

経口エストラジオール製剤が著効を示した ホルモン反応性尿失禁の犬の1例

浅井雄飛¹⁾ 西島典子¹⁾ 松田奈穂子²⁾ 片山泰章¹⁾
岡村泰彦¹⁾ 宇塚雄次^{1)†}

1) 岩手大学農学部 (〒020-8550 盛岡市上田3-18-8)

2) 仙台市 開業 (よしなり動物病院: 〒989-3205 仙台市青葉区吉成1-9-20)

(2012年12月25日受付・2013年2月28日受理)

要 約

1歳6カ月齢、避妊済み雌のウエスト・ハイランド・ホワイト・テリアが、避妊手術約8カ月後からの睡眠時の尿失禁を主訴に来院した。検査で異常は認められず、稟告からホルモン反応性尿失禁と仮診断され、エストラジオール製剤による治療を開始した。初診時の結果では、血清エストラジオール濃度の低値が認められた。投薬による副作用として一時的に軽度皮膚炎がみられたが、エストラジオール製剤の合計3回の経口投与の後、2年以上も尿失禁のない期間が持続し、第753病日現在も再発の徴候もなく、良好に経過している。ホルモン反応性尿失禁に対する経口エストラジオール製剤による治療は、治療効果、投薬の負担の軽減及び副作用の観点から、従来の内科的治療に代わる新たな治療法となりえる可能性がある。——キーワード：犬、ホルモン反応性尿失禁、経口エストラジオール製剤。

----- 日獣会誌 66, 325～329 (2013)

ホルモン反応性尿失禁は、血中のエストロゲンやテストステロンの濃度の低下に起因する、尿道括約筋の緊張低下による不随意の排尿を起こす状態と定義されている [1, 2]。犬における尿失禁はこれまでに多くの報告があるが、とりわけ雌犬における避妊手術後の尿道括約筋機能不全 (Urethral sphincter mechanism incompetence : USMI) によるホルモン反応性尿失禁の報告は多い [3-5]。卵巣子宮摘出術は後天性 USMI に対する大きなリスクファクターの一つとして証明されており [6]、卵巣子宮摘出術に起因したエストロゲンの欠乏 [3, 6]、卵胞刺激ホルモン (Follicles stimulating hormone : FSH) や黄体形成ホルモン (Luteinizing hormone : LH) の産生や分泌における慢性的な上昇 [3]、膀胱における LH 受容体や性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotrophin releasing hormone : GnRH) 受容体の mRNA の発現レベル上昇 [7]、そして膀胱壁へのコラーゲンの蓄積 [4, 8] などが後天性 USMI の原因として示唆されているが、正確なメカニズムは十分に理解されていない。

ホルモン反応性尿失禁に対する内科的治療について

くつか報告 [3, 5, 9, 10] されているが、内科的治療で最も一般的に使われる薬剤はエストロゲン (合成型エストロゲンであるジエチルスチルベストロールを含む) と α -アドレナリン受容体作動薬である [6]。その他に、GnRH 類似薬も利用されることがある [3]。

エストロゲン補充療法は、尿道括約筋における α -アドレナリン受容体の密度を増加させ、さらに α -アドレナリンに対する受容体の感受性を増強させることで尿道の緊張を改善する [1, 6]。エストロゲンは一般的に3種類が知られていて、エストロン (E1)、エストラジオール (E2)、エストリオール (E3) に分類される。それらの生物活性についてはエストリオールが最も弱く、エストラジオールが最も強いとされていて、エストラジオールはエストリオールの10倍の活性をもつといわれる [11]。エストロゲン補充療法の報告として、後天性尿失禁を示す雌犬に経口エストリオール製剤を使って治療した報告 [9] があるが、著者が知るかぎり、犬において経口エストラジオール製剤を使ってホルモン反応性尿失禁を治療した症例の報告はない。そこで今回、避妊手術の約8カ月後に尿失禁を呈したウエスト・ハイランド・

