



WSAVA 犬猫における繁殖管理のためのガイドライン

著者:

S. ROMAGNOLI^{*,1}, N. KREKELER[†], K. DE CRAMER[‡], M. KUTZLER[§], R. MCCARTHY[¶] AND S. SCHAEFER-SOMI^{**}

^{*}Department of Animal Medicine, Production and Health, Viale dell'Università 16, University of Padova, Legnaro, 35020, Italy

[†]Department of Biomedical Sciences, Melbourne Veterinary School, Faculty of Science, Melbourne, VIC, Australia

[‡]Department of Production Animals, Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria, Onderstepoort, Pretoria, South Africa

[§]Dept of Animal and Rangeland Sciences, Oregon State University, 112 Withycombe Hall, Corvallis, OR 97331, USA

[¶]Department of Veterinary Clinical Sciences, Cummings School of Veterinary Medicine, Tufts University, North Grafton, MA 01536, United States

^{**}Center for Reproduction, Vetmeduni Vienna, Veterinärplatz 1, Vienna, 1210, Austria

¹筆頭著者 e-mail: stefano.romagnoli@unipd.it

監訳:

日本獣医生命科学大学 名誉教授

筒井 敏彦

目次

1. はじめに	8
1.1 この文書の使用法	10
2 犬と猫における外科的不妊法	11
2.1 性腺ホルモンの喪失を伴う犬と猫の外科的不妊法	11
2.1.1 雌犬	11
2.1.1.1 卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術、卵巣子宮摘出術	11
2.1.1.1.1 腹部正中切開による卵巣摘出手術	13
2.1.1.1.2 腹部正中切開による部分的卵巣子宮摘出術	26
2.1.1.1.3 腹部正中切開による卵巣子宮摘出術	29
2.1.1.1.4 腹側部切開による卵巣摘出術および部分的卵巣子宮摘出術	30
2.1.1.1.5 腹腔鏡下卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術および卵巣子宮摘出術	30
2.1.1.1.6 腹部正中切開による出産前後の外科的不妊手術	33
2.1.1.1.6.1 子宮切開および部分的卵巣子宮摘出術の同時施術	34
2.1.1.1.6.2 一括部分的卵巣子宮摘出術	34
2.1.1.1.7 卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術および卵巣子宮摘出術に伴う合併症の予防と治療	35
2.1.2 雌猫	41
2.1.2.1 卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術、卵巣子宮摘出術	41
2.1.2.1.1 腹部正中切開による卵巣摘出手術	42
2.1.2.1.2 腹部正中切開による部分的卵巣子宮摘出術および卵巣子宮摘出術	43
2.1.2.1.3 腹側部切開による卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術	44
2.1.2.1.4 腹腔鏡下卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術、卵巣子宮摘出術	46
2.1.3 雄犬	46
2.1.3.1 精巣下降した精巣摘出術	46
2.1.3.1.1 前陰嚢精巣摘出術	46
2.1.3.1.2 前陰嚢精巣摘出術に関連する合併症の予防と治療	49
2.1.3.1.3 陰嚢精巣摘出術	50
2.1.3.1.4 陰嚢切除を伴う精巣摘出術	51
2.1.3.2 潜在精巣を伴う精巣摘出術	54
2.1.3.2.1 鼠径部外精巣の潜在精巣摘出術	55
2.1.3.2.2 鼠径部精巣の潜在精巣摘出術	55
2.1.3.2.3 腹腔内精巣の潜在精巣摘出術のための腹側正中切開術	55
2.1.3.2.4 腹腔鏡下潜在精巣摘出術	58
2.1.4 雄猫	60

2.1.4.1 精巣下降した精巣摘出術	60
2.1.4.1.1 陰嚢精巣摘出術.....	60
2.1.4.2 潜在精巣を伴う精巣摘出術.....	61
2.1.4.2.1 鼠径部外精巣の潜在精巣摘出術	61
2.1.4.2.2 鼠径部精巣の潜在精巣摘出術.....	61
2.1.4.2.3 腹腔内精巣の潜在精巣摘出のための腹側正中切開術	62
2.2 性腺ホルモンを維持した犬と猫の外科的不妊法	62
2.2.1 雌犬	62
2.2.1.1 子宮摘出術	62
2.2.1.1.1 腹部正中切開による子宮摘出術	62
2.2.1.1.2 犬の腹側部切開による子宮摘出術	68
2.2.1.1.3 犬の腹腔鏡下子宮摘出術	68
2.2.1.2 卵管切除術	69
2.2.1.3 卵巣組織移植.....	70
2.2.2 雌猫	70
2.2.2.1 子宮摘出術	70
2.2.2.1.1 腹部正中切開による子宮摘出術	70
2.2.3 雄犬	71
2.2.3.1 精管切除術	71
2.2.3.1.1 陰嚢前部の精管切除術.....	72
2.2.3.1.2 腹腔鏡下精管切除術	74
2.2.4 雄猫	77
2.2.4.1 精管切除術	77
2.2.4.1.1 両側鼠径部精管切除術.....	77
2.2.4.1.2 陰嚢前部の精管切除術.....	77
2.2.4.1.3 腹部正中切開による精管切除術	77
2.2.4.1.4 腹腔鏡下精管切除術	78
2.2.4.2 精巣上体切除術	79
2.3 外科的不妊手術における抗菌薬の使用	79
2.4 外科的不妊手術と痛みの管理.....	81
3 犬と猫における非外科的不妊法	82
3.1 ホルモンのダウンレギュレーション.....	82
3.1.1 GnRH アゴニストとアンタゴニスト	82
3.1.1.1 GnRH アゴニスト：デスロレリン	83
3.1.1.1.1 雄犬.....	83
3.1.1.1.2 雌犬.....	84

3.1.1.1.3 雄猫.....	85
3.1.1.1.4 雌猫.....	85
3.1.1.2 GnRH アンタゴニスト：acyline・antide.....	86
3.1.1.2.1 雌犬.....	86
3.1.1.2.2 猫.....	86
3.1.2 黄体ホルモン（プロゲステロン）	86
3.1.2.1 酢酸メゲストロール（Megestrol acetate）	86
3.1.2.1.1 雌犬.....	87
3.1.2.1.2 雌猫.....	87
3.1.2.1.3 雄犬.....	88
3.1.2.2 酢酸メドロキシプロゲステロン（Medroxyprogesterone acetate）	88
3.1.2.2.1 雌犬.....	88
3.1.2.2.2 雌猫.....	89
3.1.2.2.3 雄犬.....	89
3.1.3 アンドロゲン.....	89
3.1.3.1 ミボレロン（Mibolerone）	89
3.1.3.1.1 雌犬.....	89
3.1.3.1.2 雌猫.....	90
3.1.3.2 その他のアンドロゲン	90
3.1.4 メラトニン.....	90
3.1.4.1 雌猫	90
3.1.4.2 雄猫	91
3.2 免疫避妊薬.....	92
3.2.1 ギナドトロピン放出ホルモン（GnRH）に対する免疫化	92
3.2.1.1 キーホールリンプットヘモシアニンに結合した GnRH.....	92
3.2.1.1.1 雄犬.....	92
3.2.1.1.2 雌犬.....	92
3.2.1.1.3 雄猫.....	93
3.2.1.1.4 雌猫.....	93
3.2.1.2 ジフテリア毒素に結合した GnRH	93
3.2.2 卵子透明帯に対する免疫化.....	93
3.2.2.1 雌犬	94
3.2.2.2 雌猫	94
3.2.3 GnRH および ZP に対する免疫化.....	94
3.3 化学的去勢.....	94
3.3.1 精巣内注射.....	95

3.3.1.1 塩化カルシウム	95
3.3.1.1.1 雄犬	95
3.3.1.1.2 雄猫	96
3.3.1.2 グルコン酸亜鉛	97
3.3.1.2.1 雄犬	97
3.3.1.2.2 雄猫	98
3.3.1.3 グリセロール	98
3.3.1.3.1 雄犬	98
3.3.1.3.2 雄猫	98
3.3.2 精巣上体内注射	99
3.3.2.1 雄犬	99
3.3.2.2 雄猫	99
3.4 機械的方法	100
3.4.1 子宮内不妊器具	100
3.4.2 治療用超音波	100
3.5 遺伝子治療	100
3.5.1 遺伝子サイレンシング	100
3.5.2 遺伝子過剰発現	101
4 性腺ホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の利点	101
4.1 雌犬	102
4.1.1 生殖器疾患	102
4.1.1.1 卵巣疾患	102
4.1.1.2 子宮疾患と望まない妊娠	105
4.1.1.3 生殖器腫瘍	105
4.1.1.4 乳腺腫瘍	107
4.1.1.5 伝染性性器腫瘍 (TVT)	110
4.1.1.6 陰過形成/陰脱	111
4.1.1.7 性発達障害	112
4.1.2 黄体ホルモン依存型糖尿病	113
4.1.3 行動の問題	114
4.1.4 寿命	122
4.2 雄犬	123
4.2.1 生殖器疾患	123
4.2.1.1 精巣疾患	123
4.2.1.2 前立腺疾患	124
4.2.1.2.1 前立腺過形成 (BPH)	124

4.2.1.2.2 前立腺炎.....	126
4.2.1.2.3 前立腺腫瘍.....	127
4.2.2 肛門周囲腺腫瘍.....	127
4.2.3 伝染性性器腫瘍（TVT）.....	128
4.2.4 尿道脱.....	129
4.2.5 会陰ヘルニア.....	130
4.2.6 行動の問題.....	131
4.2.7 寿命.....	137
4.3 猫.....	137
4.3.1 生殖器系の疾患.....	137
4.3.1.1 雌猫の炎症性乳腺疾患.....	140
4.3.1.2 猫の乳腺増殖性疾患.....	141
4.3.1.2.1 猫の乳腺線維腺腫症.....	141
4.3.1.2.2 乳腺腫瘍.....	142
4.3.2 感染症および免疫系の疾患.....	143
4.3.3 行動の問題.....	144
4.3.4 寿命.....	144
5 性腺ホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の欠点.....	144
5.1 雌犬.....	148
5.1.1 腫瘍.....	148
5.1.1.1 肥満細胞腫.....	148
5.1.1.2 移行上皮癌.....	149
5.1.1.3 骨肉腫.....	150
5.1.1.4 リンパ腫.....	151
5.1.1.5 血管肉腫.....	152
5.1.2 尿道括約筋機能不全.....	153
5.1.3 整形外科疾患.....	154
5.1.4 代謝および内分泌疾患.....	156
5.1.5 免疫疾患.....	158
5.1.6 行動に関する懸念.....	159
5.1.7 小児期の性腺摘出術.....	161
5.2 雄犬.....	162
5.2.1 腫瘍.....	162
5.2.1.1 前立腺腫瘍.....	162
5.2.1.2 肥満細胞腫.....	166
5.2.1.3 移行上皮癌.....	166

5.2.1.4 骨肉腫	167
5.2.1.5 リンパ腫.....	167
5.2.1.6 血管肉腫.....	168
5.2.2 尿道括約筋機能不全（USMI）	168
5.2.3 整形外科疾患.....	169
5.2.4 代謝および内分泌疾患	170
5.2.5 免疫疾患	172
5.2.6 行動に関するの懸念.....	173
5.2.7 小児期の性腺摘出術.....	175
5.3 猫	175
5.3.1 代謝への影響.....	175
5.3.2 整形外科疾患.....	176
5.3.3 腫瘍	176
5.3.4 下部尿路疾患.....	177
5.3.5 小児期の性腺摘出術.....	177
6 犬と猫の繁殖制御の倫理	178
6.1 はじめに	178
6.2 過剰繁殖とシェルターへの収容.....	178
6.3 捕獲・不妊化・捕獲場所に戻す（TNR）	179
6.4 責任あるペット飼育	180
6.5 去勢および避妊率の変動.....	182
6.6 早期不妊	182
6.7 犬と猫の不妊手術に関する倫理的影響.....	183
6.8 義務的不妊法	183
6.9 さまざまな環境における犬と猫の繁殖管理に関する提言.....	185
6.10 繁殖管理委員会の人工精巣インプラントに関する見解.....	189
参照文献	191

1. はじめに

20 世紀の後半にかけて、犬や猫は多くの家庭で重要な位置を占めるようになり、多くの国で飼育頭数が著しく増加してきた。ウェブサイトや一般向けの文献で国別のペット所有に関する推定がされているものの、飼育されている犬・猫、飼育されていない犬・猫の実際の世界的な個体数に関する査読済みのデータは不足している。これらの動物は性成熟に達すれば、常に管理下に置かなければ、容易に繁殖する可能性がある。そのため、獣医師は飼育されている犬・猫の繁殖行動や繁殖能力の抑制または排除するよう継続的に求められている。

家庭内で小動物が増えてきている一方で、郊外では、放し飼いの野良犬・野良猫が無秩序に繁殖し、犬や猫の個体数が増加しており、これは公衆衛生上の懸念を引き起こしている。多くの地域での動物保護施設では、犬や猫であふれかえっており、積極的な里親探し、譲渡、不妊化の施策が世界中で推進されている。しかし、こういった努力にもかかわらず、保護施設の動物数は変わらず、一部の国、地域、自治体では増加しているようである (Crawford et al., 2019)。そのため、犬や猫の繁殖を管理することは、動物愛護団体で働く獣医師や小動物診療を行う獣医師にとって常に重要な課題であり続けている。

犬や猫の繁殖管理の歴史的なアプローチは、外科的性腺切除術であった。雄の場合、複数の外科的方法、アプローチ、止血法が利用され、成功を収めており、正確な技術は一般的に術者の経験と好みに基づいている。雌の場合、卵巢と子宮を同時に摘出する卵巢子宮摘出術 (OHE) や、子宮の一部を摘出する部分的卵巢子宮摘出術 (SOHE) がある。多くの獣医学の教科書では、子宮体で結紮し、その後、切断を行うと OHE の手順を説明しているが、これは解剖学的にも生理学的にも誤りであることを認識すべきである。子宮の一部は必然的に患者の体内に残るため、実際には SOHE を行っていることになる (Mejia et al., 2020)。SOHE は、卵巢遺残が存在する場合、または後日、黄体ホルモン療法が行われた場合に、子宮疾患を発症するリスクがあるため避けるべきである。卵巢摘出術 (OE) のみの手術は、より迅速で小さな切開で行うことができ、潜在的な合併症が少ない (Okkens et al., 1997)。そのため、子宮に病変がなく、性腺ホルモンの減少が予測され、かつ望ましい場合は、このガイドラインでは雌犬・雌猫の不妊手術として OE を推奨している。

腹腔鏡による不妊手術は痛みが少なく、特に小型犬ではすべての関連部位をより良く目視することができる。飼い主が人間における低侵襲手術に慣れ親しんだことで、ペットに対するその使用の需要も高まっている (Buote, 2022)。精管切除術や子宮摘出術など、性腺ホルモンを維持する外科的不妊手術も、ペットの繁殖を抑制するための効果的かつ安全な手段として提案されている (Kutzler, 2020b; McCarthy, 2019; Zink et al., 2023)。

犬や猫の性腺の外科的摘出に代わる方法は、20 世紀後半から存在している。小動物の繁殖管理のために市販された最初の薬剤は、視床下部-下垂体-性腺軸 (HPG 軸) の作用を阻害する合成プロゲステロン類似物 (プロゲステロン) である。残念ながら犬や猫での不適切な使用により、過剰投与による副作用の症例報告がいくつかある (Romagnoli & Ferre-Dolcet,

2022; Romagnoli & Lopate, 2017)。慎重に患者を選定し、適切な用量と期間で黄体ホルモンを使用すれば、繁殖管理の安全で効果的な方法となり得る。

今世紀初頭には、新しいカテゴリーである長期間作用型ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト製剤が一部の国で動物用医薬品として入手可能になり、長期にわたる繁殖制御が可能となった (Fontaine & Fontbonne, 2011; Goericke-Pesch et al., 2013; Romagnoli et al., 2009; Trigg et al., 2006)。長時間作用型 GnRH アゴニストインプラントの単回投与の効果は、犬で 6~12 ヶ月 (投与量によって異なる) であり、猫ではさらに長い。反復投与も効果的であり、入手可能な限られたデータからは安全性も示唆されている (Brändli et al., 2021; Romagnoli et al., 2023)。そのため、手術が選択できない雌犬への使用が検討されることがある。長時間作用型 GnRH アゴニストは、一部の国で雄犬および雄猫、ならびに性成熟前の雌犬への使用が承認されている。適応外使用だが雌猫での有効性および安全性が証明されているが、性成熟後の雌犬における使用に関してはさらなるデータが必要である。雄犬や雄猫は化学物質の局所投与によっても不妊化ができる (Oliveira et al., 2013)。GnRH に対するワクチン接種や、最近では、ミューラー管抑制物質の過剰発現を引き起こす遺伝子治療などが、特に雌に対して有望とされている (Levy et al., 2005, 2011; Ochoa et al., 2023; Vansandt et al., 2023; Vargas-Pino et al., 2013)。このトピックに関する現在の知識は驚くほど広範であり、獣医師が飼い主や関係者に最適な繁殖管理方法を助言することをますます困難にしている。これは、飼い主がペットに対して抱く感情的な価値を考えると、特に小動物の開業医に当てはまる。繁殖管理の依頼は、単純な「ペットを避妊・去勢してほしい」というものから、「どの方法で、何歳で行うべきか」、そして最近では「やるべきか、やらないべきか」という非常に複雑で様々な質問が提示されるようになった。犬や猫が私たちの生活において、ますます重要な役割を果たすようになった結果、保護施設の状況も一般の人々やソーシャルメディアから注目されるようになった。保護施設に入った動物は、必ず性腺摘出術を受けるが、これは標準的な外科的アプローチで行われている。保護施設内の動物の繁殖は永久的に阻止されるべきであり、繁殖を防ぐことで譲渡される可能性を高めることができる。したがって、外科的不妊手術は、手軽さと費用対効果から、特定の状況においては依然として有効な解決策である。しかし、新しい外科的手法の有効性を支持する証拠が増えており、これらの方法は繁殖行動を維持しながら、より健康な動物を譲渡する選択肢を提供する可能性がある。

小動物獣医師は、若い犬や猫の定期的な性腺摘出術という潜在的に有害な慣習に取って代わる多数の新しいアプローチに関する現在の知識を身につける必要がある。犬や猫の繁殖管理において最適な選択肢は、特に大型犬や超大型犬ではより顕著になる可能性のある長期的な健康上の問題が最も少ない方法である (Benka et al., 2023)。飼育されているペットに関しては、種、性別、目的、ライフスタイル、経済的制約などを十分に考慮して、飼い主と相談しながらケースバイケースで決定すべきである。保護施設環境での繁殖管理方法は、飼育されているペットの方法とは異なる場合がある。野良犬や野良猫の繁殖を抑制す

る効果的な戦略は不足しており、費用や労力がかかることが多く、しばしば議論を醸している (Read et al., 2020; Wolf et al., 2019)。保護施設の政策立案者は、費用対効果が高い恒久的不妊オプションのみに同意し、ペットの繁殖行動を維持する代替オプションには反対している。なぜなら、それが譲渡の可能性を低くし、ペットの放棄を増加させる可能性があるためである。獣医師は、長期的な健康上の懸念が少ない代替方法について、政策立案者やペットを譲り受ける一般の人々を教育する上で重要な立場にある。彼らの行動は、やがて個々のペットの健康問題により合った繁殖管理の選択肢の受け入れにつながる可能性がある。

1.1 この文書の使用法

本ガイドラインは、以下の科学的根拠に基づいた情報を提供します：

- I. 不妊手術（避妊・去勢、精管切除、卵巣温存手術）または手術以外の方法（ホルモン、ワクチン、局所的硬化剤の使用）による犬と猫の繁殖の管理方法を知る。
- II. これら両方の方法の犬と猫における長期的健康に与える利点と欠点。
- III. シェルター動物や飼育されている犬や猫の繁殖管理における、最も費用対効果が高く倫理的な繁殖管理戦略。

この文書の目的は、獣医師が動物福祉を最優先に、犬と猫の手術および内科的繁殖管理方法に関する現在の知識を最適に適用する手助けをすることである。動物福祉は精巧な概念であり、小動物診療の多様な環境の中で常識を適用するだけでなく、健全な科学的知識も必要とする。日常的な性腺摘出に伴う長期的な健康被害のリスクは、すべての飼育動物に対して受け入れられなくなっている可能性がある。シェルターの政策立案者の懸念も認識されるべきである。猫や小型犬は従来の年齢で従来の性腺摘出術が継続されるかもしれないが、一方で、大型犬や超大型犬の飼い主には、適切な協議を行った上で精管切除や卵巣温存手術を性腺摘出術に代わる選択肢として提供するべきである。

すべての状況において理想的な手法はなく、使用すべきでない手法もない。繁殖管理に対するアプローチは、飼い主の実務的/経済的状況、動物の遺伝、年齢、健康状態、ライフスタイルおよび飼育目的によって、利点と欠点が異なる。ここ数十年、外科的性腺摘出術に伴う長期的な健康被害（整形外科的、行動的、内分泌的、腫瘍性疾患など）の証拠が次々と明らかになっている。その結果、リスクのある動物に対して代替的な繁殖管理方法の開発が進んだ。性腺摘出術の年齢や個別の犬種リスクに関するデータが増えるにつれ、個別のケースごとに飼い主と相談して最適な繁殖管理方法を選択できるようになるであろう。外科的性腺摘出術は、雌雄の猫および小型・中型の雌犬には有効な選択肢であり続けるかもしれないが、雌雄の大型犬では性腺摘出術に伴う潜在的な健康上の懸念があるため、別の選択肢がより適切な選択肢となるため、飼い主と保護施設動物の両方で考慮すべきである。

性腺摘出の利点と欠点に関するエビデンスは複雑で、時に矛盾しており、性別、種、性腺摘出の年齢、品種によって異なる。個々のペットにとって最良の決定を下すには、飼い主との広範で集中的な協議が必要である。この意思決定プロセスの複雑さと考慮すべき多くの要素を考えると、繁殖管理のガイドラインは、小動物診療医や政策決定者が動物福祉、飼い主の期待、および起こり得る訴訟を避けるために、十分な情報に基づいた合意形成を行うためのツールを提供することを目的としている。

