

研究論文

初診後、1週間の間隔をおいて診断した黒毛和種の卵巢嚢腫に対するプロジェステロン製剤CIDRの治療効果

鈴木義人¹⁾・岩隈昭裕²⁾・羽石敬史¹⁾・加治佐 誠¹⁾・笹倉春美¹⁾・日高亨介¹⁾・森山千穂²⁾・小林郁雄²⁾・北原 豪³⁾・上村俊一^{1)†}

¹⁾ 宮崎大学獣医臨床繁殖学講座, ²⁾ 山口大学大学院連合獣医学研究科, ³⁾ 後志NOSAI

(2007年10月16日 受理)

Effect of CIDR Treatment on Ovarian Cyst Diagnosed with a Week Interval after First Examination in Japanese Black Cows

Yoshihito SUZUKI¹⁾, Akihiro IWAKUMA²⁾, Takashi HANEISHI¹⁾, Makoto KAJISA¹⁾, Harumi SASAKURA¹⁾, Kyosuke HIDAKA¹⁾, Chiho MORIYAMA²⁾, Ikuo KOBAYASHI²⁾, Go KITAHARA³⁾, Shunichi KAMIMURA^{1)†}

¹⁾ Theriogenology Laboratory, Miyazaki University

²⁾ United Graduate School of Veterinary Sciences, Yamaguchi University

³⁾ Shiribeshi NOSAI

Summary : Out of 459 cows surveyed, incidence of ovarian cyst was 9.4 % (43/459) and natural recovery rate within a week was 16.3 % (7/43) in Japanese black cows. For the treatment of cysts, Controlled Internal Drug Releasing device (CIDR) insertion and GnRH treatment were conducted. In CIDR group, first artificial insemination (AI) became practicable in 66 % (12/29 cows) with an average of 9.7 days after CIDR removal, and conception rate following first AI was 79 % (15/19). In GnRH group, likewise, first AI became practicable in 71 % (5/7) after 9.3 days on an average, and conception rate following first AI was 40 % (2/5). During CIDR insertion, suppression to the development of cystic follicles followed with the growth of new follicles were observed, and after CIDR removal, AI was conducted at estrus and conception rate was obtained with higher level. Seven days insertion of CIDR and administration of PGF_{2α} at the removal of CIDR showed greater effect on ovarian cyst (follicular cyst and luteal cyst) than administration of GnRH in a conventional way.

Key words : CIDR, GnRH, Japanese black cows, Ovarian cyst

緒言

黒毛和種の繁殖経営では、繁殖雌牛に毎年妊娠・分娩をさせる「1年1産」が目標とされている。そのため、前回分娩から次の分娩までの分娩間隔の延長は繁殖経営にとって重要な問題となっているが、近年その間隔は延長している。その原因の

1つに、分娩後の無発情あるいは持続的に発情を示す卵巢嚢腫があげられる[6, 7].

卵巢嚢腫は成熟卵胞が排卵せず持続するもので、大きく卵胞嚢腫と黄体嚢腫に分けられる。そのうち、卵胞嚢腫は卵胞が排卵せずに異常に発育し、長期間存続する病態で、一方、黄体嚢腫はその嚢

†責任著者：上村 俊一

〒889-2192 宮崎市学園木花台西1-1
宮崎大学農学部獣医臨床繁殖学講座

†Corresponding author : Shunichi Kamimura

Theriogenology Laboratory
Faculty of Agriculture, University of Miyazaki
1-1 Gakuen Kibana-dai Nishi, Miyazaki-shi, 889-2192, Japan

腫卵胞壁の一部または全面が黄体化したものである。これらは排卵後に形成される囊腫様黄体とは区別される[1]。卵巣囊腫の発症要因として、年齢、産次、栄養状態、遺伝的要因など様々なものが関係するが、直接的な原因はLHサージの欠如または不足である[4]。

