

Hexestrol dicaprylate による雌犬の繁殖抑制効果

浜名克己・牧野正明*

(家畜臨床繁殖学研究室)

昭和 62 年 8 月 10 日 受理

Hexestrol dicaprylate for Estrus Postponement in the Bitch

Katsumi HAMANA and Masaaki MAKINO*

(Laboratory of Veterinary Reproduction)

緒 言

雌犬の繁殖抑制法は大別して外科手術法とホルモン剤投与法がある。わが国では前者が広く用いられているが、近年の伴侶動物の爆発的な増加と動物愛護の立場から、外科手術によらないで、低料金で、安全に、効果的に、そして容易に受胎調節をする必要性が増大してきた³⁾。

その目的で古くから種々なホルモン製剤が検討されてきた。それらは大きくプロジェスタージェン^{5, 6)}、アンドロジェン³⁾、エストロジェン¹⁸⁾の製剤に分けられる。雌犬の繁殖抑制の目的で1952年に最初に用いられたのはプロジェステロンである^{4, 14)}。それ以来、合成製剤として、Hydroxyprogesterone acetate (HPA)¹⁾、Norethisterone acetate^{9, 15, 16)}、Delmadinone acetate (DMA)⁷⁾、Medroxyprogesterone acetate (MAP または MPA)^{22~24)}、Megestrol acetate^{2, 32)}、Melengestrol acetate (MGA)^{8, 26)}、Chlormadinone acetate (CMA または CAP)¹⁷⁾などが用いられた。アンドロジェン製剤には Testosterone²¹⁾や Mibolerone^{25, 27, 28, 30, 31)}などがある。

エストロジェン製剤としては、Diethylstilbestrol (DES)¹⁸⁾、Estradiol-17-cyclopentyl propionate (ECP)¹⁸⁾、Estradiol benzoate¹⁸⁾、Estradiol valerate¹⁸⁾、Mestranol^{12, 13)}、Hexestrol³⁵⁾などが、主として受胎阻止や妊娠中絶の目的で用いられてきた。

これらの製剤はすべて一長一短があり、適切に使用されると有効であるが、副作用も無視できない。そのため現在でも用いられているのはわずかである。

Hexestrol dicaprylate (H₈) は、合成エストロジェンの1種である Hexestrol のジ脂肪酸エステル

で、1963年に浜田（未発表）が合成したものである。本剤の主な作用としては、1) 発情誘起作用はきわめて弱く、下垂体β細胞への強く長い抑制作用を示す、2) 精巣に対する強力な抗アンドロジェン効果を持ち、去勢作用が強い、3) 下垂体の機能を抑制し、甲状腺の機能を低下させる、4) 副腎機能と膵臓のインスリン産生機能の向上が見られ、脂肪の合成が進められる、5) 性腺刺激ホルモンに対して拮抗的に作用する、などがある。

H₈ は家畜に対する増体効果や去勢効果の目的で広く利用されてきたが、現在では人体への影響からその使用が中止されている。犬については、雄犬への H₈ の1回投与で、長期にわたり血中アンドロジェン値を低下させ¹¹⁾、造精機能を抑制させるので^{19, 20, 33, 34)}、雄犬の繁殖抑制への用途が検討されてきた。

本研究では H₈ を雌犬に応用して、その繁殖抑制効果を検討した。そのためまず雌犬生殖器に対する影響を H₈ の過剰量を用いて観察し(実験 I)、卵巣に対する強い抑制効果と副作用としての子宮親和性によるエストロジェン効果を確認し、実験 II として卵巣機能抑制効果を保持しつつ、副作用を生じない H₈ の量を決定した。その結果にもとづいて、実験 III として H₈ 投与による長期の雌犬繁殖抑制試験を実施した。

材 料 と 方 法

材料として、犬管理所より導入した体重 6~22kg の雑種犬19頭と純粋犬3頭(犬 No.2 と No.7 はポインター種、No.20 は秋田犬)の雌成犬を用いた。これらの犬は戸外の犬舎に1頭ずつ飼育し、一般健康状態に異常のないことを確認してから実験に供した。

実験は3回に分け、まず実験 I として、H₈ の効果と副作用を確認するために、過剰量である 1.0mg/kg を8頭 (No.1~No.8) に筋注して1週間の短期観察を実施した。ついで副作用を抑えるために実験 II とし

* 西都地区農業共済組合、宮崎県西都市聖稜町 1-21
Saito Agricultural Mutual Benefit Association, 1-21,
Seiryochō, Saito, Miyazaki

て10頭 (No.9~No.18) に, H_8 0.2mg/kg を筋注し
て1週間観察した。さらに実地応用を考慮して実験Ⅲ
として4頭 (No.19~No.22) に, H_8 0.2mg/kg を
1回筋注し, 26週間の長期観察を実施した。

なお実験Ⅰでは副作用を強調するために H_8 2.0mg
/kg を投与した1頭 (No.2) と, 副作用を緩和するた
めに Testosterone enanthate (TE) 10mg/kg を併用
した2頭 (No.4とNo.5) が含まれ, 実験Ⅱでは5頭
(No.13~No.17) について, TE 2.0mg/kg を併用し
た。

短期観察群では実験開始前と終了時に, 長期観察群
では2週間おきに, 体重や一般健康状態を検査し, 血
液一般検査を実施した。

実験Ⅰでは, まず Pentobarbital sodium による
全身麻酔下で開腹し, 左右卵巣の大きさ, 卵胞と黄体
の数を調べ, 左右子宮角の長さや幅, 色調を観察した
後, 左側の卵巣と子宮角を摘出した。術後1~3日し
てから H_8 を筋注し, その後1週間, 全身状態, 陰唇
の縦径と横径の測定, 腔粘膜の色, 分泌物の粘稠性,
量, 色調の観察を行ない, さらに鋭匙または腔内への
少量の生食液の注入により, 腔スメアを採取した。1
週間後に再び開腹して, 右側の卵巣と子宮について,
開始前と同様な観察と検査を実施した。

実験Ⅱでは, 開始前の開腹は実施せず, その他は実
験Ⅰと同様な観察と検査を実施した。実験Ⅲでは, 2
週間おきに短期観察群と同様な観察と検査を実施し,
さらに2カ月, 4カ月, 6カ月目には開腹して同様に
検査した。

腔スメアは採取直後にスライドガラスに塗抹固定し,

May-Grünwald-Giemsa 染色をして鏡検し, その細
胞の性状と数により, 性周期のステージを決定した¹⁰⁾。
摘出した卵巣と子宮は, 10% Formalin 固定後, 常
法により Hematoxylin-Eosin 染色を行って観察し
た。