ガイドラインは簡潔で一貫性があるべきだという一般的な期待があるが、繁殖管理に関するガイドラインではそれが達成できない。なぜなら、去勢・避妊を行うべきか、不妊手術をおこなう年齢、その方法等、様々な変数や状況が複雑に絡み合っているからである。そのため、すべての動物にとって「ベストプラクティス」として適した標準的な推奨を行うことはできない。しかし、繁殖を目的としない動物に対して習慣的に不妊手術を行う決定は、もはやすべてのカテゴリーの動物に対して支持されることはなくなっている。リスク・ベネフィットの評価を、飼い主の好み、保護施設の要件、および最も重要なこととして個別動物の長期的福祉と調和させるには、関与する複雑な要素を徹底的に理解することが必要である。これには、性腺摘出時の年齢、種別、性別、犬種、動物のライフスタイル、動物の目的、および動物が所有されているか、責任あるペット飼育がなされているかを含む。責任あるペット飼育がなされている場合、医学的な介入が必要でない限り、動物に不妊手術を施さない事が最良かもしれない。これは世界の一部で何十年にもわたり提唱されてきた。恒久的不妊が避けられない場合、子宮摘出手術を選択肢として提案することが考えられる。定期的なOEやOHEはリスクが低い動物や、繁殖行動を排除する必要がある動物に限定して行うべきである。

2 犬と猫における外科的不妊法

犬と猫の不妊は、世界中の小動物診療医によって行われる最も一般的な外科手術である (Greenfield et al., 2004)。多くの方法を成功裏に収めており、これらは性腺ホルモンの源を除去する方法と、それを保持する方法に分けられる。性腺ホルモンが長期的健康に与える影響については議論があり、この問題は後述で詳しく述べる。

2.1 性腺ホルモンの喪失を伴う犬と猫の外科的不妊法

2.1.1 雌犬

2.1.1.1 卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術、卵巣子宮摘出術

卵巣のみ摘出 (OE)、卵巣と部分的子宮摘出 (SOHE) または卵巣子宮を完全に摘出 (OHE) は、雌犬の外科性腺摘出術として最も一般的な方法である (図 1)。OHE を行う理由として、嚢胞性子宮内膜増殖症-子宮筋腫複合体の予防が挙げられるが、この症状は残存卵巣組織や外因性のプロゲステロン源がない限り発症しない (DeTora & McCarthy, 2011; Noakes et al., 2001)。子宮腫瘍は子宮全部を摘出することで予防できるが、発症頻度は非常に低く、多くは良性である (Brodey, 1970; Saba & Lawrence, 2020)。さらに、私たちの知る限り、

2 歳齢未満で OE を受けた犬や猫での子宮腫瘍の報告はない (DeTora & McCarthy, 2011)。OE または SOHE を 2 歳齢以降に行った場合の子宮腫瘍の発症率は不明であり、調査が必要である。OE の利点は、切開創が小さいため痛みが少ないこと、手術時間が短縮されること、出血の可能性が少ないこと、尿管を誤って結紮するリスクが低いこと、卵巣へのアクセスが容易であることである (DeTora & McCarthy, 2011; Okkens et al., 1997; Van Goethem et al., 2006)。これらの理由から、子宮病変や妊娠がない場合で性腺ホルモンの喪失を望むのであれば、OE は雌犬の外科的不妊手術として推奨される。

OE、SOHE、および OHE は、開腹手術または腹腔鏡手術で実施することができる。OHE を除き、切開は腹部正中線または脇腹のいずれも可能である。腹部正中線での切開の利点は、多くの術者が解剖学的に慣れており、必要に応じて他の目的での腹部内探索が同時にできる点が含まれる。脇腹の腹腔切開の利点は、乳腺が肥大している場合に乳腺組織への損傷が少なく、保護施設や野良動物において術後の切開部が視認しやすい点が挙げられる (McGrath et al., 2004)。腹腔手術でのアプローチにおいて、手術の容易さ、合併症の発症率、または痛みで、有意な違いは一貫して示されていないため、選択は個人の好みと慣れによる (Griffin et al., 2016; Looney et al., 2008)。腹腔鏡手術は腹腔開腹手術よりも痛みが少なく、特に大型犬においては視認性が良く安全性が高い (Culp et al., 2009; Devitt et al., 2005; Fransson & Mayhew, 2015; Hancock et al., 2005)。腹腔鏡手術後の創傷合併症の頻度は少ない (Charlesworth & Sanchez, 2019)。人間における低侵襲手術に飼い主が慣れつつあるため、不妊手術をこの方法で実施してほしいという要望は多くなっている (Buote, 2022; Hsueh et al., 2018)。

各開腹手術は、いくつかの注意事項を守れば幼犬 (6~16 週齢) の患者にも実施できる (Faggella & Aronsohn, 1994; Kustritz, 2002; Looney et al., 2008; Oliveira-Martins et al., 2023; Olson et al., 2001; Porters et al., 2015; Kustritz, 2002)。患者は健康で年齢に応じた適切な予防接種を受けており、正常な水分状態を保っている必要がある。麻酔前の身体検査を行い、手術前後は温かい環境を保つ。従来の推奨は、低血糖を避けるために絶食時間が 4 時間を超えないようにすることであったが、近年のデータでは、0.9kg 以上の幼犬は長時間の絶食でも低血糖を引き起こさないことが報告されている (Fudge et al., 2022)。手術後は、犬が立ち上がれるようになったらすぐに食事を与えるべきである (Griffin et al., 2016)。繊細な生体構造の損傷を避けるため、組織の剥離は細心の注意を払わなければならない。

外科的に不妊されたすべての動物は、再手術を避けるためにタトゥーなどの目立つ識別を施すべきである (Looney et al., 2008; Mielo et al., 2022)。マイクロチップはペット識別のために普及しつつあるが、飼い主のデータの不正確さ、追加費用、および適切なマイクロチップリーダーへのアクセスが必要なため、不妊状態の識別には有用性が制限される (Brent, 2019)。雄犬、雌犬ともに、腹部の正中線上またはそのすぐ外側に緑色の線状タトゥーを入れることが推奨されている (Griffin et al., 2016)。雌の不妊手術が脇腹から

行われた場合、タトゥーは腹側正中切開部位に配置する必要がある。タトゥーインクまたはペーストは、皮膚縫合後に直接外科的切開部に塗布するか、別の皮膚切開部に塗布するか、皮膚内に注入することができる (Bushby, 2013; Griffin et al., 2016; Welborn et al., 2011)。

最近の米国とカナダのすべての獣医学校を対象とした調査ベースの研究によると、不妊識別に関する議論が含まれていたカリキュラムは、授業で 31%、不妊実習で 75%、臨床実習で 38%のみであることが示された。同じ研究では、保護施設の 80%、不妊手術をするクリニックの 72%で、飼われている動物にタトゥーを施し、保護施設の 84%、不妊手術をするクリニックの 70%で、飼われていない動物にタトゥーを施していた。一方、民間のクリニックでは手術後に不妊状態の識別を施しているのは、患者の 5%のみであった (Mielo et al., 2022)。獣医業界全体で不妊識別の教育と実施を強化する必要がある (Mielo et al., 2022)。

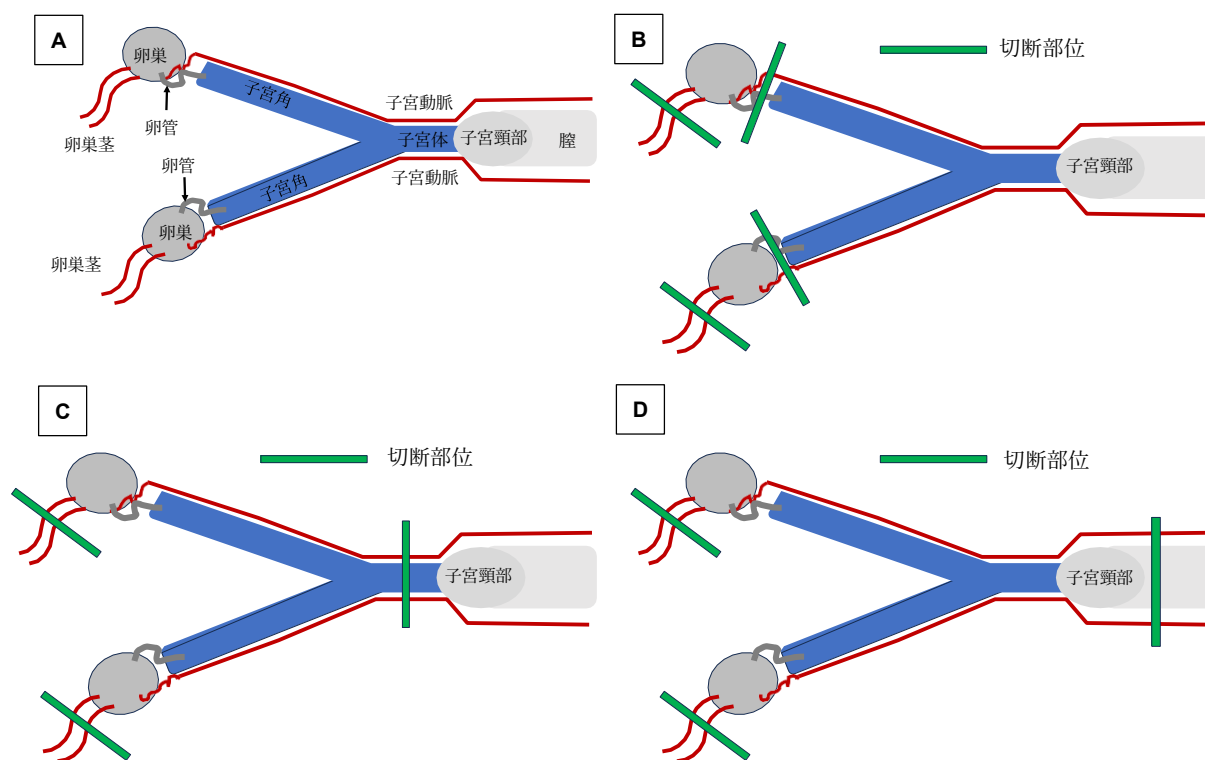


図 1. 雌犬の外科的不妊手術における切断部位。(A) 雌の生殖管の基本的な解剖学的構造。(B) 卵巣摘出手術。(C) 部分的卵巣子宮摘出手術。鉗子を子宮体に通して切断することにより、子宮体遠位部の短い部分を残して切除する。(D) 卵巣子宮摘出手術。鉗子は子宮頸部または子宮頸部遠位部に配置し、子宮体を含む子宮全体を摘出する。

2. 1. 1. 1.1 腹部正中切開による卵巣摘出手術

最初の皮膚切開位置は、多くの場合、臍と恥骨の間の距離を三等分し、頭側の三分の一の長さを切開する。切開の長さは犬の大きさ、腹部脂肪の量、術者の経験による。切開は必要以上に長くするべきではないが、常に安全に手術を行うために十分な視認性を確保する必

要がある。視認性が不十分だと、卵巣および子宮動脈からの出血のリスクを高め、卵巣組織が完全に取り除かれない原因ともなる（卵巣残存症候群）。メス刃による冷器具切開が最も頻繁に使用されるが、電気手術装置による電気切開は、臨床的な創傷治癒に影響を与えることなく、失血、切開部の発赤、創傷分泌物などの合併症を軽減する（Meakin et al., 2017）。

皮下組織は、メスまたはメツェンバウム鉗を使って、中央で鋭性または鈍性切開する。白線が明確に識別できたら、ピンセットで持ち上げ、メス刃の鋭利な面を上に向けて穴をあける。切開は、鉗や鉗子、または溝付きガイドを使用して両端に向かって切断する（図 2）。

子宮は膀胱の背側、下行結腸の腹側に位置しており、手を腹壁の内側（手のひら側）と内臓（手の背側）との間に進めることで見つけることができる。避妊フック（図 3）が一般的に使用されており、最初の子宮角を見つめるのに役立つが、非常に若い動物では特に腹部内の繊細な構造を傷つける危険が高いため、慎重に使用する必要がある。どちらの側の子宮角を最初に見つけるかは、個人の好みによる。避妊フックは、フックが腹壁を向くように配置し、体壁に沿って後肢の内側の折り目まで掃引する。次に、フックの先端を 180° 回転させ、正中切開部に向かってわずかに牽引する。子宮角が引っ掛かっていると、フックに張力が感じられる。張力が強すぎると、尿管が係合している可能性がある。その場合はフックを外し、再度子宮角を探す（Valdez, 2022）。子宮角の特定が繰り返し失敗した場合は、腹部切開を広げるか、腎臓尾側の直接触診など、別の方法にする必要がある。子宮角が特定できたら、卵巣を見つめるまで慎重に頭側に牽引する。この時点で卵巣に局所麻酔を塗布すると、術中鎮痛が向上する（Cicirelli et al., 2022）。



図 2. 溝付きガイド（溝付きゾンデ）。腹部内臓を保護しながら、メスによる切開を誘導するために、白線と腹部内臓の間に挿入される器具。片方の端に鈍い先端があり、もう片方の端に蝶形のハンドルがある



図 3. 避妊フック。子宮角を引っ掛けて体外に出すための器具。湾曲した先端と人間工学に基づいたハンドル。

卵巢の固有靱帯に鉗子を掛けて引っ張り、懸垂靱帯を指圧で切断または伸ばす。この操作を横隔膜にできるだけ近い場所で行うことで、卵巢血管への偶発的損傷を回避することができる。鋭利で迅速な切開は痛みが少ない可能性がある (Shivley et al., 2019)。すべての犬、特に以前に出産した犬では生殖器の構造に緩みが増しているため、懸垂靱帯を解放する必要がない場合がある。

卵巢血管のすぐ尾側、卵巢間膜に窓を作る。卵巢茎の結紮にはいくつかの方法があり、一般的な方法としては、卵巢茎に 3 つの鉗子を設置する。最初の結紮は最も遠位の鉗子から少なくとも 2~3mm 離れたところで締める。次に、最も遠位の鉗子を「フラッシュ」または外し、次の結紮を行う (図 4)。卵巢茎 (結紮糸ではなく) をピンセットでつかみ、残りの 2 つの鉗子の間で切断する。中央の鉗子を外し、出血がないことを確認した後、卵巢茎を腹腔内に戻す。卵巢茎に掛けた鉗子は、繊細な組織が裂ける可能性があるため直接持ち上げてはいけない。鉗子は 90° 回転させると視認性を確保できるが、持ち上げは適切な靱帯に鉗子を掛けて行うべきである。カルマルト鉗子は大きな血管茎での止血を目的としており、非常に大きな犬に適している。クライル鉗子、ケリー鉗子、またはモスキート鉗子は一般的に小型動物に使用される (図 5)。これらの鉗子は、それぞれ直線と曲線の両方の鉗子があり、どの鉗子を使用するかは外科医の好みである。小型犬 ($\leq 15\text{kg}$) の場合、卵巢茎用の鉗子を全く使用しない術者もいる。大型犬や脂肪の多い犬では、血管を小さな血管に分けて結紮することで、より安全な結紮をすることができる。

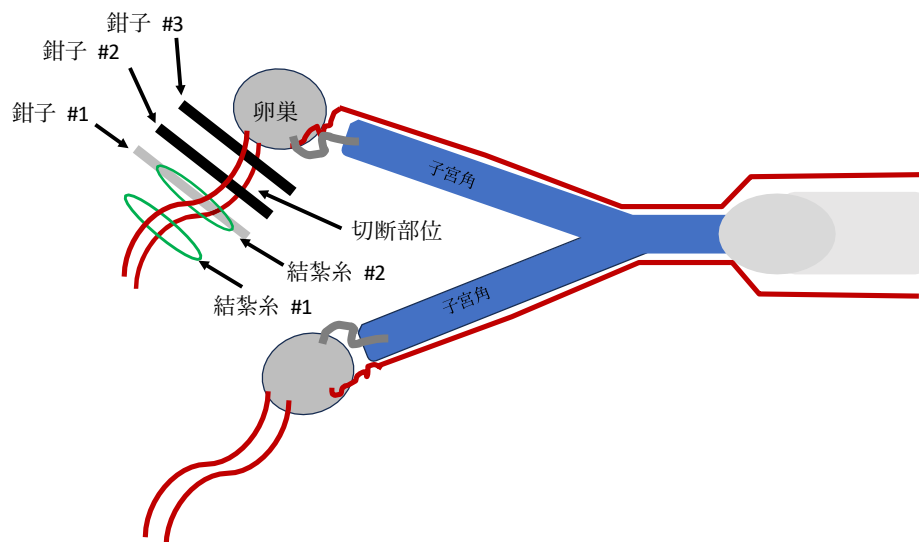


図 4. 卵巢茎の切断のための鉗子と縫合糸の配置部位。鉗子 #1 は一般的に「フラッシュ（軽く圧迫）」し、結果として生じる圧壊部に縫合糸を配置する。

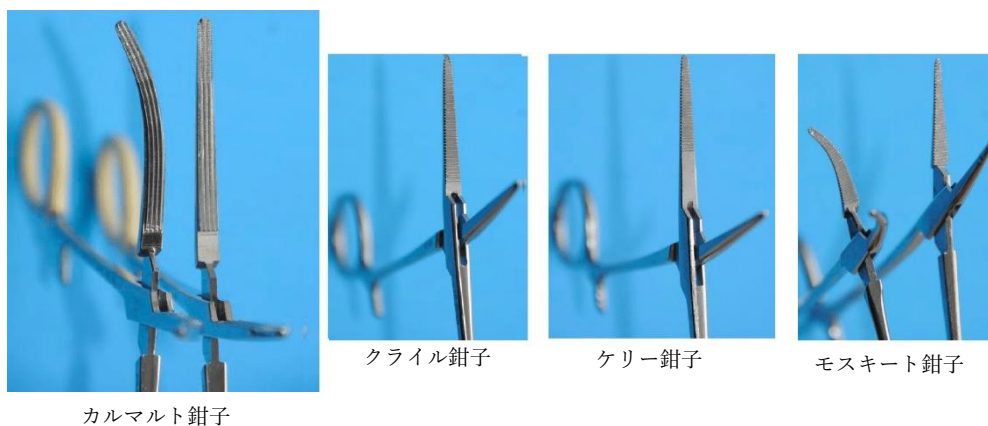


図 5. 血管茎の閉塞に使用する一般的な鉗子。カルマルト鉗子はより大きく、幅広で平行な鋸歯があるのに対し、他のタイプの鉗子はより細かい垂直の鋸歯を持つ。モスキート鉗子とクライル鉗子では、鋸歯はジョーの全長にわたって伸びているが、ケリー鉗子では長さの一部にのみ伸びている。

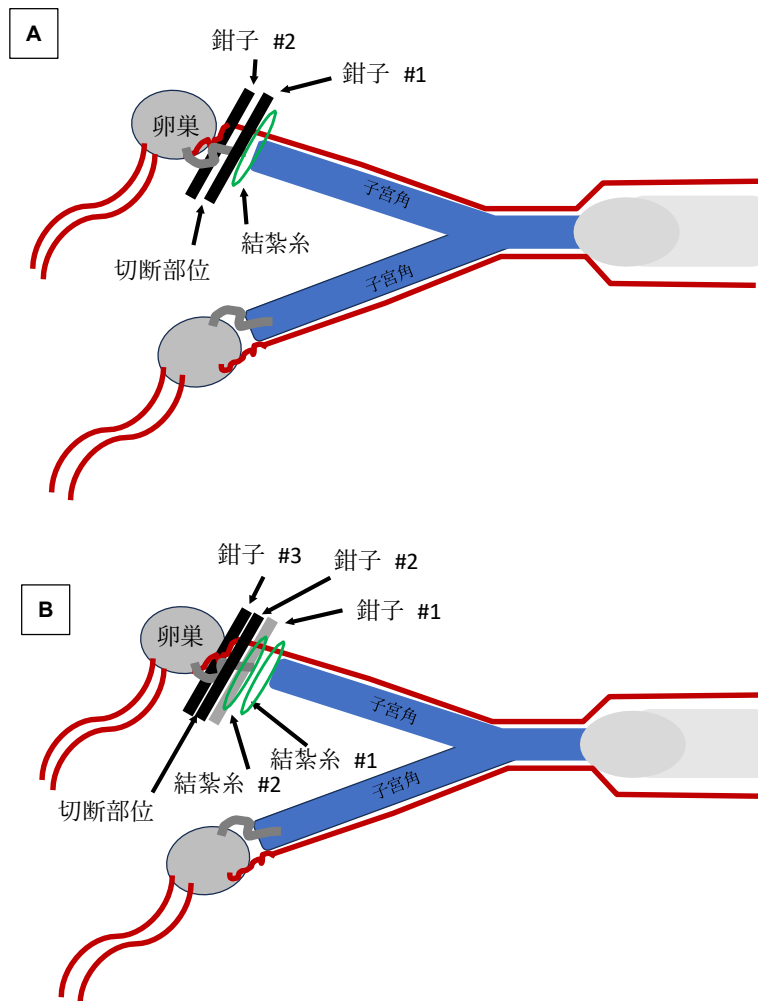


図 6. 卵巢摘出術における卵巢間膜の切断のための鉗子と縫合糸の配置位置。(A) 単一結紮術。(B) 二重結紮術。卵巢茎への鉗子と縫合糸の配置については図 4 参照のこと。

卵巢茎を腹腔内に解放した後、卵巢を隔離し、その後、摘出するために一重または二重で結紮する。一重結紮法では、最初に卵巢間膜に作成した窓を通して、子宮角の接合部に円周結紮を施す。次に、結紮糸と卵巢の間に二本の鉗子を挿入し、二本の鉗子の間を切断することで卵巢を摘出する。二重結紮法では、子宮角の接合部に三本の鉗子を置き、二重に結紮する。最初の結紮糸は、子宮角と最も尾部の鉗子の間で結紮し、二番目の結紮は最も尾部の鉗子の圧迫部で結紮する。残りの二本の鉗子の間で切断すると、卵巢が開放され、術野から取り除くことができる (図 6) (Kutzler, 2020b)。止血の確認後、反対側の卵巢は、子宮角を尾側にたどって子宮体部に進み、さらに反対側の子宮角をたどることで見つけることができる。その後、反対側でも同様の手順を繰り返す。

犬の卵巢茎および卵巢間膜の結紮には、さまざまな種類の結び方が用いられている。二重摩擦結び (ミラーズ、改良ミラーズ、締め結び、絞扼結び) は、特に経験の浅い術者には標

