendation of the Federation of European Laboratory Animal of the Federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA) Working Group on Non-human Primate Health Accepted by the FELASA Board of Management, 21. November 1998. FELASA, BCM Box 2989. London WC1N 3XX, UK.