牛における Prostaglandin F_{2α} による分娩誘起

中原達夫・百目鬼郁男・金田義宏*・加茂前秀夫*

(農林省家畜衛生試験場 *同東北支場)

家畜の分娩を人為的に誘起する技術が確立されれば、助産が計画的に行えるだけでなく、これを長期在胎の処置としても応用することが可能になる。この目的で、最近多数の研究者が合成副腎皮質ホルモンによる牛の分娩誘起について報告している¹⁻⁴⁾。いっぽう、分娩の発来には胎児の副腎に由来する副腎皮質ホルモンが、母体の子宮における Prostaglandin (PG) の産生を介して関与している可能性が示唆されている⁵⁾。これらのことから、哺乳動物において顕著な黄体退化作用を示す PGF_{2α} を牛の分娩誘起に応用する試みが 2・3 報告されている⁶⁻⁸⁾。しかし、分娩予定日前に安全にしかも確実に分娩を誘起

するための PGF_{2α} の投与条件については、なお検討を必要とする問題が残されているようである。

本報告では PGF_{2α} を用いた牛の分娩誘起について、予備的に行った実験成績について述べる。

実験材料ならびに方法

実験は授精後 116~159 日 (A 群), 252~258 日 (B 群) および 272~276 日 (C 群) の牛について行った。供試牛は黒毛和種 5 頭, ホルスタイン種 7 頭およびジャージー種 1 頭を含む合計 13 頭で、内訳は経産牛 8 頭, 未経産牛 5 頭である。使用した PGF_{2α} (富士薬品工業) は

Table 1. Induction of parturition by intrauterine (IU) or intramuscular (IM) injection of PGF_{2α} in cattle

Cattle No.	Number of calving	Gestation (days)	PGF _{2α} injection					Hours from PGF _{2α} injection to Par-turition	Time of estriol ^{a)} injection (hrs) ^{b)}	Dystocia	Retention of placenta (days)
			Route	Doses(mg), and intervals between injections (hour)*							
				1	2	3	4				
A— 1	4	129	IU	10 ⁶ *	10 ⁶ *	5 ²¹ *	10	91			
— 2	5	159	IU	10 ⁶ *	10 ⁶ *	5		79			
— 3	4	116	IU	10 ⁶ *	10 ⁶ *	5		51			
B— 4	2	256	IU	10 ¹² *	10 ¹² *	6 ²⁶ *	10	108	74	—	6
— 5	4	253	IU	8 ¹² *	8 ¹² *	4 ³¹ *	10	91	28, 49	—	5
— 6	5	258	IU	10 ¹² *	10 ⁶ *	10		58		—	5
— 7	0	256	IU	8 ¹² *	8 ¹² *	4		39		—	6
— 8	0	252	IM	10 ⁶⁰ *	10			118	0, 24, 48	+	3
C— 9	3	276	IU	10 ¹² *	10			37		+	6
—10	5	276	IM	7.5 ³ *	7.5			53	24, 30	—	2
—11	0	272	IM	10				49	—24	+	4
—12	0	273	IM	10				43	—24	+	5
—13	0	272	IM	7.5 ³ *	7.5			29	—17, 0, 24	—	2

a) Each 50mg dose was injected intramuscularly before or after PGF_{2α} treatment.

b) Zero hour indicates the time of first PGF_{2α} injection.

Induction of parturition in cattle with prostaglandin F_{2α}.

NAKAHARA, Tatsuo, Ikuo DOMEKI, Yoshihiro KANEDA* & Hideo KAMOMAE* (National Institute of Animal Health, Kodaira, Tokyo 187 & *Tohoku Branch Laboratory of the same Institute, Shichinoe, Aomori 039-25)

Jap. J. Animal Reprod. 21 (4), 1976.

