

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	1

Pathology Report

RCAM No: 19-0050	ADDC No: 19-0171	Pathol. No.: CO19-024	Date: 1080109
Species: Rat	Breed: SD	Sex: 1 F+1 M	Age: 4 Months
Counselor: 廖俊旺	Owner: 簡茂盛	Pathologist: 蘇滄慧	
Address: 40227 台中市南區興大路 145 號			
Specimen: Whole body	Died/Killed: D() K(2)	Fax/Tel No.: 04-22840526	

(一) 病歷：

本次為年度例行性健康監測，大鼠 (SD 品系)，雌雄鼠各 1 隻，於 5 週齡時購自樂斯科動物中心，為 IACUC 107-070 同批未進行實驗之大鼠。飼養於中興大學動物醫學研究中心 SPF 鼠房共計 3 個月 (詳見表一)。

於試驗結束 (2019 年 1 月 22 日)，以 2% isoflurane 氣體麻醉後，大鼠自腹部大動脈放血犧牲。血清及糞便檢體送至國家實驗動物中心進行健康監測，臟器組織送至中興大學動物疾病診斷中心進行病理切片製作及病理學判讀。

表一、中興大學動物醫學研究中心送檢健康檢查之老鼠 (n=2) 相關資料。

檢體代碼	品種	品系	性別	健檢週齡	飼養期 ^a	飼養方式	飼養區	來源鼠 IACUC / 試驗主題
R108-M	大鼠	SD	雄	~16 週	95 日	懸吊籠 (SPF)	R107	107-070 / 大鼠 90 天重複劑量口服毒性試驗
R108-Fe	大鼠	SD	雌	~16 週	95 日	懸吊籠 (SPF)	R107	107-070 / 大鼠 90 天重複劑量口服毒性試驗

^a 飼養期 (週)：指受檢老鼠進入動物醫學研究中心 SPF 鼠房開始飼養當日至犧牲健檢日的飼養總時長。

(二) 肉眼病理檢查：

1. 大鼠

1.1. 雌性 (檢體代碼 R108-Fe) 之大腦 (圖 1)、小腦 (圖 1)、心臟 (圖 1)、肝臟 (圖 2)、脾臟 (圖 3)、胸腺 (圖 3)、肺臟 (圖 4)、腎臟及腎上腺 (圖 5) 與卵巢 (圖 6) 等重要臟器均無明顯肉眼病變。

1.2. 雄性大鼠 (檢體代碼 R108-M) 之大腦 (圖 7)、小腦 (圖 7)、心臟 (圖 7)、肝臟 (圖 8)、脾臟 (圖 9)、胸腺 (圖 9)、肺臟 (圖 10)、腎臟及腎上腺 (圖 11) 與睪丸 (圖 12) 等重要臟器均無明顯肉眼病變。

審核者：簡茂盛
制定者：廖俊旺
發行日期：102.9.2

病理報告書

表單編號	SOP-1-3-4
修訂版本	A
頁碼	2



圖 1



圖 2



圖 3

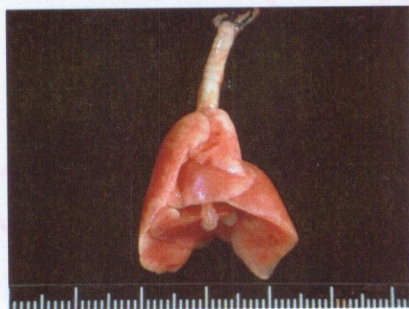


圖 4



圖 5



圖 6



圖 7



圖 8



圖 9



圖 10



圖 11



圖 12

(三) 組織病理檢查：

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	3

1. 大鼠

1.1 雌性(檢體代碼 R108-Fe): 大腦(圖 13)、小腦(圖 14)、腦下垂體(圖 15)、脊髓(圖 16)、坐骨神經(圖 17)、心臟(圖 18)、骨骼肌(圖 19)、肝臟(圖 20)、下頷腺(圖 21)、食道(圖 22)、胃部(圖 23)、小腸(圖 24)、大腸(圖 25)、胸腺(圖 26)、淋巴結(圖 27)、氣管(圖 28)、肺臟(圖 29)、腎臟(圖 30)、膀胱(圖 31)、腎上腺(圖 32)、股骨(圖 33)、胸骨(圖 34)、皮膚(圖 35)、眼睛(圖 36)、哈氏腺(圖 37)、子宮(圖 38)、子宮頸(圖 39)、卵巢(圖 40)等臟器均無明顯組織病變。

1.1.1 非特異性病變：

1.1.1.1 胰臟：於雌鼠胰臟出現局部、極微、壞死病灶(圖 41)。

1.1.1.2 脾臟：於雌鼠脾臟紅髓區可見瀰漫性、輕度、含有棕色色素之巨噬細胞聚集(圖 42)。

1.1.1.3 甲狀腺：於雌鼠甲狀腺可局部、中度、濾泡上皮脫落及變性(圖 43)。

1.2 雄性(檢體代碼 R108-M): 大腦(圖 44)、小腦(圖 45)、脊髓(圖 46)、坐骨神經(圖 47)、心臟(圖 48)、骨骼肌(圖 49)、主動脈(圖 50)、肝臟(圖 51)、胰臟(圖 52)、食道(圖 53)、胃部(圖 54)、小腸(圖 55)、大腸(圖 56)、胸腺(圖 57)、脾臟(圖 58)、淋巴結(圖 59)、氣管(圖 60)、腎臟(圖 61)、膀胱(圖 62)、腎上腺(圖 63)、甲狀腺(圖 64)、副甲狀腺(圖 65)、股骨(圖 66)、胸骨(圖 67)、皮膚(圖 68)、眼睛(圖 69)、哈氏腺(圖 70)、前列腺(圖 71)、儲精囊(圖 72)、副睪(圖 73)及睪丸(圖 74)等臟器均無明顯組織病變。

