高単位 PMS・HCG の筋肉内注射ならび子宮処置による 軽種馬の卵胞発育障害の治療試験

塚田 努・池本安夫*・川口 擁**

(日高地区農業共済三石家畜診療所・*北海道農業共済連・**東芝製薬 K K)

緒 言

近年馬の繁殖障害に関する報告は、牛における数多くの報告に比べて少なくわが国では最近三宅¹⁾ (1971) 塚田²⁾ (1971, 1972) ならびに中島³⁾ (1973) の報告があるにすぎない。従来軽種馬の卵巣疾患に対する性腺刺激ホルモン (以下 GTH と略す) 療法としては、HCG が主に用いられており、その他 PMS, 下垂体性 GTH も応用されている。しかしながら、無発情を呈する卵胞発育障害に対しては必ずしも好結果が得られていない。

著者らは昭和 45 年から 47 年の 3 カ年にわたって、卵胞発育障害馬に対して PMS, HCG による GTH 療法およびこれと子宮処置の併用療法を実施したので報告する。

II 試験材料と方法

1. 供試馬

供試馬は、北海道三石郡三石町および隣接町に飼育されている繁殖用雌馬 (サラブレッド, アラブ) 54 頭である。これらの馬は卵巣に卵胞の発育がみられないか、あるいは小卵胞が発育しても成熟しないもの、また黄体様のものが長く存続するもので、卵胞発育障害 (主に無発情、一部微弱発情) と診断されたものである。

2. 供試薬

使用した GTH 剤は、1 管中に PMS 5,000 I. U. と HCG 5,000 I. U. を含有する Gonamix (東芝製薬), PMS 剤および HCG 油剤の 3 種類である。これらはい

Effects of higher doses of PMS and HCG combined or not combined with intrauterine infusion on the hypovaria in light breed mares.

TSUKADA, Tsutomu (Hidaka Agricultural Mutual Aid Association, Mitsuishi, Hokkaido), Yasuo IKEMOTO (Hokkaido Federation of Agricultural Mutual Aid Association, Ebetsu, Hokkaido) & Mamoru KAWAGUCHI (Toshiba Pharmaceutical Co. Ltd., 3-19-11, Nakase, Kawasaki, Kanagawa 210) *Jap. J. Animal Reprod.* 21 (1), 1975.

ずれも筋肉内に注射した。なお Gonamix, PMS 剤は注射前に生理食塩液に溶解して用いた。

子宮処置としては、子宮洗滌ならびに薬物注入を行なった。子宮内に注入した薬剤は市販のゲル状注入剤である。本剤の 1 回の注入量は 75 g~150 g (主に 75 g) とした。

3. 試験群ならびに GTH 注射用量

試験群は (a) 水溶性 PMS・HCG 併用群 (35 頭), (b) PMS・HCG 油剤併用群 (14 頭), (c) PMS 単用群 (2 頭), (d) HCG 油剤単用群 (3 頭) の 4 群に区分した。

GTH の注射用量については、水溶性 PMS・HCG 併用群では 35 頭中 33 頭に対して PMS と HCG をそれぞれ 5,000 I. U. を含有する Gonamix 1 管を用い、他の 2 頭には 2 管を用いた。初回注射の後 10~14 日に卵巣に反応が認められなかった 8 頭には同用量あるいは 2 倍用量の 2~3 回の追加注射を行なった。PMS・HCG 油剤併用群では、PMS 5,000 I. U. と HCG 油剤 2,500 I. U. を同時に注射 (1 例のみは 2 日の間隔で別々に注射) した。PMS 単用群では、一般に卵胞発育障害馬の治療には 1,000~2,000 I. U. では効果がほとんどないことが認められているので、本試験では 5,000 I. U. の高単位を使用した。HCG 油剤単用群では、卵胞発育障害馬に対して従来一般に用いられている 2,500 I. U. を用いた。