磷酸緩衝液に溶解した後、凍結乾燥して保存されていたものである。PGF_{2α}は子宮内に注入あるいは筋肉内に注射した。子宮内には1回量を約 37°C の滅菌生理食塩液 50 ml に溶解して、これを頸管を通して子宮内に挿入した金属製の子宮内薬液注入器で、内子宮口から妊角に向かって約 10cm の部位の子宮壁と胎膜の間に注入した。筋肉内には1回量を 5 ml のプロピレングリコールに懸濁して、これを臀筋部に注射した。

A 群の3頭には1回量として 5 mg あるいは 10 mg の PGF_{2α}を6時間の間隔で3回(総量 25 mg)子宮内に注入した。このうち1頭には最後の処置から 21 時間後に 10 mg の追加投与を行った。B 群の5頭のうち4頭には 4~10 mg を 9~12 時間の間隔で3回(総量 20~26 mg)子宮内に注入した。このうち2頭には最後の処置からそれぞれ 26, 31 時間後に 10 mg の追加投与を行った。残りの1頭には 10 mg を 69 時間の間隔で2回筋肉注射した。C 群の5頭のうち1頭には 10 mg を 12 時間の間隔で2回子宮内に注入した。他の4頭には 10 mg を1回あるいは 7.5 mg を3時間の間隔で2回筋肉注射した。なお、B 群の3頭、C 群の4頭には PGF_{2α} 投与前後に estriol 50 mg を1~3回筋肉注射した。

処置後は頸管内に指を挿入して、頸管の哆開状態を調べた。さらにA群については処置後の卵巣の変化を直腸検査によって追跡した。なお、A 群の1頭、B 群の2頭、C 群の1頭については、PGF_{2α} 処置後に経時的に頸静脈血を採取し、これらについて RIA 法⁹⁾によって proges-

terone の濃度を測定した。

実験成績

1. 頸管の哆開、胎児の娩出

頸管哆開の状態を図1 (A群), 2 (B群), 3 (C群) に、さらに胎児娩出の状態を表1に示した。

A 群: 妊娠黄体は第1回の処置後 24 時間に、3頭ともに処置前の約 1/2 の大きさ(長径)に退縮した。うち2頭 (Nos. 2, 3) の黄体はその後漸次退縮した。他の1頭の黄体は処置後 33 時間に若干その大きさを増すとともに弾力性を回復したが、PGF_{2α} の追加投与により 24 時間後に著明に退行した。Nos. 1 および 2 では頸管の哆開は処置後それぞれ 85 および 70 時間にみられ、それぞれ 91 時間および 70 時間に生存胎児を娩出した。No. 3 は処置後 51 時間に浸漬胎児(死亡時期は浸漬程度から PGF_{2α} 処置前と推察される)を娩出したが、本例では頸管の哆開は処置後 40 時間にみられた。各例ともに頸管は2指幅あるいはそれ以下の哆開状態がかなり長時間持続したが、4指幅に哆開した後は6~11時間の短時間に胎児を娩出した。

B 群: 子宮内に注入を受けた4頭のうち2頭 (Nos. 6, 7) の頸管が完全に哆開した時期は、処置後それぞれ 45 および 30 時間で、胎児の娩出がみられたのはそれぞれ 58 および 39 時間後であった。他の2頭 (Nos. 4, 5) は3回の PGF_{2α} 分割投与後さらに 10 mg の追加投与を受けて、それぞれ処置後 108, 91 時間に胎児を娩出した。

Fig. 1. Dilation of cervical canal following injection with PGF_{2α} in cattle of 116~159 days of gestation (Group A).

Fig. 2. Dilation of cervical canal following injection with $\text{PGF}_{2\alpha}$ in cattle of 252~258 days of gestation (Group B).

これらの牛では頸管の哆開はそれぞれ 95 および 85 時間
に起こり、Nos. 6, 7 に比べてかなり遅れた。残りの 1
頭 (No. 8) では 10 mg の筋肉注射によって頸管の哆開

Fig. 3. Dilation of cervical canal following injection with $\text{PGF}_{2\alpha}$ in cattle of 272~276 days of gestation (Group C).

は進展しなかったので、69時間後に同量の追加投与を行
った。本例での頸管の哆開は処置後 95 時間までは 3 指
幅以下で、約 110 時間後に 5 指幅となり、118 時間後に
生存胎児を娩出した。なお、estriol の注射によって頸
管の哆開が促進される状態は認められなかった。また、
No. 8 では胎児が前肢の球節屈折を起こしたので助産を
必要とした。

C 群：総量 10 mg あるいは 15 mg の筋肉注射を受け
た 4 頭の頸管が哆開した時期は処置後 25~38 時間で、
胎児の娩出は 29~53 時間後にみられた。総量 20 mg を
12 時間の間隔で 2 回子宮内に分割注入を受けた 1 頭では
筋肉注射例と同様に頸管は処置後速やかに哆開して、37
時間目に生存胎児を娩出した。

なお、3 頭 (Nos. 9.11.12) ではそれぞれ胎児の前肢
の球節屈折、尾位下胎向および母牛の骨盤狭窄で助産を
必要とした。

2. 胎盤の排出

胎盤の排出は B 群、C 群ともに全例が遅延した。胎盤
排出までの日数は C 群では 2~6 日 (平均 3.8 日) で、
B 群の 3~6 日 (平均 5.6 日) より若干短かったが、
これは C 群において estriol の注射を 2~3 回受けた例

Fig. 4. Peripheral plasma progesterone levels following injection with PGF_{2α} in pregnant cattle.