1.2.1 非特異性病變：

1.2.1.1 肺臟：於雄鼠肺臟支氣管旁出現多發局部、輕度、淋巴濾泡增生(圖 75)。

審核者：簡茂盛
制定者：廖俊旺
發行日期：102.9.2

病理報告書

表單編號	SOP-1-3-4
修訂版本	A
頁碼	4

Rat, female

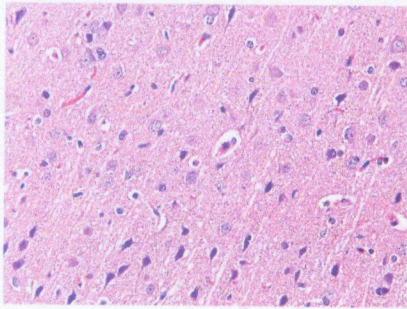


圖 13

400X

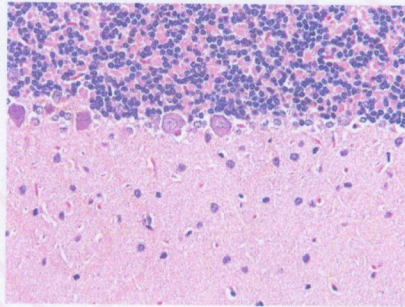


圖 14

400X

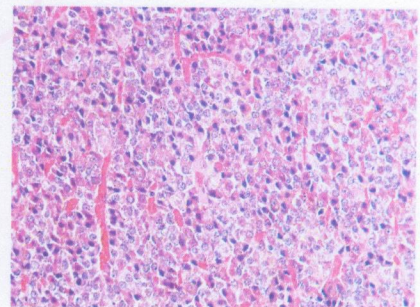


圖 15

400X

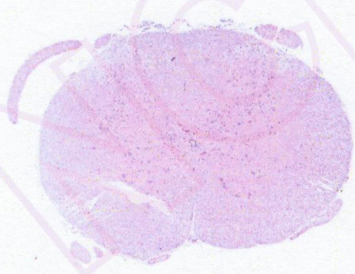


圖 16

40X

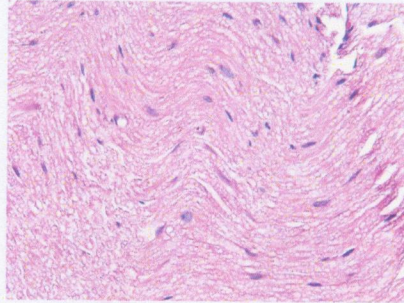


圖 17

400X

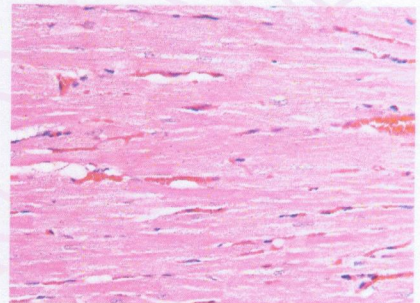


圖 18

400X

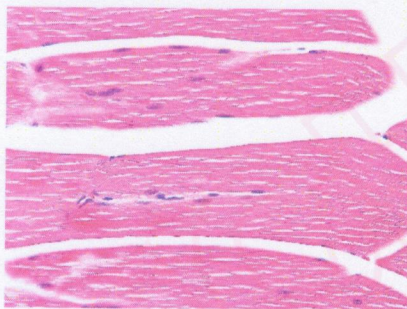


圖 19

400X

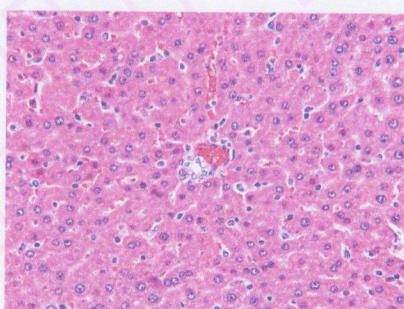


圖 20

400X

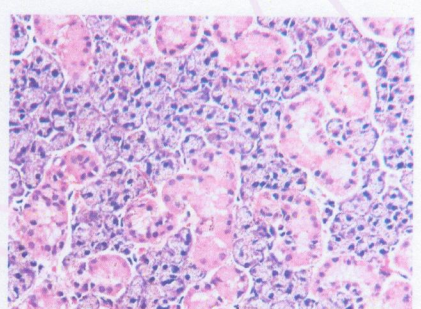


圖 21

400X

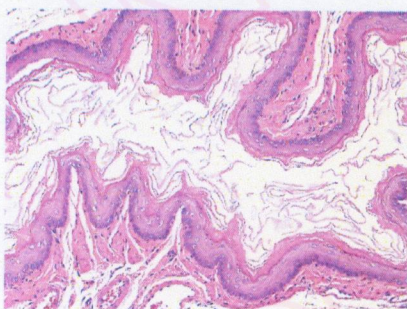


圖 22

200X

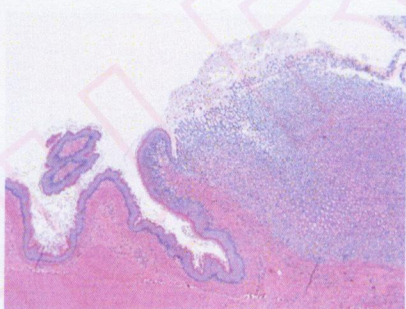


圖 23

40X

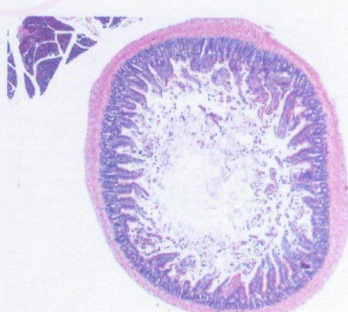


圖 24