準的な外科結びや本結びよりも好まれる場合がある (Belluzzi et al., 2022; Erickson et al., 2020; Hazenfield & Smeak, 2014; Leitch et al., 2012) (図 7 および図 8)。本結びは、組織が非常に厚い場合に最初の一回で滑ることがあり、外科結びは早期に「ロックアップ」することがあり、結び目がきちんと締まっていないのに術者が誤って締めたと思い込む危険な状況が発生する可能性がある (Smeak, 2019)。二重摩擦結びを作成する際には、最初に止血鉗子の顎にゆるく結び目を形成し、次にそれを顎から適切な位置に押し込むことが役立つ。これにより、十分なスペースで結び目を構築することができる (Smeak, 2019)。

縫合糸の選択は、一般的に術者の好みに基づく。高電圧迅速 (HVHQ) 滅菌クリニックでは、クロミックガットによる結紮が好まれる場合がある。クロミックガットは比較的弾力性が少なく、他の素材よりも安価だからである (Valdez, 2022)。多本糸の非吸収性縫合糸や非医療用ケーブルタイは、感染症や瘻孔形成のリスクを増すため避けるべきである (Pearson, 1973; Werner et al., 1992) (図 9)。縫合糸は患者間で共有すべきではなく、病気の伝染のリスクがあるため再滅菌することは推奨されない (Druce et al., 1997; Vasseur et al., 1988)。トリクロサンコーティングされた縫合糸はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の付着を減少させるが、この素材を使用しても手術での術後感染率が減少する証拠はない (Morrison et al., 2016)。縫合糸のサイズは、卵巣の大きさに基づいて選ぶが、これは必ずしも犬の大きさと比例するわけではない。最も一般的なサイズは 2-0 および 0 だが、小さいサイズが適切な場合もある。

最近の外科的止血方法の進歩により、犬の術中の安全性、有効性、迅速性を改善するための新たな選択肢がある。血管クリップ (図 10) は、複数のサイズが提供されており、これにより血管減衰が迅速かつ確実に行うことができる (Costa et al., 2016; Watts, 2018)。セルフロック結びは、アクセスが難しい部位での卵巣茎の結紮に特に有用である (図 11)。電気手術機器は、生体組織に高周波 (ラジオ周波数) 交互極性電流を適用し、組織を切断、凝固、乾燥または焼灼する手段として使用される (図 12)。バイポーラ電気外科鉗子を卵巣茎で使用する場合、モノポーラよりも迅速かつ安全である可能性がある (Van Goethem et al., 2003)。血管閉鎖装置は、電気熱バイポーラ電気エネルギーと圧力を使用して、血管壁内のコラーゲンおよびエラスチンを変性させ融合させることにより、血管閉鎖を引き起こす (Peycke, 2015; Sackman, 2012)。これらのデバイスには、握った組織に双極エネルギーを供給するように設計されたジャーを備えたさまざまな手持ちの器具が付属している。システムジェネレーターは、フィードバック機構を通じて組織の電気インピーダンスを測定し、正確な量の双極ラジオ周波数エネルギーを生成する。血管閉鎖装置は熱拡散を最小限に抑え、直径 7mm までの血管に対して承認されている場合がある (図 13)。データは、これらの装置が術中の出血を防ぐのに同様に効果的であり、標準的な縫合法と比較して手術時間を短縮できることを示唆している (Cicirelli et al., 2023)。超音波波も直径 7mm までの血管を効果的に閉鎖するために使用できる (図 14)。高周波振動 (55.5 kHz) は、血管閉鎖装置よりも低い温度を生じ、組織を切断し、血管を閉鎖するためにタンパク質を変性させ

る「振動のこぎり」効果を生む。

すべての手術用スポンジが腹腔内にないことを確認し、閉腹を行う。外腹直筋鞘は「保持層」として縫合に含める必要があることは忘れてはならない。ほとんどの縫合材料は、クロミックガットを除き、線状白線を閉鎖するのに適しているが、その引張強度は十分な時間持続しない場合がある。液体瘤の形成や痛みを減らすために、皮下織の縫合が推奨されている (Travis et al., 2018) (図 15)。保護施設動物や縫合糸を取り外すのが困難な患者では、皮膚縫合はしなくてもよい。このような場合は、慎重な皮下織の縫合をする。また皮膚用接着剤も有用である。皮下織の縫合法は本結びで終了していたが、2 + 1 のアバディーン結びは小さく、同様に安全で埋め込みが容易である (Regier et al., 2015) (図 16)。適切な強度を確保しながら、縫合糸のサイズはできるだけ小さくすべきである。サイズが大きくなると、体積は 4~6 倍、組織反応性は 2~3 倍になる (van Rijssel et al., 1989)。接着剤は、外科的創傷自体にではなく創傷上に塗布すべきである (図 17)。

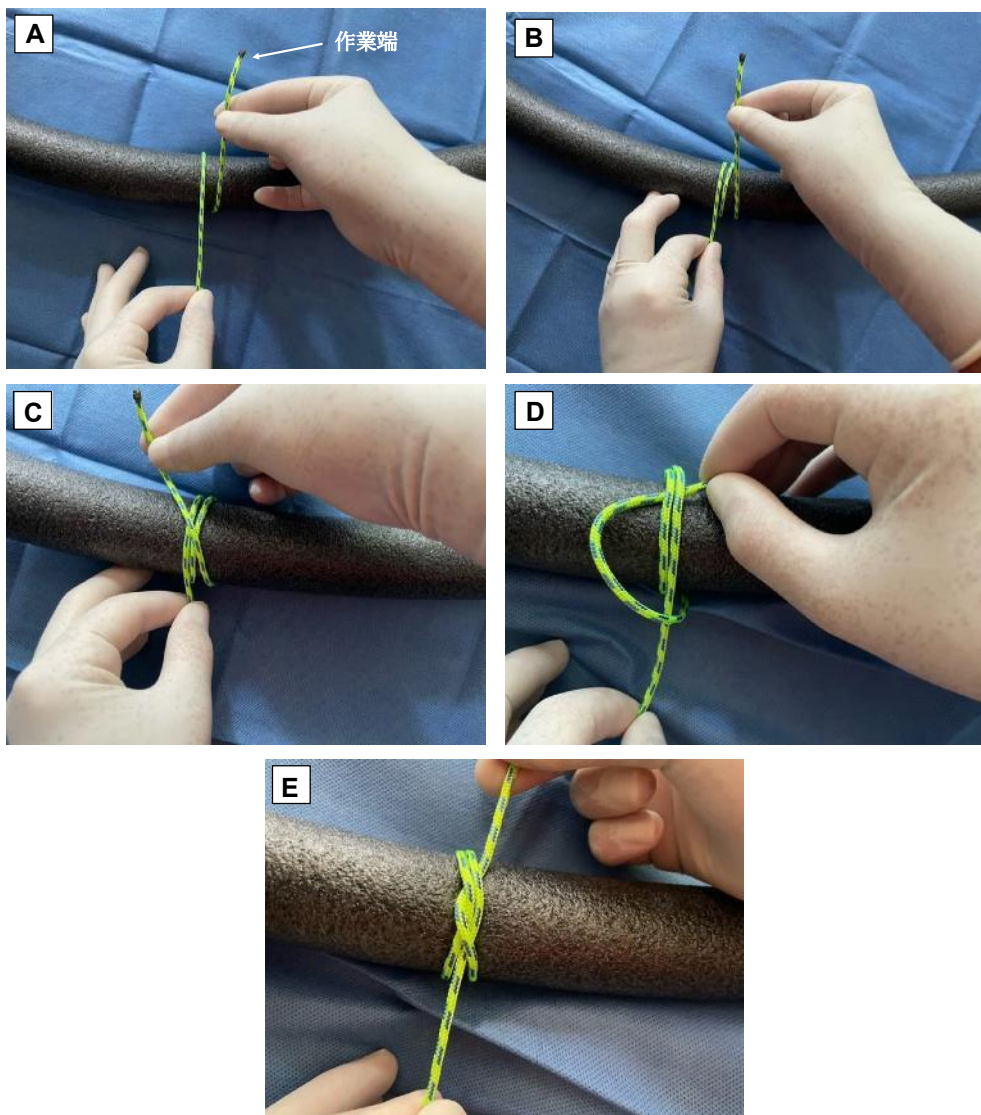


図7. 改良ミラーズノットの形成。(A) 作業端が柄の上を通り、柄の周りを回る。(B) 柄の周りを2周する。(C) 作業端が上部にくる。(D) 作業端を両方のループの下に押し込む。(E) しっかりと締められる。

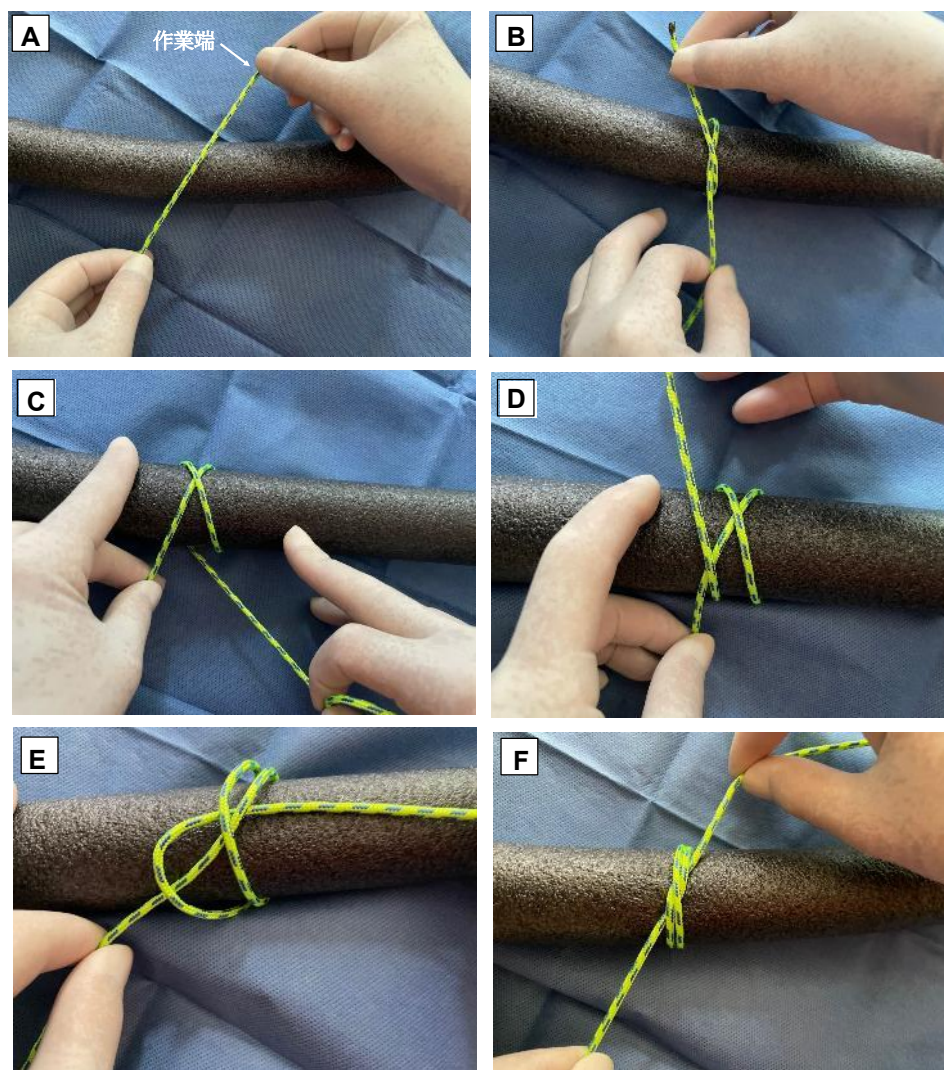


図 8. 締め結びの形成。(A) 作業端が柄の上を通る。(B) 単一のループが形成された後、作業端がスタンディングエンドの上を交差する。(C) 作業端で 2 つのループが形成される。(D) 作業端がスタンディングエンドの上を 2 回交差する。(E) 作業端を 2 つのループの下に押し込む。(F) しっかりと締められる。

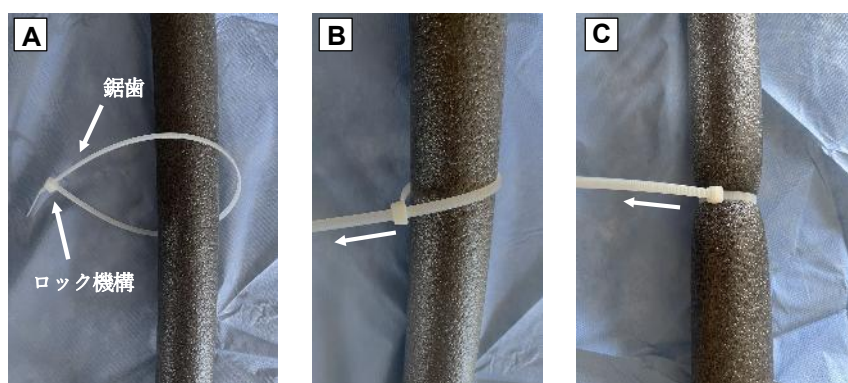


図 9. 市販のケーブルタイ。(A) タイの一端の歯が反対側のロック機構にかみ合う。(B) 自由端を引くことでタイが締め付けられる。(C) 最終的な締め付け。

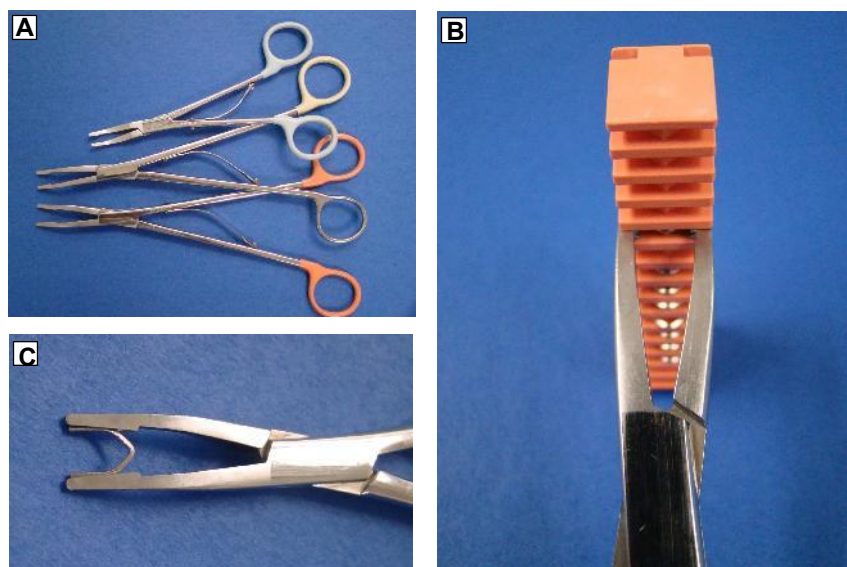


図 10. 血管クリップ。(A) 血管クリップはいくつかのサイズと形状で入手可能。(B) 血管クリップ付きカセット。(C) クリップがアプリーケーターハンドルに装填され、使用準備完了。

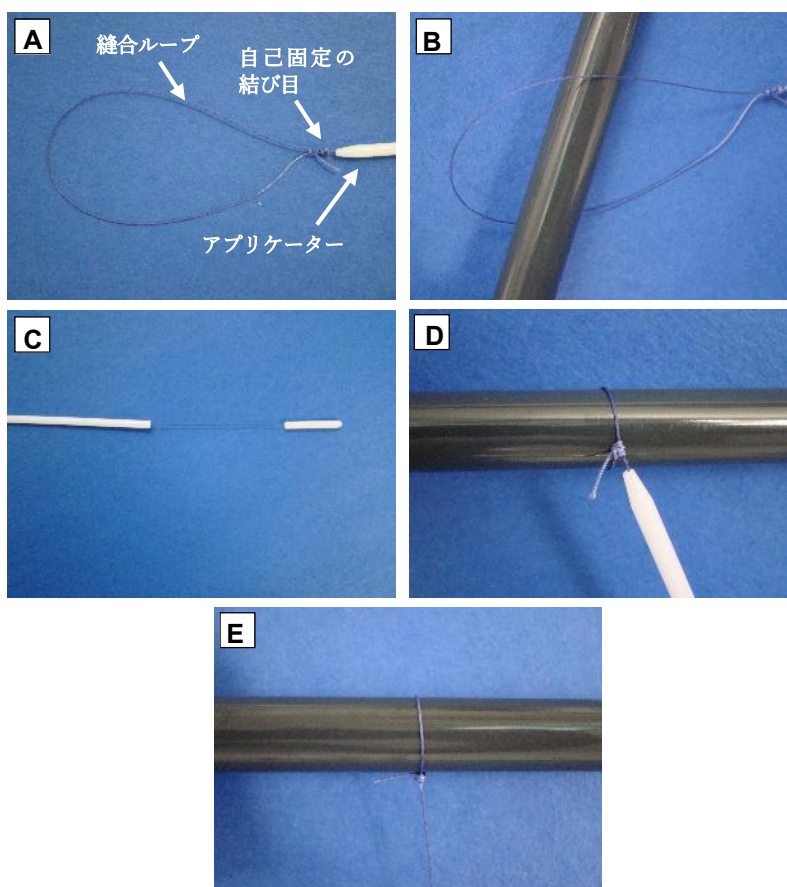


図 11. 自己固定式縫合結び (A) 自己固定式は、アプリーケーターロッドの端に予め形成された滑り止めのあ
る縫合糸ループがある。(B) 予め形成された結び目を結紮する構造物の上を通す。(C) 所定の位置に配置
し、自由端を引くことによってループが締め付けられる。(D) ロッドは、結び目を柄に対して確実に押し
付けるために使用する。(E) 固定されると、ロッドが解放され、縫合糸が適切な長さに切断される。



図 12. 電気手術装置。組織の凝固、切断、焼灼を行う能力、および単極および双極エネルギーの適用を提供する。

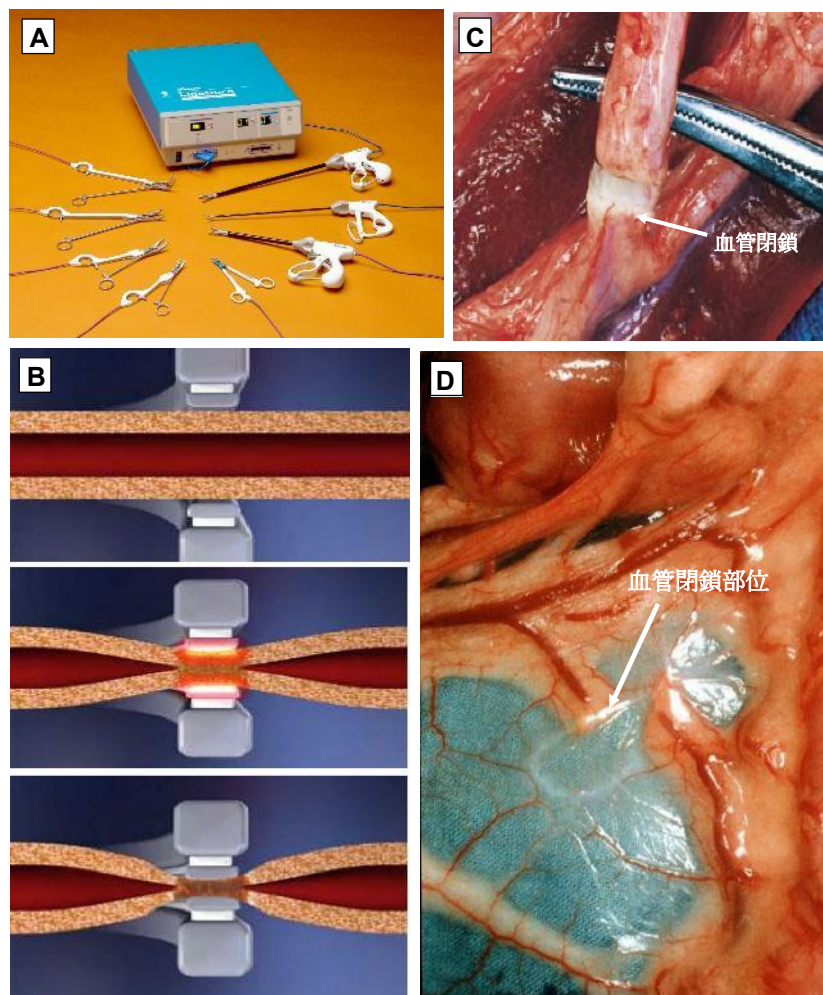


図 13. 血管閉鎖装置。(A) 血管閉鎖装置は、さまざまな用途に対応できる幅広いハンドピースがある。(B) ジョーを閉じると、システムは組織のインピーダンスを測定し、適切なエネルギー設定を選択する。フィードバック機構は、組織の反応が完了したことを感知し、サイクルを停止する。(C) 直径 7mm までの血管を安全に閉塞できる。(D) 手術後 28 日目の血管閉鎖の外観。炎症がない。

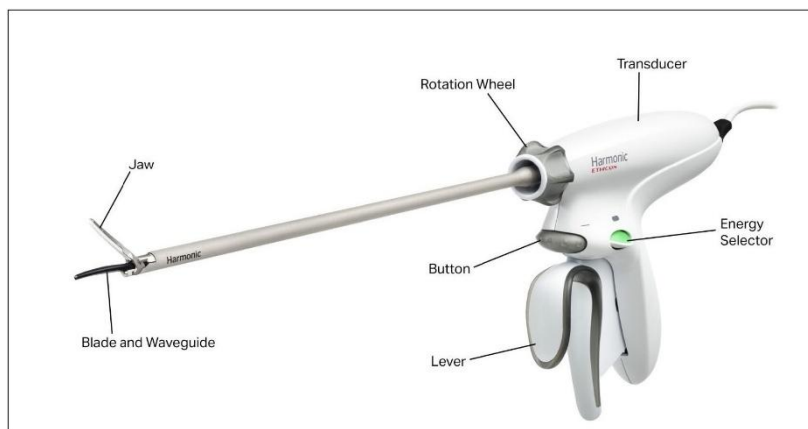


図 14. 超音波メスおよびシーラーの典型的な構成要素。



図 15. 膝関節切開の閉鎖に使用されるキルティング皮下縫合法。死腔を排除し、漿液腫形成の可能性を減らすために、深い筋膜に横方向に把持する。図では、説明のために 4 つの水平方向の通過後に 1 つの深い把持が行われている。一般的に、深い把持は 2～3 回の水平方向の通過ごとに行う。