の胎盤排出が比較的早く起こったことによる。

3. 末梢血中 progesterone の濃度

末梢血中 progesterone は4例ともに PGF_{2α} 投与後6～12時間に急激に減少して、最初の濃度3.6～5.3 ng/ml から1.3～2.0 ng/ml に低下した(図4)。このうち3頭ではその後も減少して低値を示したが、10 mg の筋肉注射を受けたB群の1頭(No. 8)では、いったん低下した後漸増する傾向がみられた。この例は10 mg の追加投与によって再び低下した。なお、頸管の哆開は血中 progesterone 濃度が約1 ng/ml あるいはそれ以下の状態がしばらく続いた後に起こることを認めた。

4. 一般臨床所見

子宮内投与を受けた8頭においては、2頭(Nos. 4, 9)が処置後約20分を経過した頃に尾を頻りに振り、呼吸運動が軽度ながら早くなり、不安の状態を幾らか示したほかは変化がみられなかった。筋肉注射を受けた5頭においては、1頭(No. 8)が第1回目の注射後30分頃から間歇的に強い努責、頻回排便、かなり重度の全身的な発汗などの臨床所見を呈したが、この状態は時間の経過とともに漸次軽減して約6時間後に消失した。さらに他の1頭(No. 11)は同じく約15分後から尾を上げて、しきりに排便したが、30分後には正常に戻った。しかし、残りの3頭にはこのような変化はみられなかった。

考 察

LAMOND ら⁹⁾は妊娠7～12週の牛に PGF_{2α} を子宮動脈あるいは子宮腔内に注入すると、5日後に流産が起こったことを報告している。また、LAUDERDALE⁸⁾はこれとほぼ同じ妊娠初期の牛に PGF_{2α} を注射すると、多量の場合は全例が2～7日後に、少量では半数が14日以内に流産したと述べている。本実験において妊娠初期の牛(A群)に処置した場合の結果はこれらの成績とほぼ一致していた。ZERABIN ら⁷⁾は授精後240～284日の妊娠後期の牛に PGF_{2α} 5～40 mg を静脈内あるいは子宮内に注入すると、処置後1～6日に分娩が誘起されることを報告している。しかし、LAUDERDALE⁸⁾は PGF_{2α} 処置後の胎児娩出は、授精後120日以降250日までの妊娠牛では容易でないが、260日以降のものでは平均3.0日に誘起されることを認めている。本実験では分娩予定日前24～30日のB群の牛に総用量20～36 mg を子宮内に注入すると、分娩は処置後39～108時間に誘起されたが、分娩予定日前6～10日のC群の牛ではこれに比べて少量の PGF_{2α} の筋肉注射で、しかも短時間内に分娩が誘起された。著者らは性周期を営む牛において、開花期の黄体を完全に退行させる PGF_{2α} の最少用量は、子宮内注入の場合には筋肉内注射の場合の約1/2～1/5の少量であることを認めている。この量的関係は妊娠牛に分娩を誘

起する時にはそのままではまらなかったが、本実験で得られた成績は LAUDERDALE⁸⁾ も認めているように、分娩予定日に近い時期に処置するほど分娩誘起が容易に起こることを示している。しかし、PGF_{2α} 投与から胎児娩出に至るまでの時間は C 群においてもなお個体差が大きかった。

頸管の完全哆開は血中 progesterone の濃度が約 1 ng/ml に低下した後に起こり、胎児の娩出はその後比較的短時間内に起こることから、分娩誘起における PGF_{2α} の主な役割は妊娠黄体の退行にあることを認めた。しかし、PGF_{2α} 投与後 24 時間目の末梢血中 progesterone の濃度が、非妊娠牛に PGF_{2α} を投与した場合のそれ¹²⁾ に比べて若干高いことが注目された。