40X

審核者：簡茂盛
制定者：廖俊旺
發行日期：102.9.2

病理報告書

表單編號	SOP-1-3-4
修訂版本	A
頁碼	5



圖 25 40X

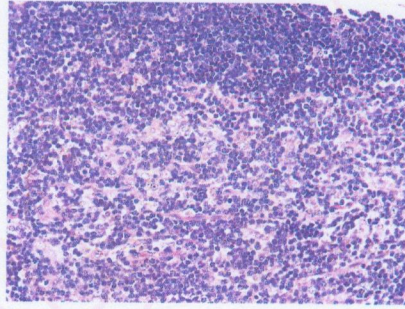


圖 26 400X

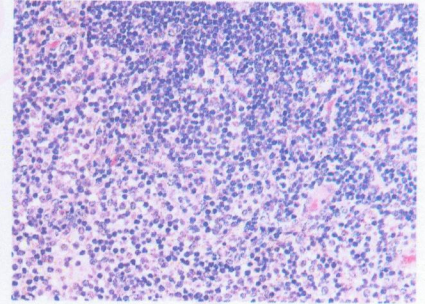


圖 27 400X

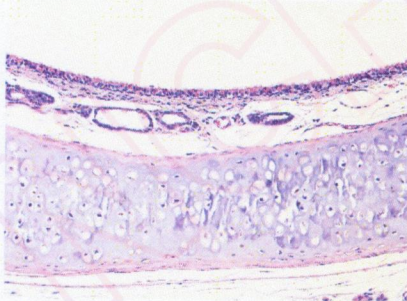


圖 28 200X

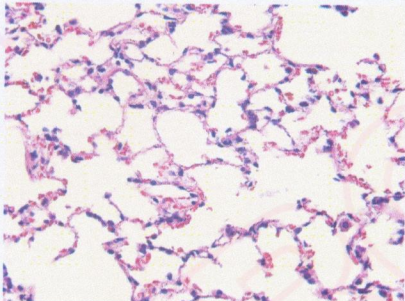


圖 29 400X

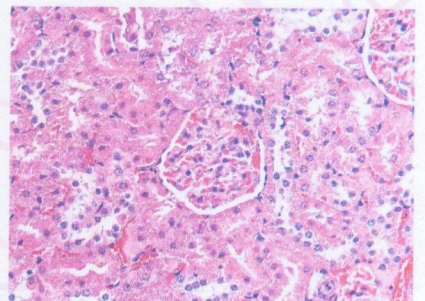


圖 30 400X

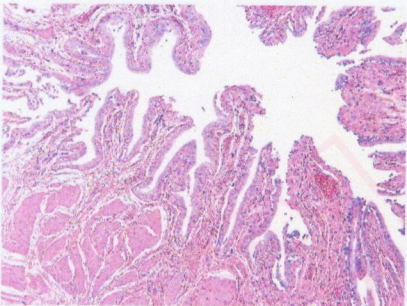


圖 31 100X

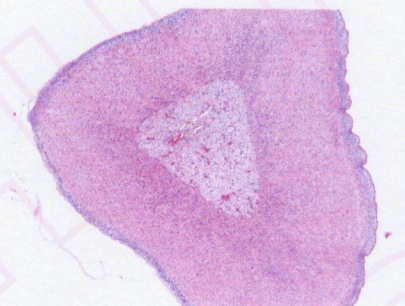


圖 32 40X

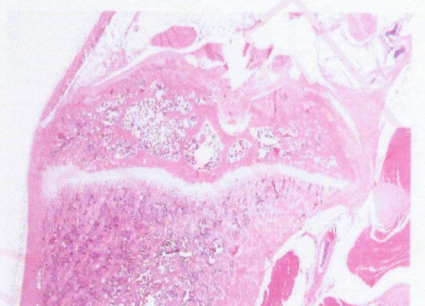


圖 33 20X

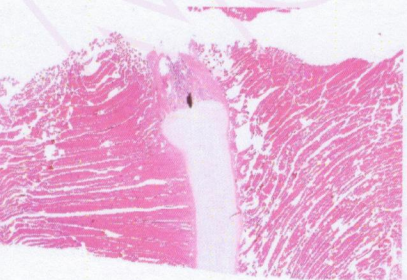


圖 34 20X

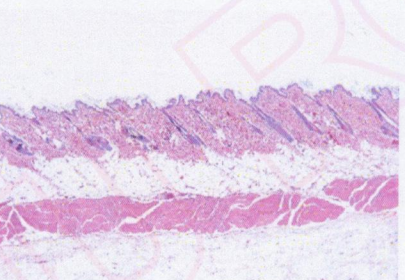


圖 35 40X

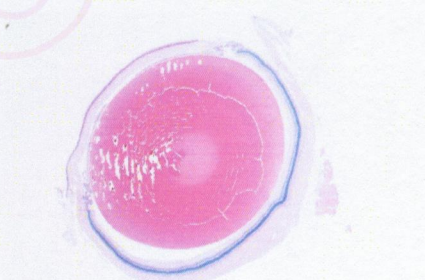


圖 36 20X

審核者：簡茂盛
制定者：廖俊旺
發行日期：102.9.2

病理報告書

表單編號	SOP-1-3-4
修訂版本	A
頁碼	6

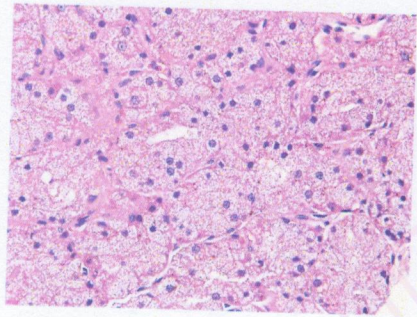


圖 37 400X