従来、卵巣囊腫の治療として、主に卵胞囊腫ではGnRHの投与、黄体囊腫ではPGF_{2α}の投与が行われる。しかし、直腸検査による診断では、卵胞囊腫と黄体囊腫の区別は困難であり、そのため臨床現場ではGnRHの投与が広く行われている[5]。近年、乳牛の卵巣囊腫に対し、外因性プロジェステロンを用いた治療が行われ、従来のGnRH投与よりも処置後に強い発情を示し、また卵巣囊腫の再発のリスクが低くなる、などの効果が報告されている[1, 2, 5]。

今回、産褥期において稀にみられ、自然治癒する卵巣囊腫と区別するため、初診後に1週間の間隔を設け、その後、プロジェステロン製剤(CIDR)の7日間の腔内挿入と除去時のPGF_{2α}投与による治療を行った。また、その対照として、従来のGnRH投与による卵巣囊腫の治療を行い、それぞれの治療効果を比較、検討した。

材料および方法

試験は2005年6月～2007年8月に行った。供試牛として、宮崎県内の繁殖農家11戸で飼養されている黒毛和種の繁殖牛459頭のうち、分娩後40日以上で無発情性の卵巣囊腫と診断された43頭を用いた。卵巣囊腫は、卵巣に黄体がなく、大型の無

排卵性の卵胞(≥18 mm)が存在し、子宮は柔らかく、緊張や収縮がないものとした。また、供試牛はいずれも2産以上で、5段階評価したボディコンディションスコア(BCS)が2.5以上のものとした(BCS 1: 削瘦～BCS 5: 肥満)。飼養形態はどの農家も繋ぎ飼いで、乾草と濃厚飼料を給与していた。

試験のプロトコールとして、分娩後無発情との臨床経過を示す牛で、卵巣囊腫と診断された時点を初診時(Day -7)とした。その後、1週間の間隔をおいて再診し、再び卵巣囊腫と診断された時点(Day 0)で牛群を2群(CIDR群, GnRH群)に分け、処置を開始した(Fig. 1)。CIDR群ではDay 0にプロジェステロン1.9 gを含有するCIDR[®](シダー1900, ファイザー, 東京)を挿入し、7日後(Day 7)にCIDRの除去とPGF_{2α}ジノプロスト15 mg(プロナルゴンF[®], ファイザー, 東京)の筋肉内投与を行った。一方、GnRH群ではDay 0に酢酸フェルチレリン100 μg(コンセラル[®], シェリング・プラウアニマルヘルス, 東京)を筋肉内投与し、Day 7にPGF_{2α}の筋肉内投与を行った。その後、両群とも処置後21日(Day 21)に黄体確認を行い、処置後の発情の有無と発情時の人工授精(AI)の実施、並びにその日付を記録した。農家により発情が確認され、AIを行ったものに対しては、AI後30日に妊娠鑑定を行った。

なお、毎回の検査時(Day -7, 0, 7, 21)には直腸検査、超音波検査、採血を行った。超音波検査は、7.5 MHzのリニア型探触子(L52[®], ソノサイトジャパン, 東京)を装着した携帯型超音波診断装置

