

猫の子宮蓄膿症に対するProstaglandin F₂αの応用

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
巻/号	333
掲載ページ	p. 115-119
発行年月	1980年3月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



猫の子宮蓄膿症に対する Prostaglandin F_{2α} の応用

天野 正* 厚井良穂*

(昭和 54 年 11 月 22 日受理)

Treatment of Feline Pyometra with Prostaglandin F_{2α}

TADASHI AMANO and YOSHIO Koi (Tokyo Veterinary Medical Association)

SUMMARY

Sixteen cats affected with pyometra were treated with prostaglandin F_{2α} (PG) and an antibiotic. A dose of 50~250 μg of PG was administered 6~22 times, the total dosage of PG being 420~3,750 μg.

As a result, the function of the corpus luteum retrograded in 8.8±3.39 days. After that, 12 cats (75%) became pregnant and gave birth to young. One cat given the largest dosage of PG died.

猫の子宮蓄膿症は犬に比べて若齢で発症することが多く¹⁰⁾、治療後も繁殖に供用する希望が少なくない。しかし、猫および犬における子宮蓄膿症の治療は、一般に子宮摘出法がもちいられている⁴⁾。そこで著者らは、最近牛や豚の繁殖関係の治療などに応用されている^{7,12)}、Prostaglandin F_{2α} (以下 PGF_{2α} と略す) の黄体退行お

よび^{2,9,14,17)}平滑筋収縮作用^{1,15,16)}に着目し、これを猫の子宮蓄膿症の治療に応用した。

症例および方法

1. 症例および診断方法

猫の子宮蓄膿症の診断は、WHITEHEAD⁹⁾によって報告

表1 猫の子宮蓄膿症に対する PGF_{2α} の応用

症例番号	猫種	年齢(才)	来院前の状況			膿汁漏出から治療までの日数	PGF _{2α}		治療開始からの日数	
			産歴	交配の有無	発情または交配から膿汁漏出までの日数		1回量(μg)×回数	投与量(μg)	発情発現まで	分娩まで
1	ベルシャ	1	無	有	29	1	70×6	420	4	132
2	ベルシャ	1	無	有	3	3	100×8	800	7	287
3	ベルシャ	0.8	無	有	3	9	60×8, 125×3, 250×6	2,480	11	不妊(2回)
4	ヒマラヤン	2	無	無	11	5	100×4, 150×4, 250×11	3,750	6	—
4'	ヒマラヤン	2	無	無	11	1	100×9	900	9	死亡
5	チンチラ	1	無	無	不明	3	100×1, 150×6	1,000	6	106
6	チンチラ	2	無	有	17	1	100×6, 150×6	1,500	8	交配せず
7	ヒマラヤン	3	有	無	10	0	100×7	700	7	再発
8	アビシニアン	2.5	無	有	3	11	50×3, 100×7	850	7	136
9	シャム	1	無	無	9	2	100×12	1,200	8	108
10	シャム	1.5	無	有	19	7	100×17	1,700	17	148
11	ベルシャ	0.6	無	有	18	1	150×6	900	16	257
12	ベルシャ	2	有	有	41	1	100×12	1,200	11	168
13	チンチラ	1.5	有	有	17	0	100×7	700	7	230
14	チンチラ	1.5	有	有	21	0	100×10	1,000	10	97
15	ベルシャ	1	無	無	8	0	100×8	800	8	134
16	ベルシャ	5	有	有	30	0	100×8	800	8	151
平均	—	1.7±1.06	—	—	15.9±11.05	2.6±3.39	—	1,217.6 ±808.02	8.8 ±3.3	162.8 ±61.97

注) 症例4は 44 日間あいだを置いて2回の治療を行なっているのので、それぞれの治療を症例4および4'として区別して扱った

* 東京都 開業 (東京都世田谷区太子堂 3-1-21)

猫の子宮蓄膿症に対する Prostaglandin F_{2α} の応用

されている血液検査, X線検査, 腹部触診, 陰門からの膿汁の漏出などによって行なった。それらの診断基準によって子宮蓄膿症と診断した 16 例は, 表 1 に示すごとく年齢 0.6~5 才のベルシャ 7 例, ヒマラヤン 2 例, チンチラ 4 例, シャム 2 例, アビシニアン 1 例の計 16 例である。これらの猫の産歴は, 未経産猫 11 例, 経産猫 5 例であった。これらの猫は陰門から膿汁漏出が認められたため来院したものである。膿汁漏出と発情との関係は不明の 1 例を除き 15 例は発情から 3~41 日 (平均 15.9±11.05) にみられ, このうち 11 例は交配を行っていた。