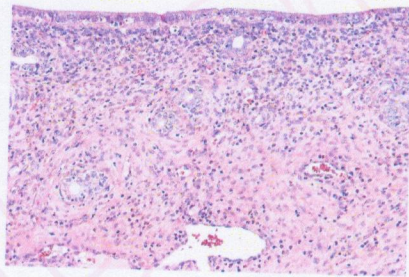


圖 38 200X

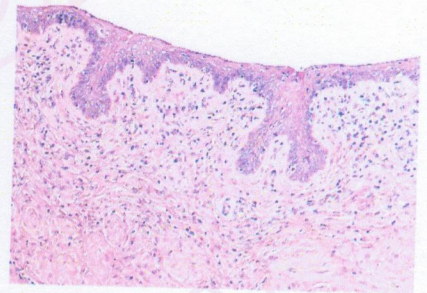


圖 39 200X

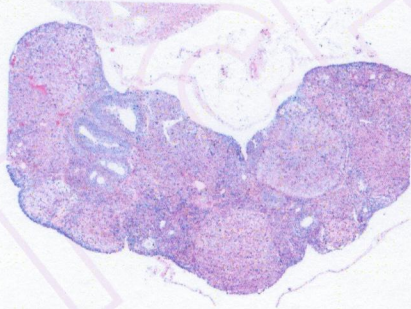


圖 40 40X

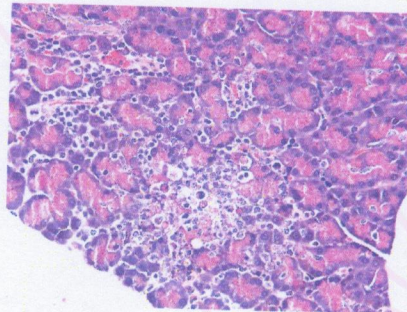


圖 41 200X

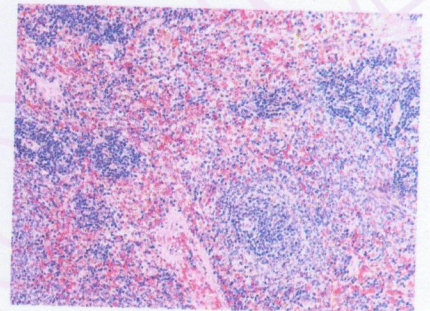


圖 42 400X

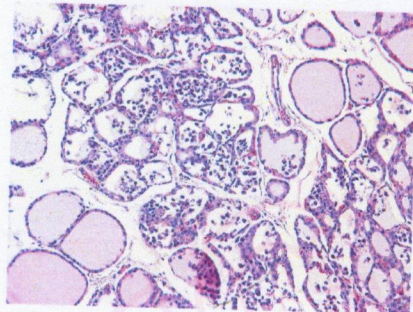


圖 43 200X

Rat, male

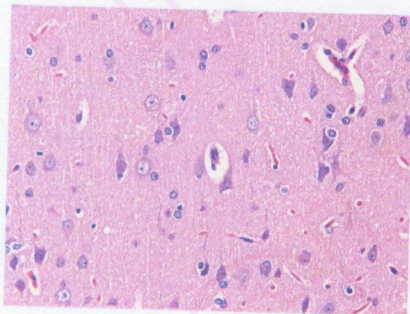


圖 44 400X

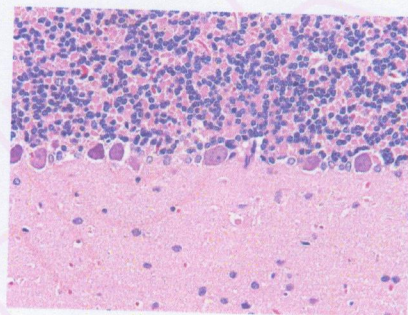


圖 45 400X

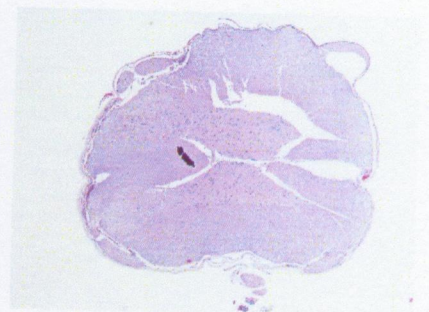


圖 46 40X

審核者：簡茂盛
制定者：廖俊旺
發行日期：102.9.2

病理報告書

表單編號	SOP-1-3-4
修訂版本	A
頁碼	7

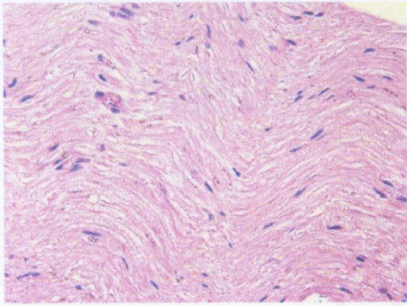


圖 47 400X

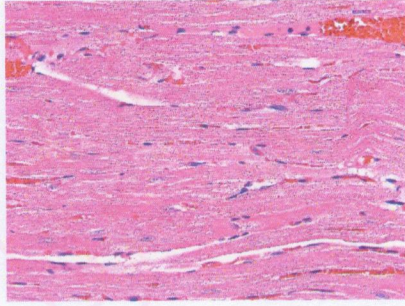


圖 48 400X

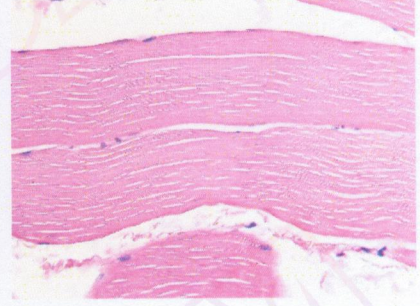


圖 49 400X

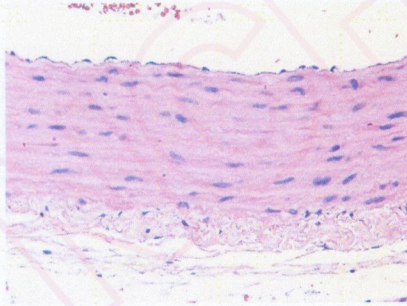


圖 50 400X