なお, 各部位の観察や測定は, 個人差を避けるため,
同一人が実施するように努めた。

結 果

実験Ⅰ. H_8 1.0mg/kg 短期観察

期間中の健康状態や血液一般検査には著変がなく,
生理的な変動の範囲であった。

H_8 投与前と投与1週間後に実施した腔スメア検査,
卵巣内の卵胞と黄体の数, 外陰部や子宮の肉眼的な変
化をまとめたのが Table 1 である。 H_8 投与前のステ
ージは5例が発情休止期 (Ⅳ期) であった。この5例
中には H_8 2.0mg/kg 投与例 (No.2) と TE 1.0mg/
kg 併用例 (No.4とNo.5) が含まれるが, いずれも
その後の観察結果に他の H_8 単独 1.0mg/kg 投与犬
と差異が認められなかったため, 同一群とした。Ⅳ期
以外に, 発情前期 (Ⅰ期), 発情期 (Ⅱ期), 発情後期
(Ⅲ期) が各1例認められた。

H_8 投与の前後において, ステージに変化のなかっ
たものが2例, Ⅰ期へ進んだものが5例 (Ⅳ期→Ⅰ期,
4例; Ⅲ期→Ⅰ期, 1例), Ⅲ期へ進んだものの1例 (Ⅱ
期→Ⅲ期) となり, H_8 投与1週間後にはⅠ期が6例
に達した。またほとんどの例に外陰部腫大と子宮壁の
肥厚が肉眼的に観察された。しかし卵巣においては,
1週間後に卵胞はまったく認められず, 黄体は5例に

Table 1. Short-term observation of bitches administered with overdose H_8 .

Bitch No.	H ₈ ^{*1} mg / kg	TE ^{*2} mg / kg	Pre-treatment					7 days post-treatment				
			Smear stage ^{*3}	Left ovary		Right ovary		Smear stage	Right ovary		Findings Vulva Uterus	
				F ^{*4}	CL ^{*5}	F	CL		F	CL		
1	1.0		IV	0	3	0	4	I	0	4	enlarged	hypertrophy
2	2.0		IV	nt ^{*6}	nt	nt	nt	IV	0	2	enlarged	relax
3	1.0		IV	nt	nt	nt	nt	I	0	0	enlarged	hypertrophy
4	1.0	10	IV	0	3	0	2	I	0	3	enlarged	hypertrophy
5	1.0	10	IV	0	5	0	3	I	0	5	enlarged	hypertrophy
6	1.0		II	3	0	1	0	III	0	2	contracted	hypertrophy
7	1.0		III	nt	nt	nt	nt	I	0	0	enlarged	no change
8	1.0		I	nt	nt	1	0	I	0	0	enlarged	no change

*¹ H_8 : Hexestrol dicaprylate. **²TE: Testosterone enanthate. **³Estrous stage determined by smear
cytology. Ⅰ: Proestrus. Ⅱ: Estrus. Ⅲ: Metestrus. Ⅳ: Diestrus. **⁴F: Visible large follicle.

**⁵CL: Corpus luteum. **⁶nt: not tested. Notes: These expressions are the same through Tables.

Table 2. Size of ovary and uterus before and after H₈ overdose-administration

Bitch No.	Pre-treatment				7 days post-treatment	
	Left ovary	Left uterus	Right ovary	Right uterus	Right ovary	Right uterus
1	1.8 × 0.6*	18 × 0.6	2.0 × 0.7	18 × 0.6	1.5 × 0.7	24 × 1.3
2	1.6 × 0.7	15 × 0.6	2.0 × 0.6	15 × 0.7	1.5 × 1.2	12 × 1.0
3	1.4 × 0.8	6.5 × 0.3	1.5 × 0.5	7 × 0.3	1.7 × 0.5	8 × 0.5
4	1.6 × 1.0	11 × 0.7	1.1 × 0.7	15 × 0.7	1.5 × 0.9	14 × 1.0
5	1.5 × 1.1	9 × 0.8	1.5 × 0.8	14 × 0.9	1.7 × 1.0	10 × 1.0
6	1.6 × 1.0	10 × 0.7	1.5 × 0.9	14 × 0.6	1.5 × 0.8	12 × 0.8
7	1.2 × 1.0	14 × 0.5	1.3 × 0.8	18 × 0.6	1.3 × 0.9	16.5 × 0.8
8	1.5 × 0.9	13 × 0.8	1.4 × 0.8	16 × 0.9	1.4 × 0.9	13 × 1.0

* Length × width, cm.

存在した。

H₈ 投与前後における卵巣と子宮角の大きさを、その長さと幅で示したのが Table 2 である。右卵巣の大きさを H₈ 投与前後で比較すると、増加、無変化、減少がそれぞれ見られたが、いずれもその変化は小さく、一定の傾向は認められなかった。それに対し、右子宮角の比較では、その長さを増したものの 2 例 (No.1 と No.3) に対し減少したものが他の 6 例となり、子宮角の幅は 8 例とも増加が認められた。

H₈ 投与前後の陰唇の縦径と横径の変化を示したの

が Fig. 1 である。観察期間中の増減は種々であったが、1 週間後においては、縦径と横径はともに No.6 を除いて増加した。No.6 はⅡ期からⅢ期への移行に伴う縮小を示した。このことから肉眼的に外陰部の腫大を示したものは、陰唇の計測によってもそれが確かめられた。外陰部からの分泌物はほとんどが少量であったが、No.1 では明瞭な出血が、No.3 では感染によると思われる膿が観察された。粘膜の色調には H₈ 投与前後の変化はほとんど認められなかった。

