

附件 H 動物疼痛評估及建議用藥

Appendix H Pain and Distress Classifications & Recommendation of Analgesics for Use.

根據動物保護法第十五條使用動物進行科學應用，應儘量避免使用活體動物，有使用之必要時，應以最少數目為之，並以使動物產生最少痛苦及傷害之方式為之。

一、前言

在執行及設計動物實驗時，動物疼痛程度的評估對實驗者和動物福利保護者而言，一直是個最難以解決的問題。一般較為簡單而有意義的方法是評估實驗操作中動物疾病的發生率及死亡率，但是這樣的方法卻無法提供對於動物在進行實驗中所需承受疼痛的狀況。因此在 1985 年，由 Moron & Griffiths 建立了一套可作為依據的評估方法，此種方法用了 5 種資料來評估動物於實驗中所可能遭受的疼痛狀況，這 5 種資料包含有：體重、外觀、臨床症狀、先天性的行為及對刺激的反應等。在英國，對於動物在實驗進行中所需承受的疼痛、緊迫、持續性傷害等等作了一些規範，並希望實驗者可以在對動物最小的傷害之下得到所需的實驗數值，而實驗者亦需了解動物的疼痛狀況會由輕微逐漸變為中等，中等程度亦有可能會變為嚴重程度的，因此訂定一個依據，來減低對實驗動物可能造成的傷害。在下列表中，列出 6 種常用實驗動物的疼痛程度評估資料，表格中所列並非最新資訊，卻是最廣為大家所使用的，藉由臨床上動物觀察來判定動物所處的狀況。本表格由國外研究人員、獸醫師及動物保護學會人員一同研究討論後擬定之。

1. 陸生動物疼痛之一般症狀：

- 不清理皮毛(皮毛粗糙無光澤)
- 食物及水分攝取量下降、尿液及糞便量減少
- 對人類觸碰的物理性反應異常(退縮,跛行,異常攻擊性,尖叫,夾緊腹部,脈搏和呼吸次數上升)
- 體重下降(原體重之), 生長停滯(增重遲緩), 或體質改變(惡病 cachexia)
- 脫水
- 體溫異常(上升或下降)
- 脈搏和呼吸異常(上升或下降)
- 磨牙(常見於兔子及大型農場動物),流汗(馬)
- 自我攻擊,自我傷害疼痛部位

- 疼痛部位之炎症反應
- 懼光
- 嘔吐或下痢
- 器官衰竭之具體證據(血液生化,超音波,生檢,..肉眼病變等)

2. 魚類疼痛時常見之症狀

- 游動/活動減慢 (鱒魚、斑馬魚、鯉魚、鮭魚等大多數的魚類)
- 拒食 (鱒魚、鮭魚)
- 鰓的通氣量上身許多、鰓蓋加速活動 (鱒魚、斑馬魚)
- 血液中 cortisol 量增加 (鱒魚、斑馬魚)
- 尾部異常擺動(tail beating) (斑馬魚)
- 在底部來回滾動 (鯉魚、彩虹鱒魚)
- 摩擦疼痛部位 (彩虹鱒魚、金魚)
- 游動時出現各種保護性的動作如防禦照護傷部等 (鱒魚、斑馬魚、鯉魚、金魚和大部分魚類)

3. 疼痛與痛苦時不同物種動物的臨床症狀

| 物種 | 臨床症狀 |
|-----|--|
| 啮齒類 | <ul style="list-style-type: none"> ● 大、小鼠於急性疼痛時發出叫聲、攻擊操作人員。疼痛時它們會發出人類無法聽取的超音波叫聲，因此發聲並不是疼痛的必要指標。食慾不振、飲食異常(如啃食仔鼠或墊料、) 改變平常的群聚行為與理毛行為(如藏匿或逃避同伴動物、停止築巢、不理毛或過度舔舐與搔癢)，口鼻部沾染紅色液體(紅淚症或紫質症)、活動力降低、弓背、豎毛。 ● 天竺鼠在受驚嚇時、抓取時常會驚逃與尖叫，但處於疼痛的天竺鼠異常安靜不動，需注意的是陌生人在周邊時天竺鼠亦安靜不動，應謹慎鑑別。食慾下降，術後的疼痛可能會使動物停止進食，造成腸管蠕動停滯導致致命的腸毒素症。 ● 倉鼠與沙鼠呈現與大小鼠相似症狀。 |
| 兔 | <ul style="list-style-type: none"> ● 恐懼、憂慮、呆滯或無活動力，面對籠子內面弓背躲藏， 偶有過度興奮與舔舐。急性疼痛時對於人員的抓取與操作會異常發聲或攻擊。 ● 腹部疼痛時呈現弓背、腹肌收縮、腹部貼壓在地板。偶磨牙，但並不是疼痛的必要指標。 ● 術後的疼痛可能會使動物停止進食，造成腸管蠕動停滯 導致致命的腸毒素症。 ● 呼吸模式改變(喘氣)、食慾下降、不理毛。 ● 盡量不使用受傷的腳並避免伸展 |