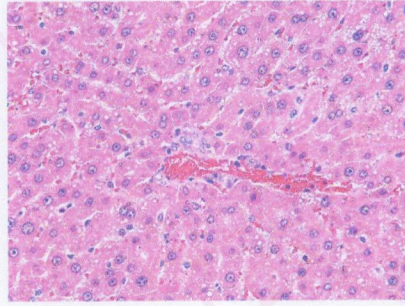


圖 51 400X

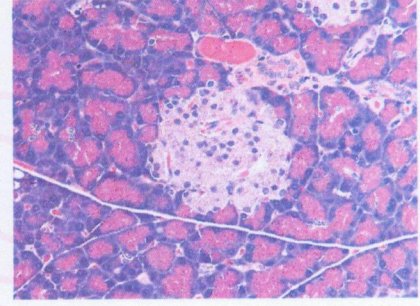


圖 52 400X

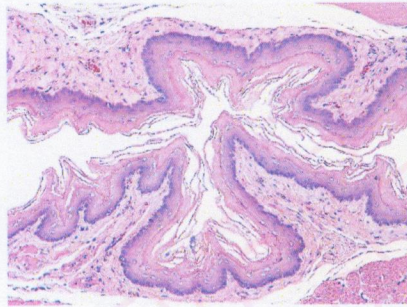


圖 53 200X

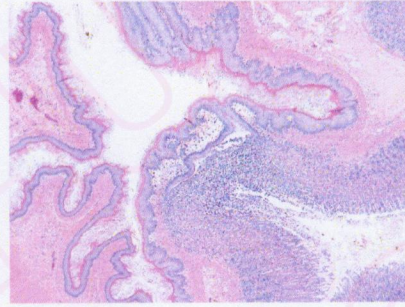


圖 54 40X



圖 55 20X



圖 56 20X

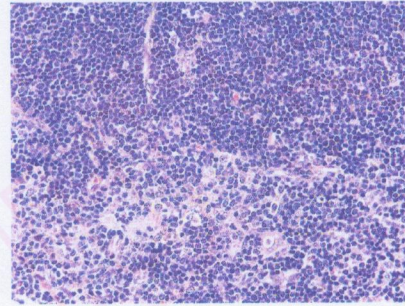


圖 57 400X

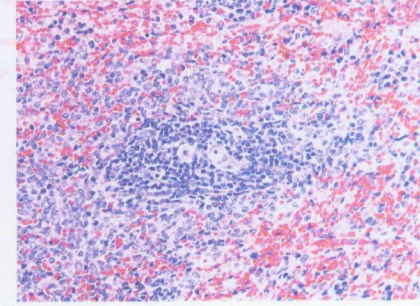


圖 58 400X

審核者：簡茂盛
制定者：廖俊旺
發行日期：102.9.2

病理報告書

表單編號	SOP-1-3-4
修訂版本	A
頁碼	8

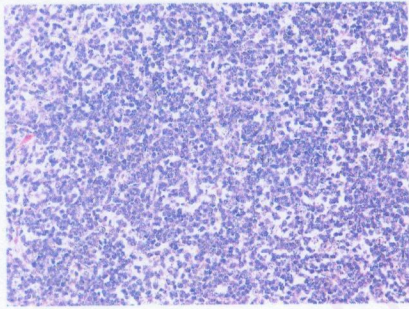


圖 59 400X

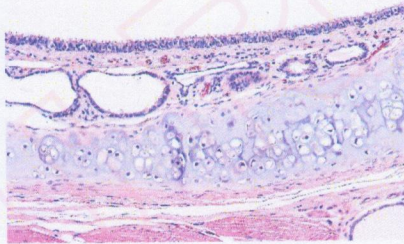


圖 60 200X

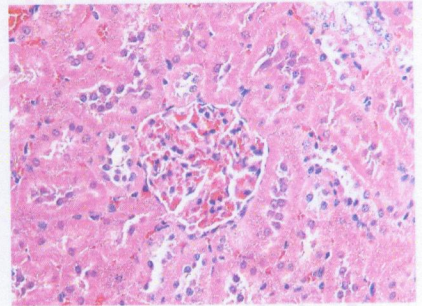


圖 61 400X

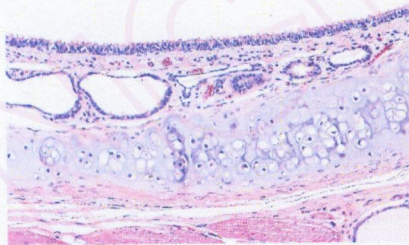


圖 62 200X

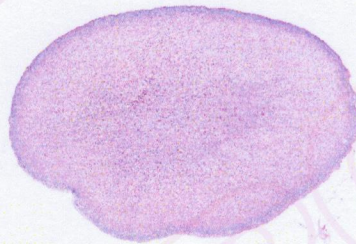


圖 63 40X

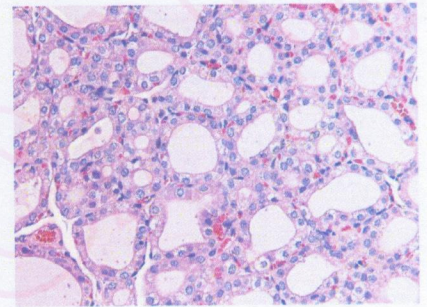


圖 64 400X

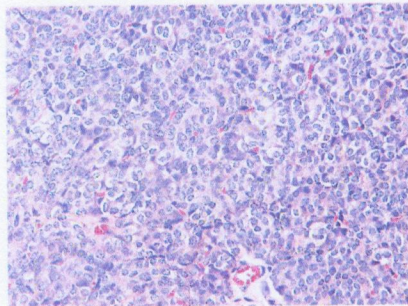


圖 65 400X