H₈ 投与前 (左側) と投与 1 週間後 (右側) におけ

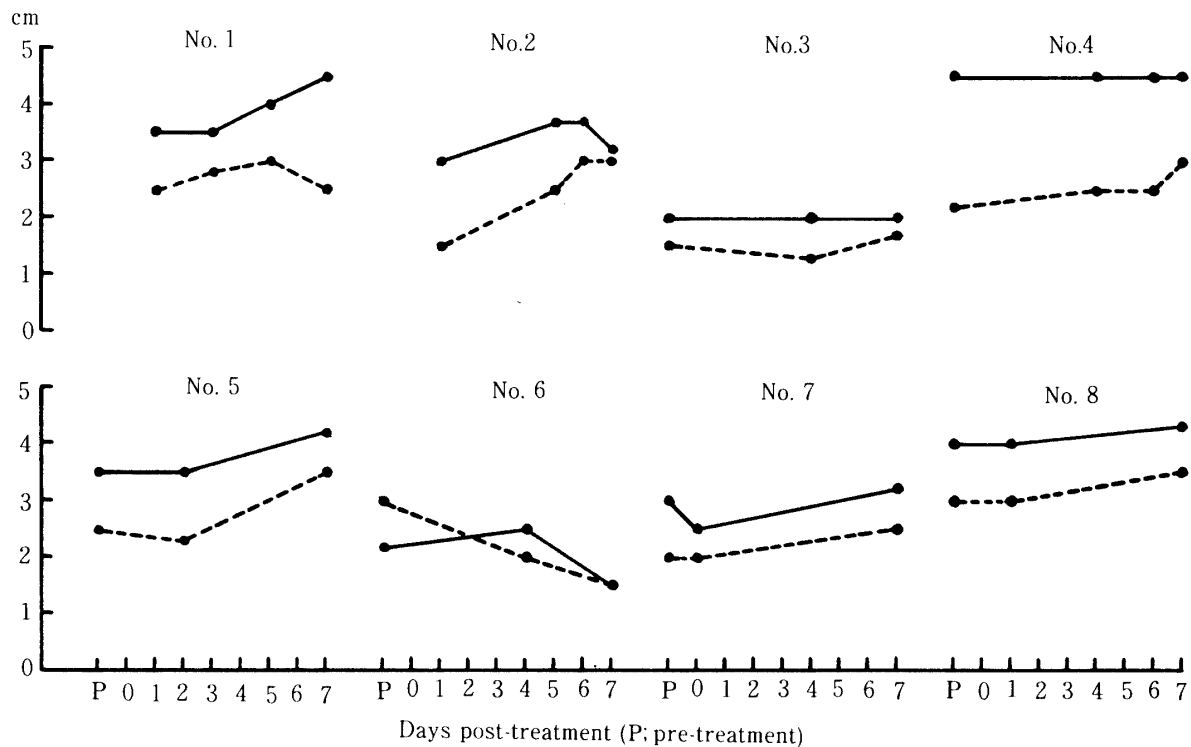


Fig. 1. Vertical (straight line) and horizontal (dotted line) length of vulva during H₈ overdose-administration.

Table 3. Histological change of ovary and uterus before (left side) and after (right side) H₈ overdose-administration

Bitch No.	Ovary			Uterus			
	Primordial or secondary follicle	Large follicle	Corpus luteum	Endometrial bleeding	Endometrial hypertrophy	Number of glands	Enlargement of gland
1 left	+	—	—	+	+	few	+
right	+	—	+	+	+	few	+
2 left	+	—	—	+	+	few	—
right	+	—	+	—	+	few	+
3 left	+	—	+	+	+	few	+
right	+	—	—	+	+	few	±
4 left	+	—	+	+	+	few	+
right	+	—	+	—	+	few	+
5 left	+	—	+	—	+	—	—
right	+	—	+	—	+	—	+
6 left	+	—	+	—	+	+	+
right	+	—	+	—	+	+	+
7 left	+	—	—	—	+	—	+
right	+	—	+	—	+	—	+
8 left	+	—	+	—	+	+	+
right	+	—	+	—	+	+	—

る組織学的変化を示したのが Table 3 である。またその代表的な例 (No.1) を Photo. 1~4 に示した。左卵巣では、原始卵胞と二次卵胞は全例に認められたが、肉眼的に認められるほどの大卵胞はまったく存在しなかった。黄体は 5 例に見られ、3 例に見られなかった。1 週間後の右卵巣では、卵胞の所見は左側と変わらず、黄体は 1 例を除いてすべて存在した。

左子宮角では、4 例に内膜の出血が見られ、他の 4

例には見られなかった。内膜の増殖はとくに認められなかった。子宮腺の数は No.6 と No.8 に多く認められた。子宮腺の拡張は 6 例に見られた。1 週間後の右子宮角では、内膜の出血は 2 例が持続したが、他の 6 例には見られなかった。それに対し、内膜の増殖は 6 例に認められた。子宮腺の数は投与前と差がなく、腺の拡張の程度は種々であった。

No.1 を例に写真で示すと、Photo. 1 は左卵巣で、

Table 4. Short-term observation of bitches administered with H₈ 0.2 mg/kg

Bitch No.	H ₈ mg/kg	TE mg/kg	Pre-treatment		7 days post-treatment			
			Smear stage	Smear stage	Both ovaries		Findings	
					F	CL	Vulva	Uterus
9	0.2		I	III	0	4	no change	no change
10	0.2		IV	IV	0	0	no change	no change
11	0.2		II	III	0	9	no change	no change
12	0.2		II	III	0	8	no change	no change
13	0.2	2.0	III	III	0	5	no change	no change
14	0.2	2.0	II	III	0	4	mild enlargd	pregnant
15	0.2	2.0	I	III	3	2	no change	no change
16	0.2	2.0	III	III	0	7	no change	no change
17	0.2	2.0	III	III	0	7	no change	no change
18	0.2		III	III	0	6	no change	pregnant

原始卵胞と二次卵胞は存在するが、大型卵胞と黄体は存在せず、卵巣皮質に軽い出血が見られる。Photo. 2 は左子宮角で、内膜の機能層に出血が見られ、基底層にも軽度の出血が見られる。子宮腺はやや拡大するが、上皮細胞の高さは低い。Photo. 3 は H_8 投与1週間後の右卵巣で、原始卵胞と二次卵胞の他に黄体が明瞭に認められ、皮質の出血はない。Photo. 4 は右子宮角で、機能層に出血があり、腺腔の拡大が認められる。

