プロリゲストンの皮下注射による雌犬の発情抑制試験

三宅陽一¹⁾ 金田義宏¹⁾ 井関尚子²⁾

笠井裕明³⁾ 山手寛嗣⁴⁾ 川畑享子⁴⁾

- 1) 岩手大学農学部 (盛岡市上田 3-18-8, 〒020)
- 2) 新潟県下越家畜保健衛生所 (新発田市東新町 1-5-23, 〒957)
- 3) 徳島県三加茂家畜保健衛生所 (三好郡三加茂町中庄 856-1, 〒779-46)
- 4) 松園動物病院 (盛岡市松園 2-35-1, 〒020-01)

(平成 4 年 4 月 14 日受付・平成 4 年 11 月 12 日受理)

Suppression of Estrus by Administration of Proligestone in Domestic Bitches

Yoh-ichi MIYAKE¹⁾, Yoshihiro KANEDA¹⁾, Naoko ISEKI²⁾, Hiroaki KASAI³⁾,

Hirotugu YAMATE⁴⁾ and Kyoko KAWAHATA⁴⁾

- 1) Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka-shi, Iwate-ken 020, Japan
- 2) Kaetsu Livestock Hygiene Service Center, Niigata Prefecture, Shibata-shi, Niigata-ken 957, Japan
- 3) Mikamo Livestock Hygiene Service Center, Tokushima Prefecture, Mikamo-chou, Tokushima-ken 779-46, Japan
- 4) Matsuzono Pet Clinic, Matsuzono, Morioka-shi, Iwate-ken 020-01, Japan

SUMMARY

A total of 58 domestic bitches were subcutaneously injected with proligestone (S-C-39) from one to seven times. To investigate the effects of estrous control, harmful aftereffects, changes in clinical findings and blood characteristics, and return to estrus after the final injection were observed once a month during the study. Plasma levels of progesterone were measured by radioimmunoassay once a month. Due to the results obtained from clinical findings and plasma progesterone levels, it could be seen that estrus and ovulation were suppressed in 35 bitches out of 38 (92.1%) injected four times or more with proligestone. Among the remaining three bitches (7.9%), estrus was not fully suppressed, namely two showed heat just before the 4th injection. In addition, in one, it seemed that estrus would return due to the temporary high levels of plasma progesterone, although no visible signs of estrous behavior could be observed. Abnormal findings were noted in three cases: the first case with maceration of fetus, the second case with pyometra-like syndrome and the final case with abortion detected during injections. However, the former two cases may have been affected before the first injection. Estrus did not return in 30 bitches out of 40 during more than 5 months after the final injection. In the remaining 10 bitches, estrus returned after 7.6 months on the average. The present results demonstrate that proligestone is sufficient for estrous control without any harmful aftereffects in bitches.—**Key Words** : bitches, estrous control, progesterone levels, proligestone

-----J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 46, 231~235 (1993)

要 約

合成ジェスタージェン製剤であるプロリゲストン (S-C-39) (20mg/kg) を雌犬 58 頭の頸部皮下に 1 回から 7 回以上投与して、発情抑制効果、血中プロジェステロン (P) 濃度の変化と最終投与後の発情の発現状況を調べた。その結果、4 回以上投与した 38 頭中 35 頭 (92.1%) では一般臨床所見および P 濃度の変化から投与期間中は発情が抑制されたものと判断された。効果が不十分であった 3 頭 (7.9%) 中 2 頭では 4 回目の投与直前に発情徴候を示した。残りの 1 頭は明瞭な発情徴候を示さなかったが、投与期間中に P 濃度が一時上昇した。また、投与期間中に胎子浸漬 (1 頭)、流産 (1 頭) および投与中止後の避妊手術時に子宮畜膿症様の所見を示したもの (1 頭) があった。最終投与後 5 カ月以上発情が発現しなかったものは 30/40 頭であり、10 頭の発情発現までの月数は平均 7.6 カ月であった。試験の結果、本製剤は雌犬の発情抑制に十分な効果があるものと思われた。

——**キーワード** : 雌犬, 発情抑制, プロジェステロン, プロリゲストン。

-----日獣会誌 46, 231~235 (1993)

