Carbetocin, Oxytocin および Prostaglandin F_{2α} 投与後における豚の一般臨床所見の推移

田浦保穂・工藤幸裕*・芝原徹史**

柳沢知己*・松元久己***

山口大学農学部獣医学科, 山口市 753

* 鹿児島大学農学部獣医学科, 鹿児島市 890

** 薩摩地区農業共済組合, 宮之城町 895-18

*** 南日本畜産株式会社, 頰娃町 891-07

(1990 年 7 月 2 日 受付)

要 約 195~300 kg の離乳母豚 6 頭を用い, 第 1 日に carbetocin 0.2 mg, 第 2 日に oxytocin 25 IU および第 3 日に prostaglandin F_{2α} (PG) 10 mg を静脈内に注射し, 投与後 0, 30, 60, 90, 120 分における臨床症状と血液性状の変化について調べた。

PG 注射直後から皮膚の発赤や嘔吐, 排尿および排便などが強く認められ, 約 30 分間持続した。しかし他の二薬剤投与による臨床症状に対する悪影響はみられなかった。

oxytocin 群の 120 分後の心拍数は 0 分値と比較して有意に増加した。体温は各薬剤投与後もやや上昇したが, oxytocin 群の 120 分後の心拍数以外には体温, 脈拍数および呼吸数に有意な変化は認められなかった。

赤血球系 (RBC, Hb および Ht) の測定値は変動が大きく, carbetocin と oxytocin 群の Hb に有意な上昇が認められた。白血球と血漿総タンパク量には有意な変動はなかった。

緒 言

分娩時の陣痛誘発剤の使用は, 一般臨床分野で日常行われているが, その実施の際に母体と胎子の両方が陣痛ストレスに対して耐え得るだけの予備能を持っているかどうかについて検査しておく必要がある。しかし, 豚においては陣痛誘発剤はその使用頻度が高い反面, 母体に対する影響についての研究は少なく, 一般投与試験および毒性試験の報告がほとんどである^{1-5, 7-9)}。

今回, 我々は母体の予備能を検討する際の基礎資料を得るための一指標として, 一般的陣痛誘発剤である oxytocin (以下 Oxy と略) と分娩誘起によく使用されている prostaglandin F_{2α} (以下 PG と略) および

長時間作用型 Oxy である carbetocin (以下 Car と略) を投与し, その後の一般臨床検査の比較検討を行い, 以下の成績を得たので報告する。

材料および方法

1. 材 料

供試豚は, 鹿児島県頰娃町の南日本畜産株式会社養豚場から導入した離乳後 2~5 日目の LW 種 6 頭, 体重 195~300 kg (平均 257±42.3 kg) を用いた。

2. 供試薬

Car は住友製薬から供試された decompoton 注射液 (0.2 mg/ml), Oxy は動物用オキシトシン注射液 (10 IU/ml, 田辺製薬), PG は日本アップジョン社から供

Effects of carbetocin, oxytocin and prostaglandin F_{2α} on clinical findings and blood characteristics in sows

Y. TAURA, Y. KUDOH*, T. SHIBAHARA**, T. YANAGISAWA* and H. MATSUMOTO***

Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi-shi, 753

* Department of Veterinary Medicine, Kagoshima University, Kagoshima-shi, 890

** Satsuma Agricultural Mutual Aid Association, Miyanojoh-shi, 895-18

*** Minami Nihon Chikusan Co. Ltd., Ei-cho, 891-07

試されたプロナルゴン F 注射液 (5 mg/ml) である。

3. 方法

陣痛誘発剤は耳静脈内にカテーテルを挿入し、静脈内に投与した。1989年7月11日～7月28日の期間、Oxy, PG, Car の順でそれぞれの常用量である 25 IU, 10 mg, 0.2 mg を静脈内投与し、経時的に 0～120 分までの一般臨床検査を 30 分毎に行った。また、1 日目に Oxy, 2 日目に PG, 3 日目に Car の投与を行い、実験期間中の実験室の平均気温は 27℃ であった。