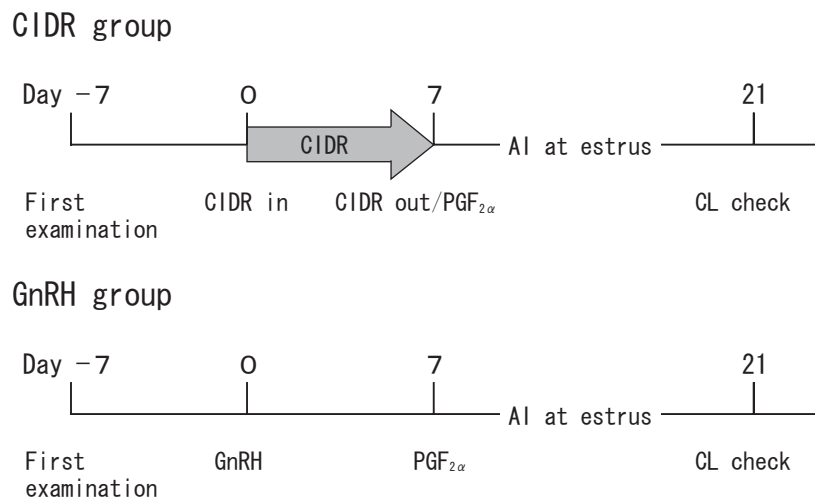


Fig. 1 Examination protocols

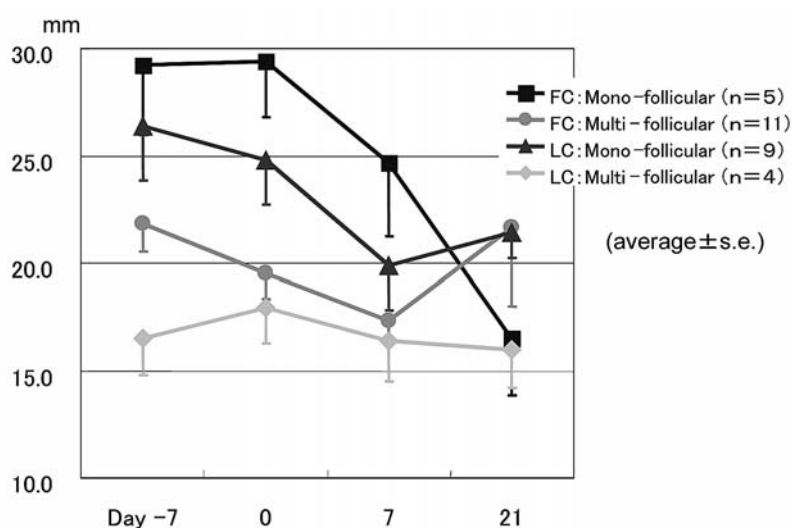


Fig. 2 Changes in average diameter of cystic follicles in CIDR group

(Sono Site 180PLUS[®], ソノサイトジャパン, 東京)を用い, 囊腫卵胞の直径の推移や囊腫卵胞壁の厚さ, 卵胞数, 黄体の有無などを詳細に観察した. また, 自動蛍光免疫測定装置 (Mini Vidas[®], 日本ビオメリュー, 東京)により, 血中プロジェステロン (P_4)濃度を測定した.

処置時 (Day 0)の血中 P_4 濃度により, 卵巢囊腫を卵胞囊腫 (FC) < 1.0 ng/mLと黄体囊腫 (LC) ≥ 1.0 ng/mLに分類した. さらに, 超音波検査による囊腫卵胞の形態により, 直径25 mm以上の囊腫卵胞を1個持つ単胞性卵巢囊腫と, 直径18 mm以上の囊腫卵胞を複数持つ多胞性卵巢囊腫とに分類した[3]. それぞれについて, 囊腫卵胞や共存卵胞の直径の変化などの卵巢動態, AI実施率, 初回AI受胎率を比較した.

結果

今回, 初診時 (Day -7)に卵巢囊腫と診断された43頭のうち, 1週間後 (Day 0)に黄体形成や囊腫卵胞の退行・消失などの自然治癒がみられた7頭 (16.3%, 7/43)を試験から除外した. 残りの36頭を, CIDR群29頭, GnRH群7頭に分類した. 頭数に偏りが出たのは, 農家によりCIDRによる治療の要望の方が多かったためである.

CIDR群 (n=29)では, 産次は 6.0 ± 0.6 産 (平均 \pm 標準誤差), BCSは 3.08 ± 0.07 , 最終分娩からCIDR挿入までの日数は 135 ± 18 日であった. GnRH群 (n=7)では, 同様に 5.0 ± 0.9 産, BCS 3.13 ± 0.22 , 最終分娩からGnRH投与までの日数

は 99 ± 21 日であった.

また, Day 0の血中 P_4 濃度と囊腫卵胞の形態により, (1)FC-単胞性卵胞, (2)FC-多胞性卵胞, (3)LC-単胞性卵胞, (4)LC-多胞性卵胞に分類したところ, CIDR群では, (1)5頭, (2)11頭, (3)9頭, (4)4頭, GnRH群では, (1)4頭, (2)3頭となった.