2. PGF_{2α} および抗生物質の投与方法

猫の子宮蓄膿症はステロイドホルモン, とくに Progesterone (以下 P と略す) との関係が密なものと考えられることから, 猫の子宮蓄膿症の治療には, ①黄体を退行させること, ②子宮内の膿汁を排泄させること, ③子宮内の細菌の増殖を阻止すること, を考え PGF_{2α} の投与と, 膿汁の細菌培養および感受性試験により決定された抗生物質 (主にゲンタマイシン, セボラン) の筋注を行なった。

PGF_{2α} の投与量は NACHREINER¹¹⁾ が猫に実験的に流産を起こさせたときの報告を参考として, 1 回量 50~250 μg/head を静脈内または筋肉内に 1 日 1~3 回を 6~17 日間, 計 420~3,750 μg を投与した。症例 2・4・7・9・10・12~16 ではいずれも 1 回投与量を 100 μg/head とし, 投与回数は 7~17 回で, 合計 1,700 μg 以内とし

た。症例 4 は 44 日間あいたを置いて 2 回の治療を行なっているのので, それぞれの治療を症例 4 および 4' として区別した (表 1)。

3. 治療効果の判定

治療効果の判定に際しては, 血液性状および触診により子宮の状態が正常となり, なお発情が正常に回帰し, 交配によって妊娠・分娩が成立したものを治療と判定した。

4. 血液検査

赤血球数, 白血球数, Ht, A/G 比, 白血球百分比の測定は初診時および発情発現時に, 症例 1・4・5・8・11 および 12 について行ない, その他の症例については初診時に行なった。赤血球数および白血球数の測定にはユノベット (フジサワメディカルサプライ) を使用し, Ht 測定はマイクロヘマトクリット法を用いた。A/G 比はアルブミン濃度と TP 濃度測定により算出した。末梢血液塗抹標本はライト染色を施し, 1,000 倍率で白血球の判別を行なった。

5. 末梢血中 P の測定方法

6 頭の猫に行なった黄体機能の検査は末梢血中濃度を Radio immuno-assay 法によって測定した。

6. 発情徴候の判別

PGF_{2α} 投与終了後の発情徴候は指で陰門付近を軽く刺激することにより, 尾の上下側方への転位や, 後肢の肢踏み, 脊柱の前彎, 外陰部の挙上および露出といった動作により判定した。

表 3 初診時および発情発現時の

症例番号	RBC (×10 ⁴)		WBC (10 ³)		Ht		A/G		Eo	
	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時
1	704	757	393	107	31.5	31	—	0.68	1	7.5
2	665	—	292	—	32	—	0.52	—	4.5	—
3	806	—	176	—	36	—	0.46	—	5.5	—
4	699	520	221	141	35.5	24	0.54	0.81	1.5	4.5
5	738	—	354	144	36	36	0.73	—	1	6
6	919	—	189	—	—	—	0.83	—	7	—
7	800	—	331	—	38	—	—	—	0.5	—
8	657	614	63	95	36	31	0.85	—	2.5	5
9	583	—	115	—	38	—	—	—	—	—
10	627	—	140	—	40	—	—	—	6	—
11	910	—	172	—	40	—	—	—	9	0
12	780	850	105	119	37	43	—	—	7	3
13	698	—	128	—	36	—	—	—	3	—
14	886	—	316	—	38	—	—	—	1	—
15	544	—	222	—	30	—	—	—	10	—
16	715	—	125	—	—	—	—	—	0	—
平均	733	685	208	121	36.0	33.0	0.66	0.95	3.97	4.33
	±110.99	±146.82	±10.02	±21.24	±3.00	±7.04	±0.16		±3.28	±2.60

表2 猫の子宮蓄膿症における PGF_{2α} 投与による末梢血中プロゲステロン濃度の変化

症例番号	PGF _{2α} 投与前 初診時 (ng/ml)	PGF _{2α} 投与後 発情発現時 (ng/ml)	投与後 の日数
1	—	5.50	4
4	24.50	3.13	10
5	21.70	6.66	6
6	24.75	—	—
7	4.50	—	—
8	15.10	—	—
平均	18.11	5.09	6.6