現在、雌犬の避妊処置として最も一般的に行われているのは卵巣割去術あるいは卵巣子宮全摘出術である。これらの手術は健康な個体を対象として実施されているので、手術に伴う機械的侵襲などは他の外科的手術に比べて比較的軽微である。しかし、手術に伴う事故は皆無ではなく、手術後に肥満、尿失禁などの障害を伴う場合があることが知られている^{4-5,7,9,11)}。さらに、犬の避妊手術を行った飼い主に対するアンケート調査では、不可能な願望であるにもかかわらず、術後に卵巣割去犬の産子を得たいと望む飼い主が少なくないことが報告されている⁸⁾。このような背景から、副作用が少なく、安全で、廉価な薬剤の投与で、しかも投与中止後に発情が回帰して、かつ受胎が可能な発情抑制法の開発が望まれてきた。

これまでに犬や猫の発情を抑制する目的で酢酸メドロキシプロゲステロン (MAP)、酢酸メジェストロール (MA) および酢酸クロルマジノン (CAP) などの薬剤が用いられてきたが、とくに MAP はプロゲステロン様の作用が強く子宮畜膿症の発生率が高いことが報告されている¹⁾。これらのホルモン剤に比べて、本試験に使用したプロリゲストン (S-C-39) は発情を抑制する作用を有する合成ジェスタージェン製剤で雌犬の発情抑制に効果があり、かつ副作用の少ないことが EVANS ら³⁾、VAN OS¹⁰⁾ および井関 (未発表) によって実験的に知られている薬剤である。今回の試験はこの S-C-39 を一般家庭で飼育されている個体で避妊処置を望む雌犬に 1 回から 4 回以上投与した場合の発情の抑制効果および副作用の有無を調べることを目的として実施した。また、最終投与後の発情の発現状況についても可能な限り調査し、S-C-39 の投与が雌犬の繁殖機能に及ぼす影響を調べた。

材料および方法

本試験では臨床的に健康で、生後 1 回以上発情が認められ手術を含む避妊処置を受けていない雌犬 58 頭を用いた (表 1)。投与犬のうち産歴不明の 4 頭を除き未經産犬は 31 頭、分娩歴のあったものは 23 頭であった。

試験に使用した S-C-39 は 14 α , 17 α プロピルデンジ

表 1 プロリゲストン野外投与試験の概要

投与回数	頭数*	備 考
1	2	産子希望により投与中止 (2 例)
2	15	産子希望により投与中止 (1 例)
3	3	
4	15	38 { 発情時に尾をかじる悪癖 (1 例) 麻酔導入時にけいれんし、手術中止例 (2 例)
5	11	
6	10	
7	2	
計	58	

* 投与対象犬は生後 8 カ月～10 歳 (平均 3.0 歳) で、純系種は 15 頭、雑種は 43 頭である

オキシプロゲステロンを 10% 含有する注射用水性懸濁剤で、投与量は体重 1kg 当たり 20mg とし頸部皮下に投与した。投与間隔は井関 (未発表) の方法に従って 1 回目の投与後は 3, 7, 12 カ月後、その後は 5 カ月間隔とした。本試験における投与回数と頭数は表 1 に示した。

S-C-39 の投与時期は無発情期としたが 4 頭は発情開始直後に投与し、投与期間中は原則として毎月 1 回、一般臨床検査と発情徴候の有無などの臨床繁殖検査および血液検査を行った。血液検査の項目は赤血球数、ヘマトクリット (PCV)、白血球数、白血球分類、TP, BUN, ALT であり、検査可能であった場合にのみ血糖値もあわせて測定した。

末梢血中プロゲステロン (P) 濃度を測定した投与犬は投与期間中毎月 1 回採血可能であった 20 頭と 3 回目投与後に胎子浸漬のため子宮を摘出した 1 頭、2 回目投与後 2 カ月に流産した 1 頭である。末梢血中 P 濃度の測定は血液検査時に採取した血漿を用いてラジオイムノアッセイ (RIA) 法により行った^{2,6)}。