GTH のみによる療法は、卵巣が正常の大きさと弾力があり、卵胞が発育しないものおよび小卵胞の発育~消退がみられて主に無発情一部微弱発情を呈する症例に行なった。いっぽう、GTH と子宮処置併用は、卵巣が萎縮・硬結あるいは実質形成不良で子宮が緊縮状態にあるもの、および卵巣に黄体様のものが存続して無発情を呈する症例に、GTH 注射と同時にあるいは 7~10 日前に子宮洗滌薬物注入の併用を行なった。

GTH 単用療法と GTH・子宮処置併用療法による発情誘起効果の比較は、PMS 単用群と HCG 油剤単用群では治療効果が低く、また例数も少なかったため、水溶

表 1. 各種 GTH による卵胞発育障害馬の治療成績

注 射 群	注 射 回 数	量 (筋注)		処置頭数	発情誘起頭数 (%)	注射後発情誘起 (種付) 迄の日数 [平均 (範囲)] 初注後 追注後	多排卵	受胎頭数 (%)	不妊頭数 (交配不明)
		PMS (I.U.)	HCG (I.U.)						
水 溶 性 PMS・HCG 併 用 群	1 回 注 射	5,000	5,000	33	24 (72.7)	9.8 (2~25)	0	18 (85.7)	3
		10,000	10,000	2	2 (100)	12.5 (9, 16)	0	0	
	追**2回注射	10,000	10,000	8	5 (62.5)	20.4 (13~35) 9.6 (6~16)	0	4 (100)	1
	注 3 回 "	20,000	20,000	2	1 (50)	33 7	0	0	
	区 4 回 "	25,000	25,000	1	0		0	0	
	計			35*	32 (91.4)	12.3 (2~35) 9.8 (2~25)	0	22 (78.6)	4
PMS・HCG 油 剤 併 用 群	1 回 注 射	5,000	2,500	14	9 (64.3)	8.4 (3~14)	2 (14.3)		
	追注区**2回注射	10,000	5,000	1	0				
	計			14*	9 (64.3)	8.4 (3~14)	2 (14.3)	4 (66.7)	3
PMS 単 用 群		5,000		2	1 (50)	4	0	1 (100)	
HCG 油 剤 単 用 群			2,500	3	1 (33.3)	3	0	0	

(注) 1. 受胎率 = 受胎頭数 / 発情頭数 - 不交配・妊否不明頭数

2. *: 実治療頭数

3. **: 初回注射で無効例に対する追加注射

性 PMS・HCG 併用群と PMS・HCG 油剤群について行なった。

4. 治療効果の判定

治療効果は次の基準に従って判定した。

(a) 処置後約 3 週以内にかなり大きな卵胞が発育して発情を誘起し、排卵をしたもの。

(b) 処置後数日~10 日に発情を伴わないで卵胞が発育し、この卵胞は排卵するかあるいは閉鎖退行するがその後約 10~20 日の間に正常の発情を伴う卵胞が発育して排卵したもの (少数例)。

試験成績

1. 各種 GTH の治療効果 (表 1)

(a) 水溶性 PMS・HCG 併用群: Gonamix 1~2 管の 1~4 回の筋肉注射を受けた卵胞発育障害馬 35 頭中 32 頭 (91.4%) が正常発情を発現し、妊否不明・種付中止 (種付期の遅れのため) の 4 頭を除いた 28 頭中 22 頭 (78.6%) が受胎した。注射後発情発現・種付にいたるまでの日数 (以下注射後発情発現日数と略す) は初回注射後平均 12.3 日 (2~35 日), 最終注射後平均 9.8 (2~25 日) 日であった。以下注射用量・回数別の成績について述べる。

初回到 1 管を注射した 33 頭中 24 頭 (72.7%) に注

射後平均 9.8 日 (2~25 日) に正常発情が発現し、このうち妊否不明・種付中止の 3 頭を除いた 21 頭中 18 頭 (85.7%) が受胎した。

この処置により効果がみられなかった 9 頭中 8 頭はさらに 1 管の追加注射を受け、このうち 5 頭 (62.5%) は初回注射後平均 20.4 日 (13~35 日), 追注後平均 9.6 日 (6~16 日) に発情した。このうち不交配の 1 頭を除いた 4 頭が妊娠した。