結 果

1. 末梢血中 P の動態

末梢血中 P 濃度を測定した結果は表2に示したとおりで、初診時血中 P 濃度は症例7の 4.5 ng/ml を除けば、15.10~24.75 ng/ml と猫の黄体期の濃度を示していることから卵巣には機能的黄体の存在が示唆できる。また症例7の末梢血中 P 濃度は 4.5 ng/ml と低く黄体の存在は示唆できなかった。したがって全 16 例中症例7と交配を行わず末梢血中 P 濃度を測定していない症例9および症例 15 以外の 13 例は排卵があったものと思われる。症例4・5は PGF_{2α} の投与後発情発現時の P 濃度がそれぞれ 3.13~6.66 ng/ml と減少した。

2. 治癒効果

PGF_{2α} 投与後の治癒にいたる経過は表1に示すよう

血液検査所見

白血球 百分比									
ME		St		Seg		Ly		Mo	
初診時	発情発現時	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時	初診時	発情発現時
3.5	3	49	10.5	40	43	6.5	35	0	1
0.5	—	29.5	—	47	—	18	—	0.5	—
2	—	29	—	46.5	—	17	—	0	—
3.5	2	53	27	31.5	60.5	10.5	5.5	0	0.5
7	4	46	17	34.5	54	11.5	19	0	0
3.5	—	21.5	—	47	—	21	—	0	—
2.5	—	22	—	72	—	3	—	0	—
7	3	39	16	18.5	62	33	14	0	0
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	—	11	—	64	—	17	—	1	—
2	0	18	6	53	86	18	8	0	0
0	2	31	4	57	50	5	40	0	1
1	—	34	—	34	—	26	—	2	—
6	—	16	—	71	—	4	—	2	—
7	—	22	—	37	—	22	—	2	—
1	—	10	—	22	—	67	—	0	—
3.17	2.33	28.73	13.42	45.00	59.25	18.63	20.25	0.50	0.42
±2.49	±1.37	±13.42	±8.44	±16.30	±14.85	±15.88	±14.25	±0.82	±0.49

に 16 例中 13 例 (症例 1~3, 5, 8~16) は 2~3 回の発情回帰後交配を行ない、このうち 11 例 (69%) が治療開始後 97~287 日 (平均 162±61.97) で分娩した。症例3は2周期の発情において交配を行なったが不妊であった。残り3例中、症例7は2周期の発情回帰後再発し、症例6は交配を行わず、症例4は発情回帰後5日目に死亡した。この死亡例は PGF_{2α} の投与後 44 日目より膿汁の漏出があったので再び PGF_{2α} の投与を行ない、合計 4,650μg の PGF_{2α} を大量投与した例である。死後剖検した結果、心臓壁は薄く非常に固くなっており、出血と心筋線維の脱落、結合織の増殖が見られた。腎では尿細管上皮の壊死と間質の線維化が広範囲に見られた。子宮には炎症性変化や、内膜の過形成などは認められず、子宮蓄膿症は治癒していた。

3. 血液所見

各症例の初診時および発情発現時における血液所見は、表3に示したとおりであった。すなわち症例8以外は初診時に白血球数は平均 20,890±10,020 と上昇しており、発情発現時には平均 12,120±2,124 と著明に減少した。赤血球数および Ht 値については明らかな変化は見られなかったが、A/G 比は初診時に平均 0.66±0.16 であり、発情発現時には、平均 0.95±0.36 と増加の傾向を示した。白血球百分比においては ME が初診時平均 3.17±2.49% であり発情発現時には平均 2.33±1.37% となり、同じく St は平均 28.73±13.42% が平均 13.42±8.44% と減少した。

考 察

子宮蓄膿症という病名は明らかに症候名である。WH-ITEHEAD¹⁰⁾は、子宮蓄膿症に関して起こる粘膜の種々の増成や炎症、化膿性変化には肉眼的にも組織的にも鑑別可能ないくつかの独立した変化が発現することを明らかにし、この症候群を子宮蓄膿症と報告した。Dow³⁾は子宮蓄膿症の猫の膿汁から分離された *E. coli* と β-溶連菌を種々の量の Estrogen と P を投与した去勢猫の子宮内に接種した結果、Estrogen は明らかに感染に対する抵抗性を高めるが、P は細菌の増殖に好適な子宮内環境をつくり出すことを報告している。すなわち猫子宮蓄膿症の発生は Estrogen と P の作用が重要であり発情周期と密接な関係にあると考えられている。