| 物種 | 臨床症狀 |
|-----|--|
| 爬蟲類 | <ul style="list-style-type: none"> ● 急性疼痛時呈現畏懼退縮與肌肉緊繃、遠離不愉快的刺激並企圖咬人。 ● 慢性與持續性疼痛時食慾不振、無生氣、體重下降。 ● 眼睛半閉(如蜥蜴)、皮膚顏色改變。 |
| 魚類 | <ul style="list-style-type: none"> ● 魚的痛覺受器與哺乳動物有相似的生理性質。 ● 魚鰓活動異常、游水動作異常、皮膚與鱗片顏色改變、眼睛顏色改變、鰭或尾損傷、皮膚損傷、大口吞嚥。 |
| 兩棲類 | <ul style="list-style-type: none"> ● 青蛙與蟾蜍、蠑螈等常使用於科學研究，它們會學習躲避有害的刺激，但尚無顯著的疼痛指標症狀。 ● 一般不適的症狀有運動失調、皮膚出現血斑、皮膚與舌部乾燥或黯淡無光、無生氣、對簡單刺激的反應差、因進食或活動力減少而導致肌肉萎縮，於大腿部尤其明顯、眼睛呆滯乾燥。 |

資料來源: 國防醫學院動物中心/使用相關規定/動物疼痛程度之評估方法

二、各種實驗可能造成的動物疼痛、緊迫及臨床症狀分類

1. 陸生動物

| 疼痛及緊迫分類 | 動物操作 | 臨床症狀 |
|---|---|---|
| <u>Category B.</u> 不引起不適或緊迫 | 單純養於人為的飼育環境 | 無不良反應 |
| <u>Category C.</u> 極小的不適或緊迫，不需用藥緩解 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 注射(靜脈、皮下、肌肉、腹腔)、口服 2. 採血(不包含眼窩採血等動物需鎮靜之方法) 3. 短時間禁食或禁水 4. 完整的麻醉 5. 被核准的安樂死方法 | 無不良反應 |
| <u>Category D1.</u> 短時間的輕微緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解 | <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>麻醉中插管</u> 2. 全身麻醉下進行<u>次要存活性手術</u> 3. <u>全身麻醉下進行非存活性手術</u> 4. 暴露於不致命性的藥物或化學物下，未對動物造成顯著的物理性變化 | 動物應無自殘、食慾不振、脫水及過動現象，但休息或睡眠時間增加，喊叫次數增加，攻擊性/防禦性行為增加，或社會化行為退縮及自我孤立 |

| 疼痛及緊迫分類 | 動物操作 | 臨床症狀 |
|--|--|---|
| <p>Category D2. 中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>在全身麻醉下進行主要存活性手術</u> 2. 長時間的物理性保定 3. 誘導行為上的緊迫，如：剝奪母親照顧、侵略性行為、掠奪者/誘餌之相互作用 4. 誘導解剖學或物理學異常造成的疼痛或緊迫輻射性病痛 5. <u>藥物或化學物損害動物體的生理系統</u> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 行為異常 2. 不整理皮毛 3. 脫水 4. 不正常的喊叫 5. 長時間的食慾不振 6. 循環系統之瓦解 7. 極度倦怠或不願移動 8. 中等至嚴重程度的局部或全身性感染 |
| <p>Category E. 對神智清醒、未麻醉的動物，造成劇烈疼痛且接近或超過疼痛極限，無法以藥物或其他方式緩解（這些實驗需經IACUC及獸醫人員謹慎監督）</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 毒性試驗、微生物試驗或腫瘤試驗於不做治療下導致動物重病或瀕死 2. 使用藥物或化學物嚴重損害動物生理系統而造成動物死亡、劇烈疼痛或極度緊迫 3. <u>未麻醉情形下使用麻痺或肌肉鬆弛劑</u> 4. 燒燙傷或大規模皮膚創傷 5. 任何會造成接近疼痛閾值且無法以止痛劑解除該疼痛的操作步驟(如：關節炎模式、眼睛/ 6. 皮膚刺激性試驗、強烈炎症反應模式、視覺剝奪、電擊/加熱試驗…等) 7. 未經IACUC 核准的安樂死方法 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 自我孤立 2. 社會化行為嚴重退縮 3. 休息或睡眠增加 4. 嚴重的食慾不振 5. 動物外表的顯著改變 6. 極度倦怠 7. 垂死 |