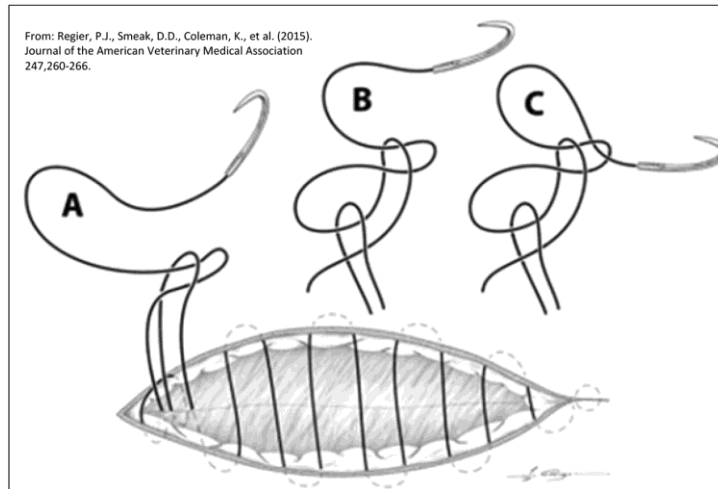


図 16. アバディーン結び。アバディーン結びは、術者がループと自由端を残して連続縫合を終えるための本結びの代替手段である。2+1 構成を示す。(A) 最初の結び目をエンドループに通す。(B) 2 番目の結び目を新しく形成されたループに通す。(C) 縫合糸の端を最後のループを通し、しっかりと締められる。



図 17. 皮膚創傷閉鎖のための皮膚接着剤の塗布。少量でよく、接着剤は創傷の奥深くではなく、表面に塗布する。写真では、より正確な塗布のために、市販のチューブから 1.0cc シリンジと 25G 針に接着剤を移した。

2.1.1.1.2 腹部正中切開による部分的卵巣子宮摘出術

部分的卵巣子宮摘出術は、両方の卵巣を摘出し、子宮組織の一部を残す手術である(図1)。この手術は、完全な卵巣子宮摘出術(真の卵巣子宮摘出術)が技術的に困難であるため実施されることが多い。部分的卵巣子宮摘出術では、通常、子宮体部の遠位側で結紮する。この術式では子宮組織が一部残存するため、後に子宮断端肉芽腫が発症する可能性があることに留意する必要がある。また、卵巣遺残症や外因性プロゲステロン源がある場合、嚢胞性子宮内膜過形成(CEH) 複合体/子宮蓄膿症が発症する可能性がある。

部分的卵巣子宮摘出術を行うための外科的操作は、卵巣子宮摘出術(OHE) のみの場合よりも腹部後方で行う必要があるため、麻酔導入後、膀胱を手で圧迫して排尿させることが特に重要である。これが不可能な場合、腹部を開けた後に膀胱穿刺で尿を吸引する必要がある。部分的卵巣子宮摘出術のための皮膚切開は、卵巣摘出術の際よりも後方に延長する必要がある、一般的に臍と恥骨の間の距離の中間および前方の三分の一を含む形になる。

両側の卵巣茎の同定、分離、結紮および切断は、卵巣摘出術と同様である。次に、子宮動脈の外側に沿って子宮体部まで子宮傍組織を切開または鈍性剥離する。この組織は血管が豊富であれば結紮または電気凝固を行う。

子宮動脈の結紮および生殖器の遠位部の切断には多くの手法があり成功裏に使用されている。一般的な手法では、まず二つの鉗子を子宮体部に跨って置き、両側の子宮動脈を個別に結紮した後、三つ目の環状結紮をこれらの尾側に置く。従来の方法または改変した縫合結紮を行う。従来の方法では、本結びの最初の結び目を子宮体部と同じ側の子宮動脈を含めて約三分の一を取るように置く。次に、縫い糸の端を360度回して組織の周囲を回し、反対側で4回巻きの本結びをする(図18)。改変した貫通法は似ているが、最初の側で完全な本結びをする(図19)。縫合結紮の際には、結紮の前に縫合結紮が子宮動脈を誤って貫通するリスクを避けるため、縫合結紮が後の環状結紮よりも前方(切断部に近い位置)に配置すべきである(図20)。これは、万が一、縫合結紮が子宮動脈を誤って貫通した場合に出血を阻止する役割を果たす。卵巣茎の結紮と同様に、ミラーズ結びなどの二重摩擦結びを使うことは環状結紮においてよい。次に、子宮体部を二つの鉗子の間で切断し、生殖管を術野から摘出する。

犬の子宮角部の閉鎖に対して血管閉鎖装置の報告があるが、子宮体部が9mm以上の直径を持つ場合、破裂強度が不十分であることが示された(Barrera & Monnet, 2012)。血管閉鎖装置は血管壁を閉鎖するために設計されており、他の軟部組織構造には適していない。血管閉鎖装置を使用する場合は、子宮体部の適切なサイズを確認することが重要である。もしくは、この装置を子宮動脈に使用し、子宮体部を従来の方法で結紮することもできる。

閉腹前に、残存する子宮の切断面を出血がないか慎重に確認する。腹壁、皮下組織、および皮膚の閉鎖は、卵巣摘出術で記載した方法と同様である。

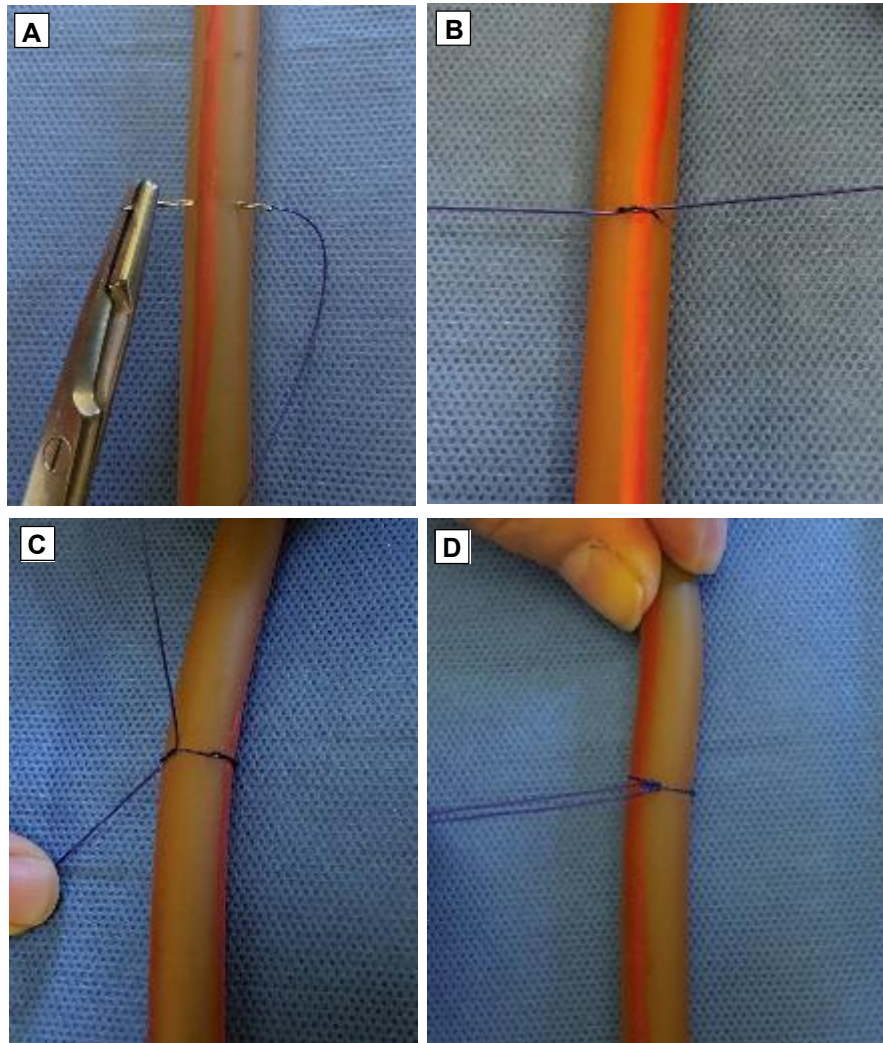


図 18. 子宮動脈の縫合結紮の従来の方法。(A) 縫合糸は子宮体の約 3 分の 1 を通し、同側の子宮動脈の周りを回す。(B) 本結びの最初の結び目を配置する。(C) 縫合糸の端は子宮体の周りと反対側の子宮動脈を 360° 回転して通す。本結びをする。(D) 反対側で 4 回巻きの本結びをし完了する。

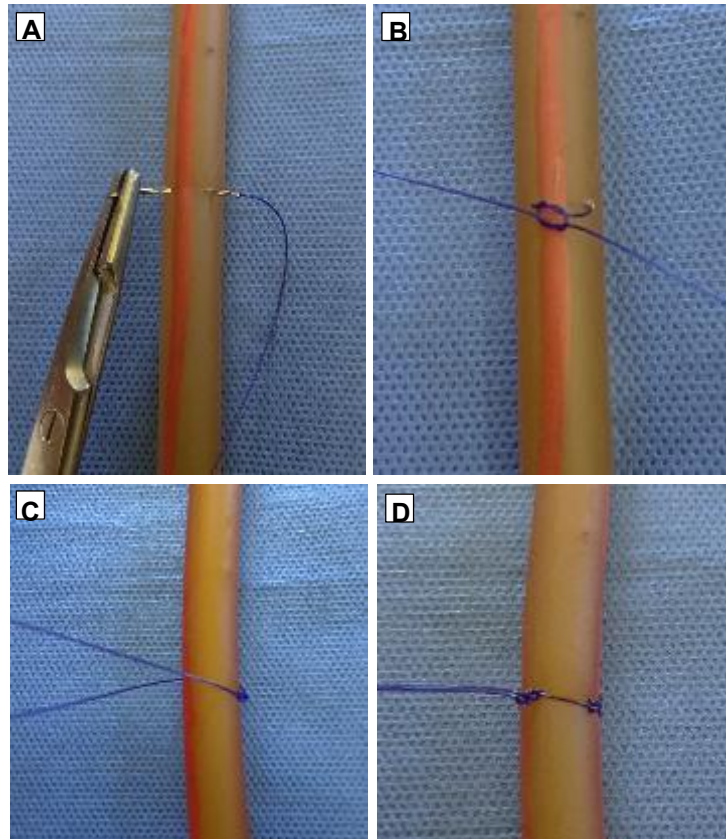


図 19. 子宮動脈の縫合結紮の改変した方法。(A) 縫合糸は子宮体の約 3 分の 1 を通し、同側の子宮動脈の周りを回す。(B) 本結びの最初の 2 回の結び目を配置する。(C) 縫合糸の端は子宮体の周りと反対側の子宮動脈を 360° 回転して通す。(D) 反対側で 4 回巻きの本結びをする。

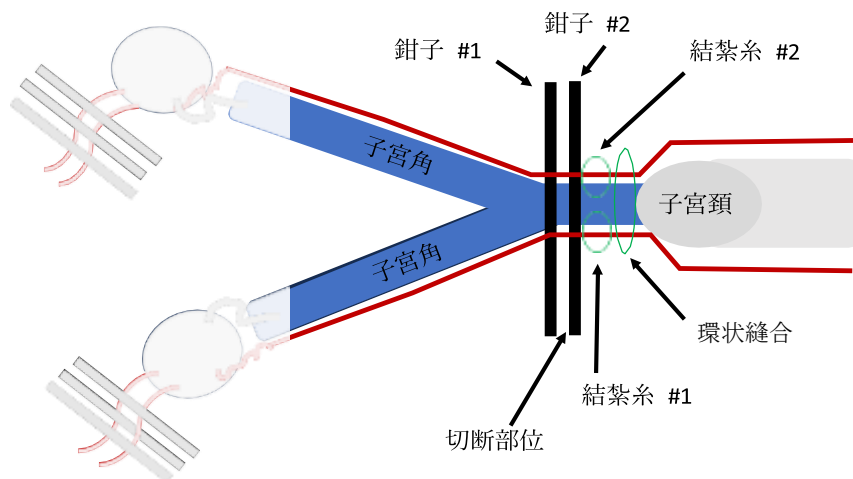


図 20. 部分的卵巣子宮摘出術の子宮体の結紮と切断のための鉗子と結紮糸の位置。縫合結紮糸が環状縫合糸よりも頭側にあることに注意。これにより、縫合結紮糸の 1 つが誤って子宮動脈を貫通した場合の出血を防ぐことができる。

2.1.1.1.3 腹部正中切開による卵巣子宮摘出術

定義上、卵巣子宮摘出術（OHE）は、両方の卵巣とすべての子宮組織（子宮体部を含む）を摘出する術式である。出血のリスクが高まるだけでなく、手術後すぐに交尾が行われると腔の切断部に損傷を与える可能性があるため、犬が発情中の場合は推奨されない。手術操作が腹部の非常に尾側で行うため、麻酔導入後に手動圧迫によって膀胱を空にすることが特に重要である。これが不可能な場合、開腹後に膀胱穿刺で排尿する。生殖管全体にアクセスするためには、皮膚切開を卵巣摘出術（OE）や部分的卵巣子宮摘出術（SOHE）よりも尾側に延長する必要がある。未経産犬や非常に若い犬では、子宮の柔軟性に欠けるため、切開は臍のすぐ尾側から恥骨の縁の上まで伸ばす必要がある。

両側の卵巣茎の同定、分離、結紮および切断は、卵巣摘出術（OE）で前述した通りである。次に、子宮傍組織は、子宮動脈の外側に沿って子宮頸部および膣上部まで切開または鈍性剥離する。この組織は血管が豊富であれば結紮または電気凝固を行う必要がある。

卵巣子宮摘出術を正確に行うためには、すべての鉗子と結紮は子宮頸部または膣上部のレベルで行わなければならない。犬の子宮頸部は線維軟骨が多く、縫合がうまくいかないため、膣上部での配置が推奨される。特に性成熟後の犬では、この位置は腹部の非常に尾側にあり、視認が困難なことがある。この手順で手術を行う際には、助手の協力が有用である。

一般的な手法では、二つの鉗子を子宮頸部との接合部で膣上部に横断するように置く。両側の子宮動脈は鉗子の尾側で個別に結紮し、次に、三番目の環状結紮がこれらの尾側に置く。子宮動脈の縫合結紮には、従来の方法または改変した縫合法を使用する。従来の方法では、本結びの最初の一投を、約三分の一の組織と同側の子宮動脈を含めて置く。次に、縫い糸の端を 360 度回して組織の周囲を回し、反対側で 4 回巻きの本結びをする。改変した貫通法は似ているが、最初の側で完全な本結びをする。縫合結紮は、その後の切断部よりも頭側（切断部に最も近い位置）に配置することが重要である。これにより、縫合結紮が誤って子宮動脈を貫通した場合の出血の防止に役立つ（図 21）。

卵巣茎の結紮と同様に、ミラーズ結び目のような二重摩擦結びを使うことは、環状結紮において有用である。次に、膣/子宮頸部を二つの鉗子の間で切断し、子宮全体と両卵巣を摘出する。残った組織に子宮が残っていないことを確認し、切断面が出血していないかを慎重に確認した後、腹部に戻す。

子宮角部の閉鎖に血管閉鎖装置が成功裏に使用された報告があるが、直径 9mm 以上の子宮体部では、許容できないほどの低い破裂強度で破綻した（Barrera & Monnet, 2012）。卵巣子宮摘出術は子宮頸部または膣上部での遠位部閉鎖が必要であり、血管閉鎖装置を適用した後の破裂強度がこの部位では調査されていない。調査によって明らかになるまで、子宮頸部や膣上部の閉鎖に血管閉鎖装置を使用することは推奨されない。

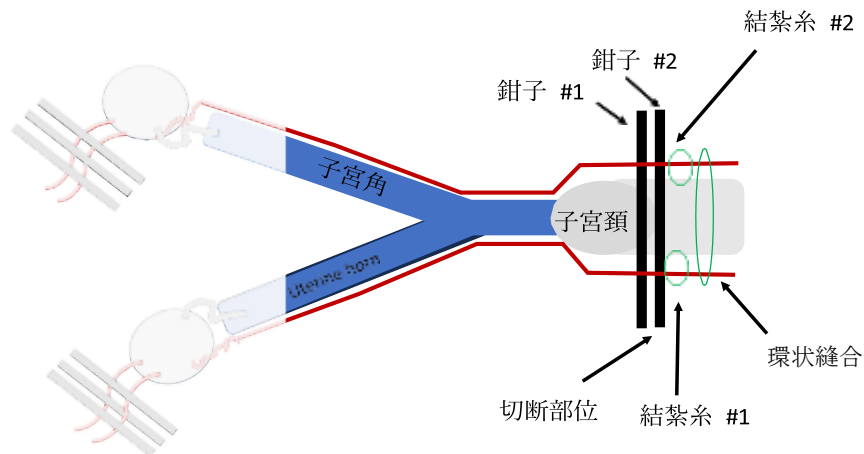


図 21. 卵巣子宮全摘出術のための頭側腔の鉗子、結紮系、切断部位の位置。すべての外科的操作が頭側腔のレベルで行われ、縫合結紮系が環状縫合系よりも頭側にあることに注意する。この位置に環状縫合系を配置することで、縫合結紮系の1つが誤って子宮動脈を貫通した場合の出血を防ぐことができる。

2.1.1.1.4 腹側部切開による卵巣摘出術および部分的卵巣子宮摘出術

腹側部切開術は、両卵巣と子宮の大部分の摘出をすることができるが、卵巣子宮摘出術 (OHE) には露出が不十分である。犬を左側臥位で配置し、右後肢を後方に伸ばしてテーブルに固定する (Reece et al., 2012)。右側腹部の腸骨稜の前方、膝関節と腹壁をつなぐ皮膚のひだで、頭尾方向の切開をする。腹部正中切開手術と同様に、若い犬ではこの切開を少し尾側にすることが望ましい。外腹斜筋またはその腱膜、内腹斜筋、そして大腿直筋は、筋繊維に沿って鈍性剥離で順次露出し、分離する。腹腔に入った後、避妊フックを使って右側の子宮角を引き出し、そこから右卵巣を追う。その後の腹腔内手技は、腹部正中切開手術と同様である。反対側の卵巣を取り出すのに困難な場合は、両側の腹側切開をする (Janssens & Janssens, 1991)。一部の術者は、子宮体を結紮して解放した後に反対側の卵巣を取り出す方が容易だと感じている (Dorn, 1975)。閉腹は、腹横筋および内外腹斜筋を組み込んで行う。

2.1.1.1.5 腹腔鏡下卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術および卵巣子宮摘出術

腹腔鏡による不妊手術は、すべてのサイズの犬で可能だが (Matsunami, 2022)、特に大型犬に有益である。さまざまな手技が記述され、成功裏に使用されている。不妊のためには子宮の摘出は必要ないため、卵巣摘出術 (OE) のみで性腺ホルモンを除去する腹腔鏡による不妊手術が最も一般的である。従来の腹腔鏡手術は、一つまたは二つのポート法を用いて行い、自然開口部経由内視鏡手術 (NOTES) も記述されている (Arntz, 2019; Bakhtiari et al., 2012)。単一ポートのみを使用する腹腔鏡卵巣摘出術は、より迅速に行えるが、操作用腹腔鏡または複数の器具を同時に挿入できる腹腔鏡ポートが必要である (Gonzalez-Gasch & Monnet, 2015; Khalaj et al., 2012) (図 22)。二ポート法では、一つのポートに内視鏡と

カメラ（光学ポート）を挿入し、もう一つのポートは器具ポートとなる。

二ポート法で腹腔鏡卵巣摘出術を行うためには、犬は背臥位にし、中央から外側に回転できるように手術台に固定する。ポートの位置は、患者のサイズに応じて異なる。体重 40kg の犬では、最初に挿入されるポートは内視鏡用で、通常、臍下 2～4cm の位置に配置する。このポートは、最初の送気のために Veress 針または Hasson 法で設置する。二酸化炭素による腹腔膨張を 12～14 mmHg の圧力で行い、これは、最適な視認性を確保しつつ生理学的な悪影響を最小限に抑えることができる (Kolata & Freeman, 1999)。腹腔内圧が増加するにつれてポータル圧も指数関数的に増加するため、十分な視認性を確保できる最小限の圧力を使用することが推奨される (Parlier et al., 2024)。通常、補助的な換気は必要ないが、手術中に高二酸化炭素血症を監視することが望ましい (Merlin et al., 2022)。内視鏡の初期挿入は脾臓を誤って裂傷しないようにするため、右側に向けて行う。次に、器具ポートを臍上 2～4cm に視覚的ガイドで配置する (図 23)。患者を 45 度回転させ、上側の卵巣を見つける。これには、鉗子で腹部内を優しく操作するか、腹部を「揺らす」ことで視認性を向上させることもできる。卵巣が確認できたら、器具ポートを通して適切な靱帯を把持し、体壁に押し当て、#2 縫合糸または市販の卵巣摘出フック (図 24) を使用して腹壁、卵巣茎を通して再び腹壁を通して挿入し、卵巣を固定する。

針の挿入が困難または不可能な非常に厚い腹壁を持つ犬では、特別に設計された経腹臓器引き戻し装置が有用である (Delaune et al., 2021)。この位置では、卵巣茎および子宮角と卵巣間の軟部組織の付着部を電気凝固、クリッピング、または血管閉鎖装置で処理することができる (Mayhew & Brown, 2007)。卵巣を開放したら、器具ポートを通して取り出す。脂肪のある卵巣茎を持つ大型犬では、卵巣を取り出すために器具ポートを少し拡大する必要がある。次に、患者を反対側の側臥位に再配置し、反対側でも同様の手技を繰り返す。

腹腔鏡による部分的卵巣子宮摘出術 (SOHE) および卵巣子宮摘出術 (OHE) は、しばしば「腹腔鏡補助手術」として、三ポート法で行う (図 25)。ポジショニング、カメラおよび最初の器具ポートの配置、再生器構造の同定、卵巣を腹壁に固定する経腹法、卵巣茎の切断は、二ポート法の卵巣摘出術と同様である。経腹法による固定縫合を維持しながら、近位の間膜を電気凝固または血管閉鎖装置で処理し、後続の子宮摘出に備える。次に、患者を反対側の側臥位に再配置し、反対側でも手順を繰り返す。

両側の卵巣茎を切断したら、患者を背臥位に再配置し、内視鏡を 180 度回転させて尾側を視認し、第三のポートを恥骨前部に直接視覚ガイドで挿入する。内視鏡は再び頭側に回転させ、固定された卵巣を確認する。卵巣または近位子宮は、恥骨前部ポートを通して器具で把持し、その位置をポートのレベルに保ちながら引き戻す。この操作中に固定縫合を維持することで、卵巣が誤って落下した場合でも簡単に回収することができる。この位置に達したら、第三のポートを十分に拡大して、把持した卵巣、子宮角および子宮体を切開部から取り出す。反対側の生殖器を取り出すために、軽く手動で引き戻す。その後の手技は腹腔切開手術と同様に外科的に行い、結紮と切断をする。