著者らの症例で初診時に測定を行なった末梢血中 P 濃度は 1 例の例外を除き 15.1~24.75 ng/ml であり、1975 年に PAAPE¹³⁾らが猫の性周期中の P 濃度について末梢血中 P 濃度は排卵後 16~17 日でピークの血中 25.8 ng/ml に上昇したと報告したものと比較すると機能黄体の存在する時期のものとよく一致していた。このように機能黄体の存在すると思われる猫に PGF_{2α} の投与を行なったところ、全例に発情が認められ (投与後平均 8.8 日 ± 3.39)、その時の濃度は 3.13~6.66、平均 5.09 ± 1.79 ng/ml と低下し、猫における PGF_{2α} の黄体退化作用は顕著であった。また膿汁の排泄は PGF_{2α} 投与直後に多くの症例で観察され、子宮平滑筋に対する PGF_{2α} の収縮作用の顕著なことが推察された。

PGF_{2α} は動物の種類によってその感受性が異なり、黄体退化に必要な PGF_{2α} の投与量は筋肉内投与において、中原ら¹²⁾の報告では牛で約 10 mg/head、犬では筒井ら¹³⁾、岩城ら⁵⁾が 20~30 mg/head 必要とすると報告している。猫に対する PGF_{2α} の応用例としては 1974 年に NACHREINER¹¹⁾が妊娠後期の猫に PGF_{2α} を応用し、0.5 mg/kg の投与によって流産を起こさせることに成功したと報告している。また PGF_{2α} は顕著な黄体退化作用と子宮平滑筋の収縮作用のある反面、心臓と肝臓に強い副作用がみられ、大量投与により心筋梗塞などの心筋障害を起こし⁶⁾、腎にも障害のあることが知られている⁹⁾。したがって大量投与を行なった症例 4 に見られた病理所見から症例 4 は PGF_{2α} の副作用による死亡と考えられる。また、症例 8 は PGF_{2α} の最終投与時に産れん発作を起こし、約 2 分間起立不能となり、心拍のリズムは不規則となり、PGF_{2α} の副作用と考えられたが、O₂ 吸入と強心剤の投与により回復し、その後異常は見られなかった。このように PGF_{2α} 自体に心臓や腎臓に対する副作用があるため、副作用についても今後検討を進めたい。

猫の子宮蓄膿症に対する PGF_{2α} の治療効果は良好な成績が得られたが、投与回数が 6~22 回、総投与量が

420~3,750 μg と非常に幅があるため、今後適切な投与方法について検討を加えたい。

結 論

猫の子宮蓄膿症の治療に PGF_{2α} と抗生物質を併用投与し次の結果を得た。

- 1) 猫の子宮蓄膿症 16 例に対して PGF_{2α} を 1 回 50~250 μg、6~22 回、総量 420~3,750 μg を投与したところ約 10 日間で全例に機能黄体を退化させることができた。12 例 (75%) が発情を回帰し妊娠・分娩した。
- 2) 最高投与例の 1 例は PGF_{2α} の副作用により死亡した。
- 3) 投与適量・日数などについては今後なお検討を進める必要があるが、一応日量 100 μg、7~10 日程度の連続投与で治療させ得ると考えられた。

稿を終るにあたり始終ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った日本獣医畜産大学、今道友則教授ならびに筒井敏彦講師に深甚の謝意を表します。

[なお、本論文の一部は昭和 51 年度日本臨床獣医学会 (東京) において報告した。]

文 献

- 1) BYGDAMAN, M.: *Acta Physiol. Scand.*, 63 (Suppl. 242) 1 (1964).
- 2) DOUGLAS, R. H., et al.: *Prostaglandins*, 2, 265 (1972).
- 3) Dow, C.: *J. Comp. Path.*, 72, 303~307 (1962).
- 4) 一木彦三: 第 44 回日本臨床獣医学会。
- 5) 岩城隆昌, 鳥居隆三, 宇津佐知子, 武石昌敬, 佐久間勇次: 家畜繁殖誌, 22, 5, Ixiii (1977).
- 6) 川崎晃義, 柴田邦治, 阪野みさ子, 稲川純子: 応用薬理, 5 (6) 955~971 (1971).
- 7) KILLIAN, D. B., et al.: *J. Anim. Sci.*, 39, 214 (1974).
- 8) 松岡康夫, 藤田常夫, 野里考雄, 横浜 宏, 尾西保信, 大田克美: 医薬品研究, 2, 4, 403~413 (1971).
- 9) McCracken, J.A., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 30, 544 (1970).
- 10) 宮本佐布: 獣畜新報, 552, 1046 (1971).
- 11) NACHREINER, R.F. & MARPLE, D.N.: *Prostaglandins*, 4, 303~308 (1974).
- 12) 中原達夫, 百目鬼郁男, 金田義宏: 家畜繁殖誌, 21, 23 (1975).
- 13) PAAPE, S.R., SHILLE, V.M., HELEN SETO & STABENFELDT, G. H.: *Biology of Reproduction*, 13, 470~474 (1975).
- 14) PHARRISS, B. B., et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 130, 92 (1969).
- 15) PICKLES, V.R., et al.: *J. Reprod. Fert.*, 6, 315 (1963).
- 16) SANDBERG, F., et al.: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 44, 585 (1965).