超音波検査でみた囊腫卵胞の平均直径の推移は, CIDR群で, (1)Day -7: 29.3 mm, Day 0: 29.4 mm, Day 7: 24.7 mm, Day 21: 16.5 mm, 同様に (2)21.8 mm, 19.5 mm, 17.3 mm, 21.7 mm, (3)26.4 mm, 24.8 mm, 19.9 mm, 21.4 mm, (4)16.5 mm, 17.9 mm, 16.4 mm, 16.0 mmとなった (Fig. 2). 一方, GnRH群では, (1)23.0 mm, 24.8 mm, 22.7 mm, 14.0 mm, (2)23.2 mm, 23.3 mm, 22.8 mm, 24.7 mmとなった (Fig. 3).

次に, 超音波検査でみた処置開始 (Day 0)から1週間での卵巢動態と, AI実施率および初回AI受胎率について検討した. GnRH群4頭では囊腫卵胞以外の共存卵胞が排卵し, CIDR群ではFC 2頭, LC 2頭, GnRH群3頭で囊腫卵胞の黄体化がみられた.

Day 14までのAI実施率は, CIDR群のFCで63% (10/16頭), LCで69% (9/13頭), GnRH群で71% (5/7頭)となった. また, 処置開始 (Day 0)から初回AIまでの日数は, CIDR群のFCで平均9.8日, LCで9.6日, GnRH群で9.5日となった. 初回AIによる受胎率は, CIDR群のFCで70% (7/10頭), LCで89% (8/9頭), GnRH群で40% (2/5

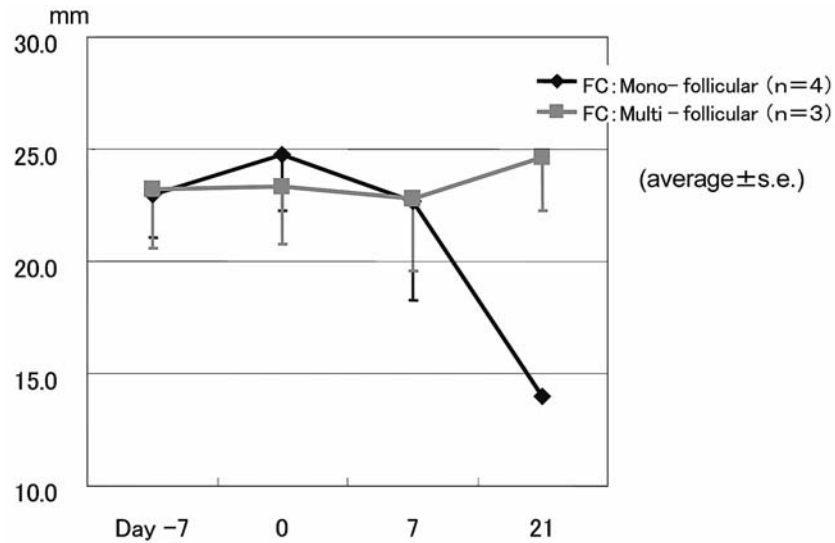


Fig. 3 Changes in average diameter of cystic follicles in GnRH group

Table 1. Ovarian dynamics and conception rate following first AI

	CIDR group		GnRH group
	FC (n=16)	LC (n=13)	FC (n=7)
Ovulation of cystic follicle	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Ovulation of coexistent follicle	0% (0)	0% (0)	57% (4)
Luteinization of cystic follicle	13% (2)	15% (2)	43% (3)
AI rate until Day 14	63% (10)	69% (9)	71% (5)
Days to first AI	9.8	9.6	9.3
Conception rate following first AI	70% (7)	89% (8)	40% (2)