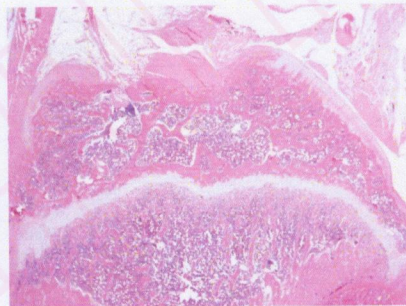


圖 66 20X

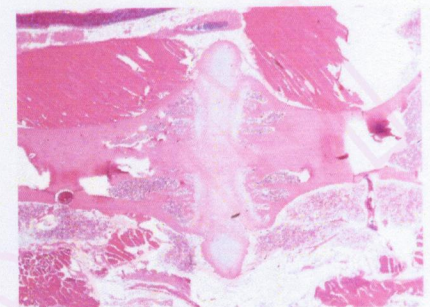


圖 67 20X

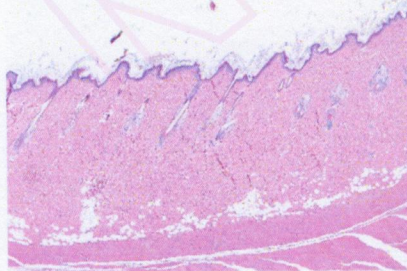


圖 68 40X



圖 69 20X

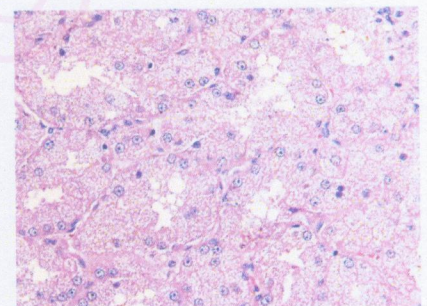


圖 70 400X

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	9

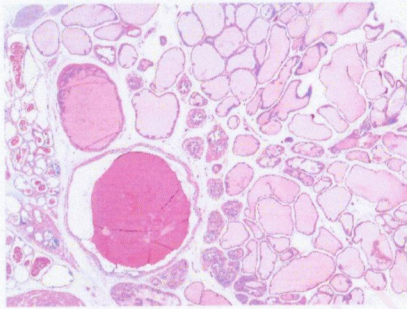


圖 71

20X

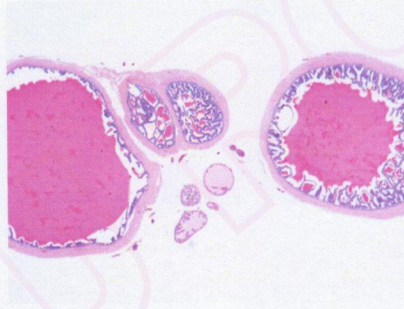


圖 72

20X

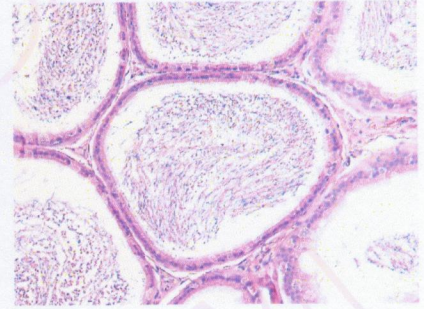


圖 73

200X

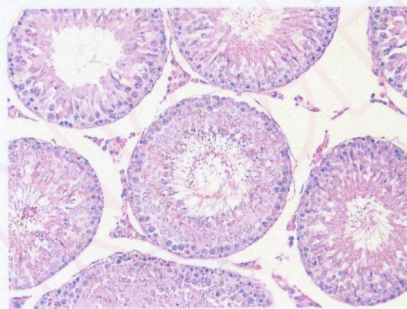


圖 74

200X

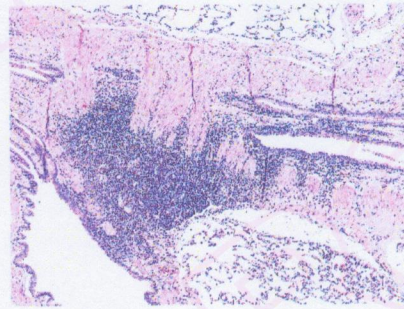


圖 75

100X

(四) 微生物學檢查：

- 4.1. 血液學：未進行檢查。
- 4.2. 血清生化學：未進行檢查。
- 4.3. 腸內寄生蟲：未進行檢查。
- 4.4. 體表寄生蟲：未進行檢查。
- 4.5. 細菌監測：委託國家實驗動物中心以糞便進行 PCR 檢測（編號 108-10091），雄性大鼠糞便中檢測出 *Helicobacter* spp.，檢測項目及結果如附件 1。
- 4.6. 病毒監測：委託國家實驗動物中心以血清進行 ELISA 檢測（編號 108-10091）均為陰性，檢測項目及結果如附件 2。