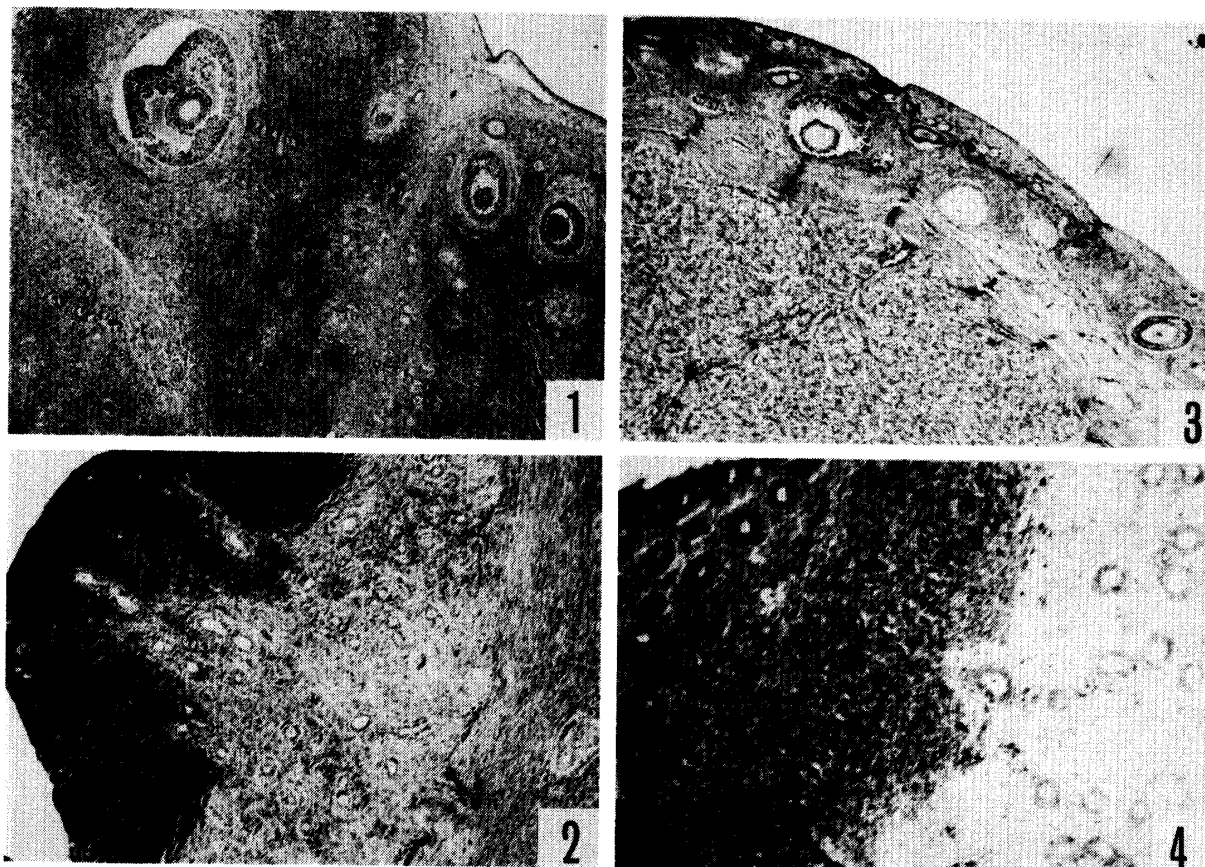
実験Ⅰの結果からは、 H_8 の過剰投与は、卵巣機能を強く抑制するが、副作用として子宮や腔、外陰部に増殖性の変化をもたらすことが判明した。

実験Ⅱ. H_8 0.2mg/kg 短期観察

期間中の健康状態や血液一般検査には、実験Ⅰ同様著変がなく、生理的な変動の範囲であった。

H_8 投与前の腔スメアによるステージと、1週間後のステージ、卵巣、外陰部、子宮の所見を示したのが Table 4 である。No.13~No.17 の5例には TE 2.0 mg/kg を併用したが、結果に差異は見られなかったので同一群とした。

腔スメアの所見では、 H_8 投与前にⅠ、Ⅱ、Ⅲ期の種々なステージを示していた9例が、1週間後にはすべてⅢ期になった。Ⅳ期 (No.10) の1例はそのままⅣ期を持続した。卵巣には No.15 に卵胞様のものが



- Photo. 1. Left ovary of bitch No.1. Pre-treatment. Primordial and secondary follicles are present, but no Graafian follicle and corpus luteum are seen. Some hemorrhage at ovarian cortex.
- Photo. 2. Left uterus of bitch No.1. Pre-treatment. Functional layer of endometrium shows hemorrhage and basal layer has mild congestion and hemorrhage. Uterine glands show some enlargement, but its epithelial cells are low in heights.
- Photo. 3. Right ovary of bitch No.1. 7 days after H_8 overdose-administration. Functional corpus luteum is present besides primordial and secondary follicles. No hemorrhage.
- Photo. 4. Right uterus of bitch No.1. 7 days after H_8 overdose-administration. Functional layer has hemorrhage. Uterine glands show hypertrophy.

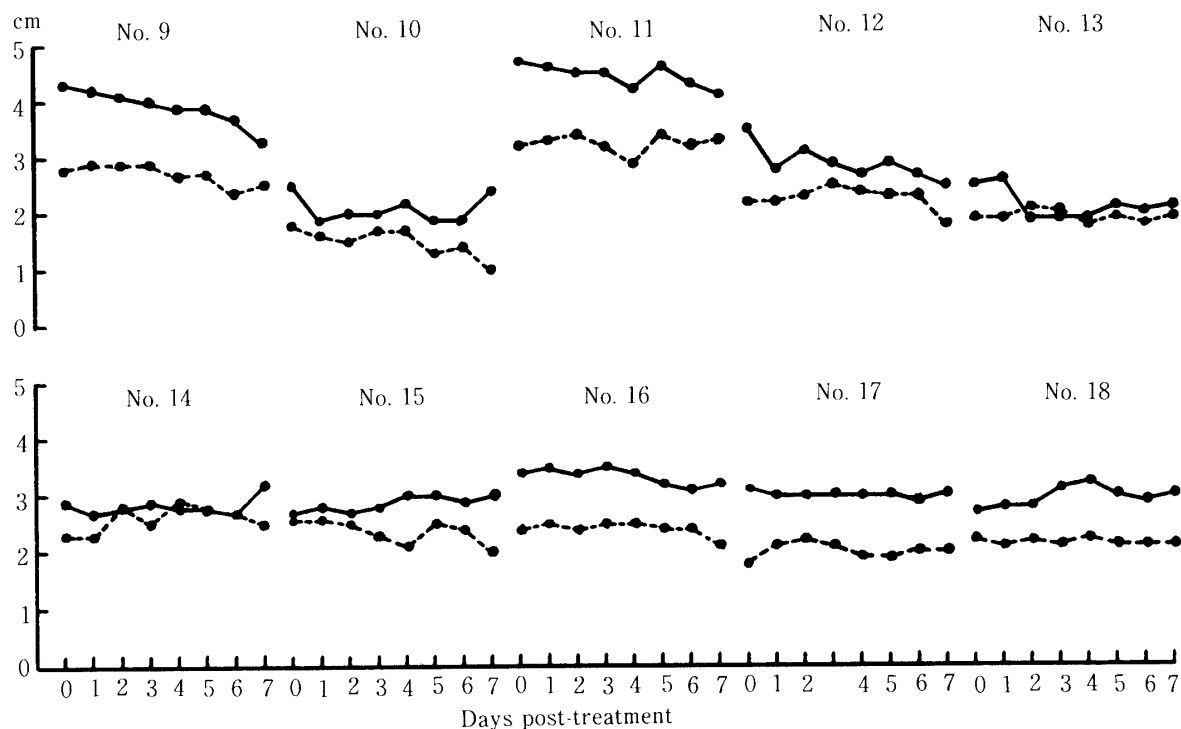


Fig. 2. Vertical (straight line) and horizontal (dotted line) length of vulva during H_8 0.2mg/kg administration.