2. 水生動物 – 魚類

| 疼痛及緊迫分類 | 動物操作 | 臨床症狀 |
|---|--|-----------------------------------|
| <p>Category B. 不引起不適或緊迫</p> | <p>單純養於人為的飼育環境</p> | <p>無不良反應</p> |
| <p>Category C. 不引起不適或緊迫</p> | <p>僅單純撈取及放回、飼育、交配、產蛋等及早期的胚胎研究 (<7dpf)</p> | <p>無不良反應</p> |
| <p>Category D. 極小的不適或緊迫，需事先用藥麻醉或緩解措施</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 剪魚鰭 2. 尾鰭植入標示用的chip、tag、elastomer或上色 3. 人工取出魚卵/精子 4. 各種手術包括(眼窩注射、腹腔注射、括取鱗片、皮膚及鰓做病理檢查等) 5. 其他需要手術後恢復及暫時特殊照料的實驗步驟 | <p>可能導致輕微出血，但無不良反應、半天內就能恢復的手術</p> |
| <p>Category E. 中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需事先麻醉並給予適當的後續處理</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 化學性誘變處理(如ENU處理) 2. 切除/凍傷小部分心臟 | <p>需要較長時間的恢復的手術並可能導致魚隻不適甚至死亡</p> |

三、常用實驗動物之疼痛程度評估表

(一)大小鼠疼痛程度評估表 (註：藍色文字 - 針對大鼠；紅色文字 - 針對小鼠)

| | 評估項目/疼痛評分 | 輕微疼痛/1分 | 中度疼痛/2分 | 嚴重疼痛/4分 |
|--------------------|--|---|---|---|
| 體重 (不包含暫時性體重減輕) | 1. 體重 2. 食物/飲水消耗 | 1. 體重減少原體重的 10% 以下 2. 72 小時內僅攝食正常量的 40-75% | 1. 體重減少原體重的 10-25% 2. 72 小時內攝食低於正常量的 40% 以下 | 1. 體重減少原體重 25% 以上 2. 7 天內攝食低於正常量的 40%，或食慾不振超過 72 小時 |
| 外觀 | 1. 身體姿勢 2. 毛髮豎起情形 | 1. 短暫的拱背，特別是在投藥後 2. 部分毛髮豎起 | 1. 間歇性拱背 2. 明顯皮毛粗糙 | 1. 持續性的拱背 2. 明顯皮毛粗糙，並伴隨其他症狀如拱背、遲鈍反應及行為 |
| 臨床症狀 | 1. 呼吸 2. 流涎 3. 震顫 4. 痙攣 5. 沉鬱、臥倒 | 1. 正常 2. 短暫的 3. 無 4. 無 5. 無 | 1. 間歇性的呼吸異常 2. 間歇性的弄濕下顎附近的皮毛 3. 間歇性的 4. 間歇性的(每次 10 分鐘以下) 5. 短暫的(1 小時以下) | 1. 持續性的呼吸困難 2. 持續性弄濕下顎附近的皮毛 3. 持續性的 4. 持續性的(若每次超過 10 分鐘以上，則建議安樂死) 5. 持續超過 1 小時以上(若每次超過 3 小時以上，則建議安樂死) |
| 無刺激時一般行為 | 1. 活力 2. 社會化行為 | 1. 活力輕微下降 2. 與群體有對等的互動 | 1. 活力明顯下降 2. 與群體的互動較少 | 1. 持續睡眠或無法行動 2. 沒有任何的互動 |
| 對刺激的反應 | 受刺激時行為反應 | 變化不大，輕微出現沉鬱/興奮反應，仍有警覺性 | 受刺激時會有較少的反應(如:被人捉拿)，輕微出現沉鬱/興奮反應，仍有警覺性 | 對刺激或外部行為無任何的反應 |