(五) 病因診斷：


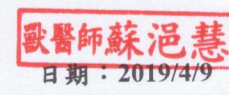
本次共檢驗 2 隻老鼠，包含 2 隻大鼠 (SD 品系)，雌雄鼠各 1 隻，來自 IACUC 107-070 之未進行實驗 16 週齡大鼠，於雌性大鼠 (檢體 R108-Fe) 出現胰臟局部輕度壞死 (Nolte et al., 2016)、脾臟紅髓區輕度色素沉著，為正常血鐵素沉積，以及甲狀腺濾泡上皮中度變性 (Brändli- Baiocco et al., 2018) 等非特異性病變；於雄性大鼠 (檢體 R108-M) 可見肺臟多發局部淋巴濾泡增生 (Renne et al., 2012) 等非特異性病變，為正常大鼠常見之背景病變。

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	10

綜合以上檢查結果，2 隻受檢大鼠均未發現與病原感染有關之病理變化。

參考文獻：

- Brändli-Baiocco A, Balme E, Bruder M, Chandra S, Hellmann J, Hoenerhoff MJ, Kambara T, Landes C, Lenz B, Mense M, Rittinghausen S, Satoh H, Schorsch F, Seeliger F, Tanaka T, Tsuchitani M, Wojcinski Z, Rosol TJ. 2018. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse endocrine system. *J Toxicol Pathol.* 31(3 Suppl):1S-95S.
- Nolte T, Brander-Weber P, Dangler C, Deschl U, Elwell MR, Greaves P, Hailey R, Leach MW, Pandiri AR, Rogers A, Shackelford CC, Spencer A, Tanaka T, and Ward JM. 2016. Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse. *J Toxicol Pathol.* 29(1 Suppl):1S-125S.
- Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, March T, Nagano K, Pino, M, Rittinghausen S, Rosenbruch M, Tellier P, and Wohrmann T. 2012. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract. *Toxicol Pathol.* 37: 5S-73S.
- Shackelford C, Long G, Wolf J, Okerberg C, and Herbert, R. 2002. Qualitative and quantitative analysis of nonneoplastic lesions in toxicology studies. *Toxicol Pathol.* 30: 93-96.
- Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, Malarkey DE, Kaufmann W, Küttler K, Deschl U, Nakae D, Gregson R, Vinlove MP, Brix AE, Singh B, Belpoggi F, and Ward JM. 2010. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. *Toxicol Pathol.* 38 (7 Suppl):5S-81S.

動物醫學 研究中心	國立中興大學	長 章		獸 醫 師 簽 章	
	動物醫學研究中心				

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	11

表 1. 組織病理送檢樣品及編號

Table 1. Organs of rats were submitted for histopathological examination

Group	Sample code		Submitted samples
	Male	Female	
SD rats	R108-M	R108-Fe	Adrenal gland, Aorta, Brain (Fore, Middle, Cerebellum), Bone (Femur and Stern), Bone marrow, Epididymis, Esophagus, Eyes, Harderian gland, Heart, Small intestine (Duodenum, Jejunum, Ileum), Large intestine (Caecum, Colon, Rectum), Kidney, Liver, Lung, Lymph node (Cervical, Mesenteric), Mammary gland, Optic nerve, Ovary, Oviduct, Pancreas, Pituitary, Parathyroid gland, Prostate gland, Salivary gland, Sciatic nerve, Seminal vesicle (Mandibular, Sublingual lobe), Skeletal muscle, Skin, Spinal cord (Cervical, Lumbar, Thoracic), Spleen, Stomach, Testes, Thymus, Thyroid gland, Tongue, Trachea, Urinary bladder, Uterus, Vagina

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	12

表 2. 病理名詞及評估標準

Table 2. Pathological nomenclature and criteria

Observation fate:

Gross finding:

No abnormalities (NA)

Left (L); Right (R)

Bilateral (B)

Slight, +

Mild, ++

Moderate, +++

Severe, ++++

Histopathological nomenclatures:

No significant lesions (NSL)

Modification: Degeneration, Necrosis, ...

Distribution: Focal, Multifocal, Local Extensive and Diffuse

Degree: Minimal, Slight, Moderate, Moderate/Severe and Severe/High

Duration: Acute, Subchronic, and Chronic

Exudate: Serous, Fibrinous, and Purulent

¹Severity of lesions was graded according to the methods described by Shackelford et al. (2002) (*Toxicologic Pathology* 30: 93-96, 2002). Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%); 2 = slight (1-25%); 3 = moderate (26-50%); 4 = moderate/severe (51-75%); 5 = severe/high (76-100%).

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	13

表 3. 大鼠組織病理綜合評估

Table 3. Summary of pathological incidence in rats

Organ	Histopathological finding	Group	
		Control Male	Control Female
Adrenal gland		-	-
Aorta		-	N
Brain			
Fore		-	-
Middle		-	-
Cerebellum		-	-
Bone		-	-
Bone marrow		-	-
Epididymis		-	N
Esophagus		-	-
Eyes		-	-
Harderian gland		-	-
Heart		-	-
Intestine, small			
Duodenum		-	-
Jejunum		-	-
Ileum		-	-
Intestine, large			
Caecum		-	-
Colon		-	-
Rectum		-	-
Kidney		-	-
Liver		-	-
Lung		-	-
	Lympho-follicle hyperplasia, multifocal, moderate		1/1 ¹
Lymph node			
Cervical		N	N
Mesenteric		-	-
Mammary gland		N	N
Optic nerve		-	N
Ovary		N	-
Oviduct		N	-
Pancreas		-	-
	Necrosis, focal, minimal	-	1/1
Pituitary		N	-
Parathyroid gland		-	N
Prostate gland		-	N
Salivary gland		N	-
Mandibular lobe		-	-