成 績

投与期間中の一般臨床所見

投与期間中の体重は個体ごとに若干変動したが、投与後に肥満となったものはなかった。また、乳腺腫瘍、皮膚病あるいは尿失禁や尿閉などの障害の発生はみられなかった。

投与時の臨床所見で異常は認められなかったが、投与後 7 カ月 (3 回目投与時) に腹囲膨満の症状を示した 1 頭では腹部 X 線像の所見から胎子浸漬が疑われ手術により胎子の骨を含む膨満した子宮を摘出した。また、2 回目投与後に避妊手術を実施した 1 頭では開腹時に子宮畜膿症の所見が認められたため卵巣子宮全摘出術を施した。摘出子宮は念珠状を呈していて子宮内腔にはクリーム色の粘稠性に富む液が貯留していた。さらに、S-C-39 の 2 回目投与後 2 カ月に 4 胎子 (推定 1 カ月齢) を流産したものが 1 頭あった。

投与期間中の発情発現の有無

投与期間中に陰門からの出血を伴う発情の発現を示したものが 2 頭 (2/58 頭, 3.4%) に認められた。すなわち、1 頭では 4 回目の投与直前、残りの 1 頭では 3 回目の投与後 4.5 カ月に発情が発現した。また、1 回目投与後 2.5 カ月と 3 回目投与後 1 カ月に陰部をなめるなどの発情徴候を示したとの稟告が 2 頭で得られたが、残りの 54 頭では投与期間中に発情は発現しなかった。

投与期間中の血液検査成績

投与期間中の血液検査の結果、個体ごとに変動はあるものの赤血球数、白血球分類、PCV に異常値を示すものは認められなかった。白血球数は一時的に 19,200～

37,000/ μ l と多かったものが12頭、TPは白血球数が20,200~22,600/ μ lの時に9.0~12.0g/dlと一時的に高値を示したものが3頭で認められたが、いずれも臨床的に異常は認められなかった。なお、子宮畜膿症様の所見を呈した1頭の1回目および2回目投与時の白血球数はそれぞれ6,400、23,000/ μ lであったが、好中球の核の左方移動などの所見はなかった。BUNは1頭で常に高値(35.9~90.0mg/dl)を示しクレアチニン値も2.8~3.1mg/dlと高値であったが、臨床的にはとくに異常は認められなかった。また、投与期間中にALTが正常値の範囲を超えたものが7頭、血糖値が低値を示したものが5頭に認められたが臨床的にとくに異常はみられなかった。

投与期間中のプロゲステロン濃度の変化

投与期間中に発情が抑制された個体で毎月採血した16頭、発情が回帰した2頭、発情回帰が疑われた2頭、胎子浸漬を示した1頭と流産した1頭の末梢血中P濃度

表2 4回投与犬の血漿中プロゲステロン濃度
＜発情抑制例＞

犬個体 No.	第1回の投与時	血漿中プロゲステロン濃度 (ng/ml)	
		投与期間中の	
		最低値	最高値
1	2.1	1.1	2.0
3	2.1	1.0	6.3
4	1.0	0.6	1.6
6	0.8	0.6	3.0
7	1.1	0.5	1.2
8	2.7	0.5	4.7
10	2.3	0.8	2.7
11*	39.8*	1.1	13.0**
13	1.4	0.7	16.5***
14	1.2	0.6	1.4
15*	32.5*	0.6	37.5**
16	1.2	0.6	1.7
17	1.4	0.8	1.7
20	0.7	0.5	1.3
21*	5.4*	1.0	2.6
23	1.4	0.9	1.8

* 第1回投与の約1カ月前に発情 ** 第1回投与後1カ月のP濃度 *** 第2回投与時のP濃度で、明瞭な発情徴候を示さず

表3 4回投与犬の血漿中プロゲステロン濃度
＜発情回帰例＞

犬個体 No.	第1回 投与時	血漿中プロゲステロン濃度 (ng/ml)			
		投与期間中*の		第4回 投与時	第4回投与 後1か月
		最低値	最高値		
2	3.7	1.0	3.5**	2.1**	—
9	1.8	1.1	2.5	39.0***	9.8