合成副腎皮質ホルモン製剤を用いた誘起分娩において、難産、後産停滞がかなり高率に発生することが認められている¹⁻⁴⁾。本実験においても B 群および C 群の 10 頭全例に胎盤停滞の発生がみられ、さらに 4 頭では助産を必要とした。これらの点は母胎盤と胎児胎盤の剝離ならびに子宮頸管の弛緩、拡張が十分に進行しない前に胎児が娩出されることを意味している。いっぽう、妊娠末期における estrogen の急激な増加が分娩発来に重要な役割を演ずることについては論をまたない。しかし、本実験では PGF_{2α} と併用した estriol の分娩促進効果は明瞭ではなかった。ただ、C 群において estriol の注射を 2~3 回受けた 2 例では胎盤停滞が比較的軽度であったことが注目された。

PG には胃、腸管の平滑筋収縮運動を増強して下痢を招来する薬理作用があることが知られている¹³⁾。著者ら^{11,14,15)}は別の実験において、発情同期化の目的で黄体期の多数の牛に PGF_{2α} を子宮内注入あるいは筋肉注射を施しているが、この場合には PGF_{2α} の副作用は全く認められなかった。しかし、本実験では筋肉注射を受けた 1 頭が下痢および発汗を主徴とした著明な臨床所見を呈したことが注目された。ZEROBIN^らも妊娠牛において同様の現象を報告しているが、牛において PGF_{2α} によるこのような副作用が妊娠期に現れることは興味ある所見である。

本実験の結果から、PGF_{2α} による牛の分娩誘起が一応可能であることを認めたが、この技術を野外の牛に応用するためには、処置から胎児娩出に至る時間の個体差の短縮、後産停滞、難産の発生防除などを目標にして、PGF_{2α} およびこれと併用する薬剤の投与条件を今後さらに細かく検討する必要がある。

要 約

Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) を用いて牛の分娩誘起を試み、次の成績を得た。

1. 妊娠 116~159 日の経産牛 3 頭において、総量 25 mg の PGF_{2α} を 6 時間の間隔で 3 回分割子宮内注入し、うち 1 頭には 21 時間後に 10 mg を追加投与した結果、処置後 51~91 時間に流産が起こった。
2. 妊娠 252~258 日の経産牛 3 頭、未経産牛 2 頭において、4 頭には総量 20~30 mg の PGF_{2α} を 9~12 時間の間隔で 3 回分割子宮内注入し、うち 2 頭にはそれぞれ 26, 31 時間後に 10 mg を追加投与した結果、処置後 39~108 時間に生存子牛が娩出された。他の 1 頭には 10 mg を 1 回筋肉注射して、69 時間後に同量の追加投与を行った結果、処置後 118 時間に分娩が誘起された。
3. 妊娠 272~276 日の経産牛 2 頭、未経産牛 3 頭において、4 頭には 10~15 mg の PGF_{2α} を 1 回、あるいは 3 時間の間隔で 2 回分割筋肉注射し、他の 1 頭には 20 mg を 12 時間の間隔で 2 回分割子宮内注入した結果、処置後 29~49 時間に生存子牛が娩出された。
4. 妊娠後期に処置した牛 10 頭の後産排出はいずれも遅延して、分娩後 2~6 日以降にみられた。
5. 末梢血中 progesterone の濃度は PGF_{2α} 投与前の 3.6~5.3 ng/ml から、投与後 6~12 時間には 1.3~2.0 ng/ml に急激に低下した。なお、頸管の哆開は 1 ng/ml あるいはそれ以下の濃度がしばらく続いた後に起こった。

稿を終わるに当たって、本実験に使用した PGF_{2α} を御提供下さった富士薬品工業株式会社ならびにエストリオール製剤を御提供下さった三共株式会社に深く感謝の意を表します。

(1975. 7. 8 受付)

文 献

- 1) ADAMS, W.M.: *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, **154**, 261, 1969.
- 2) LAUDERDALE, J.W.: *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, **160**, 867, 1972.
- 3) LAVOIE, V.A. & E.L. MOODY: *J. Anim. Sci.*, **37**, 770, 1973.
- 4) WAGNER, W.C., R.L. WILLHAM & L.E. EVANS: *J. Anim. Sci.*, **38**, 485, 1974.
- 5) LIGGINS, G.C. & S. GRIEVES: *Nature, Lond.*, **232**, 629, 1971.
- 6) LAMOND, D.R., R.V. TOMLINSON, M. DROST, D.M. HENRICKS & W. JÖCHLE: *Prostaglandins*, **4**, 269, 1973.