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	14

Organ	Histopathological finding	Group	
		Control	
		Male	Female
Sublingual lobe		-	-
Sciatic nerve		-	-
Seminal vesicle		-	N
Skeletal muscle		-	-
Skin		-	-
Spinal cord			
Cervical		-	-
Lumbar		-	-
Thoracic		-	-
Spleen		-	
	Pigmentation, hemosiderin, diffuse, slight		1/1
Stomach		-	-
Testes		-	N
Thymus		-	-
Thyroid gland		-	
	Degeneration, focal, moderate		1/1
Tongue		N	N
Trachea		-	-
Urinary bladder		-	-
Uterus		N	-
Vagina		N	N

- No effect. N: no tissue available.

¹: Incidence: Affected rats/ Total examined rats (n=1)

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	15

附錄 1. 對照組個別雌雄鼠之組織病理變化

Appendix 1. Pathology – individual micro findings of male and rats

Organ	Histopathological finding	Animal code							
		Male				Female			
		M				Fe			
Adrenal gland		-				-			
Aorta		-				N			
Brain									
Fore		-				-			
Middle		-				-			
Cerebellum		-				-			
Bone		-				-			
Bone marrow		-				-			
Epididymis		-				N			
Esophagus		-				-			
Eyes		-				-			
Harderian gland		-				-			
Heart		-				-			
Intestine, small									
Duodenum		-				-			
Jejunum		-				-			
Ileum		-				-			
Intestine, large									
Caecum		-				-			
Colon		-				-			
Rectum		-				-			
Kidney		-				-			
Liver									
Lung									
	Lympho-follicle hyperplasia, multifocal	2							
Lymph node									
Cervical		N				N			
Mesenteric		-				-			
Mammary gland		N				N			
Optic nerve		-				N			
Ovary		N				-			
Oviduct		N				-			
Pancreas		-				-			
	Necrosis, focal					1			
Pituitary		N				-			
Parathyroid gland		-				N			
Prostate gland		-				N			

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	16

Organ	Histopathological finding	Animal code							
		Male				Female			
		M				Fe			
Salivary gland		N							
Mandibular lobe									
Sublingual lobe									
Sciatic nerve		-							
Seminal vesicle		-				N			
Skeletal muscle		-							
Skin		-							
Spinal cord									
Cervical		-							
Lumbar		-							
Thoracic		-							
Spleen		-							
	Pigmentation, hemosiderin, diffuse					2			
Stomach		-							
Testes		-				N			
Thymus		-							
Thyroid gland		-							
	Degeneration, focal	-				3			
Tongue		N				N			
Trachea		-							
Urinary bladder		-							
Uterus		N							
Vagina		N							
	Estrus cycle					M			

-: No significant lesions. N: no tissue available.

¹: Degree of lesions was graded from one to five depending on severity: 1 = minimal (< 1%) ; 2 = slight (1-25%) ; 3 = moderate (26-50%) ; 4 = moderate/severe (51-75%) ; 5 = severe/high (76-100%) .

For estrus cycle of vagina:

Proestrus (P): Vaginal epithelium is thick (8-12 layers), cornified epithelium begins to develop, superficial layers show mucous change.

Estrus (E): The vaginal epithelium is formed by 6-10 layers, of which 3-5 superficial layers are cornified.

Metestrus (M): The cornified cell layers become detached and partly fill the vaginal lumen.

Diestrus (D): The epithelium is thin, but the number of cell layers increases again up to 10; there are numerous leukocytes.

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	17

附件 1. 細菌監測 (報告編號 108-10091)



健康監測報告

PCR 檢測結果

檢體編號	1080123-F,1080122-M		
檢測項目	檢體	結果 ²	備註 ³
<i>Clostridium piliforme</i>	Feces	0/2	
<i>Helicobacter</i> spp.	Feces	1/2	(+):1080122-M

檢測人員：黃宇詠
Jan. 29, 2019報告簽署人：李亞恬
Jan. 30, 2019

檢測說明：

1. 檢測方法：PCR，非TAF認證項目。
2. 結果：病原核酸陽性之檢體數/總檢體數。陰性結果表示未檢測出此病原之核酸物質。
3. 非陰性檢體編號標記於備註欄。

審核者：簡茂盛	病理報告書	表單編號	SOP-1-3-4
制定者：廖俊旺		修訂版本	A
發行日期：102.9.2		頁碼	18

附件 2.病毒監測 (報告編號 108-10091)

健康監測報告

ELISA 檢測結果

檢體編號	1080123-F,1080122-M		
檢測項目	結果 ²	備註 ³	
<i>Clostridium piliforme</i>	0/2		
Hantaan virus	0/2		
Kilham rat virus (KRV)	0/2		
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0/2		
Pneumonia virus of mice (PVM)	0/2		
Rat parvovirus (RPV)	0/2		
Rat Theilovirus (RTV)	0/2		
Reovirus 3 (Reo 3)	0/2		
Sendai virus	0/2		
Sialodacryoadenitis virus (SDAV)	0/2		
Toolan's H-1 virus (H-1)	0/2		

檢測人員：顏竹君

Jan. 31, 2019

報告簽署人：黃序法

Jan. 31, 2019

檢測說明：

1. 檢測方法：ELISA-I 或 ELISA-II，通過TAF認證。檢測檢體為血清。
2. 結果：陽性檢體數/檢測檢體數。
3. (+)：陽性；(+/-)：結果介於陽性與陰性之臨界值；TC：結果呈非特异性反應，皆標記於備註欄。