* 第4回以降を除く ** 前後に出血があり、発情が疑われた例 *** 第4回の投与直前に発情・出血し、交尾した

が不受胎に終わった例

度の変化を表2~5に示した。投与期間中に発情が抑制された16頭(表2)のうち発情開始直後にS-C-39を投与した4頭中1頭(No. 15)では初回投与から2カ月間は32.5~37.5ng/mlの高値を示したが、その後は0.6~3.1ng/mlの低値で推移した。他の1頭(No. 21)では初回投与時に5.4ng/mlの若干高値を示したが、それ以降は1.0~2.6ng/mlの低値で推移した。また、他の1頭(No. 11)では初回投与前から投与後1カ月までの間、すなわち最終発情後1~2カ月の間は13.0~39.8ng/mlの高値を示したが、その後は1.1~2.1ng/mlの低値で推移した。いっぽう、臨床的に発情徴候は示さなかったが2回目の投与時から1カ月の間に9.8~16.5ng/mlの高値を示したものが1頭(No. 13)で認められた(表2)。この例では他の投与期間中は0.7~2.6ng/mlの低値で推移した。その他の投与犬では投与期間中平均 1.3 ± 0.1 (SE) ng/mlの低値で推移した。

発情が回帰した2頭(表3)のうち1頭では初回投与から11カ月間は1.1~2.5ng/mlの低値で推移したが、4回目の投与前の発情出血に伴って39.0ng/mlの高値を示した。残りの1頭は発情出血後P濃度を測定できなかった。

稟告から発情が投与期間中に回帰したことが疑われた2頭(表4)の発情徴候発現前後2カ月間の血中P濃度はそれぞれ1.4~2.5、2.2~2.8ng/mlと低く、他の投与期間中も0.6~2.7ng/ml、1.5~2.8ng/mlの低値で推移した。

投与期間中に胎子浸漬で手術した1頭の血中P濃度は3.2~4.3ng/mlの低値で推移した(表5)。また、2回

表4 4回投与犬の血漿中プロゲステロン濃度
＜臨床的に発情回帰が疑われた例＞

犬個体 No.	第1回 投与時	血漿中プロゲステロン濃度 (ng/ml)		発情回帰が疑われた 時期から2か月間
		最低値	最高値	
12*	2.3	0.6	2.7	1.4~2.5
22**	2.1	1.5	2.8	2.2~2.8

* 2回目投与後2週間に出血し、発情が疑われた例 ** 3回目投与後1カ月に外陰部をなめるなどの行動を示し、発情が疑われた例

表5 胎子浸漬例、流産例における血漿中プロゲステロン濃度

犬個体 No.	血漿プロゲステロン濃度 (ng/ml)		
	第1回投与時	投与期間中の	
		最低値	最高値
5 (胎子浸漬例)	4.3*	3.2	4.1
27 (流産例)	2.6**	1.4	2.6

* 稟告による最終発情から6カ月後 ** 稟告による最終発情から8カ月後

表 6 最終投与後の発情発現状況

投与回数	頭数*	発情の発現		発情発現までの 月 数 (平均)
		無	有	
1	2	0	2	4~6 (5.0)
2	11	4	7	5~24 (8.6)
3	1	1	0	5.5
4	6	5	1	
5	9	9	0	
6	11	11	0	
計	40	30	10	4~24 (7.6)

* 最終投与後5カ月以上観察した例で、転居などにより状況が把握できなかった例を除く

目投与後2カ月に流産した1頭では1回目投与時に2.6 ng/ml, 2回目投与時に1.4ng/mlと低かった(表5).

最終投与後の発情発現状況

本試験の結果をまとめた時点までにS-C-39を1回のみ投与した2頭では投与後それぞれ4ないし6カ月に発情が回帰した. 2回投与した11頭のうち発情が回帰したものは7頭で最終投与後発情回帰までの月数は6頭では5~8カ月, 1頭では24カ月であった. また, 4回以上投与した26頭中1頭では, 最終投与後5.5カ月に発情が回帰した. なお, これらの発情回帰例の発情徴候は臨床的に正常であった(表6).