(二) 兔子疼痛程度評估表

| | 評估項目/疼痛評分 | 輕微疼痛/1分 | 中度疼痛/2分 | 嚴重疼痛/4分 |
|---------------------------|--|---|---|--|
| 體重 (不包含暫時性體重減輕) | 1. 體重 2. 食物/飲水消耗 | 1. 體重減少原體重10%以下 2. 72小時內僅攝食正常量的40-75% | 1. 體重減少原體重的10-25% 2. 72小時內攝食低於正常量的40%以下 | 1. 體重減少原體重25%以上 2. 7天內攝食低於正常量的40%，或食慾不振超過72小時 |
| 外觀 | 1. 皮毛狀況 2. 身體姿勢 | 1. 正常 2. 短暫的拱背，特別是在投藥後 | 1. 皮毛無光澤，較少整理毛髮 2. 間歇性拱背 | 1. 明顯皮毛粗糙，完全不整理毛髮，並伴隨其他症狀如拱背、遲鈍反應及行為 2. 持續性的拱背 |
| 臨床症狀 | 1. 呼吸 2. 流涎 3. 震顫 4. 痙攣 5. 沉鬱、臥倒 | 1. 正常 2. 短暫的 3. 短暫的 4. 無 5. 無 | 1. 間歇性的呼吸異常 2. 間歇性的弄濕下顎附近的皮毛 3. 間歇性的 4. 間歇性的(每次10分鐘以下) 5. 短暫的(30分鐘以下) | 1. 持續性的呼吸困難 2. 持續性弄濕下顎附近的皮毛 3. 持續性的 4. 持續性的(若每次超過10分鐘以上，則建議安樂死) 5. 持續超過30分鐘以上(若每次超過1小時以上，則建議安樂死) |
| 無刺激時一般行為 | 1. 社會化行為 2. 發聲狀況 | 與群體有對等的互動 | 與群體的互動較少 | 1. 沒有任何的互動 2. 發出類似悲傷痛苦的叫聲 |
| 對刺激的反應 | 受刺激時行為反應 | 正常反應 | 受刺激時會有壓抑行為反應 | 對刺激或外部行為無任何的反應 |

(三) 5 種評估項目進行疼痛程度給分

| 項目 | 正常 | 輕微疼痛 | 中度疼痛 | 重度疼痛 |
|--------|-----|------------------------|--|--------------------------------|
| 疼痛程度給分 | 0 分 | 1 分 | 2 分 | 4 分 |
| 分數加總 | 0-4 | 5-9 | 10-14 | 15-20 |
| 止痛計畫 | 無 | 提供止痛藥品，每 24 小時重新評估動物狀態 | 提供止痛藥品，每 8-12 小時重新評估動物狀態。連續 3 次此區之分數，考慮給予安樂死 | 提供止痛藥品，每 4 小時內無法緩解動物疼痛，考慮給予安樂死 |

註：分數若高於 4 分，則啟動止痛計畫。

以上資料來源來自農委會實驗照護及使用手冊

四、常用的止痛藥物

- 鴉片類藥物(opioids)：

1. 如 oxymorphone, butorphanol, Buprenorphine, fentanyl 等
2. 副作用：各種程度之心肺功能抑制，及過度的鎮定效果
3. 這些藥物通常也受到較為嚴格的管制，購買及使用需要遵守相關條例之規定，並備有相關之證照與文件(屬管制藥品)

- 非類固醇消炎藥(NSAIDs)：

1. 如 ketoprofen, carprofen, etodolac 等
2. 可以與 opioids 併用，也有研究顯示其單獨使用效果亦不遜於 opioid
3. 但要注意肝腎及消化道之副作用
4. 此外還有 alpha 2-agonists (如 xylazine hydrochloride - 若朋)、局部麻醉劑等等

嚴重疼痛或緊迫時，合併不同種類的止痛藥比用單一藥物效果更加，例如合併使用鴉片類藥物與非類固醇類消炎藥：

Buprenorphine* + Ketoprofen

或 Buprenorphine + Meloxicam

倉鼠、沙鼠與天竺鼠最常用的止痛藥 Buprenorphine 0.01-0.05mg/kg, SC, q 8 h

(一)小鼠-止痛藥品使用(對應更新的疼痛分類表)

| 輕度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1) | 中度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1、D2) | 重度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D2、E) |
|--|--|--|
| 局部麻醉劑 Lidocaine | 局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用) | 局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用) |
| Butorphanol 1 – 2 mg/kg, SC once | Buprenorphine 0.05 -0.1 mg/kg, SC q 8-12 h | Buprenorphine 0.05 -0.1 mg/kg, SC q 8-12 h |
| Ketoprofen 2 – 5 mg/kg, SC once | Ketoprofen 2 – 5 mg/kg, SC q 24 h | Ketoprofen 2 – 5 mg/kg, SC q 24 h |
| | | Morphine 2 – 5 mg/kg, SC q 2 - 4 h |