一般臨床検査は、体温 (T: ℃), 心拍数 (P: 回/分), 呼吸数 (R: 回/分), 赤血球数 (RBC: / μ l), 白血球数 (WBC: / μ l), ヘマトクリット値 (Ht: %), 血色素量 (Hb: g/dl), 血漿総蛋白量 (TP: g/dl) の 8 項目であり、これらを 0 分を対照として 30 分毎に検査して、各薬剤が母豚に及ぼす影響について検討した。なお有意差検定は t 検定法で行った。

結 果

1. T, P および R の変化

表 1 に、T の経時的推移を ME $\pm$ SE で表わし、これらの推移を t 検定法により有意差検定を行った。その結果、Oxy 群、Car 群では、30 分までそれぞれ 38.3 $\pm$ 0.23, 38.8 $\pm$ 0.30 と低下後、60 分では 38.6 $\pm$ 0.22,

39.2 $\pm$ 0.44 と上昇しており、PG 群では 90 分まで上昇し、120 分では 38.9 $\pm$ 0.22 とやや下降傾向を示したが、各群ともに有意差はみられなかった。

P の経時的推移を表 2 に示したが、Oxy 群では、0 分の 80.4 $\pm$ 6.76 から 120 分の 112.0 $\pm$ 12.00 まで上昇し、PG 群では、0 分の 87.0 $\pm$ 5.93 から 30 分の 108.5 $\pm$ 11.50 まで上昇後、ほぼ一定であり、Car 群では、0 分の 108.7 $\pm$ 14.21 から 120 分では 98.7 $\pm$ 11.16 とやや低下傾向を示し、Oxy 群の 120 分では 0 分に比較して有意な上昇がみられた。

次に、R の経時的推移を表 3 に示した。Oxy 群では、0 分の 37.4 $\pm$ 9.11 から 120 分の 32.0 $\pm$ 6.93, PG 群では、0 分の 50.3 $\pm$ 0.96 から 120 分の 33.2 $\pm$ 13.94, Car 群では、0 分の 64.7 $\pm$ 16.38 から 120 分の 45.2 $\pm$ 14.66 と各群ともに低下傾向を示したが、各群ともに有意差はみられなかった。

2. 血液性状の変化

次に、血液検査に関して各群の比較を行った。RBC の経時的推移を M $\pm$ SE で表 4 に示した。表の () 内は 0 分を 100 とした比率であり、Oxy 群では 60 分の比率が 81.3 と低下し、その後 90 分では 110.0 と再び上昇した。PG 群、Car 群では、30 分でそれぞれ 123.6 と 114.9 と上昇後低下し、120 分ではそれぞれ 95.7 と

表 1. T の推移 (n=6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	38.4 $\pm$ 0.25	38.3 $\pm$ 0.23	38.6 $\pm$ 0.22	38.7 $\pm$ 0.19	38.9 $\pm$ 0.03
PG	38.5 $\pm$ 0.19	38.9 $\pm$ 0.18	39.1 $\pm$ 0.22	39.1 $\pm$ 0.14	38.9 $\pm$ 0.22
Car	39.0 $\pm$ 0.43	38.8 $\pm$ 0.30	39.2 $\pm$ 0.44	39.2 $\pm$ 0.37	39.3 $\pm$ 0.40