見られた以外は、肉眼的に卵胞はまったく存在せず、その反対に黄体は No. 10 を除いて全例に存在した。外陰部には H_8 投与前から腫大を持続した No. 14 を除いては、すべて腫大することなく経過した。

H_8 の子宮への影響も著変は認められなかった。No. 14 と No. 18 は妊娠しており、後者では胎子 6 頭が認められた。しかし、流産の徴候はまったくなかった。

陰唇の縦径と横径の変化を示したのが Fig. 2 である。いずれも期間中に増大傾向を示した例はなく、ほ

とんどの例が減少傾向を示した。腔粘膜の色調は桃色からはほとんど変化しなかった。粘液の粘稠性については一定の傾向が認められなかった。分泌物は No. 9, No. 11, No. 13, No. 14, No. 16 の 5 例に、 H_8 投与前には血液の混入を認めたが、1 週間後にはいずれも消失していた。

H_8 投与 1 週間後における子宮角の大きさと卵巣と子宮の組織学的所見を示したのが Table 5 である。卵巣は原始卵胞と二次卵胞は全例に存在したが、大型

Table 5. Histological findings of ovary and uterus at 7 days after H_8 0.2mg/kg administration

Bitch No.	Ovary			Uterus					
	Primordial or secondary follicle	Large follicle	Corpus luteum	Size (cm)		Endometrial bleeding	Endometrial hypertrophy	Number of glands	Enlargement of gland
				Left	Right				
9	+	—	+	12.7×1.0	12.1×1.0	—	—	+	+
10	+	—	—	7.5×4.0	7.5×4.0	—	—	few	—
11	+	—	+	18.5×1.1	18.5×1.1	+	—	+	+
12	+	—	+	9.8×1.2	9.3×1.1	—	—	few	+
13	+	—	—	6.7×1.1	9.2×1.1	—	—	few	+
14	+	—	+	20.0×4.8	17.0×3.8	—	+	+	+
15	nt	nt	nt	15.5×0.6	15.2×0.6	nt	nt	nt	nt
16	+	—	+	12.0×1.1	11.6×1.1	—	—	+	—
17	+	—	+	11.9×0.8	12.3×0.7	+	—	few	+
18	+	—	+	15.0×6.5	16.0×5.0	—	+	few	+

Table 6. Long-term observation of bitches administered with H_8 0.2 mg/kg

Bitch		Smear	Ovary		Size (cm)		Smear	Ovary		Size (cm)	
No.		stage	F	CL	Ovary	Uterus	stage	F	CL	Ovary	Uterus
pre-treatment						2 months					
19	left	IV	0	0	1.4×0.8	16.0× nt	IV	0	0	1.1×0.7	18.4×0.9
	right		0	0	1.7×0.7	18.0× nt		0	0	1.7×0.7	24.4×0.7
20	left	IV	0	4	1.7×0.9	14.0×2.6	IV	0	0	1.2×0.8	15.0×1.1
	right		0	3	1.9×0.7	17.0×2.2		0	0	1.5×0.8	17.0×0.9
21	left	IV	0	+	1.4×0.8	17.2×0.5	IV	0	+	1.4×0.7	21.0×0.8
	right		0	+	1.1×0.6	17.0×0.5		0	+	1.1×0.7	20.0×0.8
22	left	IV	0	0	1.2×1.0	14.4×0.8	IV	0	0	1.3×0.8	17.0×1.0
	right		0	0	1.3×0.9	14.6×0.8		0	0	1.4×0.7	17.0×1.0
4 months						6 months					
19	left	IV	0	+	1.6×0.8	17.0×1.1	IV	0	2	1.5×1.3	15.2×0.8
	right		0	+	nt	18.2×0.9		0	5	1.9×1.2	14.3×0.9
20	left	IV	0	0	1.2×0.8	19.0×1.0	IV	0	0	1.4×1.0	15.3×0.7
	right		0	0	1.5×0.5	18.0×0.8		0	0	1.7×0.9	16.0×0.7
21	left	IV	0	+	1.5×0.9	21.2×0.7	IV	0	+	1.6×0.9	18.5×0.8
	right		0	+	nt	21.0×0.7		0	+	1.6×0.8	19.0×0.8
22	left	IV	0	0	1.4×0.9	15.8×0.7	I	0	0	nt	17.2×0.9
	right		0	0	1.7×0.9	18.2×0.7		0	0	nt	16.0×0.8

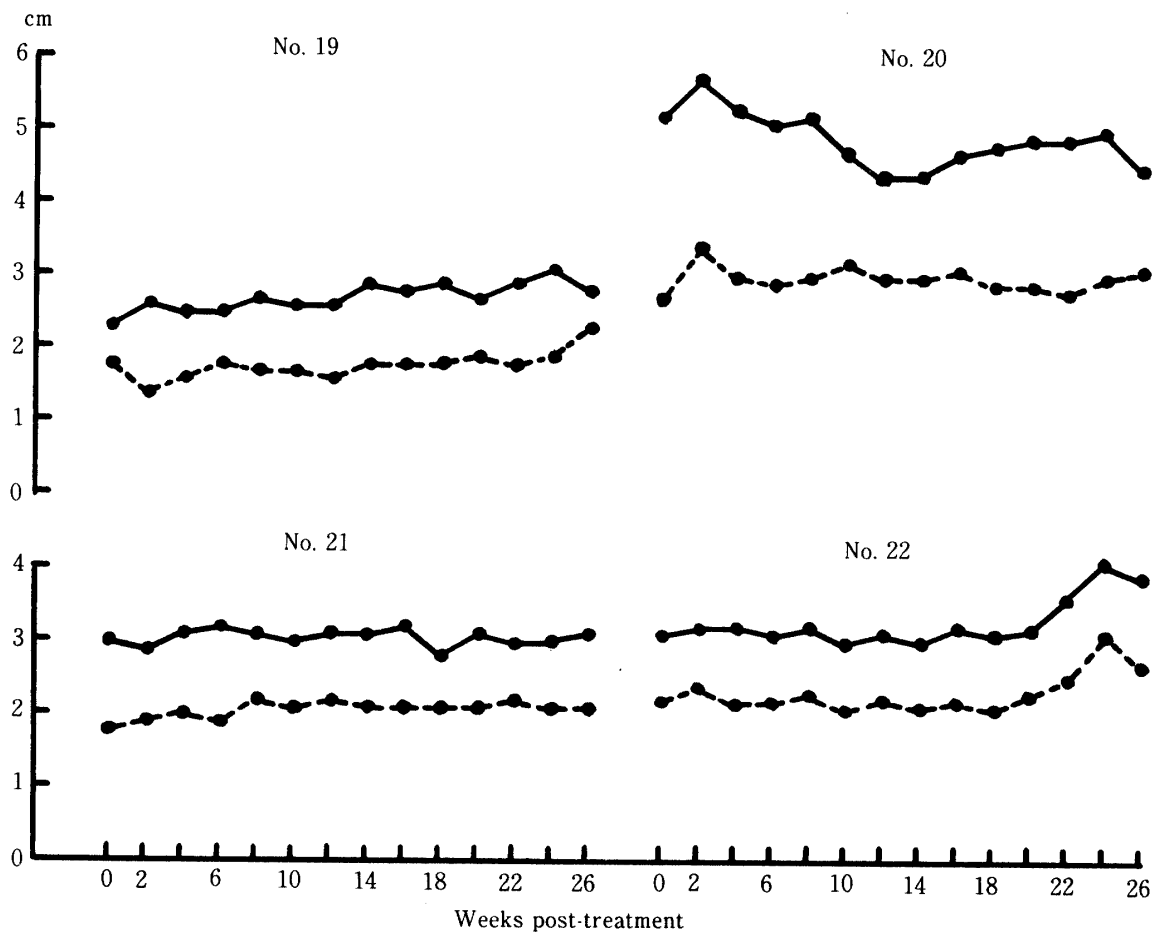
Fig. 3. Vertical (straight line) and horizontal (dotted line) length of vulva in H_8 long-term experiment.