考 察

雌犬の飼い主の多くは, 自分のペットが発情したり子犬を産むことを防止したいと願っている. そのための処置として, 現在一般に広く行われているのは避妊手術であるが, 手術費用が高いことや手術そのものに対する抵抗感, 副作用の心配さらに一度は子犬を産ませたいなどの理由で手術にふみきれないでいる飼い主は少なくない⁸⁾. 井関(未発表)はこのような手術による避妊処置とは別に発情を抑制する作用を有する薬剤(S-C-39)を実験犬に投与した場合の発情抑制効果, 投与中止後の発情回帰と受胎性を臨床繁殖学的, 内分泌学的に検討した. それによると, 発情前期を除くいずれの時期にS-C-39の投与を開始しても投与期間中は発情が抑制され, その間の末梢血中P濃度は5ng/ml以下と低く薬剤の副作用はないことを認めている. さらに, 投与を中止すると309~326日後に発情が回帰し受胎した場合の妊娠期間と産子数は正常であったとしている. 今回の投与試験は希望者を募集して実施したが, S-C-39投与による発情抑制が安全で簡便な避妊処置であることに対して大半の飼い主が大きな関心を寄せ満足していた. とくに, 発情時に悪癖を示す犬や麻酔不適応の犬, 最適の交配雄犬が準備できるまで発情を抑制したい犬などを対象とした場合は希望どおりの結果が得られた. S-C-39を計4回以上投与した38頭中満足できる発情抑制効果が認められ

たものは35頭(92.1%)であり, 投与期間中の臨床所見のみならず末梢血中P濃度の測定結果からもS-C-39は犬の発情を十分に抑制しうる薬剤であることを示している. いっぽう, 効果が不十分であった3頭(7.9%)のうち2頭ではいずれも4回目の投与直前に陰門からの出血を伴う発情が発現し, そのうちの1頭は交尾したが不受胎に終わった. 他の1頭は臨床的な発情徴候は示さなかったが, 投与期間中の血中P濃度の測定結果から2回目の投与前後に9.8~16.5ng/mlの高値を示したことから, 卵胞の発育と成熟および排卵, 黄体形成があったことを示唆するものであった. なお, 稟告から投与期間中に発情が回帰したことが疑われた2頭の血中P濃度は低く, 実際には発情は発現しなかったことを裏づけるものであった.

S-C-39を1回ないし2回投与した場合の発情回帰までの月数には個体により幅があったが, 早いものでは4~5カ月, 遅いものでは24カ月で, おおむね7~8カ月であった. VAN OS¹⁰⁾は本剤を3回以上投与した場合の投与後発情回帰までの月数を検討した結果, 6~9カ月の間が最も多かったと報告していて今回の結果とはほぼ一致していた. 本試験では, 回帰した発情時に交配して産子を得た例はないが回帰した発情が正常であったこと, また井関(未発表)によれば本剤の投与を中止後に回帰した発情時に交配して健康な産子が得られていることから, 今回の発情回帰例でも交配は可能であり正常な産子を得ることができるものと推察された.

今回の投与期間中に胎子浸漬のために子宮を全摘出した例, 投与を中止して行った避妊手術時に子宮畜膿症様の所見を示していた例および流産した例があった. しかし, 胎子浸漬例の投与期間中の血中P濃度は3.2~4.3 ng/mlと低く, S-C-39投与期間中に発情が発現して交尾し妊娠したとは考えられなかった. したがって, この例では発情が5カ月前にあったことを確認してS-C-39を投与したが, 投与前の発情期に交尾して妊娠しその後胎子が死亡して長期にわたって胎子浸漬となっていたものと推察された. また, 今回の例では犬の胎子浸漬時にみられる陰門からの悪臭ある分泌物の漏出や敗血症などの臨床症状が認められなかったことも診断を困難にした理由であった. なお, 飼い主が交尾したことを確認していないため胎子死亡時の妊娠月数を推定することは困難であったが, 胎子の骨格から推定して少なくとも妊娠中期以降の何らかの事故が原因と考えられた. 子宮畜膿症様の所見を示した投与犬では白血球数が2回目の投与時に23,200/ μ lと多かった他はとくに特有の臨床症状は示していなかった. したがって, この例ではおそらくS-C-39の初回投与時にすでに子宮畜膿症が発症していたものと思われた. 流産した例では最終発情から8カ月後に1回目, その3カ月後に2回目のS-C-39の投与をした

ものであったが、2回目の投与後に飼い主が気がつかないうちに発情が発現し交尾して妊娠したものと推察された。

S-C-39 投与期間中の血液検査の結果、白血球数、TP、BUN、ALT および血糖値で個体によっては正常値の範囲を越える例が認められた。しかし、S-C-39 投与によって検査値が異常に上昇あるいは下降したものとは考えられず、血液性状に悪影響を及ぼすような副作用はないものと判断された。なお、BUN の高値から腎疾患が疑われた例に遭遇したが精査できなかった。