表 2. P の推移 (n=6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	80.4 $\pm$ 6.76 ^a	84.0 $\pm$ 10.81	94.0 $\pm$ 8.53	98.5 $\pm$ 12.15	112.0 $\pm$ 12.00 ^b
PG	87.0 $\pm$ 5.93	108.5 $\pm$ 11.50	108.3 $\pm$ 9.56	100.0 $\pm$ 7.71	110.0 $\pm$ 9.84
Car	108.7 $\pm$ 14.21	115.3 $\pm$ 6.40	116.0 $\pm$ 8.45	110.7 $\pm$ 6.42	98.7 $\pm$ 11.16

a/b: p<0.05

表 3. R の推移 (n=6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	37.4 $\pm$ 9.11	31.6 $\pm$ 6.99	28.6 $\pm$ 6.81	28.0 $\pm$ 6.53	32.0 $\pm$ 6.93
PG	50.3 $\pm$ 0.96	42.0 $\pm$ 9.67	49.0 $\pm$ 12.54	43.6 $\pm$ 11.57	33.2 $\pm$ 13.94
Car	64.7 $\pm$ 16.38	58.0 $\pm$ 10.37	42.7 $\pm$ 11.11	47.2 $\pm$ 13.28	45.2 $\pm$ 14.66

92.4 となったが、各群とも有意差はみられなかった。

WBC の経時的推移を表 5 に示した。Oxy 群では 90 分まで 90.2, 90.2, 68.2 と低下し、その後 120 分で 100.7 と上昇し、PG 群では 30 分で 98.0, 60 分で 106.1 とほぼ一定で、その後 90 分で 128.3 と上昇し、また 120 分で 104.0 と低下しており、Car 群では 30 分で 86.1, 60 分で 92.2, 90 分で 101.7 と斬増し、120 分では 91.3 と減少した。しかし、WBC に関しても各群とも有意差

はみられなかった。

Ht の経時的変化を表 6 に示した。Oxy 群では、30 分で +6.5%, 90 分で +8.5% と二峰性の上昇がみられ、PG 群、Car 群は、 $\pm 1 \sim 2\%$ の変化であり、ほぼ一定であった。Ht に関しても各群とも有意差はみられなかった。

Hb の推移を表 7 に示した。Oxy 群では、11.1~12.9 とほぼ一定であり、PG 群、Car 群では 30 分まで上昇

表 4. RBC の推移 (n = 6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	668 $\pm$ 110 (100)	675 $\pm$ 120 (101.0)	543 $\pm$ 63 (81.3)	734 $\pm$ 186 (110.0)	496 $\pm$ 38 (74.3)
PG	398 $\pm$ 56 (100)	492 $\pm$ 48 (123.6)	453 $\pm$ 31 (113.8)	431 $\pm$ 45 (108.3)	381 $\pm$ 59 (95.7)
Car	564 $\pm$ 39 (100)	648 $\pm$ 73 (114.9)	518 $\pm$ 36 (91.8)	554 $\pm$ 36 (98.2)	521 $\pm$ 59 (92.4)

単位は $\times 10^4$

() 内: 0 分値を 100 としたときの比率

表 5. WBC の推移 (n = 6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	13200 $\pm$ 1800 (100)	11900 $\pm$ 1400 (90.2)	11900 $\pm$ 1300 (90.2)	9000 $\pm$ 1600 (68.2)	13300 $\pm$ 2400 (100.7)
PG	9900 $\pm$ 2600 (100)	9700 $\pm$ 3000 (98.0)	10500 $\pm$ 2100 (106.1)	12700 $\pm$ 2000 (128.3)	10300 $\pm$ 1900 (104.0)
Car	11500 $\pm$ 700 (100)	9900 $\pm$ 800 (86.1)	10600 $\pm$ 800 (92.2)	11700 $\pm$ 600 (101.7)	10500 $\pm$ 700 (91.3)

() 内: 0 分値を 100 としたときの比率

表 6. Ht の推移 (n = 6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	34.8 $\pm$ 2.3	41.3 $\pm$ 6.7	33.5 $\pm$ 3.4	43.3 $\pm$ 10.9	31.5 $\pm$ 4.1
PG	28.8 $\pm$ 3.3	30.3 $\pm$ 1.9	29.6 $\pm$ 2.5	29.8 $\pm$ 1.8	27.0 $\pm$ 1.7
Car	31.3 $\pm$ 1.5	33.0 $\pm$ 2.3	30.3 $\pm$ 2.1	30.0 $\pm$ 0.4	29.6 $\pm$ 1.3