この追加注射によって治療効果のみられなかった 3 頭中 2 頭に対しては、さらに 1~2 管を 1~2 回追加注射した。このうち 1 頭は第 1 回注射後 11 日目に 1 管, 第 2 回注射後 15 日目に 2 管合計 3 管の追加注射を受け、最終注射後 7 日 (初回注射後 33 日) に発情が発現したが、本例は受胎しなかった。他の 1 頭は、平均 16 日 (7~29 日) の間隔で合計 4 管 (1 管宛 2 回, 2 管を 1 回) の追加注射を受けた。本例は 1~2 管投与の翌日から 3 日後にかけて卵巣に動きはみられたが、正常卵胞の発育がなく子宮の収縮状態も変化しなかった。

初回到 2 管を注射した 2 頭は、処置後平均 12.5 日 (9, 16 日) に発情した。

なお、発情が誘起された 32 頭中 5 頭は卵胞の成熟がやや不十分であった。このうち 4 頭には卵胞の発育・排卵促進の目的で FSH 剤 20 A. U. を筋肉注射し、他の 1

表 2. 卵胞発育障害馬における症類と GTH の発情誘起効果の関係

注 射 群			処置頭数	発 情 頭 数 (%)		誘 起 注射後日数 平均 (範圍)	受胎頭数(%)	不交配・妊 否 不 明 数
水溶性PMS・ HCG 併用群	A 群		15	13 (86.7)	10.0 (2~18)		8 (72.7)	2
	B		10	10 (100)	9.5 (3~25)		8 (88.9)	1
	C		10	9 (90)	12.1 (2~25)		6 (75)	1
	計		35	32 (91.4)	10.4 (2~25)		22 (78.6)	4
PMS・HCG 油剤併用群	A		8	6 (75)	9.8 (4~14)		3 (75)	2
	B		2	1 (50)	3		0	1
	C		4	2 (50)	7		1 (50)	
	計		14	9 (64.3)	8.4 (3~14)		4 (66.7)	3
A	群	計	23	19 (82.6)	9.9 (2~19)		11 (73.3)	4
B	"	"	12	11 (91.7)	8.9 (3~25)		8 (88.9)	2
C	"	"	14	11 (78.6)	11.2 (2~25)		7 (70)	1

(注) A 群：種付を行なった後不妊で無発情・微弱発情を呈するもの

B 群：分娩後に無発情・微弱発情を呈するもの

C 群：初種付馬（競馬上り馬）または前年不妊で無発情・微弱発情を呈するもの

表 3. 卵胞発育障害馬における GTH 単用療法と GTH・子宮処置併用療法の比較

試 験 群	G T H 単 用		G T H・子宮処置併用	
	処置頭数	発情誘起頭数 (%)	処置頭数	発情誘起頭数 (%)
水溶性 PMS・HCG 併用群	19	17 (89.5)	16	15 (93.8)
PMS・HCG 油剤併用群	6	3 (50)	8	6 (75)
計	25	20 (80)	24	21 (87.5)

頭は無処置のまま観察した。これらはいずれも排卵した。

さらに前述の合計 3 管の追加注射を受けた 1 例においては、誘起発情ののち 2 週間を経て回帰した発情期に、2 個の大型卵胞が形成されたが、1 個は閉鎖退化し 1 個は排卵した。その他の例では大型卵胞の発育はなく、多排卵も認められなかった。