閉腹前に、送気した二酸化炭素ガスを完全に排出することが重要である。残留ガスによる腹部膨張は痛みを伴うためである。ポートサイトは、外腹直筋鞘および皮下組織に単純な断続または連続吸収性縫合糸を使用して二層で閉腹する。必要に応じて皮膚接着剤を使用する。術後鎮静のために各ポートサイトには局所麻酔を施す。

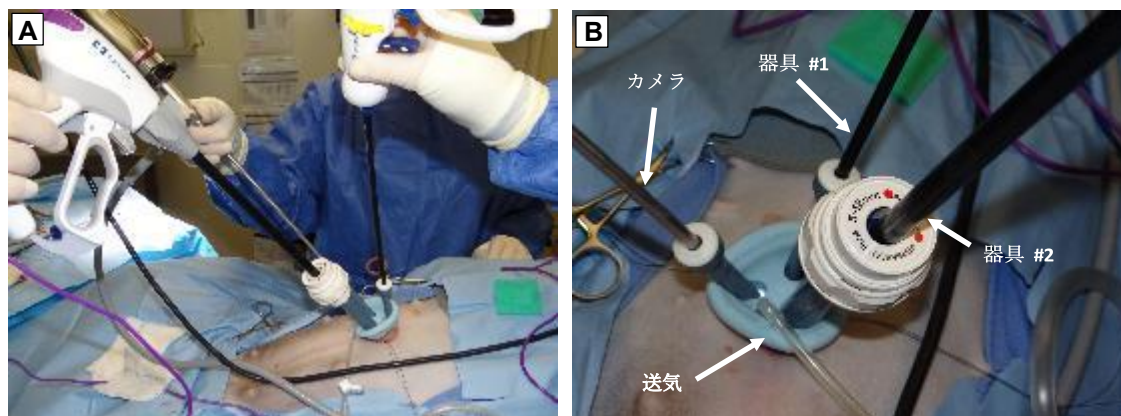


図 22. 複数アクセス腹腔鏡ポート。(A) 複数アクセス腹腔鏡ポートにより、単一の切開部から複数の器具を挿入できる。(B) クローズアップビュー。この場合、カメラ、二つの作業器具、および送気はすべて単一の切開部から挿入する。

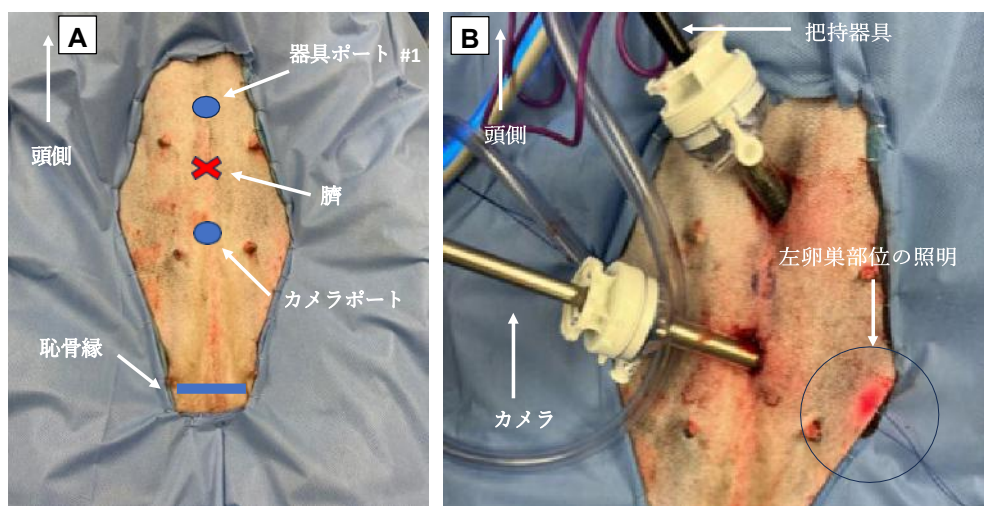


図23. 腹腔鏡下卵巢摘出術のポート配置。(A) 40 kgの犬の場合、カメラポートは臍の約2～4 cm尾側に配置する。器具ポートは、臍の頭側に同様の距離に配置する。(B) カメラと把持器具の両方が所定の位置にある。卵巢の部位での体壁の照明に注意。



図 24. 卵巣摘出術フックは、腹壁を通過して卵巣を固定するために使用される大きな湾曲した鈍端の金属フック。

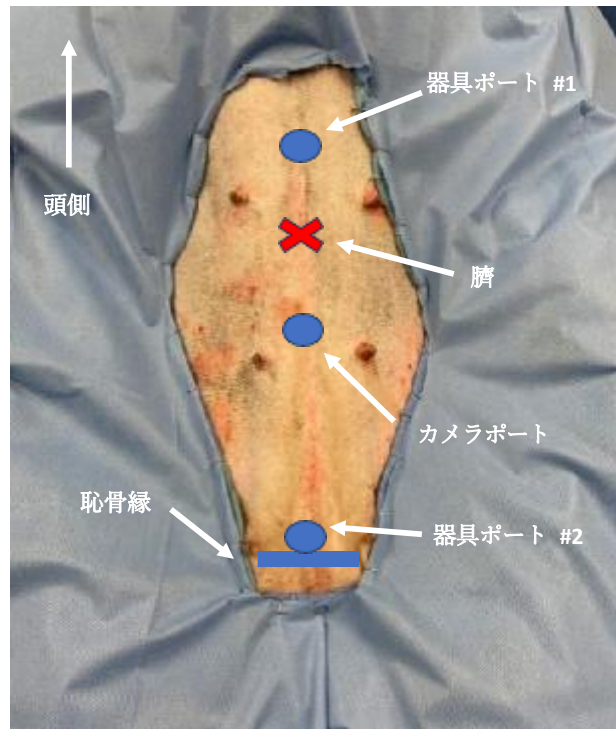


図 25. 腹腔鏡下部分的卵巣子宮摘出術または卵巣子宮摘出術のポート配置。尾側の生殖管を体外に出すために必要な恥骨縁のすぐ頭側に追加のポートがあることに注意。

2.1.1.1.6 腹部正中切開による出産前後の外科的不妊手術

性腺ホルモン喪失による雌犬の周産期の外科的不妊には、子宮切開による出産後に SOHE を実施するか、または一括 SOHE 技術を使用する方法がある。適切な輸液療法のサポートがされていれば、これらの不妊手術を同時に行っても母体のリスクを高めるという証拠はない (Guest et al., 2023)。授乳は、卵巣ホルモンだけではなく下垂体から分泌されるオキシトシンとプロラクチンに依存しているため問題ない。手術前には、多くの犬が血液希釈状態および血行動態的に不安定であるため、細心の注意を払って患者の評価と安定化を行う

必要がある (De Cramer et al., 2016; Evci et al., 2023; Proctor-Brown et al., 2019)。

2.1.1.1.6.1 子宮切開および部分的卵巣子宮摘出術の同時施術

患者を背臥位に配置し、横隔膜への圧力を減らし、呼吸を改善し、逆流を減少させるために、頭部を尾部より 15 度から 30 度高くする。仰臥位低血圧症候群を防ぐために側方に 10 度から 15 度回転することが推奨されているが (Biddle & Macintire, 2000; Gilson, 2016)、いくつかの研究では犬でのこの状態は文書化されていない (Probst et al., 1987; Probst & Webb, 1983)。人間と比較して、妊娠中の雌犬は下大静脈が圧迫された時に、十分な側副循環を持つ可能性が高いと考えられている。あるいは、犬の双角子宮は実際には中央に位置する下大静脈を圧迫しないかもしれない。いずれにせよ、斜めの位置への側方回転は不要である。

皮膚切開は、臍から恥骨までの腹部正中線に沿って行い、乳腺を避けるよう注意し、腹部の伸展により白線が通常よりも薄く幅が広がることを覚えておく。子宮は外に出し、湿らせた開腹手術用スポンジで包む。破裂を起こさずに胎子を取り出せるように、子宮体に十分な長さの縦切開を行う。胎子が骨盤腔に挟まっている場合は、早急に取り出し蘇生処置を行う。次に、各胎子を切開部に向かって優しく押し出す。切開部に現れた胎子をつかみ、胎盤の帯状の付着物からはがれるまで優しく牽引する。子宮頸部が開いていれば、胎盤の除去は必須ではなく、胎盤がしっかりと付着している場合は自然に排出されるのを待つのが最善である。無理に除去すると、子宮出血を増加させる可能性がある。新生子を羊膜囊から取り出し、滅菌タオルを使用して胎盤がついたまま助手に渡し、さらに処置を行う。すべての新生子が娩出されたら、腹腔内汚染を防ぐために、子宮切開部を単層単純連続縫合で閉じる。次に、通常の SOHE を行う。この状況では血管が目立つため、過剰な出血がないか慎重に確認する。

閉腹は通常通り行い、白線が腹圧やリラキシンの影響で薄く伸びていることを考慮する。授乳中の子犬による損傷を避けるため、皮膚の閉鎖は皮内縫合が推奨され、また皮膚消毒薬はきれいに洗い流す必要がある。これらの症例では術後の痛み管理を徹底する (Guest et al., 2023)。

2.1.1.1.6.2 一括部分的卵巣子宮摘出術

一括 SOHE は、妊娠した雌犬で子宮切開と胎子摘出の前に卵巣と子宮の大部分を摘出する術式である。腹部への外科的アプローチと子宮の露出は、上記で説明した子宮摘出術と SOHE の不妊手術と同じである。両側の卵巣動脈および静脈を含む血管茎を露出し、鉗子は設置しない。同様に、広間膜は子宮頸部まで剥離する。骨盤腔に胎子がいる場合、優しく子宮体内に戻す。すべての関連構造を露出したら、各卵巣茎と子宮体の子宮頸部の直上に 2 本の鉗子を設置する。卵巣と子宮は、鉗子の間で切断し直ちに摘出して介助チームに渡す。介助者はすぐに子宮を開き、新生子を取り出して蘇生を行う。その後、卵巣茎および子宮残部の結紮を行う。

一括 SOHE は、正しく行えば雌犬と胎子の両方にとって安全であると報告されている (Robbins & Mullen, 1994)。成功の鍵はスピードである。報告されたひとつの研究では、鉗子配置から娩出までの平均時間は 40 秒 (範囲 30～60 秒) であり、最大時間は 60 秒と推奨されている (Robbins & Mullen, 1994)。この方法は、子宮が重度に疾患に罹患している場合や感染症が疑われる場合、または死産が確認されている場合に最も適切である。胎子がすでに徐脈であり低酸素症が重大な懸念である場合、一括 SOHE は推奨されない。

2.1.1.1.7 卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術および卵巣子宮摘出術に伴う合併症の予防と治療

雌犬の外科的不妊は主要な腹部手術であり、そのように扱うべきである。ほとんどの場合で不妊手術は選択的に行われるため、合併症はより重要である。犬の周術期合併症の発症率は 7.5% から 20.6% であり、体重の重い患者ほど可能性が高くなる (Adin, 2011; Burrow et al., 2005; Fransson, 2017; Muraro & White, 2014)。合併症の大部分は、視野が十分でない切開によって直接的または間接的に引き起こされるため、キーホール切開は避けるべきである。術者の経験が増すとより小さい切開でも可能になるが、手術を常に安全に行うためには十分な長さの切開が必要である。

術中または術後に発生する出血は最も一般的な合併症であり、卵巣茎、広靱帯、または子宮動脈から発生する可能性がある (図 26)。卵巣茎からの出血は、視認性を確保するための血管構造の過剰な操作や不適切な結紮技術によって引き起こされる。視認性は、懸垂靱帯を鈍性または鋭性切断することで改善される。この操作は、卵巣血管への偶発的な損傷を避けるため、できるだけ横隔膜に近い位置で行う。牽引のために、固有靱帯に鉗子を置き、ハンドルとして使用できる。卵巣茎に置かれた鉗子は、結紮を置くのを助けるために、90° 回転し、繊細な組織や血管の裂傷の可能性があるので、決して直接持ち上げてはいけない。

卵巣茎の結紮には、三本の鉗子を使用して二重結紮を行う方法が頻繁に推奨されているが、この方法を使用する際には、最も背側の (卵巣から離れた) 結紮が最も背側の鉗子から十分に離れていることを確認する必要がある。組織が 2～3mm 未満であれば、鉗子が組織を締めるのを防ぎ、完全な血管減衰が妨げられる。このような状況が起こりそうな場合は、二つの最も背側の鉗子の圧迫部で結紮を行う四鉗子法を使用する方が良い (図 27)。外科結びは、最初の一回で結びつきが強くなり過ぎて、それ以上締まらなくなることがある。これは、術者が、結び目がきつく締まったと思い込み、実際には締まっていない危険な状況を作り出す (Smeak, 2019)。最初の結びでミラーズ結び、改良ミラーズ結び、絞扼結び、または絞り結びなどの二重摩擦結びを使用することにより、より信頼性の高い結紮をすることができる (図 7 および図 8)。これらは特に非常に大きいまたは脂肪の多い卵巣茎において推奨される。

卵巣茎の結紮中にも、卵巣間膜の欠損部があまりにも頭側に作られると出血が発生する可能性がある。その後、欠損部の尾側にある卵巣または子宮の血管が結紮なしに誤って切断

されることになる。



図 26. 雌犬の外科的不妊後の血腹症。あざと腹部の血液の浸出が見らる。

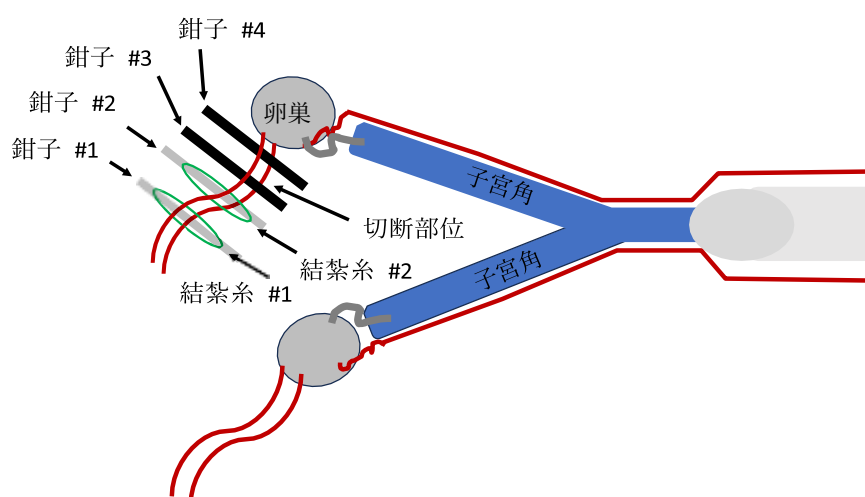


図 27. 卵巢茎結紮のための四鉗子法。四つの鉗子を配置し、二つの最も背側の鉗子の破砕部に結紮糸を配置する。

各卵巢茎は、結紮をして卵巢茎を切断した後は注意深く観察する。圧迫された組織は、結紮が緩んでいても出血しない場合があることを認識する。組織を持ち上げるという単純な手技も出血を隠すことがあるため、卵巢茎を解放して腹腔内に戻す際には、卵巢茎を注意深く観察することが重要である。

広間膜からの過剰な出血はあまり一般的ではないが、大型犬、過体重、または多産の雌犬で発生する可能性がある。通常、この組織の単純な引っ張りや指で切断することが多いが、大きな血管は結紮が推奨される。

子宮動脈からの出血は、環状結紮がずれることで引き起こされるため、非常に小さな子宮を除いて、少なくとも1本の縫合結紮が推奨される。縫合結紮は、従来の方法または改良法で行う。従来の方法では、血管を囲む組織を一回噛み、本結びの最初の半分で締める。縫合

糸の両端は構造物の反対側に回し、4回巻きの本結びで結紮する。改良方法は、最初の側に二回結びを置くことを除き、従来と同様である（図 18 および 19）。血管の偶発的な貫通による出血を防ぐために、縫合結紮は常に切断部からさらに離れた場所に単純環状縫合を組み合わせるべきである。縫合結紮を使用しない場合は、ミラーズ結びなどの二重摩擦結びが推奨される。

外科的不妊の実施は選択することができるため、発情中、特に経験の少ない術者による場合は避けるべきである。生殖器構造の血管量や腫脹が増加するため、確実な結紮が難しくなるためである。もし手術を発情中に行う場合は血管閉鎖装置を使用すると、手術が大幅に簡略化され、安全性が向上する。発情中に子宮頸部や膣上部（OHE）で結紮を行った雌犬の飼い主は、交尾が癒合中の組織を穿孔し腹膜炎を引き起こす可能性があるため、未不妊の雄犬から犬を隔離しておくように注意する必要がある。発情によって不妊手術が遅れる場合、手術は2ヶ月間、または少なくとも血清プロゲステロン濃度が <2.0 ng/mLに低下するまで行わない。なぜなら、このプロゲステロンが支配する期間中に手術を行うと、雌犬では乳腺が発達するからである。

閉腹前に過度な出血が認められる場合、ただちに切開を拡大してすべての潜在的な出血部位を確認する必要がある。十分な露出なしで過度な出血を確認し、軽減しようとする、通常は失敗し、偶発的に他の臓器を損傷してしまうリスクを増加させる。術者には助手をつけ、この状況に合わせて吸引器を用意しておくことよい。プール吸引チップまたはヤンカウアー吸引チップが適切である（図 28 および 29）。もし出血が一箇所を確認された場合でも、出血源は複数存在する可能性があるため、すべての部位を確認するべきである。両方の卵巢茎は、それぞれの腎臓の尾側に位置しており、左側では結腸を正中線に向けて引っ張り、右側では下行十二指腸を正中線に向けて引っ張ることで露出できる。この手技により、それぞれの腸間膜が吊り下げ役として作用し、腹部臓器を移動させる。子宮頸部の子宮血管は、膀胱を尾側および腹側に反転させることにより露出できる。出血部位が確認されたら、追加の結紮を行う。血管クリップはこの状況で特に有用で、患部の血管を十分に持ち上げることなく安全な結紮をすることができる（図 10）。

手術中に出血が対処されなかった場合、遅延性腹腔内出血（血腹）を引き起こす。患者の回復が悪く、粘膜蒼白で頻脈を示す。ヘマトクリット値の定期的な測定、腹腔穿刺および/または腹部超音波で確認できる。進行性の血腹が起こった場合、緊急の探索的開腹手術が必要で、上記のように影響を受けた血管の特定と処置を行う。

手術後、軽度の膣出血が数日から数週間続くことがあるが、より重度の出血は、縫合糸による子宮血管のびらんが原因であることが多い。治療には再手術と出血している血管の再結紮である。

卵巢茎結紮部位における肉芽腫は、通常、カセットで供給されることが多い編組非吸収性縫合材料を使用したことにより引き起こされる。また、市販のケーブルタイ（インプラントグレードでないもの）の使用後の報告もある（Werner et al., 1992）（図 9）。一度肉芽腫

が形成されると、二次的な瘻管を引き起こすことがあり、腰部で破裂する。編組非吸収性縫合材料やいかなる種類の非外科用のインプラントの使用は避けるべきである。治療には、原因物質の除去、必要に応じて卵巣血管の再結紮、そして瘻管の切除が必要である。

片方または両方の尿管の偶発的な結紮または切断は、雌犬の外科的不妊における重大な潜在的合併症である (Plater & Lipscomb, 2020) (図 30)。この合併症の真の発症率は不明である。というのも、片側結紮の場合、一部の動物では臨床的な兆候が現れないことがあるからである。結紮は卵巣茎の近位で行うこともあれば、子宮体部の遠位で行われることもある。遠位結紮が最も一般的であり、通常、手術前に膀胱を空にすることを怠った場合に関連する。手術中に膀胱の膨張が認められた場合は、手動で圧迫するか、膀胱穿刺によって膀胱を空にすべきである。

手術中に尿管の偶発的な結紮をしてしまった場合、拡大鏡を使用して問題の縫合糸を慎重に切断する。手術後すぐに尿管結紮が確認された場合、通常、尿管水腫、水腎症、急性腎不全の臨床的な兆候を示す。この状況では、緊急開腹手術が必要で、縫合糸を除去し、可能であれば影響を受けた部位にステントを留置する。研究によると、完全な閉塞が解消された場合、4 日後に正常な腎機能が回復するという報告されているが、14 日後には 46% の糸球体濾過率と尿細管機能が回復したが、40 日後は回復しなかったという報告もある (Fink et al., 1980; Hardie & Kyles, 2004; Vaughan Jr. & Gillenwater, 1971; Vaughan Jr. et al., 1973)。もし除去が不可能であったり、尿管が切断していた場合は、切除と吻合を試みる。または、損傷が非常に遠位である場合は、無傷の近位尿管で尿管膀胱吻合術を行う (Hardie & Kyles, 2004)。同側の腎臓が機能しているが、尿管が修復不可能なほど損傷している場合は、皮下尿管バイパスシステムを使用して腎臓から膀胱へ尿を迂回させる。慢性的な尿管結紮がある患者は、同側の尿路が機能していないため、片側尿管腎摘出術が必要である。

ORS (卵巣遺残症候群) は、性腺摘出後に機能的な卵巣組織が残存することで発症する。残存する卵巣組織は内因性ホルモンを産生し、不妊した動物に発情の兆候を引き起こす。この症候群は、卵巣茎の視認性の悪さ、卵巣組織の脆弱性、結紮糸や鉗子の不適切な配置、またはキーホール切開と関連している (DeNardo et al., 2001; Kustritz & Rudolph, 2001; McEntee, 1990; Miller, 1995; Wallace, 1991)。ほとんどの卵巣残存は、卵巣茎付近またはその近くに位置する残存組織に関連している。右側の方がより頻繁に報告されており、これはより頭側に位置しているため露出が困難なためと考えられる (Ball et al., 2010; Fontes & McCarthy, 2020; Muraro & White, 2014) (図 31)。遺残卵巣組織は、手術中に卵巣が分割されることにより、腹腔内で遊離していることも報告されている (Fontes & McCarthy, 2020) (図 32)。ORS の推奨治療は、残存組織を外科的に除去することである。成熟した排卵前の卵胞や成熟した黄体がある場合、卵巣遺残組織は腹腔内で目立つため、容易に確認できる。したがって、手術は動物が発情中または発情休止期に行うべきである。探索的開腹手術または腹腔鏡検査は、卵巣茎に焦点を当てるべきだが、腹腔全体を慎重に確認す