Table 7. Histological findings of ovary and uterus at 6 months after H_8 0.2 mg/kg administration

Bitch No.	Ovary			Uterus			
	Primordial or secondary follicle	Large follicle	Corpus luteum	Endometrial bleeding	Endometrial hypertrophy	Number of glands	Enlargement of gland
19	+	—	+	—	—	+	—
20	+	—	—	—	—	few	—
21	+	—	+	—	—	+	—
22	+	—	+	—	—	+	—

卵胞はまったく存在せず、黄体は7例に存在した。子宮の外膜は乳白色から赤桃色までの種々な色調を示した。子宮の大きさは No.14 と No.18 でとくに幅が増大していたが、いずれも妊娠に伴う変化であり、これらには内膜の増殖も認められた。他の例では、内膜の著しい充血や肥厚は認められなかった。子宮腺の数は多いものと少ないものが見られ、一定の傾向は認められなかった。腺腔は7例でやや拡張していた。

実験Ⅱの結果からは、 H_8 0.2mg/kg 投与により、卵巣機能は実験Ⅰ同様強く抑制されたが、子宮、腔、外陰部への増殖影響は示されなかった。

実験Ⅲ. H_8 0.2mg/kg 長期観察

期間中の健康状態や血液一般検査には、実験ⅠやⅡと同様に著変がなく、生理的な変動の範囲であった。

H_8 投与前および2, 4, 6カ月目に検査したステージ、卵巣所見、卵巣と子宮の大きさを示したのが Table 6 である。腔スミアの変化では、No.19, No.20, No.21 でまれに白血球の出現しない時もあったが、一般に基底細胞と上皮細胞が多く見られる像、すなわちⅣ期の状態を持続した。No.22 では6カ月目に入ってからスミア像に赤血球が出現し、上皮細胞と角化細胞の増加も見られ、Ⅰ期の像となった。

卵巣には、4回の観察時にまったく卵胞の発育は認められなかった。黄体は、No.19 は開始時にはなく終了時に出現し、No.20 は初期に存在して後に消失し、No.21 は継続的に存在し、No.22 はまったく存在しなかった。卵巣と子宮の大きさには著変が認められなかった。

陰唇の縦径と横径を2週間おきに測定して示したのが Fig. 3 である。No.19 と No.21 は期間中にほとんど変化を示さなかった。No.20 は縦径が初期に減少し、中期以降平衡を保った。No.22 は、初期から中期にかけてほとんど変化しなかったが、20週以降は明らかに

増加した。これはⅣ期からⅠ期への移行に伴う変化である。

腔粘膜の色調と粘液の粘稠性には著変は認められなかった。分泌物は No.22 のみが20週目から発情徴候を示し、血液を混じていた。他の3例は、時に乳白色または混濁した分泌物が認められたのみである。

卵巣と子宮の組織学的所見を示したのが Table 7 である。原始卵胞と二次卵胞は4例とも見られたが、大型卵胞は存在しなかった。黄体は3例に存在した。子宮内膜の出血や増殖はまったく見られず、子宮腺の数は3例にやや多く見られたが、腺腔の拡張は4例とも認められなかった。

実験Ⅲからは、 H_8 0.2mg/kg 1回投与により、卵巣と子宮の機能は長期に抑制されたが、1例のみ20週以降に発情状態となった。

考 察

雌犬の繁殖抑制のための非手術的方法として種々なホルモン製剤が検討されてきたが、発情抑制効果はすぐれていても、その副作用のために利用されなくなったものが多い。

プロジェスタージェンの慢性的投与によるもっとも激しい副作用は子宮内膜の嚢胞性増殖であり、また乳腺腫瘍や真性糖尿病の発生にも関係している²⁵⁾。その中で強力な経口プロジェスタージェン剤である Megestrol acetate は、一時的な軽度の副作用として、食欲高進、活力減退、体重増加、まれに泌乳を示すが、胎子への異常は生じない。そのため正確な投与時期を判定し、長期の過剰投与に注意すれば、安全で有効な薬剤とされている³⁾。

Testosterone propionate は長期5年間にわたってグレイハウンド犬の発情を阻止し、投与中止後は正常な繁殖状態を回復した。副作用としては陰核肥大と腔炎が見られた³⁾。Testosterone のシリコンチューブ

の移植により、ビーグル犬の発情が効果的に長期840日間にわたって抑制され、除去後に正常に受胎し分娩した。陰核肥大と腔炎が約20%に見られた²¹⁾。Testosterone は好ましくない副作用として、ある犬では繁殖性を回復しなかったり、妊娠犬への投与により雌子犬に重度の泌尿生殖器異常を生じるので、現在では用いられていない³⁾。

Mibolerone は、アンドロゲン作用、蛋白同化作用、抗性腺刺激ホルモン作用を持つ合成された 19-norsteroid であり、プロジェスタージェンやエストロゲン作用を持たない。1300日間の処置で95%以上が有効であり、陰核肥大や腔炎などの副作用は軽度であった²⁵⁾。妊娠初期の投与は受胎、妊娠、分娩を障害しないが、雌子犬の雄性化が見られたので³⁰⁾、Mibolerone の投与は発情時期の30日以前に始める必要がある。