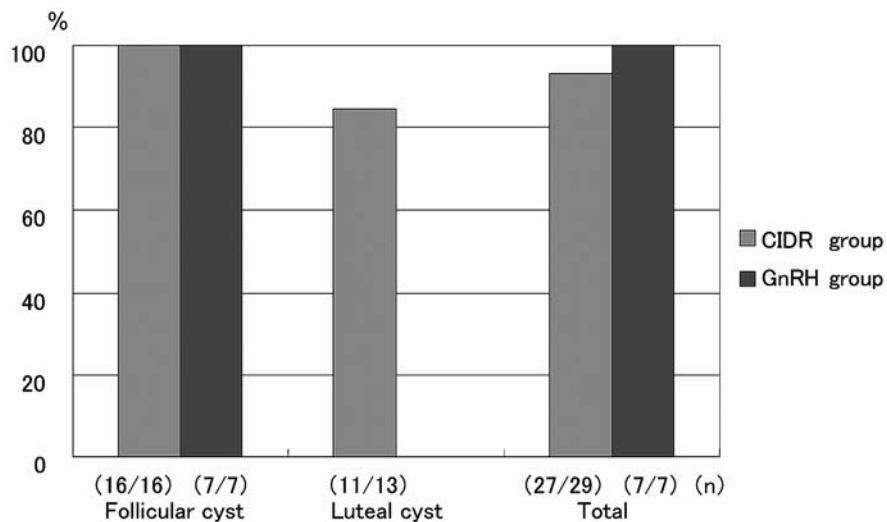


Fig. 4 Formation rate of CL on Day 21

頭)となった (Table 1). なおAIに関して, 発情がみられても人工授精師が触診により卵巣嚢腫が継続していると診断し, AI実施を見送った例がみられた.

処置開始から3週間後 (Day 21) の黄体確認時における黄体形成率では, CIDR群のFCで100% (16/16頭), LCで85% (11/13頭), GnRH群で100% (7/7頭) となった (Fig. 4).

考 察

今回、卵巢嚢腫に対するCIDRの7日間挿入の効果と従来のGnRH投与の効果とを、超音波検査法による嚢腫卵胞や他の共存卵胞の動態、処置後の黄体形成率、AI実施率、初回AI受胎率などから比較、検討した。

今回、供試頭数にCIDR群29頭、GnRH群7頭と偏りが生じたが、平均産次や5段階評価したBCS、最終分娩日から処置までの日数はほぼ同様であった。超音波検査でみた嚢腫卵胞の平均直径の推移では、CIDR群、GnRH群の両群でDay 0の処置からDay 7にかけて直径の減少がみられた[2, 3]。また、Day 7からDay 21にかけて平均直径が増加しているものは、いくつかの嚢腫卵胞で閉鎖・退行がみられ、卵胞数の減少により平均値として増加したものと思われた。これらのことから、CIDR挿入やGnRH投与は、ともに嚢腫卵胞の発育を抑制した。

一方、超音波検査で処置後の卵巢動態を観察すると、GnRH群4頭で嚢腫卵胞以外の共存卵胞の排卵がみられ、CIDR群4頭、GnRH群3頭に嚢腫卵胞壁の黄体化がみられた(Table 1)。このことから、GnRHの効果は57% (4/7頭) で排卵を誘起し、残りの43%では嚢腫卵胞壁を黄体化させたと考えられる[1]。また、処置後の初回AI実施率と、初回AIまでの日数に関して、CIDR群、GnRH群ではほぼ同等の値となった。これは、Day 7でのPGF_{2α}投与により、両群で発情が誘起されたためと考えられる[7]。しかし、初回AIによる受胎率では、CIDR群で79% (FC70%, LC89%)、GnRH群で40%と大きな差が生じた(P>0.05)。これは、CIDR群で、CIDR挿入中に受精可能な新しい卵胞の発育が起こったためと思われる[2]。

Day 21での黄体形成率は、CIDR群93% (FC100%, LC85%)、GnRH群100%と、ともに高い値を示した(Fig. 4)。これは、処置後、排卵がみられたことにより、卵巢嚢腫が治癒したと判断され、CIDR群、GnRH群ともに高い治療効果と言える。

以上から、嚢腫卵胞の発育抑制の点では、CIDR挿入もGnRH投与も同様の効果がみられたが、GnRH投与では、嚢腫卵胞の黄体化または共存卵胞の排卵が生じるため、その後のPGF_{2α}投与の必要性がある。また、受胎率に関して、CIDR