べきである。疑わしい組織はすべて切除し、組織学的検査をすべきである。

外科的不妊手術において報告されている他の合併症には、あらゆる開腹手術にも当てはまることだが、切開部の離開（図 33）、漿液腫、創傷感染などがある。菌血症が頻繁に続発し、細菌が手術部位に二次的に定着する可能性があるため、歯科スケーリングは他の外科手術と同時にすることは避けるべきである。（Nieves et al., 1997）。現時点での報告では、歯科スケーリングと外科的不妊手術後の感染リスクの増加との直接的な関連は確立されていない。可能な場合は、歯科スケーリングを同時に行うことは避けるべきだが、患者の健康に対する歯科疾患の重要性、生活の質、複数回の麻酔の必要性、飼い主の経済的な懸念などの要因も考慮すべきである。同時に歯科スケーリングを行う場合、適切な全身抗菌薬の投与と口腔用消毒剤の使用が菌血症を減少させるため、これらを提供する（Bowersock et al., 2000）。



図 28. プール吸引チップ。腹部内臓による閉塞を防ぐために、有窓の鞘内の中央に固体菅を備えている。プールされた血液やその他の腹部液体を排出するのに特に役立つ。



図 29. ヤンカウアー吸引チップ。周囲の組織に損傷を与えることなく液体を効果的に除去できるように、球根状のヘッドに大きな開口部を備えている。

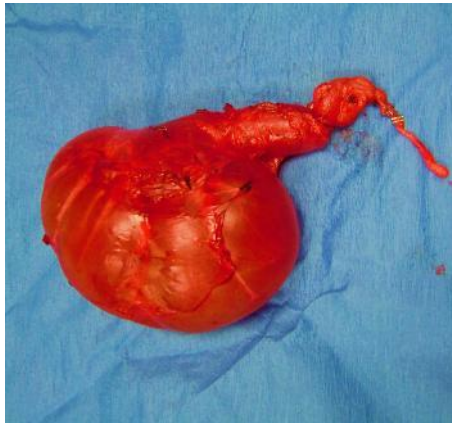


図 30. 尿管結紮。不妊手術中の尿管の偶発的な結紮により、重度の腎水腎症が発生した。

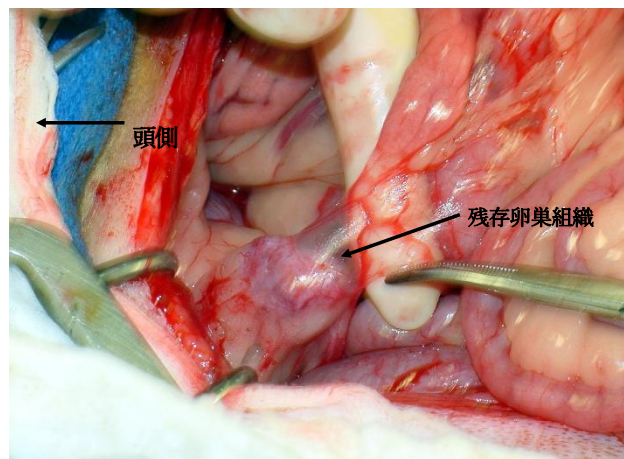


図 31. 卵巢遺残症候群。不妊手術後に持続的な発情を示した。開腹したところ残存卵巢組織が認められた。

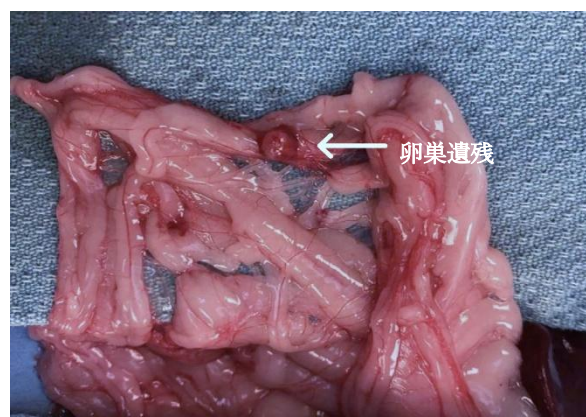


図 32. 卵巢遺残症候群。腹腔内の遊離卵巢組織。この患者は、以前に複数回の開腹術を受けていたが、残存組織は特定されていなかった。



図 33. 切開部が開き、腸が脱出している。

2.1.2 雌猫

2.1.2.1 卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術、卵巣子宮摘出術

犬と同様に、卵巣摘出術：OE、部分的（子宮卵巣摘出術：SOHE）または完全（全子宮卵巣摘出術：OHE）に子宮を摘出する手術で不妊が行われている。猫では子宮頸部が子宮体部と区別しにくいいため、手術中に後者の2つの術式を区別することが不可能である。OHEを除く各方法は、腹部正中線または腹側部開腹術で行うことができる。腹側部切開アプローチでは、子宮全体を完全に摘出するための十分な視野を確保できない。報告とは矛盾しているが、両アプローチ間の術後疼痛や創傷合併症に臨床的に有意な差はほとんどないと考えられている（Coe et al., 2006; Grint et al., 2006; Swaffield et al., 2019）。猫での腹腔鏡下不妊手術は可能で、切開が最小限に抑えられるものの、患者のサイズが小さいため一般的には推奨されない。

不妊状態を外部から容易に識別できる方法を提供する必要がある（Griffin et al., 2016, 2020）。屋内飼いの猫に対するタトゥーの位置と施術方法は、前項で犬について記述したものと同じである。地域猫や野良猫の不妊化は、耳先切除で確認する。米国のほとんどの不妊化プログラムでは左耳先の切除を推奨しているが、いくつかの団体では右耳先の切除や、猫の性別に基づいて片側または反対側で処置を行う場合がある（Dalrymple et al., 2022; Griffin et al., 2020）。プログラム全体で一貫性があることが望ましい。どちら側であっても、耳先を十分に切除し、遠くからでも容易に視認できることが大事である。耳の切り込みは、外を徘徊する猫では耳が裂けることが頻繁にあるため、外科的による耳先切除と間違える可能性があるため推奨されない。寒冷地では、凍傷により耳先が切れているように見えることがあるが、その場合は厚みを持つ不規則な境界のため、区別ができることが多い（Griffin et al., 2020）。

耳先切除の方法は、術者の好みにより異なるが、ほとんどの臨床状況では汚染された処置とみなされる。耳の毛刈りは必須ではなく、一部の術者は耳の擦り傷のリスクを避けるために毛刈りは避けるべきだと考えている（Griffin et al., 2020）。塩化ベンゼトニウムやベ

タジンなどの消毒液を使用して、目に見える異物を除去し、細菌を減少させる。一般的な方法は (Griffin et al., 2020)、カルマルト鉗子のような大きな直鉗子を耳介に直角に配置し、耳先の約三分の一を露出させる。鉗子は湾曲したものではなく、直線の鉗子を使用することが推奨される。これにより、通常の耳の曲線に似ていない独特の直線的な端を形成することができる。その後、手術用剪刀で、鉗子の端に沿って耳先を切除する。臨床的に重要な合併症として最も一般的なのは、過剰出血または遅延出血であり、約 5%の症例で報告されている (Dalrymple et al., 2022)。切除後、鉗子を数分間そのままにしておくこと（例えば術中に）や、銀硝酸などの止血剤を切開部位に塗布することは、止血に役立つ。

雌犬とは異なり、猫では発情中に選択的不妊手術を行うことができる。なぜなら、猫の生殖器構造の血管増加や膨張の程度は臨床的には重要ではないからである。

2.1.2.1.1 腹部正中切開による卵巣摘出手術

最初の皮膚切開の位置は、臍と恥骨の間の距離を三等分して、頭側三分の一の長さを切開する。切開の長さは、猫の大きさ、腹部脂肪量、および術者の経験に依存する。切開は必要以上に長くすべきではないが、常に安全に手術を行うために、十分な視野を確保できる長さであるべきである。腹部正中切開、子宮角および卵巣の同定と外部への引き出しは、犬と同様である。避妊フックを使用する場合、膀胱の横にある脂肪パッドを誤ってひっかけてしまうことがよくある。猫の子宮角はこの構造物のすぐ頭側にある。脂肪パッドが体外に引き出された場合、それを把持し、避妊フックをすぐ頭側にして子宮角を引き出す (Valdez, 2022)。

卵巣茎結紮のために、固有靱帯と近位子宮角を横切って一本の鉗子を配置する。十分な視野を確保するために、支持靱帯を切断したり、指で切断したり伸ばしたりすることがある。多くの術者は、猫の卵巣茎を鉗子なしで結紮することを好む。この方法では、卵巣茎に一本の結紮糸が卵巣血管茎の周りに配置し、その後、卵巣と結紮糸の間で卵巣茎を切断する。犬用に推奨される大きなケリー鉗子、クライル鉗子、カルマルト鉗子ではなく、モスキート鉗子を使用する。

最近報告された猫における卵巣茎の結紮方法は、自己結紮 (図 34) である。この手技に慣れると、自己結紮法はより迅速で安全であり、縫合糸を使う必要がない (Rigdon-Brestle et al., 2022)。この方法は大型の猫でより容易であり、術者が大型の患者に慣れるまで、子猫でこの処置を行うべきではない (Valdez, 2022)。自己結紮を行うために、まず卵巣茎を広げ、支持靱帯を切断する。卵巣血管と子宮動脈の間の卵巣間膜に窓を作り、針持器で卵巣茎に単一の片結びをし、その半分を結んだ後、針持器で締める。次に止血のために固有靱帯のところで子宮と子宮動脈をクランプする。最後に、結び目と卵巣の間で卵巣茎を切断し、針持器の先端に結び目を押し込んで片結びを完了する。安全性を高めるために、卵巣茎を切断する前に、針持器の反対側にあるモスキート鉗子で卵巣茎をクランプする術者もいる。この鉗子は、確実に卵巣茎が縛られていることを確認してから解除する。

卵巣茎の切断後、卵管と子宮角の接合部に単一の縫合糸を通して結ぶ。次に、二つの鉗子

を結紮糸と卵巣の間に配置する。これらの鉗子間を切断し、卵巣を解放し、手術部位から取り出す（図 6）。その後、反対側でも同様の手順を繰り返す。

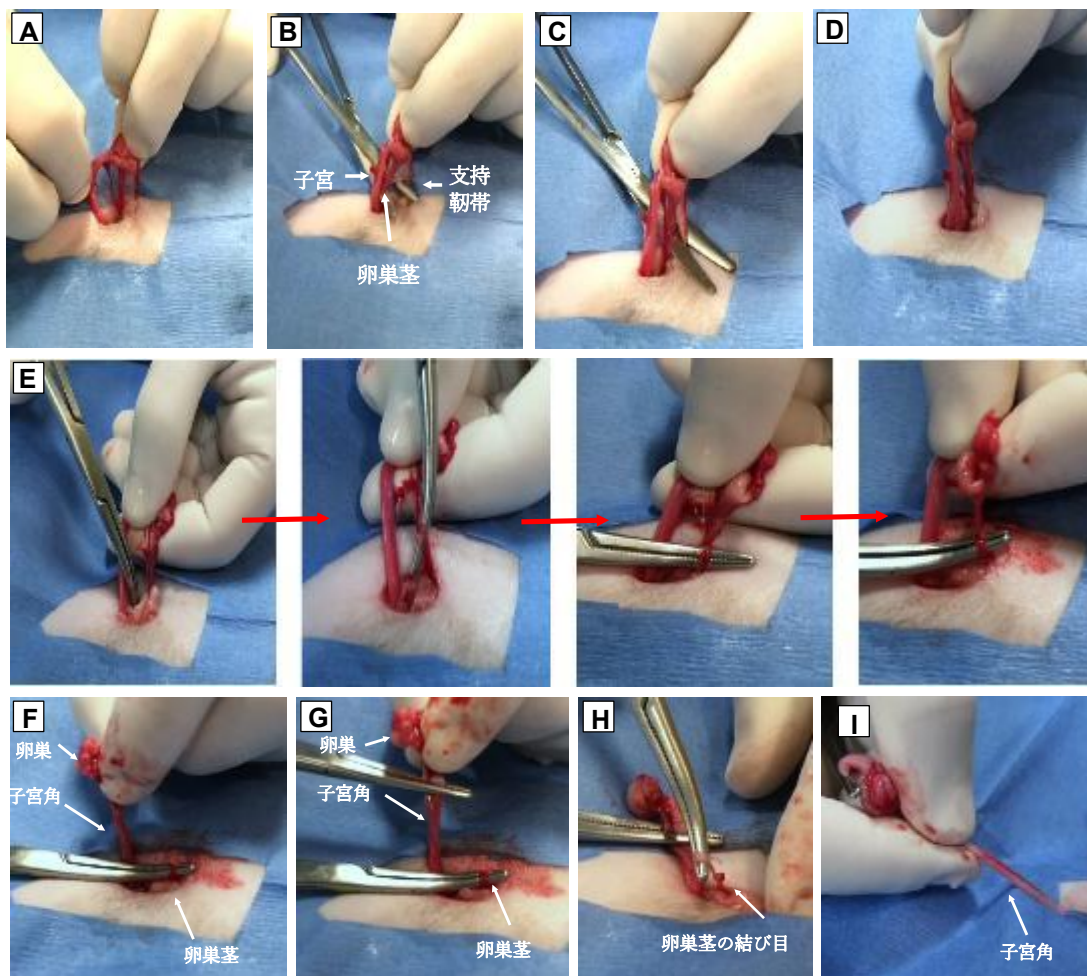


図 34 猫の卵巣血管茎の自己結紮。(A) 卵巣血管茎を分離。(B) 血管茎から支持靱帯を分離する。(C) 支持靱帯を切断する。(D) 血管を子宮角から分離する。(E) 血管茎に単一の片結びを配置し、クランプ。(F) 血管茎を切断。(G) 子宮角をクランプ。(H) 止血鉗子の先端を引き込むことによって血管茎の結び目を完了。(I) 反対側まで子宮角を辿り、繰り返す。(画像提供：April Paul 博士)

2. 1. 2. 1. 2 腹部正中切開による部分的卵巣子宮摘出術および卵巣子宮摘出術

腹部正中切開の切開部位は、OE よりもやや尾側、臍と恥骨の間である。腹部切開、生殖器の同定、卵巣の体外への引き出し、および卵巣茎の結紮方法は OE と同様である。猫では子宮頸部が子宮体と区別しにくいいため、手術で子宮頸部をどれだけ、あるいは全て除去したかどうかを判断することは困難である。単一の環状ミラーズ結びは、子宮分岐部からできるだけ尾側にし、その部位から少なくとも 3mm 頭側で切断する。鉗子については一般的に必須でもなく、指定もない。

2.1.2.1.3 腹側部切開による卵巣摘出術、部分的卵巣子宮摘出術

猫では右側および左側腹側部切開術の記述があるが、左側からのアプローチは大網が臓器を覆っていることと、右側からのアプローチだと右卵巣がより頭側に位置しておりアクセスがしやすいため、右側からのアプローチが好まれることが多い。(Howe, 2006; Krzaczynski, 1974; McGrath et al., 2004; Munif et al., 2022) (図 35)。右側腹側部切開の場合、猫を左側臥位にし、最後肋骨と腸骨棘の中間点より少し尾側に切開をする。ほとんどの猫では切開の長さは約 2cm である。犬と同様に、腹壁はグリッドアプローチで切開する。その後の術式は猫の腹部正中切開と同様である。

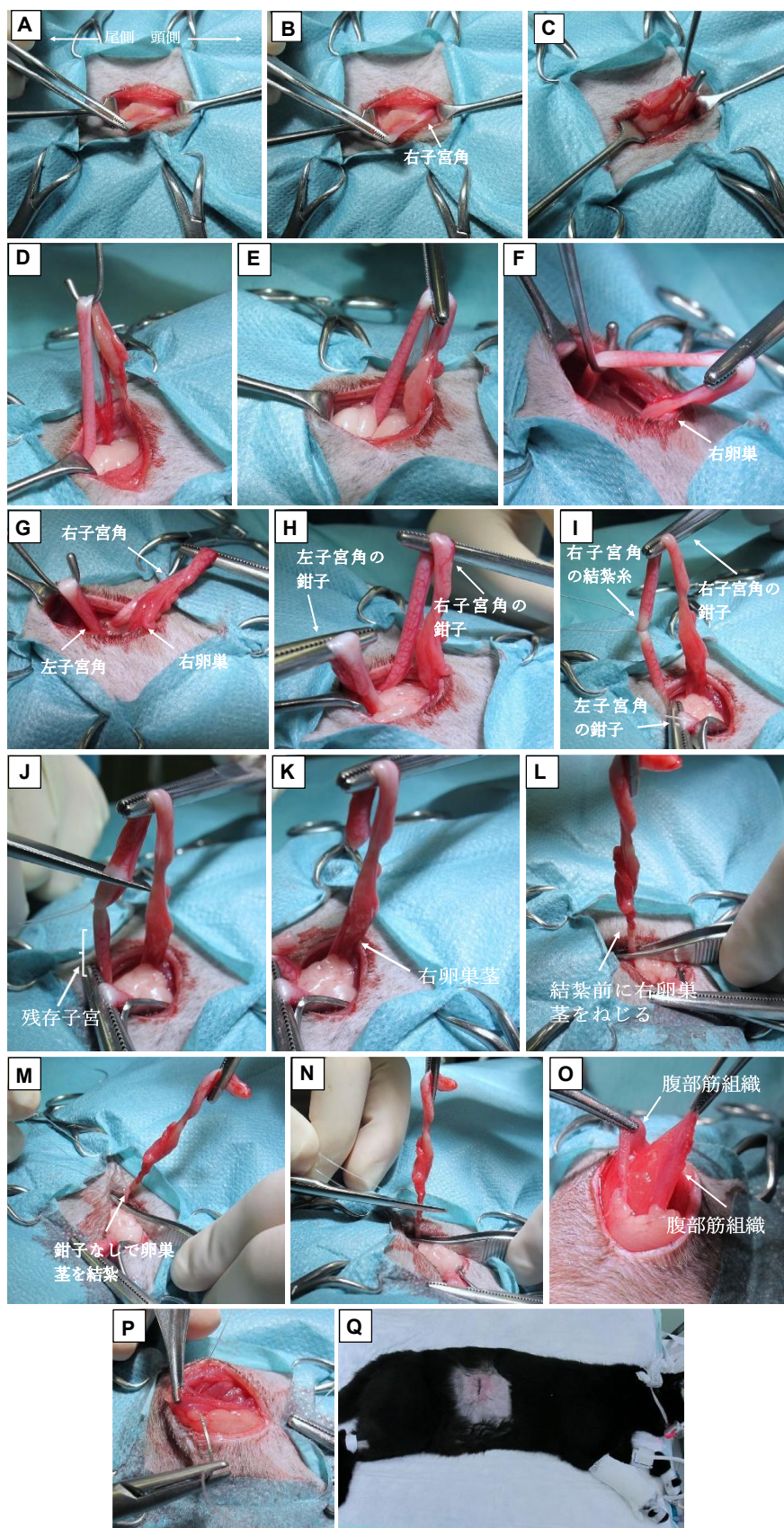


図35. 猫の側腹部部分的卵巣子宮摘出。(A) 右側腹部の切開。(B) 右子宮角を視認するために最小限の

剥離が必要。(C) 右卵巢を視認するため右子宮角を優しく持ち上げる。(D) さらに持ち上げられた子宮角。(E) 子宮角を把持しクランプ。(F) 子宮角を尾側にたぐる。(G) 継続的な牽引により、子宮分岐および左子宮角の識別が可能になる。(H) 左子宮角を一時的にクランプ。(I) 右子宮角を通常どりに結紮。(J) 右子宮角を切断。この患者では子宮角のほとんどを保持していること注意。必要であれば、子宮体レベルまで子宮を除去できる。(K) 右卵巢茎を露出。(L) 結紮前に右卵巢茎をねじる。(M) 右卵巢茎を通常通りに結紮。(N) 右卵巢茎を切断して開放。(O) 反対側でも同様の手順を繰り返し、深部腹部組織から閉腹。(P) 腹壁閉腹。(Q) 皮膚の閉腹は、皮内縫合法または皮膚縫合をする(画像提供：S. Schäfer-Somi博士)。

2.1.2.1.4 腹腔鏡下卵巢摘出術、部分的卵巢子宮摘出術、卵巢子宮摘出術

腹腔鏡下の不妊手術は猫でも実施できるが、患者のサイズが小さく、術後の合併症の減少や疼痛管理についての記述がないため、推奨されない(Coisman et al., 2014)。腹腔鏡下のOEは、動物園で飼育されている大型猫(ライオン、トラ)において、広範な切開を避け、早期に展示に戻すために行われることがある。

2.1.3 雄犬

2.1.3.1 精巣下降した精巣摘出術

精巣下降した犬の精巣摘出術は、前陰囊切開または陰囊切開で実施する。従来避けられていたが、陰囊アプローチは、特に小型犬や高品質・多頭数実施する不妊クリニックで人気が高まっている(Brunn, 2022; Woodruff et al., 2015)。性腺摘出術は開放法(精巣鞘膜を切開)または閉鎖法(精巣鞘膜をそのまま残す)のいずれかで実施する。両側精巣摘出は、不妊方法として100%有効である。精巣摘出後の継続的な生殖能力の期間については議論がある。精管切除後、少量(100万未満)の精子が射精液に21日間残ることが報告されている(Pineda et al., 1976; Schiff et al., 2003)。ただし、精巣摘出後に妊娠が成立したという報告はない。

2.1.3.1.1 前陰囊精巣摘出術

全ての犬で術前検査を行い、両方の精巣が陰囊に下降していることを確認する。前陰囊と鼠径部の両方を毛刈りし、手術準備をする。陰囊部の毛刈りについては議論がある。この部位は非常に脆弱で敏感であるため、特に高齢犬では毛刈りが刺激となりその後の自傷行為の原因となることがある(図36)。一部の術者は、特に短毛の犬では、単に陰囊に消毒薬を塗布して毛刈りをしないこともある。

前陰囊精巣摘出術を行うには、犬を仰臥位にし、最初の精巣を頭側に押し、前陰囊部に移動させる。次に、精巣の真上の中央に2~5 cmの切開をする。この切開は摘出する精巣の縦の長さよりわずかに長くする必要がある。精巣をこの位置に保ちながら、皮下組織と精索筋