エストロジェンの副作用としては、とくに E_2 や DES に見られる強い骨髄抑制作用があり、雌犬生殖器に対しては、子宮内膜の嚢胞性増殖、頸管の嚢胞性病変、子宮蓄膿症を生じる¹⁸⁾。Mestranol はすぐれたエストロゲン作用を持ち、骨髄抑制作用は弱い¹³⁾。

本研究では合成エストロジェンの1種である H_8 が用いられ、まず実験Ⅰの過剰投与でその効果と副作用が確認された。すなわち効果として卵巣においては卵胞の発育が抑制され、副作用として外陰部の腫大、子宮内膜の増殖、子宮腺の数の増加、腺腔の拡大が認められた。これは H_8 の持つ弱いエストロゲン作用が子宮に親和性を示し、下垂体-卵巣系を介さない直接の影響を子宮に与えたのであろう。

H_8 の卵巣機能抑制作用を保持しながら、副作用を生じない量として、実験Ⅱでは 0.2mg/kg を用いた。その結果、外陰部の腫脹、分泌物増加、腔粘膜の充血などの副作用はいずれも認められず、肉眼的・組織学的に子宮内膜の充血や肥厚も認められなかった。すでに妊娠していた2例は、 H_8 0.2mg/kg では流産をおこすことなく、正常と思われる妊娠を継続した。

卵巣では1例を除いて、その機能が抑制され、卵胞の発育は見られず、黄体のみが存在した。 H_8 2mg/kg ではすでに開始されている発情の場合でも、その外部徴候は抑制するが、卵巣機能に対しては抑制されたものとされないものが見られた。しかし発情後期と発情休止期の投与ではいずれも抑制された。

犬は単発情動物に属し、発情と発情の間隔は平均6カ月前後であるが²⁹⁾、報告者によってその差は非常に大きい¹⁰⁾。そのため7日間という短期観察では真に卵巣機能が抑制されたかどうか不明なので、発情休止期

の4頭を選んで実験Ⅲとして6カ月の長期観察をした。この期間は実地応用を考慮したことと、無効であれば6カ月間に少なくとも1回の生理的な発情がくると考えて選んだ。

2週間おきの臨床観察と検査、2カ月おきの開腹による卵巣と子宮の所見によっては、いずれも変化がなく、卵胞の発育は見られなかった。6カ月目に入って1例のみ発情徴候が見られ、子宮内膜の増殖が見られた。本例は理論的には実験開始後2~3カ月以内に生理的な発情がくるはずであった。したがってその生理的な発情は H_8 によって抑制され、 H_8 の効果が消失する6カ月目になって、リバウンド的に発情がきたと考えられる。

このことは CAP¹⁷⁾ や MAP²⁴⁾ も同様で、いずれも半年に1回投与され、前者では最長9年間、後者では2年間の発情抑制が得られている。

本研究の結果から、副作用を伴わずに長期にわたって雌犬の繁殖機能を抑制するためには、 H_8 0.2mg/kg を年に2回6カ月間隔で投与する方法が示唆される。しかし、この方法を確立して実地応用を可能にするためには、さらに多くの例について長期間の試験をする必要がある。

要 約

合成エストロジェンの1種である Hexestrol dicaprylate (H_8) を用いて、雌犬の繁殖抑制効果を検討した。

H_8 1.0mg/kg 筋注による過剰投与群8例では、1週間の経過で全例とも卵巣に卵胞の発育は認められなかったが、外陰部の腫大と子宮内膜の増殖が観察された。その結果、 H_8 の過剰投与は卵巣機能を強く抑制するが、副作用の強いことも判明した。

H_8 0.2mg/kg 投与群10例では、投与時に発情期を示した1例を除いて、1週間の経過中に外陰部の腫大は見られなかった。子宮に対しても内膜の増殖や出血は認められなかった。卵巣では1例を除いて卵胞の発育はなかった。その結果、 H_8 0.2mg/kg 投与でも、卵巣機能抑制効果は十分認められ、副作用は軽減されることが判明した。

H_8 0.2mg/kg 投与による6カ月間の長期観察では、4例とも投与開始時の発情休止期の状態を継続し、 H_8 の長期にわたる繁殖抑制効果が確認された。1例では6カ月目に発情徴候が出現し、 H_8 の効果は消失した。明白な副作用は見られなかった。