† 連絡責任者：宇塚雄次 (岩手大学農学部共同獣医学科小動物外科学教室)

〒020-8550 盛岡市上田3-18-8 ☎・FAX 019-621-6265 E-mail : ujiwa@iwate-u.ac.jp

表1 第1病日及び第22病日の血液検査, 血液生化学検査及び血清エストラジオール濃度検査の結果

検査項目	結果	
	第1病日	第22病日
血液一般検査		
WBC	12,000 / μ l	14,800 / μ l
RBC	777×10^4 / μ l	829×10^4 / μ l
Hb	18.1 g/dl	19.2 g/dl
Ht	54.0 %	56.0 %
PLT	37.0×10^4 / μ l	34.8×10^4 / μ l
血液生化学検査		
Glu	89.1 mg/dl	91.3 mg/dl
BUN	31.1 mg/dl	31.4 mg/dl
Cre	0.9 mg/dl	1.1 mg/dl
TP	7.22 g/dl	未測定
Alb	3.80 g/dl	4.04 g/dl
ALT	26.2 U/l	26.3 U/l
AST	35.8 U/l	41.2 U/l
ALP	283.8 U/l	274.3 U/l
γ -GTP	5.3 U/l	6.2 U/l
Na	148 meq/l	148 meq/l
K	4.1 meq/l	4.5 meq/l
Cl	109 meq/l	109 meq/l
血清エストラジオール濃度*1	15.0 pg/ml	20.0 pg/ml
血清プロゲステロン濃度*2	0.33 ng/ml	未測定

*1 参考値：発情休止期の雌 25~62

*2 参考値：発情休止期の雌 0.73 以下

表2 第1病日尿検査結果

スティック検査		尿沈渣	
蛋白	—	扁平上皮	—
pH	8	移行上皮	—
ブドウ糖	—	小円形細	—
ケトン体	—	結晶	—
潜血	±	円柱	—
ウロビリノーゲン	正常	赤血球	—
比重	1.028	白血球	—
		細菌	—

ホワイト・テリアにおいて、経口エストラジオール製剤（プロセキソール[®]，あすか製薬株，東京）を使ったエストロゲン補充療法により，良好な経過を得た症例に遭遇したため，その概要について報告する。

症 例

犬，1歳6カ月齢，避妊済みの雌のウエスト・ハイランド・ホワイト・テリアが1カ月前からの睡眠時の尿失禁を主訴として，原因の精査及び治療を目的に岩手大学動物病院を受診した。避妊手術は9カ月齢の時に行われ，避妊手術後約8カ月に尿失禁が認められるようになった。初診時の体温は38.7℃で，心拍数112回/分，呼吸