(b) PMS・HCG 油剤併用群：PMS 5,000 I. U. と HCG 油剤 2,500 I. U. の同時 1 回注射（1 頭のみは 2 日の間隔で別々に注射）を行なった 14 頭中 9 頭（64.3%）は平均 8.4 日（3~14 日）に発情し、妊否不明・不交配の 3 頭を除く 6 頭中 4 頭（66.7%）が受胎した。治療効果の認められなかった 5 頭中 1 頭には、17 日後に同用量を再注射したが発情の発現はみられなかった。発情した 9 頭には全例に成熟卵胞の発育が認められた。このうち 2 頭には 2 個の成熟卵胞の発育がみられた。なお、こ

れらの卵胞はすべて排卵した。

(c) PMS 単用群：PMS 5,000 I. U. を筋注射した 2 頭のうち 1 頭が処置後 4 日に発情し、この際の交配で受胎した。

(d) HCG 油剤単用群：HCG 油剤 2,500 I. U. を注射した 3 頭のうち 1 頭が 3 日後に発情した。本例は卵胞成熟の程度が悪かったためか受胎しなかった。

2. 症類による GTH 治療効果の差異 (表 2)

馬の卵胞発育障害を、種付を行なった後不妊で無発情・微弱発情を呈するもの（A 群）、分娩後に無発情・微弱発情を呈するもの（B 群）、初種付馬（競馬上り馬）または前年種付したが不妊で無発情・微弱発情を呈するもの（C 群）に区分した。

これら 3 群について、水溶性 PMS・HCG 併用および PMS・HCG 油剤併用投与の発情誘起効果を比較した。

水溶性 PMS・HCG 併用群における発情誘起率は、B

群 100% (10/10 頭), C 群 90.0% (9/10 頭), A 群 86.7% (13/15 頭) の順によく, 受胎率についてもそれぞれ B 群 88.9%, C 群 75.0%, A 群 72.7% の順であった。処置後発情発現までの平均日数は, A 群 10 日, B 群 9.5 日であり, C 群はやや日時を要し 12.1 日であった。

PMS・HCG 油剤併用群における発情誘起率は, 各群とも水溶性 PMS・HCG 併用群に比べて低く, 50~75% であった。A 群の受胎率は 75% で, 水溶性 PMS・HCG 併用群のそれと大差なかったが, B, C 群では例数が少ないこともあるがこれよりかなり低かった。

3. GTH 単用療法と GTH・子宮処置併用療法の比較

水溶性 PMS・HCG 併用群および PMS・HCG 油剤併用群について, GTH 単用療法と GTH・子宮処置併用療法による発情誘起効果を比較した (表 3)。

GTH 単用の成績は, 水溶性 PMS・HCG 併用群では 19 頭中 17 頭 (89.5%), PMS・HCG 油剤併用群では 6 頭中 3 頭 (50.0%), 計 25 頭中 20 頭 (80.0%) に発情を誘起した。GTH と子宮洗滌・薬物注入併用の成績は, 水溶性 PMS・HCG 併用群では 16 頭中 15 頭 (93.8%) PMS・HCG 油剤併用群では 8 頭中 6 頭 (75.0%), 計 24 頭中 21 頭 (87.5%) に発情の発現がみられた。

考 察

軽種馬の卵胞発育障害に対する GTH の発情誘起は, 水溶性 PMS・HCG 併用群では 91.4% で最も高く, 次いで PMS・HCG 油剤併用群が 64.3% であった。また受胎率も水溶性 PMS・HCG 併用群では 78.6% で, PMS・HCG 油剤併用群の 66.7% より若干高かった。これらの成績から, 軽種馬の卵胞発育障害に対する発情誘起には, PMS 5,000 I. U.・HCG 油剤 2,500 I. U. の併用より PMS 5,000 I. U.・HCG 5,000 I. U. を併用した方がよい結果が得られることが認められた。

PMS 5,000 I. U.・HCG 油剤 2,500 I. U. を注射した 14 頭中 2 頭 (14.3%) に多排卵が認められた。このことは卵胞発育作用の強い PMS が速効的に卵巣に作用し, 排卵作用の強い HCG 油剤が徐々に働くためではないかと考えられ, 双子の妊娠をさけるためにも注意しなければならない。