今回の S-C-39 野外投与試験の結果から、投与にあたっては最終発情の年月日、交配の有無などを確認すること、また稟告と臨床症状のみからは判断できないとしても投与時に妊娠あるいは胎子死、子宮蓄膿症などの生殖器疾患を有する例があることを十分に考慮する必要があるものと思われた。さらに、個体によっては投与期間中の追加投与直前に発情が回帰し交尾するものがあることを留意する必要があると思われた。

稿を終えるにあたり、本試験に用いた薬剤 (S-C-39) をご提供いただいた共立商事(株)および本試験にご協力いただいた松園

動物病院の大道寺郁子獣医師に感謝いたします。

引用文献

- 1) CHRISTIANSEN IJ : 犬と猫の繁殖, 浜名克巳ほか訳, 231-233, 文永堂, 東京 (1989)
- 2) 百目鬼郁男, 中原達夫, 山内 亮ほか: 家畜繁殖誌, 20, 95-100 (1974)
- 3) EVANS HM, COLE HH : J Reprod, 1 Suppl, 39, 163-173 (1989)
- 4) JOSHUA J : Vet Rec, 77, 642-647 (1965)
- 5) 前田 勉: 主要症状を基礎にした犬の臨床, 其田三夫監修, 第3版, 379-380, デーリマン社, 東京 (1985)
- 6) 牧野拓雄: 日本内分泌誌, 49, 629-644 (1973)
- 7) MANN CJ : J Small Anim Pract, 12, 391-397 (1971)
- 8) 三宅陽一, 金田義宏, 原 茂雄ほか: 日獣誌, 41, 267-271 (1988)
- 9) PEARSON H, CIBBS C : J Small Anim Pract, 14, 257-266 (1973)
- 10) VAN OS JJ : オランダユトレヒト総合大学博士論文 (1982)
- 11) 米倉督雄: 小動物皮膚病アトラス, 第1巻, 内分泌編, 第2刷, 110-111, 学窓社, 東京 (1978)

《海外文献要録》

スジイルカ (*Stenella coeruleoalba*) におけるモルビリウイルス感染の 病理学的ならびに免疫細胞化学的研究

Pathologic and Immunocytochemical Studies of Morbillivirus Infection
in Striped Dolphins (*Stenella coeruleoalba*)

M. DOMINGO, J. VISA, M. PUMAROLA, A. J. MARCO, L. FERRER, R. RABANAL
and S. KENNEDY: Vet. pathol., 29, 1-10 (1992).

1990年7月から12月にかけて、スペインの地中海沿岸で数百匹に及ぶスジイルカが死亡した。これらのイルカはすでに死亡していたか、もしくは頻死の状態、方向性を失い、船にぶつかったりした。死亡したイルカからは、モルビリウイルスが分離され、ジステンパー感染が疑われた。本論文は、それらイルカのうち58例を剖検し、組織学的ならびに免疫細胞化学的に検索したものである。

材料はオスのスジイルカ30例 (うち5例は幼獣)、メスのスジイルカ28例 (うち4例は幼獣) である。これらのうち固定が良好であった23例については免疫染色をも行った。この一次抗体には、phocine distemper virus のH抗原に対するマウスのモノクローナル抗体を用いた。

肉眼病変としては、斑状無気肺巣、皮下浮腫、黄疸、口内炎がほとんどの例で認められた。HE染色では、細気管支-間質性肺炎、Ⅱ型肺胞上皮の増生、細気管支ならびに肺胞における合胞体形成、非化膿性脳炎、リンパ節におけるリンパ球減少、合胞体形成がみられた。また、肺、脳、リンパ節を含む多くの臓器に多核合胞体形成がみられ、これらに好酸性核内および細胞質内封入体がみられた。また、免疫染色でも同病変と合胞体、封入体で強陽性を示した。3例では、肺、脳におけるアスペルギルス感染、2例ではトキソプラズマ感染がみられた。

以上の病変は、すでに報告された海獣類のジステンパーに類似していた。

(日本獣医師会雑誌編集委員会)