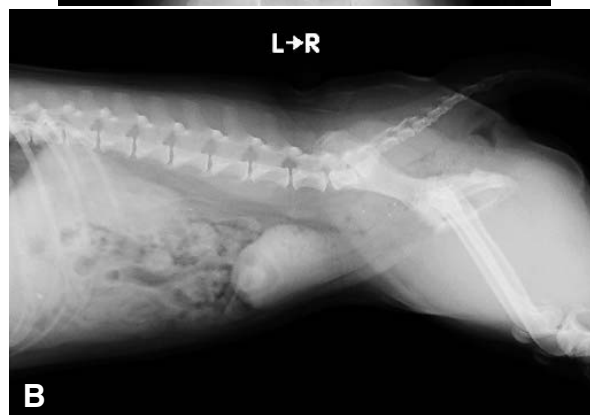


図 第1病日排泄性尿路造影後の腹部X線

A：腹部X線検査VD所見。異所性尿管などの所見は認められない。

B：腹部X線検査右ラテラル所見。異所性尿管などの所見は認められない。

数48回/分，体重7.2kgであった。一般身体検査，血液検査（表1），尿検査（表2），腹部X線検査，そして尿路系の超音波検査で著変は認められなかった。また神経学的検査及び単純X線検査で腰髄の脊髓疾患を示唆するような所見は認められず，排泄性尿路造影検査（図）での著変は認められなかった。以上の検査結果から原因の確定には至らないものの，検査所見では異常が認められなかったこと，避妊手術後に尿失禁が認められるようになったこと，そして休息時に尿失禁が認められるものの覚醒時には排尿が自制できることから，ホルモン反応性尿失禁と仮診断した。そこで，第1病日より経口エストラジオール製剤を処方して診断的治療を開始した。初診日の血清エストラジオール（参考値：発情休止期の雌25~62pg/ml）及びプロゲステロン（参考値：発情休止期の雌0.73ng/ml以下）濃度の検査（表1）では，それぞれ15.0pg/ml及び0.33ng/mlであった。また，第5

病日、膀胱穿刺尿の一般細菌培養検査の結果が陰性であったことが明らかになった。

治療及び経過

第1病日より、経口エストラジオール製剤0.01mg/kg、1週間に1回の投与頻度で3回分を処方した。投与量については本疾患に対する投薬量の規定がないため、中絶目的の投与量を参考にしてその半量を目安とした [12]。その日より飼い主による自宅での経口投薬が開始された。1回目の投薬により第2病日に尿失禁は認められなかったが、効果が認められたのはこの1日のみであった。第2病日より皮膚炎が認められるようになり、近医にて抗菌剤を処方された。抗生物質の投与により皮膚炎はすぐに改善した。

第9病日、経過観察のため本院を再受診した。一般身体検査、血液検査に異常は認められなかった。この日に2回目の経口エストラジオール製剤の投薬が行われ、ふたたび一時的な尿失禁の改善が認められた。第15病日に3回目の経口エストラジオール製剤の投与が行われ、それ以降は尿失禁や尿漏れは認められなくなった。

第22病日に3回目の経過観察のために本院を受診した。その時点で尿失禁はまったくなく、食欲も良好であり、嘔吐、下痢といった副作用は認められなかった。また一般身体検査、血液検査（表1）に異常は認められなかった。血清エストラジオール濃度は20.0pg/mlであり、初診日と比較して軽度上昇していた（表1）。第22病日より経口エストラジオール製剤0.01mg/kg、2週間に1回の投与頻度に変更し、2回分を処方したが、第35病日、飼い主への電話にて追加の投薬は行っていないこと及び尿失禁の症状が一切出ていないことを確認した。これまでの検査結果並びに経口エストラジオール製剤投与への反応から、本症例をホルモン反応性尿失禁と診断した。それ以降経口エストラジオール製剤の処方はなく、第753病日現在、2年以上は尿失禁の症状がまったくみられていないことが確認され、良好に経過している。

考 察

ホルモン反応性尿失禁は、血中エストロゲン濃度の低下に起因した尿失禁であり、睡眠時の尿失禁及び覚醒時の排尿調節が不可能な状態を特徴とする [1, 2]。今回の症例も血中エストロゲン濃度の軽度の低下が認められ、症状もこれに一致した。また、ホルモン反応性尿失禁は避妊手術後の雌犬において多く報告され、このうち避妊手術後1年以内に発症する症例は75%といわれている [6]。本症例も避妊手術後約8カ月で尿失禁が認められた。

今回の症例は、ホルモン反応性尿失禁に対して経口エ

ストラジオール製剤を用いた経口投与によるエストロゲン補充療法で治療され、3回の投薬にて2年以上の無症状期間を過ごし、現時点での再発の徴候はない。このことは、経口エストラジオール製剤がホルモン反応性尿失禁の治療に非常に有効であり、従来の治療法に比べより長期の無症状期間を得られるだけでなく、飼い主の投薬の負担を大きく軽減できる可能性を示唆している。