(二)大鼠-止痛藥品使用(對應更新的疼痛分類表)

| 輕度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1) | 中度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1、D2) | 重度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D2、E) |
|------------------------------------|---|---|
| 局部麻醉劑 Lidocaine | 局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用) | 局部麻醉劑 Lidocaine/ Bupivacaine (與全身性止痛合併使用) |
| Butorphanol 2 mg/kg, SC once | Buprenorphine 0.05 mg/kg, SC q 6 - 12 h | Buprenorphine 0.05 mg/kg, SC q 6 - 8 h |
| Ketoprofen ≤3 mg/kg, SC once | Ketoprofen ≤3 mg/kg, SC q 24 h | Ketoprofen ≤3 mg/kg, SC q 24 h |
| Meloxicam 1 mg/kg, SC once | Meloxicam 1 -2 mg/kg, SC q 24 h | Meloxicam 1 -2 mg/kg, SC q 24 h |
| | | Morphine 2 – 5 mg/kg, SC q 2 - 4 h |

(三) 兔子-止痛藥品使用(對應更新的疼痛分類表)

| 輕度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1) | 中度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D1、D2) | 重度疼痛或緊迫 (對應疼痛等級 D2、E) |
|---|---|--|
| 局部麻醉劑 Lidocaine | 局部麻醉劑 Bupivacaine (與全身性止痛合併使用) | 局部麻醉劑 Bupivacaine (與全身性止痛合併使用) |
| Ketoprofen 3 mg/kg, SC once | Buprenorphine 0.01-0.05 mg/kg, SC, IM, IV q 6 - 12 h | Buprenorphine 0.05 mg/kg, SC, IM, IV q 6 - 12 h |
| Butorphanol 0.1-0.5 mg/kg, IM, IV q 4 h | Butorphanol 0.1-0.5 mg/kg, IM, IV q 4 h | Morphine 2 - 5 mg/kg, SC q 2 - 4 h |
| Carprofen 4.0 mg/kg, SC 1.5 mg/kg, PO once | Carprofen 4.0 mg/kg, SC, q 24h 1.5 mg/kg, PO, q 12h | Fentanyl patch 25µg/h Transdermal q 72 h |
| Meloxicam 0.2-0.3 mg/kg, SC, PO once | Meloxicam 0.3-1.5 mg/kg, SC q 24 h | |

以上可供參考

五、小型與大型動物的鴉片類藥物(Opioids)

| Analgesic | Mice | Rat | Rabbit |
|----------------------|---|---------------------------------------|--|
| Opioids | | | |
| Buprenorphine | 0.01-0.05 mg/kg SC, IV 8-12 hourly or 0.1-0.25 mg/kg PO ^a 8-12 hourly | 0.05 mg/kg, SC 8-12 hourly | 0.01-0.05 mg/kg SC, IM or IV 6-12 hourly |
| Butorphanol | 1.0-2.0 mg/kg, SC 2-4 hourly | 1.0-2.0 mg/kg, SC 4 hourly | 0.1-0.5 mg/kg, IV 4 hourly |
| Morphine | 2-5 mg/kg, SC 4 hourly Sustained release formulation: ^b 4.8 mg/kg SC 6 hourly | 2-5 mg/kg SC 4 hourly | 2-5 mg/kg SC or IM every 4 hourly |
| Nalbuphine | 1-2 mg/kg IM 4 hourly | 2-4 mg/kg IM 4 hourly | 1-2 mg/kg, IV 4 hourly |
| Pentazocine | 5-10 mg/kg SC | 5-10 mg/kg SC | 5-10 mg/kg SC, IM, IV 4 hourly |
| Pethidine | 10-20 mg/kg SC or IM 2-3 hourly | 10-20 mg/kg SC or IM 2-3 hourly | 10-20 mg/kg SC or IM 2-3 hourly |

以上僅供參考，若有疑慮需請教獸醫師。

a Do not use injectable form of buprenorphine for oral preparation as it is too bitter.

b Morphine – sustained release formulation. In N, O-carboxymethylchitosan (NOCC) and chitosan.

六、小型與大型動物的非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)

| Analgesic | Mice | Rat | Rabbit |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|
| NSAIDs | | | |
| Carprofen | 5 mg/kg SC, 12-24 hourly | 5 mg/kg SC, 24 hourly | 1.5 mg/kg PO 12 hourly 4 mg/kg SC, 24 hourly |
| Flunixin | 2.5 mg/kg SC, 12-24 hourly | 2.5 mg/kg SC, 12-24 hourly | 1.0mg/kg SC, 12-24 hourly |
| Ketoprofen | 5 mg/kg SC, PO 24 hourly | - | 3mg/kg SC 12-24 hourly |
| Meloxicam | 1 mg/kg SC, PO 24 hourly | 1 -2mg/kg SC 24 hourly | 0.2 mg/kg SC 24 hourly up to 3 days |

以上僅供參考，若有疑慮需請教獸醫師。

文件中有何錯誤，請不吝指教改正。