- 17) Rowson, L. E. A., et al.: *J. Reprod. Fert.*, 29, 145 (1972).
 18) 筒井敏彦, 高谷博文, 広瀬 修, 山内 亮: 家畜繁殖誌, 22, 5, Ixiii (1977).

- 19) WHITEHEAD, J.E.: *Disease of the Urogenital system In; Feline Medicine & surgery*, 1st ed., American Velirinary Publications, Inc. (1964).

豚精巣培養細胞での日本脳炎ウイルスの増殖

貝塚一郎* 倉田一明* 佐澤弘士* 小川信雄* 中川秀次*

(昭和 54 年 11 月 22 日受理)

Propagation of Japanese Encephalitis Virus in Swine Testicle Cultured Cells

ICHIRO KAIZUKA et al. (National Veterinary Assay Laboratory, Kokubunji, Tokyo)

SUMMARY

The virulent Sagara strain and the attenuated S⁻ strain of Japanese encephalitis virus were successfully propagated in swine testicle cultured cells.

A severer cytopathogenic effect was induced by the virulent strain than by the attenuated one when incubation was done at 37°C. The virulent strain gave a maximum virus yield (10^8 TCID₅₀/ml) in

the final phase of cultures incubated at 37°C.

The attenuated strain gave a maximum virus yield (10^6 TCID₅₀/ml) in the cell phase of cultures incubated at 30°C. Swine testicle cells seemed to be quite suitable for the propagation of Japanese encephalitis virus.

緒 言

最近、日本脳炎ウイルスが、豚の精巣内で増殖し、造精機能障害をおこすとともに、精巣内および精液中にウイルスが検出されることが明らかとなった^{7,9,24}。さらに、弱毒予防液接種豚では、強毒株接種によるこれらの変化が抑制されることが知られている⁸。

また、精巣炎をおこした野外の豚の精巣から、日本脳炎ウイルスが分離されている¹⁰。

いっぽう、ハムスターを用いたモデル実験においても、日本脳炎ウイルス接種による造精機能障害が認められたことから²⁵、本ウイルスの豚における増殖器官として、精巣が注目されることとなった。

そこで、精巣培養細胞レベルで、日本脳炎ウイルスが、どのような増殖態度をとるかを知らるため、豚精巣培養 (ST) 細胞を用いて検討した。

その結果、日本脳炎ウイルス強毒株および弱毒株は、いずれも ST 細胞で細胞変性作用 (CPE) を伴って増殖することが明らかとなったので、その大要を報告する。

材 料 と 方 法

1. ST 細胞

埼玉県下で採取された子豚の精巣を用い、0.125% ト

* 農林水産省動物医薬品検査所 (東京都国分寺市戸倉 1-15-1)

リブシン溶液 (Difco 1:250) で消化し、得られた細胞を

増殖用培地に 0.5% の割合に浮遊して、ブラック瓶 (50ml) に 5.0ml ずつ分注し、37°C で 4 日間培養した。

増殖用培地には、日本脳炎中和抗体陰性の牛血清を 10% の割合に加えた Eagle MEM を用い、ペニシリンを 100 μ/ml、ストレプトマイシンを 100 γ/ml になるように加えた。なお、維持用培地には、増殖用培地のうち、牛血清のみを 2% の割合にしたものを用いた。

2. ウィルス

強毒株として相良株²¹、弱毒株としては相良株から牛腎培養細胞低温継代で作出された S⁻ 株⁵ を用いた。

3. ウィルス接種

ST 細胞シートを 0.5% ラクトアルブミン水解物加 Hanks 液 (LH) で 2 回洗い、moi=1 になるように維持用培地で調整したウイルス液を 0.5 ml 接種した。接種後ただちに 37°C あるいは 30°C で 90 分間吸着を行ない、再び LH で 2 回洗ったのち、維持用培地を 5.0 ml ずつ加え、それぞれの培養細胞を、吸着に用いた温度で培養を続けた。

4. CPE の観察

ウイルス接種後、毎日一定時間に顕微鏡で観察を行なった。

5. ウィルス価の測定

ウイルス接種後 7 日目まで、毎日一定時間に各培養液相および細胞相のウイルス価を型のごとく測定した。なお、細胞相ウイルス測定用材料は、ドライアイス・アセ