表 7. Hb の推移 (n = 6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	11.4 $\pm$ 0.2	12.9 $\pm$ 2.0	12.9 $\pm$ 2.7	11.2 $\pm$ 0.3	11.1 $\pm$ 0.7
PG	7.6 $\pm$ 0.2 ^a	11.9 $\pm$ 0.6 ^b	11.7 $\pm$ 0.7 ^b	11.4 $\pm$ 0.5 ^b	10.1 $\pm$ 3.2
Car	7.7 $\pm$ 0.3 ^c	12.6 $\pm$ 1.0 ^d	11.5 $\pm$ 0.4 ^d	10.9 $\pm$ 0.4 ^d	10.6 $\pm$ 0.9 ^d

a/b: $p < 0.05$ c/d: $p < 0.05$

表 8. TP の推移 (n = 6)

群	0	30	60	90	120 (分)
Oxy	8.0±0.4	8.2±0.6	7.8±0.4	8.8±0.5	8.6±0.8
PG	8.6±0.2	7.4±0.4	7.4±0.3	7.6±0.2	7.5±0.6
Car	7.7±0.3	7.9±0.3	7.5±0.4	7.2±0.3	7.1±0.3

後、ほぼ一定であった。Hb に関しては、0 分値に対して、PG 群の 30 分 (11.9), 60 分 (11.7), 90 分 (11.4) において、Car 群の 30 分 (12.6), 60 分 (11.5), 90 分 (10.9), 120 分 (10.6) において有意な上昇がみられた。

TP の推移を表 8 に示した。Oxy 群では、60 分で 7.8 と一過性の低下はあったが、その後、90 分 8.8, 120 分 8.6 と上昇傾向を示した。PG 群では大きな変化はみられなかったが、Car 群では 30 分で +0.2 g/dl の上昇後は減少し、120 分では -0.5 g/dl となった。TP に関しては、各群とも有意差はみられなかった。

以上血液性状の 5 項目についてみると、PG 群、Car 群の Hb のみに影響がみられ、他の項目については影響は認められなかった。

考 察

T, P および R に関しては、Oxy 群の P のみに有意差がみられたが、大きな影響はないと考えられた⁶⁾。また血液検査では、RBC, WBC, Ht, Hb, TP の 5 項目の 0 分時にすでに各群においてバラツキが生じた項目があったことから、実験のストレスによる影響の可能性があるため、実験方法の再検討が必要と思われる。PG 群および Car 群の Hb に有意な上昇がみられたが、異常値ではなく⁶⁾、また、これらの原因を作用機序や副作用の面から説明することは困難であり、今後検討する必要がある。今回、離乳豚を用いてこのような結果を得たが、これらの各薬剤投与のストレスに加えて、妊娠豚では妊娠のストレスが加わることで、また違った変化が生じることが考えられる。妊娠豚を用いて臨床試験を行うことは、種々な要因から非常に困難である。PG による分娩誘起においても母豚の症状や血液検査などの検討は、ほとんど実施されていないのが現状である²⁾。ストレスに対する母豚の予備能の検査にあたっては、今回は 8 項目についてのみ検討したが、ACTH 負荷試験や他のどのような項目について検査すべきであるかを分娩豚において、さらに検討する必要があると考える。

Car は Oxy の約 5 倍の長期作用効果があるとされているが⁸⁾、離乳母豚の子宮収縮に対しては、著者らの実験では約 2.7 倍の長期作用があるに過ぎず¹⁰⁾、しかも子

宮の過度の収縮や攣縮および PG 投与後にみられたような嘔吐などの副作用は本実験でも観察されなかったもので、本剤は分娩豚に対しても安全な薬剤であると推察された。また、今回これら陣痛誘発剤の投与には静脈内投与のみを行ったので、今後筋肉内投与との比較・検討を行い、豚への影響、安全性、投与方法などを考慮した上で、妊娠豚での検査も行う必要があると考えられた^{1,3,7-9)}。