婦人の卵巣機能不全 (無月経・無排卵性月経) に対する PMS・HCG 療法^{4,5)}として, 低単位の PMS 次いで HCG をそれぞれ 5~10 日間連日注射する二段分割療法

よりも, 高単位 PMS・HCG を混合して 3 日間連日注射する方が優れた効果が得られることが報告されている。いっぽう, 西川^{6,7)}は馬の卵巣は GTH とくに PMS に対する感受性が鈍感であり, 発情予定前に 5,000~10,000 M. U. を注射しても全く反応しないものもあると述べている。三宅¹⁾は北海道内の軽種馬生産地帯において不妊馬治療の実態調査を行ない, 卵胞発育不全に基因する無発情馬の治療には, PMS 1,000~15,000 I. U. の単味投与あるいは PMS 1,000~2,000 I. U. と HCG 2,000~5,000 M. U. の併用投与では良好な治療効果が得られないことから, 高単位の 1 回注射より島村⁸⁾らの低単位 HCG の多回投与の方が優れているのではないかと述べている。しかし反復注射は臨床的には煩雑ならびに経費の面で問題がある。

本試験では PMS の単味注射は 2 頭を用いて用量 5,000 I. U. について検討したのみであるが, PMS を用いる場合には, この用量に HCG 5,000 I. U. を併用することが必要と考えられる。

牛の卵胞発育障害に対しては, PMS 1,000 I. U. と HCG 500~2,000 M. U. (1,500~6,000 I. U.) 療法⁹⁾が行なわれているが, とくに卵巣嚢腫の誘発あるいはまれに四ツ仔・五ツ仔の分娩¹⁰⁾があることが報告されている。軽種馬に対する PMS・HCG の高単位療法を実施した場合には, 多排卵・多受胎, 嚢腫の誘発ならびに処置後の発情周期に対する悪影響等は全く認められなかった。

GTH・子宮処置併用群の発情誘起率は 87.5%, GTH 単用群のそれは 80.0% であった。GTH・子宮処置併用群は GTH 単用群に比べて, 処置前の卵巣の状態は良くなかったが, 発情誘起率は反対に高かった。このことは GTH・子宮処置併用療法がより有効な療法であることを示している。牛その他の動物において, 性周期の間に子宮を刺激すると処置の時期によって黄体の寿命が短縮あるいは延長することが認められている^{11~13)}。すなわち子宮と卵巣の間には性機能の調節機構が存在することが認められている。

馬の黄体は卵巣深部に存在するために, 直腸検査により明確に診断することはできない。しかし本試験においては, 黄体様のものが存続するために無発情を呈すると考えられる症例に, 子宮処置を GTH 投与と併用することにより, おおむね良好の結果を得た。このことは子宮刺激により黄体様のものを早期に退行させれば, 卵胞の発育が期待できることを意味している。

ま と め

軽種馬の卵胞発育障害（主に無発情，一部微弱発情）54 頭に対して，PMS・HCG の併用と PMS, HCG それぞれ単用による筋肉注射療法を行なった。卵巢が正常の大きさにあって卵胞が発育しないかあるいは小卵胞の発育～消退がみられて無発情または微弱発情を呈する症例に，GTH のみによる療法を試みた。いっぽう，卵巢が萎縮硬結しているものおよび卵巢に黄体様のものが存続して無発情を呈する症例に，GTH と子宮処置療法を併用した。

1. PMS 5,000 I. U.・HCG 5,000 I. U. 併用群では 91.4% (32/35 頭)，PMS 5,000 I. U.・HCG 油剤 2,500 I. U. 併用群では 64.3% (9/14 頭)，PMS 5,000 I. U. 単用群では 50% (1/2 頭)，HCG 油剤 2,500 I. U. 単用群では 33.3% (1/3 頭) の発情誘起率であった。

2. 水溶性 PMS・HCG 併用群ならびに PMS・HCG 油剤併用群について，GTH のみによる療法と GTH・子宮処置併用による発情誘起率を比較したところ，GTH 療法が 80.0% (20/25 頭)，GTH・子宮処置療法が 87.5% (21/24 頭) であった。