膜をメスで切開する。次に陰囊靱帯を切開するか、指で分離する。精索周囲の筋膜や脂肪はガーゼスポンジで除去する。多くの術者は、関連する組織を手術創に押し込む方法でこの操作を行うが、損傷した無血管組織を保持するのではなく、精巣に向かって引き寄せる方が望ましい。

開放法前陰囊精巣摘出術では、精巣鞘膜を縦にメスで切開する（図 37）。精巣自体に血腫を生じさせることを避けるため、精巣鞘膜を切開する際は注意が必要である。精索の結紮方法には様々あるが、一般的には小型犬では鉗子は不要なことが多く、必要に応じて使用する。0-0 から 3-0 の吸収糸で 2 回結紮を行うのがよい。卵巣茎と同様に、ミラーズ結びや締め結びなどの二重摩擦結びを使うことがよい。手術時間を短縮するために、外科的クリップや血管閉鎖装置を使用することもよい（Kanca & Yaman, 2022）。結紮が完了したら、2 つの鉗子を精索に横切って配置し、その間で切断する（図 38）。性成熟前（6～14 週齢）の性腺摘出術では、代替法として、最初に精巣近くの精管を切断し、次に精管を精索に結びつける方法が行われることがある。反対側でも同様の手技を繰り返す。



図 36. 精巣摘出術のための毛刈り後の重度の陰囊刺激

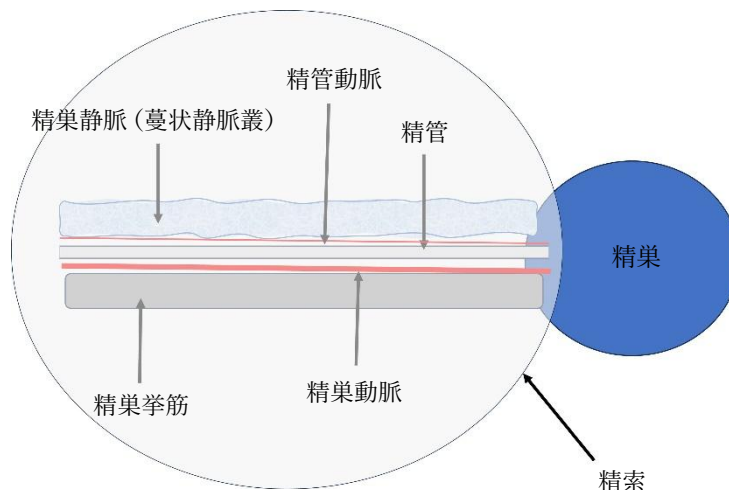


図 37. 精索内に含まれる主要な構造物

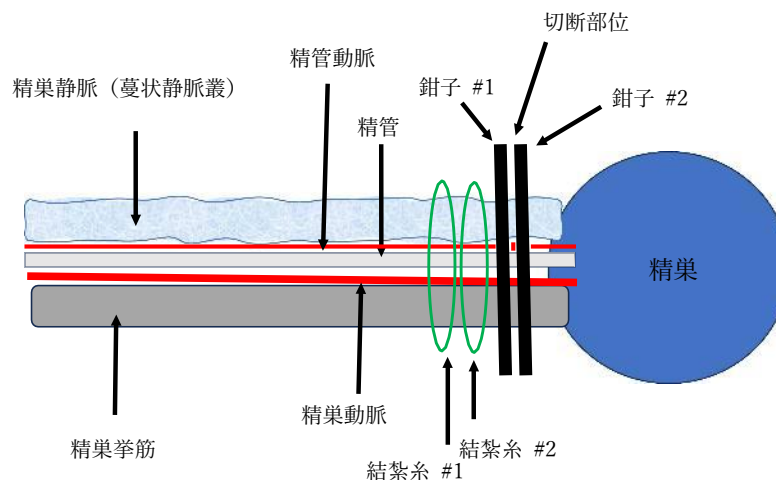


図 38. 犬の精索の結紮および切断の典型的な方法。最初に 2 つの結紮糸を配置する。鉗子は結紮糸の尾側に配置し、その間で切断して精巣を摘出する。

閉鎖法前陰嚢精巣摘出術では精巣鞘膜は切開しない。血管構造が結紮と直接接触しないため、一部の術者は鉗子で事前に圧迫した部位を結紮する。(図 39)。ミラーズ結びなどの結び方が特に適している。2 つの結紮のうち 1 つを精巣挙筋に貫通させることで、結紮がずれるのを防ぐことができる。性成熟前の性腺摘出術は、生殖器は非常に小さいため精索を自己結紮する。

開放法または閉鎖法の前陰嚢精巣摘出術の皮膚閉鎖には、皮下組織に 3-0 または 4-0 の吸収糸を使用し、3-0 または 4-0 の吸収糸を使用し皮膚内縫合法を行う。前後のパターンを使用して、単一の縫合糸を両方の層に使用し、一端を結んで固定する (Valdez, 2022)。この部位に皮膚縫合してしまうと犬は舐めてしまう可能性が高いため、皮膚縫合は避けるべきである。必要に応じて、皮膚用の接着剤を使用する。美容目的での陰嚢インプラントの設

置は、術後の感染や合併症のリスクを増加させ、また倫理的な懸念があるため推奨されない（第 6 章参照）。

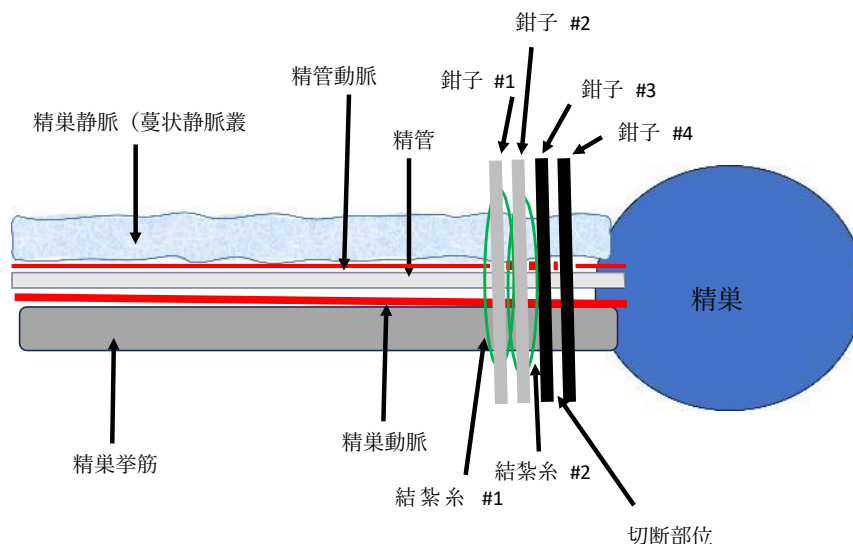


図 39. 犬の精索の結紮および切断のための代替方法。最初に 4 つの鉗子を配置する。頭側の 2 つの鉗子のそれぞれの圧迫部に結紮系を置き、次に、尾側の 2 つの鉗子の間で精索を切断する。一部の術者は結紮系の 1 つを精巣挙筋に固定するか、少なくとも単一の外科結びを使用することを好む。

2.1.3.1.2 前陰嚢精巣摘出術に関連する合併症の予防と治療

過度な出血は前陰嚢精巣摘出術における最も一般的な合併症である（Adin, 2011）。出血は通常、精巣鞘膜または小さな皮下血管から発生し、切開周囲に内出血や陰嚢血腫を引き起こす。より深刻な状況としては、精巣血管からの出血であり、腹腔内出血を引き起こすことがある。内出血や陰嚢血腫は、開放法で精巣摘出を行う場合により一般的に見られるため（Hamilton et al., 2014; Hedlund, 2002）、可能な限り閉鎖法が推奨される。皮下組織内の出血は閉鎖前に処理する必要がある。陰嚢血腫は、血液が陰嚢内に流れ込むことで発生するため、手術中に陰嚢への開口部を注意深く閉じれば発生しない。超大型犬では、陰嚢血腫のリスクが高いため、陰嚢切除が推奨される。切開部位の内出血や軽度の陰嚢血腫は、一般的に冷却療法と運動制限で回復する。より重度の陰嚢血腫には陰嚢切除が必要である。

精巣血管からの出血は不十分な結紮によって引き起こされ、通常は術中に発見されない。罹患血管が収縮すると、術後に腹腔内出血が発生し、外的な出血の兆候が見られないことがよくある。患者の回復は遅く、粘膜蒼白で頻脈になる。診断は、ヘマトクリット値を連続に測定すること、腹腔穿刺、腹部超音波で確認できる。腹腔内出血が進行している場合は緊急探索的開腹が必要である。この合併症を防ぐためには、精索の切断面を慎重に確認し、鉗子を使用して圧迫した場合は結紮が不十分であっても出血しないことがあるため、すべての圧迫を解除して確認する必要がある。結紮方法については、術者が慣れていて自信がある方

法があればそれで問題ない。開放法は、直接血管を接触していることから理論的には安全であるため、大型犬や超大型犬で推奨されているが、これを裏付けるデータはなく、閉鎖法でも確実な結紮が行えれば問題ない。術者の結び方によっては、早期に締まることもあり、結び目がきちんと締まったと誤解してしまう危険がある (Smeak, 2019)。より信頼性の高い結紮は、ミラーズ結紮や改良ミラーズ結紮、絞扼結び、絞め結びなどの二重摩擦結びがよい (図 7 および 8)。

2.1.3.1.3 陰嚢精巣摘出術

切開部位や閉鎖を除けば、手術手順は前陰嚢精巣摘出と同様である (Miller et al., 2018) (図 40)。さらに、幼犬や小型犬では、縫合糸を要しない陰嚢技術がある。この方法は、各精巣を優しく牽引して陰嚢と精巣の間の繊維性の付着物を除去し、精巣を外側に押し出す。次に、止血鉗子を精索と平行にし、近位方向に向けて、ねじって単純な片結びを形成する。最後に、精索を止血鉗子の遠位で切断し、切断端は端を越えて滑らせて結び目を完成させる (Miller et al., 2018)。深部組織は閉鎖しないか、1～2 回の単純な埋没縫合で閉鎖する。皮膚は皮膚用接着剤で閉じるか、二次的治癒によって治癒する。陰嚢精巣摘出術は、小型犬 (0.9～11.4 kg) の幼犬や若犬では、自傷による外傷が少なく、手術時間を短縮することができる (Miller et al., 2018; Woodruff et al., 2015)。

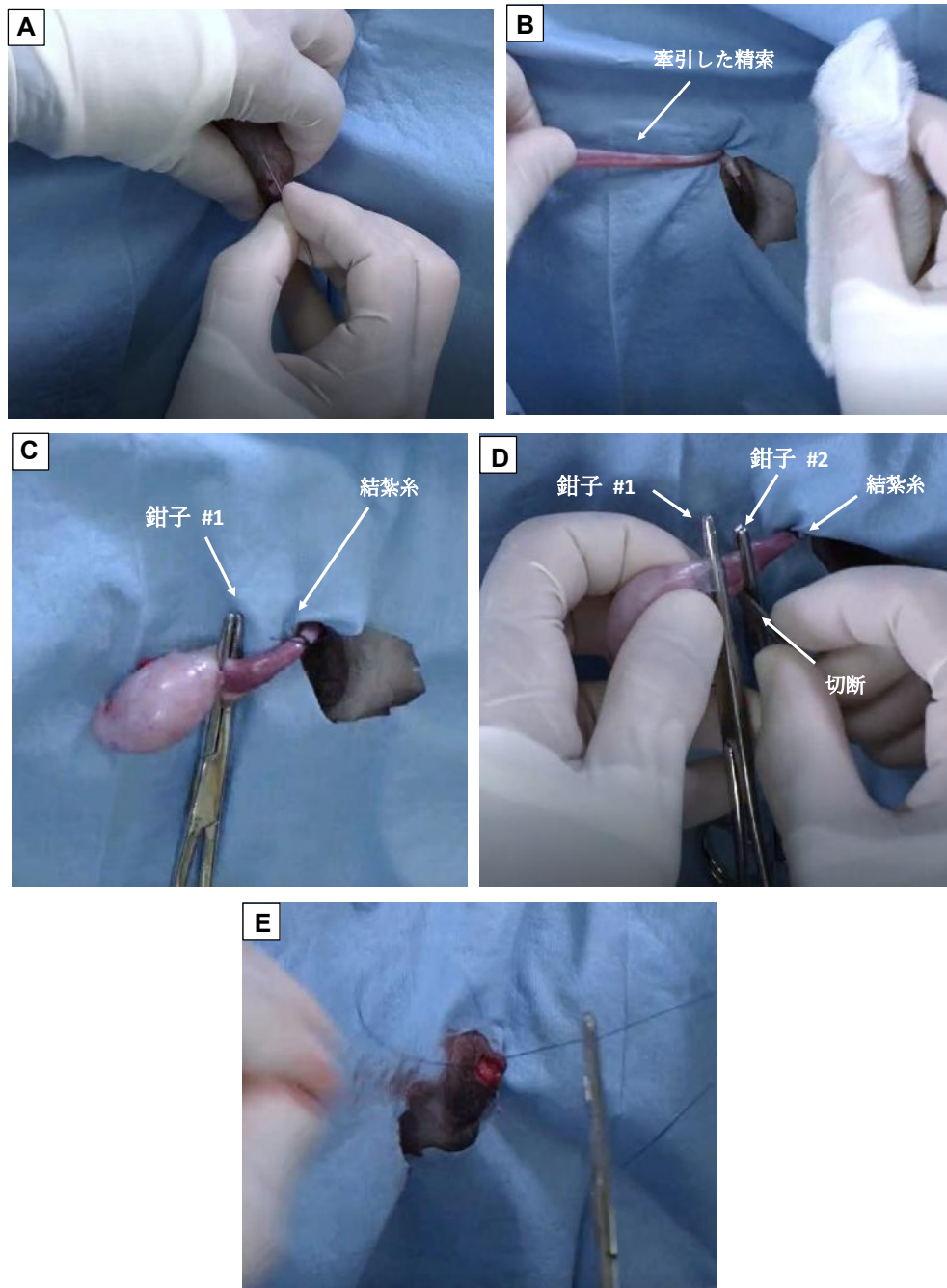


図 40. 犬の陰嚢精巣摘出術。(A) 精巣の真上に切開をする。(B) 牽引した精巣と露出した精索。(C) 最初の鉗子を配置し、単一の円周結紮糸で結ぶ。(D) 2 番目の鉗子を配置し、鉗子の間で精索を切断する。(E) 切開は単一の埋没縫合糸で閉鎖するか、開いたままにしてもよい (画像提供 : April Paul 博士)。

2.1.3.1.4 陰嚢切除を伴う精巣摘出術

陰嚢切除を伴う精巣摘出は、陰嚢の皮膚が損傷している場合に必要である。潜在的な死腔が多く、陰嚢血管分布が増加している超大型犬腫では、他の方法だと陰嚢血腫の発症を招く可能性のあるため、しばしば推奨される。あるいは、飼い主が美容上の理由でこの方法を求

める場合もある。

陰嚢切除を行うには、陰嚢の基部を囲むように楕円形の切開を行い、皮下組織を周囲に剥離して両方の精索を分離する。この切開は、張力なく適切に閉鎖できるように、陰嚢に近い位置で行う必要がある。その後の手術手技は、他の術式の精巣摘出術（開放式または閉鎖式を含む）と同様である。手術創は3層を閉鎖する。死腔を閉じて張力を緩和するために、連続縫合または断続縫合の単純縫合を行う。その後、皮下組織に連続縫合を施し、皮膚には埋没縫合を行う。必要に応じて皮膚接着剤を塗布してもよい。皮膚縫合は患者による刺激や舐めを防ぐために避けるべきである（図 41）。

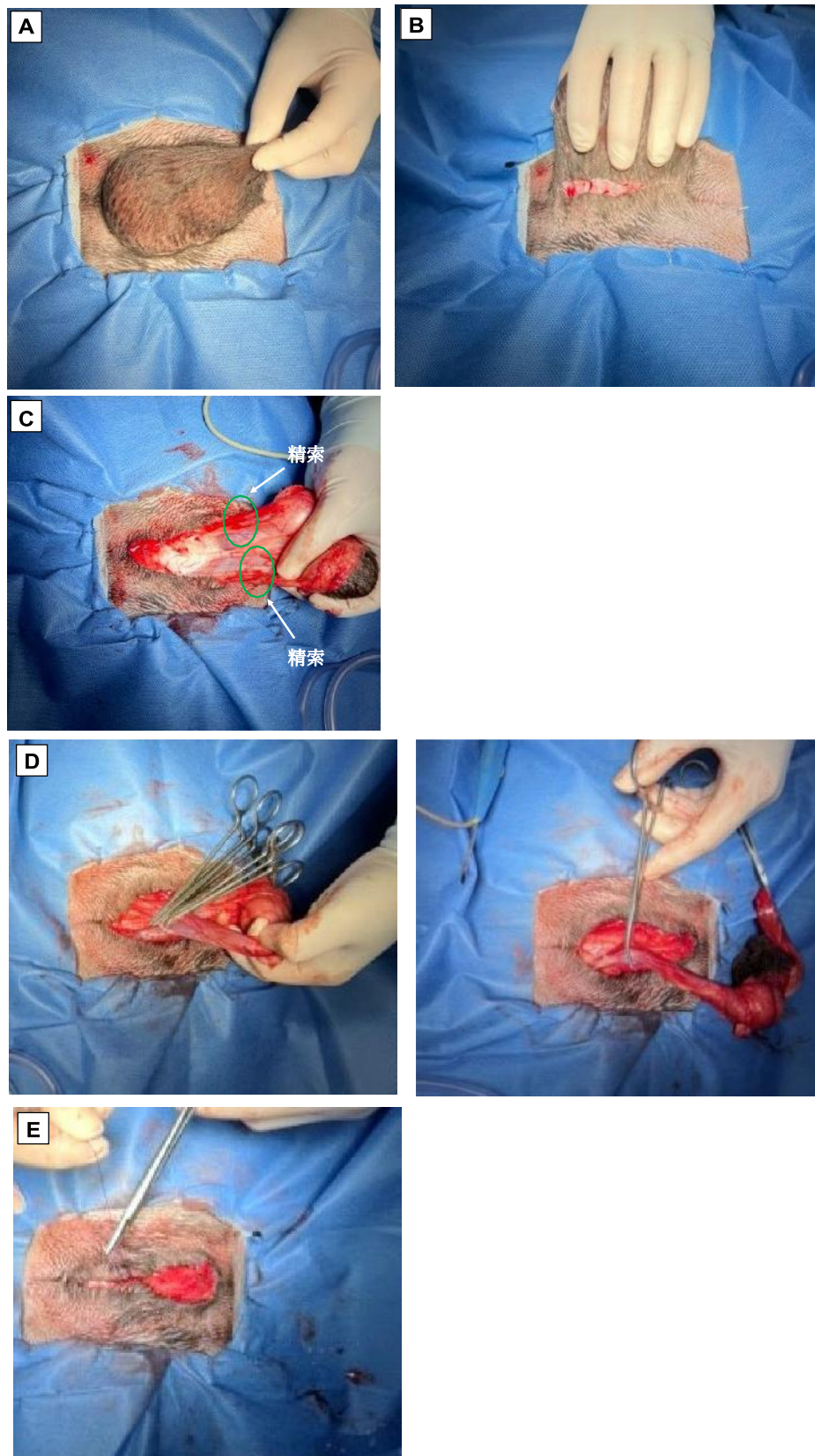


図 41. 陰嚢切除を伴う精巣摘出術。(A) 手術準備後の陰嚢。(B) 陰嚢と精巣を持ち上げ、基部の周りの楕円形に切開する。(C) 左右精索の分離。(D) 通常の両側精巣摘出術。(E) 死腔の除去と皮内皮膚閉鎖。

2.1.3.2 潜在精巣を伴う精巣摘出術

犬の正常な精巣下降は生後約 10 日までに完了するはずだが、鼠径輪が完全に閉じるのは生後 6 カ月ごろのため、潜在精巣と診断する前に生後 6 か月齢まで待つことが推奨される。

(Johnston, Kustritz, & Olson, 2001a)。潜在精巣は腫瘍化するリスクが高いため、必ず摘出すべきである (Hayes et al., 1985; Pendergrass & Hays, 1975)。

片側性潜在精巣の場合は生殖能力があるが、潜在精巣は遺伝的に発生することが知られているため、罹患犬は繁殖に用いるべきではない (Romagnoli, 1991)。性腺ホルモンの喪失に関連する健康被害を考慮すると、繁殖を避けることが推奨されている限り、下降した（陰嚢内の）精巣は、そのままにしておくことができる。そうでなければ、完全な性腺摘出または精管切除を進めるべきである。

下降した精巣を保持する場合、飼い主にはこの精巣における腫瘍化リスクが増加する可能性があることを知らせるべきである。人間では片側性潜在精巣の男性の下降した精巣は、腫瘍化のリスクが 3.6 倍高いと推定されている (Prener et al., 1996)。犬における研究は限られているが、形態学的変化は確認されていないものの、将来的な悪性転換の可能性を示唆する免疫組織化学的マーカーは、下降した精巣で上昇していることが示された (Pecile et al., 2021; Veronesi et al., 2009)。下降した精巣を保持する場合は、その精巣を定期的に触診することが重要である。

片側性潜在精巣で下降していない精巣の位置を特定するには、下降した精巣を頭側に押し出し、それがどちらの鼠径輪に向かっているかを確認することで特定できる。または、術前の腹部超音波検査によって特定することも可能である。片側の精巣が陰嚢内に残っている場合は、潜在精巣が摘出されるまで必ず体内に維持しておく。これにより、後に不妊状態に関する混乱が生じるのを防ぐことができる。潜在精巣は、腎臓の尾側極と陰嚢の間の正常な下降経路のどこにでも停留する可能性があり、停留位置に応じて処置をする。鼠径部外潜在精巣は浅鼠径輪と陰嚢の間に位置し、鼠径部潜在精巣は鼠径管内に位置し、腹腔内潜在精巣は腎臓と深鼠径輪の間の尾部または腹部中部に位置する（図 42）。