群で高い値を得たことから、CIDR挿入中に良好な卵胞の発育が推察された[1, 2, 5, 7]。CIDRの7日間挿入は嚢腫卵胞の発育の抑制と同時に、新しい卵胞を発育させるため、臨床現場に適した治療法であり、従来のGnRH投与方法よりも高い受胎率が得られた。しかし、今回、CIDR群とGnRH群の個体数に偏りが生じ、また、GnRH群では全頭が卵胞嚢腫であったことなどから、今後、さらに症例数を重ね、検討が必要と思われた。

結 論

CIDR挿入により、嚢腫卵胞の発育の抑制と、受精可能な新しい卵胞の発育がみられ、CIDR除去後、発情時にAIが実施でき、また、高い受胎率が得られた。これらのことから、7日間のCIDR挿入と除去時のPGF_{2α}投与は、嚢腫卵胞の区別を必要とせず、卵巢嚢腫の治療に有効であった。

要 約

黒毛和種の繁殖雌牛459頭のうち、卵巢嚢腫の発生率は9.4% (43/459頭) であり、うち再診した1週間以内の自然治癒率は16.3% (7/43頭) であった。これらに対し、CIDR処置とGnRH投与を行い、CIDR群では、処置開始から平均9.7日後に初回AIが可能となり、初回AI率は66% (19/29頭)、初回AI受胎率は79% (15/19頭) であった。GnRH群では、同様に、平均9.3日後に初回AIが可能で、初回AI率は71% (5/7頭)、初回AI受胎率は40% (2/5頭) であった。CIDR挿入中、嚢腫卵胞の発育の抑制と新しい卵胞の発育がみられ、CIDR除去後、発情時にAIが実施でき、高い受胎率が得られた。CIDRの7日間挿入と除去時のPGF_{2α}投与は、卵巢嚢腫 (卵胞嚢腫、黄体嚢腫) に対し、従来のGnRH投与よりも治療効果が高かった。

キーワード：CIDR, GnRH, 黒毛和種, 卵巢嚢腫

引用文献

- [1] Ambrose, D.J., Schmitt, E.J-P., Lopes, F.L., Mattos, R.C. and Thatcher, W.W. Ovarian and endocrine responses associated with the treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin F_{2α}, with or without exogenous progesterone. (2004) *Can. Vet. J.* **45**, 931-937.
- [2] Crane, M.B., Bartolome, J., Melendez, P., de Vries, A., Risco, C. and Archbald, L.F. Comparison of synchronization of ovulation with timed insemination and exogenous progesterone as therapeutic strategies for ovarian cysts in lactating dairy cows. (2006) *Theriogenology* **65**, 1563-1574.
- [3] Crane, M.B., Melendez, P., Bartolome, J., de Vries, A., Risco, C. and Archbald, L.F. Association between milk production and treatment response of ovarian cysts in lactating dairy cows using the ovsynch protocol. (2006) *Theriogenology* **66**, 1243-1248.
- [4] Gümen, A. and Wiltbank, M.C. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicle anovular condition in dairy cows. (2005) *Theriogenology* **63**, 202-218.
- [5] Kim, I.H., Suh, G.H., Kim, U.H. and Kang, H.G. A CIDR-based timed AI protocol can be effectively used for dairy cows with follicular cysts. (2006) *Anim. Reprod. Sci.* **95**, 206-213.
- [6] Sakase, M., Seo, Y., Fukushima, M., Takeda, K., Ueno, S., Inaba, T., Tamada, H., Sawada, T. and Kawate, N. Effect of CIDR-based protocols for timed-AI on the conception rate and ovarian functions of Japanese Black beef cows in the early postpartum period. (2005) *Theriogenology* **64**, 1197-1211.
- [7] Todoroki, J., Noguchi, J., Kikuchi, K. and Kaneko, H. Retrospective analysis of the efficacy of controlled internal drug release in follicular cysts in an embryo donor beef herd. (2004) *J. Repro. Dev.* **50**, 369-373.