経口エストロジオール製剤を用いたホルモン反応性尿失禁の雌犬の治療についての過去の報告では、飼い主による投薬が42日間毎日行われており、症例の83%で排尿の随意調節可能な状態に改善されている [9]。今回の症例は3回だけの経口投薬で著効を示したことから、経口エストラジオール製剤を用いた治療法は、従来のエストロゲン補充療法に比較して治療効果及び投薬の負担の軽減の観点からより優れた治療法である可能性が考えられた。過去の雌犬における避妊手術後のホルモン反応性尿失禁の治療についての報告では、GnRH類似薬のみで治療した場合、排尿の随意調節が可能であった期間は50～738日（平均247日間）であり、GnRH類似薬のみでは反応しなかったものにフェニルプロパノールアミンを追加して治療した犬では21～367日間（平均159日間）という結果であった [3]。また、抱合型エストロゲンを用いたエストロゲン補充療法によるホルモン反応性尿失禁の治療についての報告では、無症状期間は5～49カ月であった [5]。このことから、経口エストラジオール製剤による治療は、従来の治療法と同等以上の無症状期間が得られる可能性があると考えられる。これらの製剤の一部はすでに入手困難なものもあり、また、エストロジオール製剤もいまだ動物薬としての市販が国内では認可されていない。したがって、ホルモン反応性尿失禁に対する経口エストラジオール製剤の投与は、今までの薬剤に代わる一つの選択肢として、生物活性の面からも検討されるべきである。

エストロゲン補充療法における副作用については、外陰部の腫脹や乳腺の発達といった軽度のものから、卵巣摘出術のみを行った雌犬にみられる子宮蓄膿症や、特にジエチルスチルベストロールのような長時間作用型の人工製剤を使う時にみられる骨髄抑制といった重度のものまでさまざまな報告がある [6]。今回の症例では、1回目の投与の後に軽度の皮膚炎が認められた。今回の皮膚炎の発症とエストラジオール製剤の内服との関連性は不明ではあるが、副作用であった可能性も否定できない。しかし、今回のように週1回の数回の投与であれば重篤な副作用の発現は起こしえないと思われる。実際、今回の例では3回目の来院時に測定した血中エストロゲン濃度は、エストロゲン過剰症を引き起こすような濃度ではなく、初診日と比較して軽度の上昇がみられただけであった。ただし、誤交配に対する治療としてエストラジオ

ール製剤を使用した場合には子宮蓄膿症の発生率の危険が上昇するとの報告もあり [13], エストラジオール製剤を使うことによる副作用については今後さらに検討が必要である。

エストラジオール製剤の経口薬が入手できるようになったのは2008年からであり、それゆえ、これまでに経口エストラジオール製剤を用いてホルモン反応性尿失禁を治療した報告はなく、著者の知るかぎり、この報告がエストラジオール製剤を用いてホルモン反応性尿失禁を治療した最初の報告である。今回の症例は、ホルモン反応性尿失禁と診断され、3回のみ経口エストラジオール製剤の投与で2年以上もの無症状期間を過ごし、現在も再発なく良好に経過している。今回の結果から経口エストラジオール製剤を用いたエストロゲン補充療法は、強力な効果を得られる可能性があり、飼い主にとって投薬の負担の少ないより簡便な治療法として、従来の治療に代わる新たな治療手段の一つになりえる可能性がある。今回の症例については、尿失禁の再発、無症状期間の持続期間の観点から今後も経過観察が必要と思われる。ホルモン反応性尿失禁の治療における経口エストラジオール製剤の有効性を評価するために、今後さらに多くの症例で検討が行われるべきである。