以上の結果をまとめると、Oxy 群の P と PG 群、Car 群の Hb のみに有意な上昇がみられたのみで、他の項目に対する影響はほとんどないと考えられた。また、PG 群に嘔吐、皮膚の紅潮などの副作用がみられたが、他の 2 群においては外見上の副作用はなかった。

謝 辞

稿を終るにあたり研究に協力していただきました鹿児島大学浜名克己教授、さらに carbetocin と prostaglandin F_{2α} の提供をいただきました住友製薬および日本アップジョン株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) 山本尚三・鹿取 信・神前五郎・腰原康子・清水孝雄・大熊 稔・多田道彦・広瀬隆士・石沢光郎・東島利夫・坂元正一：臨床科学, 17, 966-1088, 1981.
- 2) 伊林富男：獣医界, (131), 45-52, 1989.
- 3) 田浦保穂・浜名克己：家畜繁殖誌, 24 (5, 別輯 17 号) 64, 1978.
- 4) 大橋秀法：獣医薬理学, 143-146, 文永堂, 東京, 1985.
- 5) 森 純一・市川茂孝：獣医薬理学, 203-213, 文永堂, 東京, 1985.
- 6) 中村良一：家畜内科診断学 (7 版), 43-64, 186-237, 247-261, 養賢堂, 東京.
- 7) BARTH, T.: Endocrinol. Experiment. 9, 35-41, 1975.
- 8) CORT, E., EINARSSON, S. and VIRING, S.: Am. J. Vet. Res. 40, 430-432, 1979.
- 9) CUDLAC, E.: Biol. Chem. Vet., 20, 167-178, 1984.
- 10) 田浦保穂・脇 一志・山之口成民・中尾継幸・浜名克己・松元久己：日豚会誌, 27, 167-171, 1990.

EFFECTS OF CARBETOCIN, OXYTOCIN, AND PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$
ON CLINICAL FINDINGS AND BLOOD CHARACTERISTICS IN SOWS

Yasuho TAURA, Yukihiro KUDOH*, Tetsushi SHIBAHARA**

Tomomi YANAGISAWA* and Hisami MATSUMOTO***

Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University,
Yamaguchi-shi, 753* Department of Veterinary Medicine, Kagoshima University,
Kagoshima-shi, 890** Satsuma Agricultural Mutual-Aid Association,
Miyanojoh-shi, 895-18

*** Minami-Nihon Chikusan Co. Ltd. Ei-cho, Kagoshima, 891-07

The effects of carbetocin (a long-active oxytocin), oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PG) on clinical findings and blood characteristics were investigated with swine in this study. Six healthy post-weaning sows weighing 195 up to 300 kg were given 0.2 mg of carbetocin, 25 IU of oxytocin, and 10 mg of PG by intravenous injection on the first, second and third days, respectively. The check was made at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes after each injection. Transient flush of skin, vomiting, urination and defecation were clearly noted since immediately after injection of PG, which lasted for approx. 30 minutes. However, no adverse effect upon the clinical findings was found out with the other two agents.

The heart rate of the sows in the group of oxytocin injection at 120 minutes after its injection significantly increased over the value at 0 minute after the injection. The body temperature fairly rose up after injection of any of the three tested agents, but no significant change was found out in the body temperature, pulse rate or respiration of any animal except the increase of heart rate at 120 minutes after injection of oxytocin.

The values of erythrocytic elements (RBC, Hb and Ht) demonstrated substantial variations, and significant rises were noted in the Hb values of the carbetocin and oxytocin groups. There were no significant changes in the leukocyte counts or total plasma protein values.

Jpn. J. Swine Science, 27, 4: 217-221**Key words** : blood characteristics, carbetocin, oxytocin, prostaglandin $F_{2\alpha}$