- 7) ZEROBIN, K., W. JÖCHLE & Ch. STEINGRUBER: *Prostaglandins*, **3**, 891, 1973.
- 8) LAUDERDALE, J.W.: *J. Anim. Sci.*, **38**, Suppl. 22, 1974.
- 9) 百目鬼(郁)・中原(達)・山内(亮)・牧野(拓): 本誌, **20**, 95, 1974.
- 10) 中原(達)・百目鬼(郁)・金田(義)・山内(亮): 本誌, **20**, 35, 1974.
- 11) 中原(達)・百目鬼(郁)・金田(義): 本誌, **21**, 23, 1975.
- 12) 百目鬼(郁)・中原(達)・金田(義)・山内(亮): 本誌, **21**, 89, 1975.
- 13) HORTON, E.W.: *Physiol. Rev.*, **49**, 122, 1969.
- 14) 中原(達)・金田(義)・百目鬼(郁)・山内(亮): 本誌, **20**, 62, 1974.
- 15) 金田(義)・中原(達)・百目鬼(郁): 本誌, **21**, 18, 1975.

Summary

Induced parturition by the use of prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) was investigated in cattle. Thirteen animals including 3 cows at 116~159 days of gestation (group A), 3 cows and 2 heifers at 252~258 days of gestation (group B), and 2 cows and 3 heifers at 272~276 days of gestation (group C), received either an intrauterine injection with $PGF_{2\alpha}$ dissolved in saline, or an intramuscular injection with $PGF_{2\alpha}$ suspended in propylene glycol. Estriol, each daily dose of 50 mg, was injected intramuscularly 1 to 3 times between one day before and one day after $PGF_{2\alpha}$ treatment in 7 animals. Concentration of progesterone in blood plasma collected from jugular vein following the treatment was determined in 4 animals, by a radioimmunoassay method.

In group A, a total amount of 25 mg $PGF_{2\alpha}$ was infused in 3 times into the slit between the endometrium and fetal membrane of the gravid uterine horn at 6-hour intervals. One of them was given an additional 10 mg $PGF_{2\alpha}$, 21 hours later. Abortion was induced in all cows 51, 79, and 91 hours after the first $PGF_{2\alpha}$ infusion, respectively. In group B, 2 cows and 2 heifers received 3 intrauterine infusions with a total amount of 20~30 mg $PGF_{2\alpha}$, at 9~12-hour intervals. Two of them were given an additional 10 mg $PGF_{2\alpha}$, 26 and 31 hours later, respectively. Parturition in 2 animals given the additional treatment was induced 91 and 108 hours after the first treatment, and in 2 other animals 39 and 58 hours, respectively. In the remaining one heifer which was injected intramuscularly with 10 mg $PGF_{2\alpha}$, and an additional 10 mg, 69 hours later, parturition was induced 118 hours after the treatment. In group C, 2 heifers received a single intramuscular injection with 10 mg $PGF_{2\alpha}$, and an another heifer and a cow were injected intramuscularly with a total amount of 15 mg $PGF_{2\alpha}$ divided at 3-hour interval. The remaining one cow received 2 intrauterine infusions with a total amount of 20 mg $PGF_{2\alpha}$, at 12-hour interval. Parturition was induced in all animals between 29~53 hours after the treatment. It is considered that the shorter the interval between the treatment and the expected calving date, the easier is the induction of parturition. In one of 5 animals in group B, and 3 of 5 animals in group C, dystocia in more or less extent was observed. However, all of the calves were alive when they were born. Fetal placentae were retained for 2~6 days in all animals in groups B and C. Progesterone levels in peripheral blood plasma dropped sharply following the $PGF_{2\alpha}$ injection, from 3.5~5.3 ng/ml prior to the treatment to 1.3~2.0 ng/ml at the time of 6~12 hours after the treatment. When the plasma progesterone levels had maintained as low as 1 ng/ml or less for some time, the cervical canal dilated completely as large as five fingers width. These results indicated that the essential role of $PGF_{2\alpha}$ in the induced parturition should be its luteolytic action.