引用文献

- [1] 上地正実：第6章 泌尿器疾患 (9. 排尿障害), 獣医内科学 小動物編, 岩崎利郎, 辻本 元, 長谷川篤彦監修, 日本獣医内科学アカデミー編, 第1版, 284-287, 文永堂出版, 東京 (2005)
- [2] Leah AC : 第I部 疾病および障害 (ホルモン反応性尿失禁), クリニカルベテリナリーアドバイザー 犬と猫の診療指針, 長谷川篤彦監訳, Etienne C 総監修, 第1版, 1150-1151, InterZoo, 東京 (2010)
- [3] Reichler IM, Hubler M, Jochle W, Trigg TE, Piche CA, Arnold S : The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs, *Theriogenology*, 60, 1207-1216 (2003)
- [4] Voorwald FA, Tiosso CF, Toniollo GH : Urinary incontinence after gonadectomy in female dogs, *Ciencia Rural*, 40, 718-726 (2010)
- [5] Angioletti A, Francesco ID, Vergottini M, Battocchio ML : Urinary incontinence after spaying in the bitch; Incidence and oestrogen-therapy, *Veterinary Research Communications*, 28, 153-155 (2004)
- [6] Shiel RE, Puggioni A, Keeley BJ : Canine urinary incontinence part 2; Treatment, *Irish Veterinary Journal*, 61, 835-840 (2008)
- [7] Coit VA, Dowell FJ, Evans NP : Neutering affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH-receptors in the canine urinary bladder, *Theriogenology*, 71, 239-247 (2009)
- [8] Coit VA, Gibson IF, Evans NP, Dowell FJ : Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dog, *European Journal of Pharmacology*, 584, 153-158 (2008)
- [9] Mandiger PJJ, Nell T : Treatment of bitches with acquired urinary incontinence with oestriol, *Veterinary Record*, 149, 764-767 (2001)
- [10] Bacon NJ, Oni O, White RAS : Treatment of urethral sphincter mechanism incompetence in 11 bitch with a sustained-release formulation of phenylpropanolamine hydrochloride, *Veterinary Record*, 151, 373-376 (2002)
- [11] 大地陸男：18章 内分泌 (11. 性ホルモン), 生理学テキスト, 嵩 恭子編集, 第4版, 420-424, 文光堂, 東京 (2003)
- [12] 桃井康行：10 内分泌・ホルモン, 小動物の治療薬, 123-141, 文永堂出版, 東京 (2006)
- [13] WhiteHead ML : Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate, *Veterinary Record*, 162, 746-749 (2008)

Hormone-Responsive Urinary Incontinence in a Female Dog Treated Effectively
with Oral Oestradiol Preparation

Yuhi ASAI¹⁾, Noriko NISHIZIMA¹⁾, Naoko MATSUDA²⁾, Masaaki KATAYAMA¹⁾,
Yasuhiko OKAMURA¹⁾ and Yuji UZUKA^{1)†}

1) *Department of Veterinary Clinical Radiology and Small Animal Surgery, Faculty of Agriculture, Iwate University, 3-18-8 Ueda, Morioka-shi, 020-8550, Japan*

2) *Yoshinari Animal Clinic, Yoshinari 1-9-20, Aoba-ku, Sendai-shi, 989-3205, Japan*

SUMMARY

An 18-month-old, neutered female West Highland White Terrier was presented for urinary incontinence during sleep. Urinary incontinence was observed 8 months after neutering. There were no significant findings on clinical examinations. Because hormone-responsive urinary incontinence was diagnosed presumptively based on the information provided by the owner, oral oestradiol therapy was started. As a result of the measurement of serum oestradiol concentration at the initial presentation, the level of serum oestradiol was lower than found in healthy dogs. After oestradiol was orally administered a total of three times, the dog has been asymptomatic for more than two years. Mild dermatitis appeared temporarily as a side effect. At 753 days after the initial presentation, the dog was generally in good condition without any sign of recurrence. The result of this case suggested that oral oestradiol therapy for hormone-responsive urinary incontinence could replace conventional medical therapy in terms of treatment effect, reduction of frequency of administration and side effects.

—Key words : dog, hormone-responsive urinary incontinence, oral oestradiol preparation.

† *Correspondence to : Yuji UZUKA (Department of Veterinary Clinical Radiology and Small Animal Surgery, Faculty of Agriculture, Iwate University)*

3-18-8 Ueda, Morioka-shi, 020-8550, Japan

TEL · FAX 019-621-6265 E-mail : ujiiwa@iwate-u.ac.jp

—*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 66, 325 ~ 329 (2013)