以上の結果、子宮や外陰部への副作用を生じないで、

雌犬の繁殖抑制効果を得るには、発情休止期に H₈ 0.2mg/kg を年に 2 回投与することで、その目的が達せられることがわかった。

謝辞 本研究の遂行に際して種々な協力を受けた小野浩臣氏と、薬剤の提供を受けた武田薬品工業株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Beard, D. C.: Hydroxyprogesterone acetate use in estrogenic and progesterone status in the bitch. *Small Anim. Clinic*, **1**, 215-218 (1961)
- 2) Burke, T. J. and Reynolds, H. A.: Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **167**, 285-287 (1975)
- 3) Burke, T. J.: Pharmacologic control of estrus in the bitch and queen. in Burke, T. J. (ed.), *The veterinary clinics of North America. Small animal practice. Volume 12-1. Symposium on hormone and corticosteroid therapy*. p.79-84, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1982)
- 4) Capel-Edwards, K., Hall, D. E., Fellowes, K. P. and Vallance, D. K.: Long-term administration of progesterone to the female beagle dog. *Toxic. appl. Pharmac.*, **24**, 474-488 (1973)
- 5) Christie, D. W. and Bell, E. T.: The use of progestogens to control reproductive function in the bitch. *Anim. Breed. Abst.*, **38**, 1-21 (1970)
- 6) Cox, J. E.: Progestogens in bitches: A review. *J. Small Anim. Pract.*, **11**, 759-778 (1970)
- 7) Gerber, H. A., Jöchle, W. and Sulman, F. G.: Control of reproduction and of undesirable social and sexual behaviour in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.*, **14**, 151-158 (1973)
- 8) Goyings, L. S., Sokolowski, J. H., Zimbelman, R. G. and Geng, S.: Clinical, morphologic, and clinicopathologic findings in beagles treated for two years with melengestrol acetate. *Am. J. Vet. Res.*, **38**, 1923-1931 (1977)
- 9) Halnan, C. R. E.: The use of norethisterone acetate for the control of the signs of oestrus in the bitch. *J. Small Anim. Pract.*, **6**, 201-206 (1965)
- 10) 星 修三: 犬の繁殖生理. p.1-293, 文永堂, 東京 (1977)
- 11) 稲葉俊雄・清水亮佑・蘭守龍雄: Hexestrol dicaprylate の代謝及び作用に関する研究. II. Hexestrol dicaprylate の雄犬 Androgen 産生に及ぼす影響. 家畜繁殖誌, **24**, 63-68 (1978)
- 12) Jöchle, W., Lamond, D. R. and Andersen, A. C.: Mestranol as an abortifacient in the bitch. *Theriogenology*, **4**, 1-9 (1975)
- 13) Kennelly, J. J.: The effect of mestranol on canine reproduction. *Biol. Reprod.*, **1**, 282-288 (1969)
- 14) Murray, G. H. and Eden, E. L.: Progesterone to delay estrum in the bitches. *Vet. Med.*, **47**, 467-468 (1952)
- 15) Prole, J. H. B.: The control of oestrus in racing Greyhound bitches using norethisterone acetate. *J. Small Anim. Pract.*, **15**, 213-219 (1974)
- 16) Prole, J. H. B.: The effect of the use of norethisterone acetate to control oestrus in Greyhound bitches on subsequent racing performance and fertility. *J. Small Anim. Pract.*, **15**, 221-228 (1974)
- 17) Sekeles, E., deLange, A., Samuel, L. and Aharon, D. C.: Oestrus control in bitches with chlormadinone acetate. *J. Small Anim. Pract.*, **23**, 151-158 (1982)
- 18) Shille, V. M.: Mismatching and termination of pregnancy. in Burke, T. J. (ed.), *The veterinary clinics of North America. Small animal practice. Volume 12-1. Symposium on hormone and corticosteroid therapy*. p.99-106 (1982)
- 19) 清水亮佑・岡 章生・稲葉俊夫・蘭守龍雄: Hexestrol dicaprylate の雄イヌ・テストステロン合成に対する抑制機構. 家畜繁殖誌, **28**, 100-104 (1982)
- 20) 清水亮佑・稲葉俊夫・桜田豊三・宮田秀明・蘭守龍雄: Hexestrol dicaprylate のイヌ精巣組織およびアンドロゲン含量に及ぼす影響. 家畜繁殖誌, **29**, 103-107 (1983)
- 21) Simmons, J. G. and Hammer, C. E.: Inhibition of estrus in the dog with testosterone implants. *Am. J. Vet. Res.*, **34**, 1409-1419 (1973)
- 22) Sokolowski, J. H. and Zimbelman, R. G.: Canine reproduction: Effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs of the bitch. *Am. J. Vet. Res.*, **34**, 1493-1499 (1973)
- 23) Sokolowski, J. H. and Zimbelman, R. G.: Canine reproduction: Effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs of intact and ovariectomized bitches. *Am. J. Vet. Res.*, **34**, 1501-1503 (1973)
- 24) Sokolowski, J. H. and Zimbelman, R. G.: Canine reproduction; Effects of multiple treatments of medroxyprogesterone acetate on reproductive organs of the bitch. *Am. J. Vet. Res.*, **35**, 1285-1287 (1974)
- 25) Sokolowski, J. H.: Androgens as contraceptives for pet animals with specific reference to the use of mibolerone in the bitch. in Davis, L. E. and Faulkner, L. C. (eds.), *Pharmacology in the animal health sector*. Colorado St. Univ. Press, Fort Collins (1976)
- 26) Sokolowski, J. H. and VanRavenswaay, F.: Effects of melengestrol acetate on reproduction in the beagle bitch. *Am. J. Vet. Res.*, **37**, 943-945 (1976)
- 27) Sokolowski, J. H. and Zimbelman, R. G.: Evaluation of selected compounds for estrus control in the bitch. *Am. J. Vet. Res.*, **37**, 939-941 (1976)
- 28) Sokolowski, J. H. and Geng, S.: Biological evaluation of mibolerone in the female beagle. *Am. J. Vet. Res.*, **38**, 1371-1376 (1977)
- 29) Sokolowski, J. H., Stover, D. G. and VanRavenswaay, F.: Seasonal incidence of estrus and interestrous interval for bitches of seven breeds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **171**, 271-273 (1977)
- 30) Sokolowski, J. H. and Kasson, C. W.: Effects of mibolerone on conception, pregnancy, parturition, and offspring in the beagle. *Am. J. Vet. Res.*, **39**, 837-839 (1978)
- 31) Sokolowski, J. H. and VanRavenswaay, F.: Summary

- of studies evaluating the efficacy of mibolerone in the mature female beagle. *Canine Pract.*, 5, 53-55 (1978)
- 32) 武石昌敬・児玉幸夫・常包 正：イヌの繁殖に関する研究。5) 酢酸メゲストロールによるイヌの発情抑制および排卵阻止効果。獣医畜産新報, No. 628, 1244-1249 (1974)
- 33) 武石昌敬・三木 博・秋山 陽・高嶋利幸・伊藤直毅・鈴木雅夫・七里茂美・津曲茂久・東野利忠・田中延吉・高野次治：雄犬の精液性状に及ぼす Hexestrol dicaprylate の影響。獣医畜産新報, No. 730, 248-252 (1982)
- 34) 武石昌敬・三木 博・秋山 陽・桑田正博・斉藤利和・永富 靖・津曲茂久・田中延吉・東野利忠：Hexestrol dicaprylate が雄成犬の精巣ならびに前立腺に及ぼす影響。獣医畜産新報, No. 744, 377-380 (1983)
- 35) 鳥山祐之：Estrogen (Hexestrol) の犬人工流産誘発効果について。獣医畜産新報, No. 492, 389-390 (1969)

Summary

Hexestrol dicaprylate (H_8), a sort of synthetic estrogenic compound, was tested by intramuscular injections applied to 22 mongrel bitches for the purpose of controlling heat and ovulation, and suppressing the undesirable sexual and social behaviors.

In the group of 8 bitches given a dosage of H_8 at 1.0mg/kg, the endometrial and vulval hyperplasia was found at 7 days' post-treatment, and there was no follicular development noted in both ovaries. Thus, the overdose-administration of H_8 applied to the bitches was ascertained to be effective for inhibiting the ovarian function, though some severe side-effects were also detected.

In the group of 10 bitches given a dosage of H_8 at 0.2mg/kg, estrus was suppressed while the adverse effects were minimal at 7 days' post-treatment, excepting one case in which the pre-treatment estrus went on.

In the group of 4 bitches given a dosage of H_8 at 0.2mg/kg, at the stage of diestrus, estrus was suppressed for 6 months without showing apparent adverse effects. Due to the fact one bitch resumed a estrus at the end of 6 months, the inhibitory effect of the ovarian function of H_8 was assumed to be 6 months at least.

In the conclusion, H_8 0.2mg/kg, administration applied twice a year was considered to be a safe and effective method for controlling the reproductive function in bitches.