3. 軽種馬の卵胞発育障害に対する GTH 療法としては，PMS 5,000 I. U.・HCG 5,000 I. U. を同時に筋肉注射し，もし卵巢に反応が認められない場合には 10～14 日後にさらに同量（あるいは 2 倍量）を追加注射する高単位 GTH 療法が優れている。

稿を終わるにあたり，ご指導いただいた日本獣医畜産大学今道友則教授ならびに東芝製薬(株)保坂安太郎部長に深甚の謝意を表します。

なお，本研究の要旨は昭和 48 年度日本臨床獣医学会（北海道）において報告した。

(1974. 8. 3 受付)

文 献

- 1) 三宅(勝)：家畜繁殖誌，16 (別輯 9)，12，1971.
- 2) 塚田(努)：北海道家畜共済損害防止事業研究集会発表論文集第 4 回 (1971)，第 5 回 (1972).
- 3) 中島(滋)：獣畜新報，(592)，7，1973.
- 4) 東条(伸)：婦人のホルモン療法 97～98，金原出版，1966.
- 5) 医薬品要覧(上)，144～158，薬業時報社，1971.
- 6) 西川(義)：畜産の研究，10，865，1951.
- 7) 西川(義)：馬の繁殖に関する研究，126～134，日本中央競馬会，1959.
- 8) 島村(虎)：性ホルモンと家畜におけるその応用，要書房，1949.
- 9) 村山(耕)・柳田(満)・小原(弘)・重松(武)：家畜繁殖誌，4，11，1958.
- 10) 三好(憲)・府川(幸)・三宅(陽)：昭和 49 年度日本獣医畜産学会（北海道）講演，北見，1974.
- 11) 中原(達)：畜産の研究，23，515，1969.
- 12) 中原(達)：家畜試験研究報告，(62)，174，1971.
- 13) 山内(亮)：家畜診療，(97)，3，1971.

Summary

Fifty-four light breed mares suffering from difficulties of follicular development were treated with gonadotrophin given intramuscularly alone or in combination with intrauterine infusion. Experimental animals were allotted to four groups, each group being contained two subgroups of animals treated with gonadotrophin alone and animals received combined treatment. Since both group 3 and 4 contained a few animals and showed poor efficacy, the comparison of efficacy between simple gonadotrophin treatment and combined treatment was done only for the group 1 and 2.

1. On the whole, the gonadotrophin treatment with or without uterine treatment yielded the following results.

Mares injected with the combination of 5,000 I. U. of PMS and 5,000 I. U. of HCG (group 1), and 5,000 I. U. of PMS and 2,500 I. U. of HCG in oil suspension (group 2), were induced estrus in 32 of 35 mares (91.4%) and 9 of 14 (64.3%) respectively. Mares treated with a single injection of 5,000 I. U. of PMS (group 3) and 2,500 I. U. of HCG in oil suspension (group 4) decame estrus in 1 of 2 (50%) and 1 of 3 (33.3%) respectively.

2. It is suggested that mares with difficulties of follicular development may be expected to show normal estrus by a single intramuscular injection of 5,000 I. U. of PMS and 5,000 I. U. of HCG, or by additional injection of the same dose (or double doses) given 10~14 days after the initial administration when it is not effective.

3. In group 1 and 2, 21 of 24 mares (87.5%) with difficulties of follicular development in which ovaries were atrophic or corpus luteum-like structure persisted in ovaries, and did not show estrous signs, estrus occurred by the PMS-HCG treatment and intrauterine infusion of gel-like substance that was given into the uterus simultaneously or 10 to 14 days prior to gonadotrophin administration.

In the similar cases in which non or poor development of follicle in normal sized ovary was detectable by rectal palpation and showed non or feeble estrus, 20 of 25 mares (80.0%) were induced estrus with the gonadotrophin therapy.