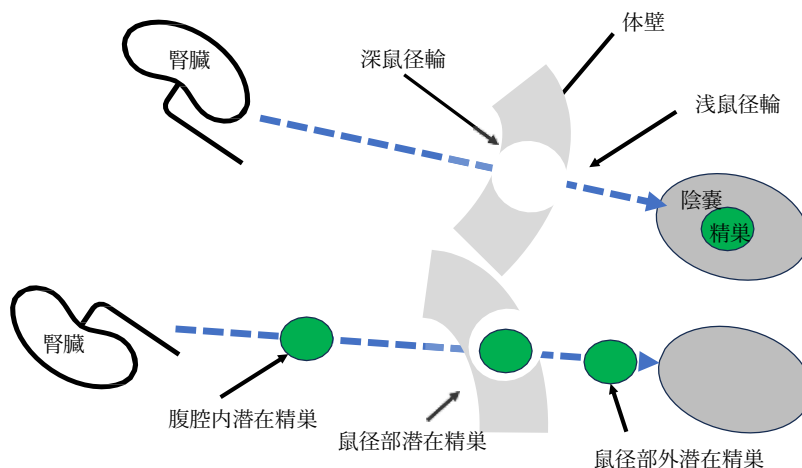


図 42. 正常な精巣下降と潜在精巣

2.1.3.2.1 鼠径部外精巢の潜在精巢摘出術

鼠径管の外に位置する精巢は、通常簡単に触診可能であり、陰囊前方の位置に押し出して通常の方法で摘出することができる。または、直接その部位に切開を加えることも可能である（図 43）。精巢が露出した後は、開放法または閉鎖法のいずれかの精巢摘出術を行う。

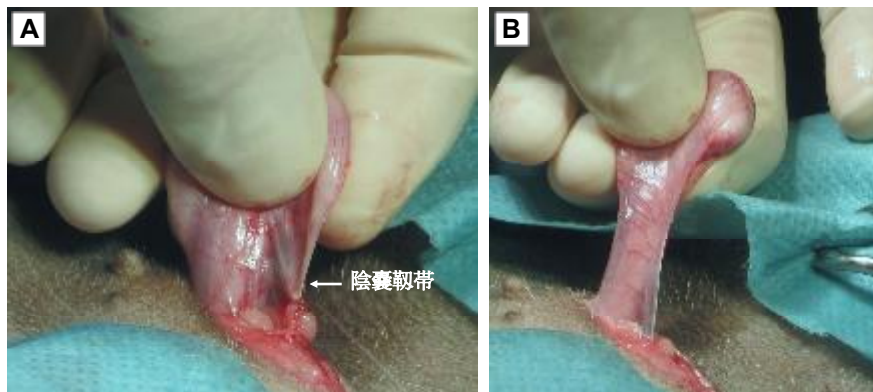


図 43. 鼠径部外潜在精巢。(A) 触診可能な精巢の真上に切開する。露出を改善するために、必要に応じて陰囊靱帯を指で分離するか、結紮する。(B) 露出したら、通常の方法で精巢摘出する（写真提供：S. Schäfer-Somi 博士）。

2.1.3.2.2 鼠径部精巢の潜在精巢摘出術

鼠径管内の精巢は外部から触診できず、腹腔内でも目視できない。この場合の潜在精巢摘出術は鼠径管の真上に切開を加える必要がある。精巢は鼠径脂肪やリンパ節と慎重に区別しなければならず、止血に細心の注意を払いながら腹腔内を探索する。精巢および関連する構造が露出した後は、下降した精巢摘出と同様である。

2.1.3.2.3 腹腔内精巢の潜在精巢摘出術のための腹側正中切開術

犬の腹腔内潜在精巢は、一般的に、陰茎前側皮膚切開と尾側腹側正中腹部切開を組み合わせた手術で摘出する。避妊フックを使用して切開創を小さくして精巢を摘出する方法が報告されているが、潜在的な合併症があるためこの術式は推奨されていない (Bellah et al., 1989; Kirby, 1980; Schultz et al., 1996)。潜在精巢摘出術を行う際には十分な露出が重要である。腹部尾側への腹側正中切開による陰茎前部へのアプローチは、広範囲な皮下組織の排除が不要であり、尾側浅腹壁動静脈からの出血による潜在的な問題を減少させる (Daniel et al., 2016) (図 44 および 45)。潜在精巢が深鼠径輪近くの尾側腹部に位置している場合にこの方法が適切である。

両側潜在精巢は、一般的に腎臓の尾側に位置し、片側性潜在精巢は、一般的に膀胱の外側の尾側腹部に位置する。腹腔内の精巢を見つけるために、まず前立腺から精管を特定し、その精管をたどって精巢を見つけることである (図 46)。このルールを遵守することで、誤った前立腺摘出、尿管損傷、尿道切断、リンパ節摘出といった合併症を回避できる。潜在精巢

を特定し摘出した後は、下降した精巣摘出と同様である。

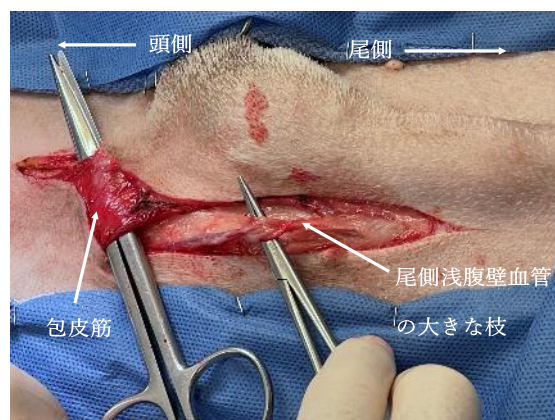


図 44. 尾側腹部への腹側正中線包皮旁アプローチ。結紮が必要になる可能性のある尾側浅腹壁血管の大きな枝と、切断が必要な包皮筋に注意。

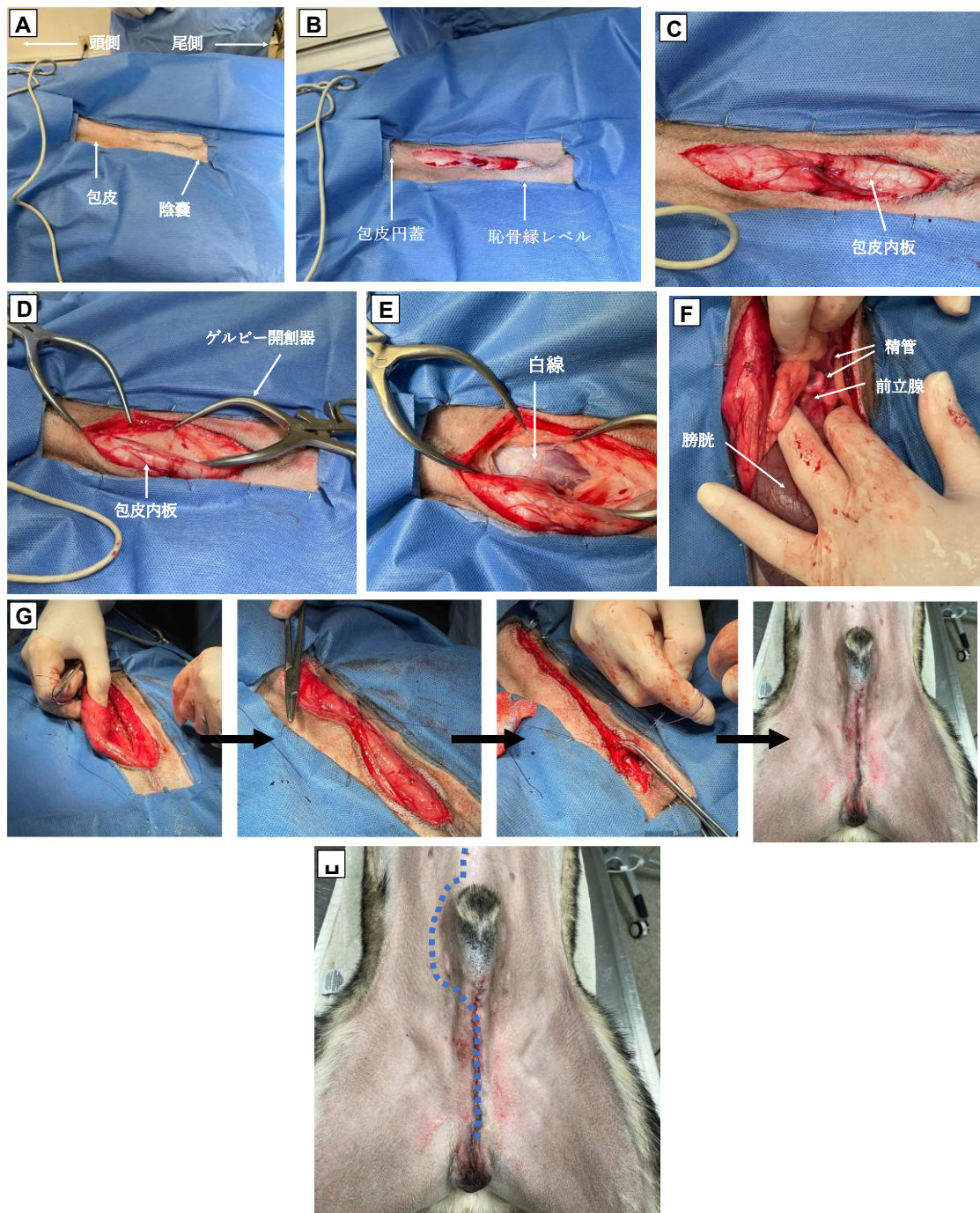


図 45. 尾側腹部への腹側正中線包皮アプローチ。(A) 仰臥位のポジショニング。(B) 陰茎と包皮の真上にある皮膚切開。この切開は通常、包皮円蓋から約 1.0cm 尾側から包皮基部まで伸ばす。(C) 背側剥離により包皮の内葉が露出する。(D) 露出した内葉の下にある陰茎は、側方に牽引して体壁を露出する。(E) 露出した体壁。(F) 白線切開により尾側腹部内臓が露出する。(G) 通常の開鎖。本症例では切開は尾側に延長し、下降精巣の精巣摘出術のためのアクセスが含まれていることに注意。(H) さらに腹部露出が必要な場合は、皮膚切開を頭側に延長することもできる。

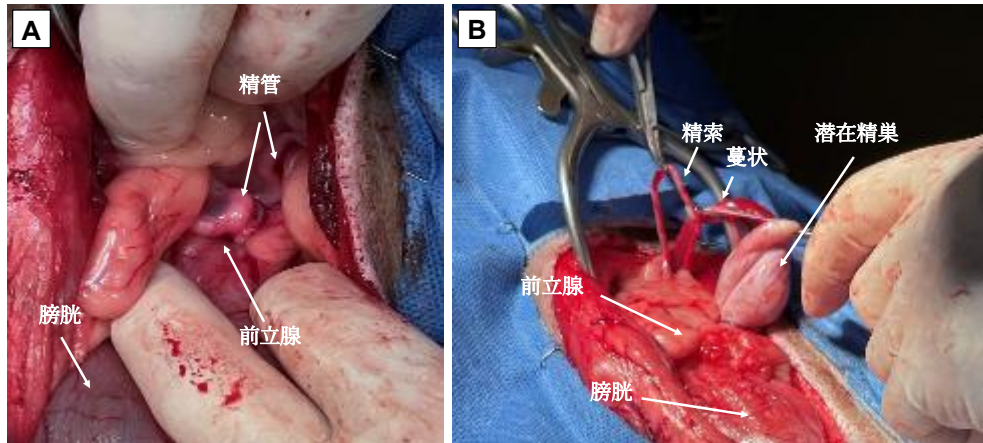


図 46. 腹部潜在精巣の特定。(A) 潜在精巣を特定する最も安全な方法は、膀胱頸部で前立腺を触診することである。両側の精管はこの部位に入る。(B) 精管を潜在精巣まで追跡する。

2. 1. 3. 2. 4 腹腔鏡下潜在精巣摘出術

腹腔鏡下潜在精巣摘出術は、関連臓器すべてをよく観察することができ、且つ迅速、効率的、侵襲を最小限に抑えることができる手法である。まず患者の頭を下にした体位（トレンデレンブルグ）にし、尿道カテーテルを挿入する。トレンデレンブルグ体位は腹部臓器を前方に移動させて視野を広くさせ、尿道カテーテルは術中に膀胱内の排出をする。腹部は二酸化炭素ガスで膨張させ、圧力を 10～15mmHg に保ちながら、ヴェレス針またはハソン法を使用する。光学ポートは臍部のすぐ尾側に設置し、腹部の尾側領域を探索する。もし潜在精巣が容易に視認できない場合は、鼠径輪を注意深く探索し、精管と精巣血管が鼠径管に伸びているかどうかを確認する。もしそうであれば、腹腔鏡手術は中止し、鼠径部の精巣を摘出するために通常の開腹手術に切り替える。

腹腔内精巣を発見したら、臍部から恥骨までの途中で、腹直筋のすぐ外側に 2 つの器具ポートを設置する。把持器具は罹患側の器具ポートに通して、腹部内臓から精巣を固定して安定させる。精巣血管および関連構造物の結紮は、ステンレススチール製クリップまたは血管閉鎖装置を反対側の器具ポートを通して行う。次に、罹患側の器具ポートをわずかに拡大し、精巣を摘出する（図 47）。

代替の腹腔鏡補助技法を採用することでもよい。この手法では、潜在精巣は前述したように識別し、器具ポートは罹患側にのみ設置する。精巣を把持し、体壁に引き寄せ、器具ポートを拡大して外に取り出す。血管および関連構造の結紮は体外で行い、結紮した残端は腹部に戻す（図 48）。

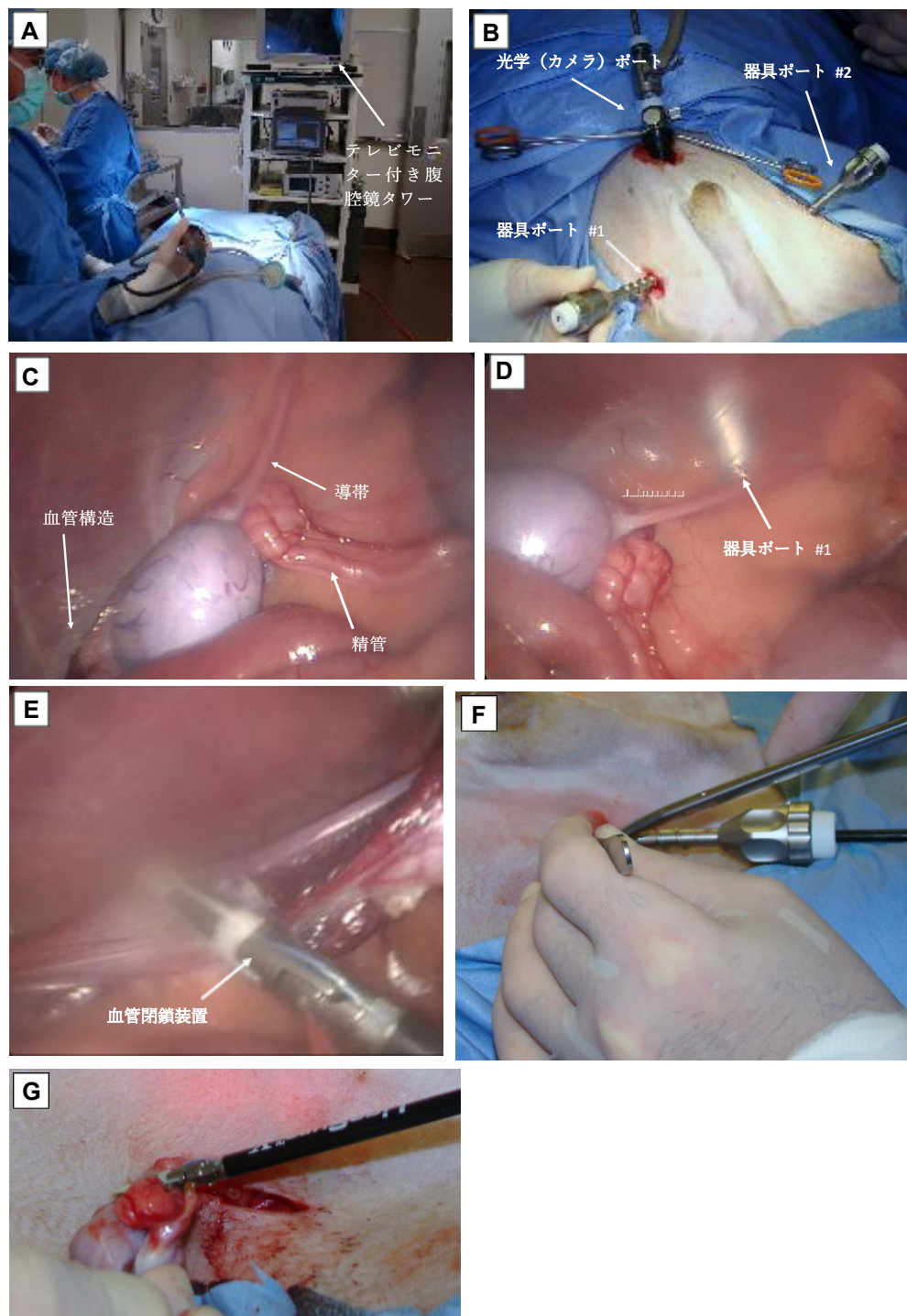


図 47. 腹腔鏡下潜在精巣摘出術。(A) 腹腔鏡下潜在精巣摘出術のためのポジショニング。テレビモニターは患者の尾側に向けて配置する。(B) 光学ポートは臍のすぐ尾側に配置し、2つの器具ポートは腹直筋の側方、臍と恥骨の間に配置する。(C) 潜在精巣と関連構造を視認。(D) 器具ポート #1 は、罹患側の腹壁を貫通しているのが見える。このポートは、精巣を把持して牽引するために使用する。(E) 精巣を持ち上げて牽引し、血管閉鎖装置を器具ポート #2 を通して血管構造に適用。(F) 精巣を回収するために、器具ポート #1 がわずかに拡大する。(G) 精巣摘出。

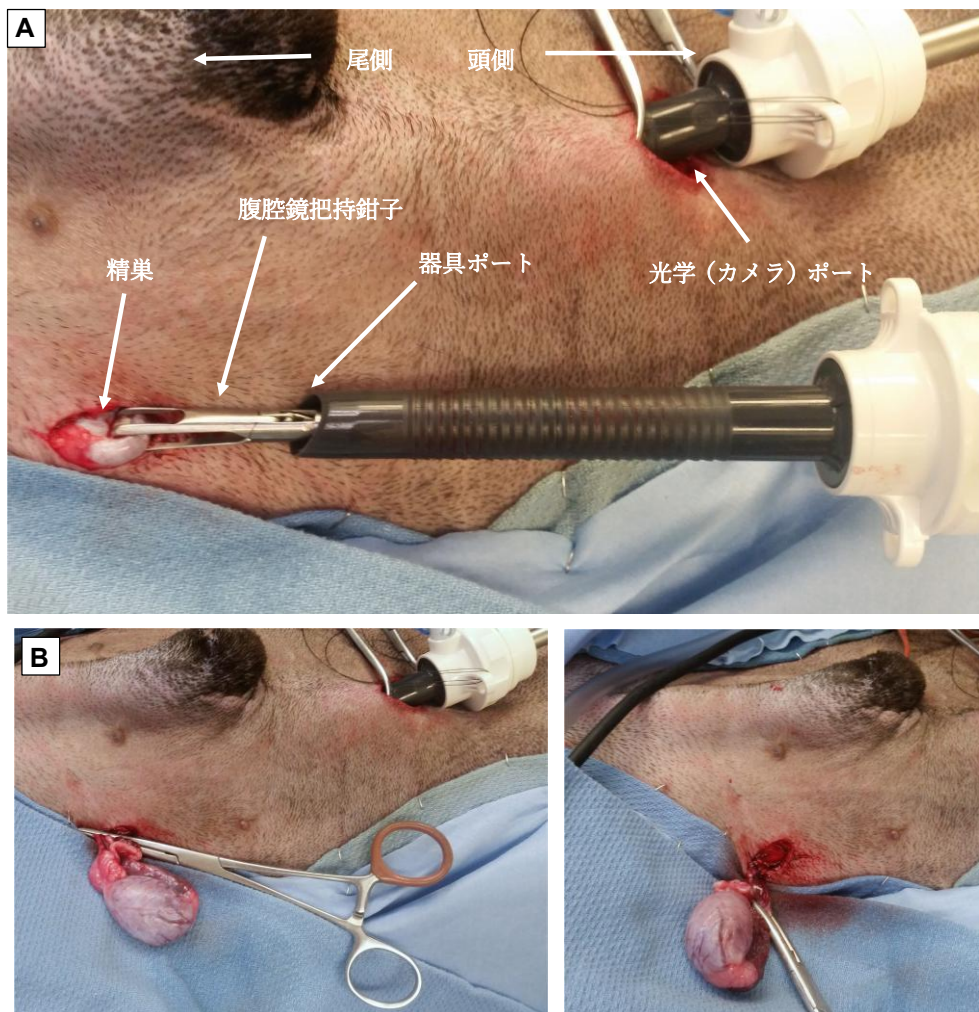


図 48. 腹腔鏡補助潜在精巣摘出術。(A) 光学ポートと単一の器具ポートを使用して、潜在精巣が視覚化、把持し摘出する。(B) 結紮は体外で実施する。

2.1.4 雄猫

2.1.4.1 精巣下降した精巣摘出術

2.1.4.1.1 陰嚢精巣摘出術

陰嚢精巣摘出術は、雄猫の不妊のための標準的な治療法として長年行われている。この手法は、両足または上肢のみを前方に引き寄せた状態で、仰臥位または側臥位のいずれでも行うことができる。陰嚢の毛は優しく刈るか抜く。精巣の上に単一の正中切開、またはそれぞれの精巣の上を切開するが、単一の切開の方が出血を減らすことができる。優しく均等に牽引して精巣を体外に出し、精索を露出させる。犬と同様に、開放法（精巣鞘膜を開く）と閉鎖法（精巣鞘膜をそのままにする）のどちらも可能である。組織の結紮は吸収性縫合糸、外科用クリップ、または血管閉鎖装置で行う。

雄猫の精巣摘出術で縫合不要とすることができる手法は自己結紮である。この手法は、一般的に閉鎖法で行うが、開放法でも行うことができる。自己結紮では、まずモスキート鉗子

を精索に平行に配置し、頭側に向ける。次に、鉗子を精索の下を通し次に上を通し、最後に再び精索の下を通すことで精索の周りで捻転させる。鉗子をその位置で保持し、精巣が付着している精索を上を持ち上げ、鉗子の先端で把持してループを形成する。精巣側で精索を切断し、精巣を摘出する。精索の自由端をループに通して引っ張り、単純な片結びをする (Hedlund, 2002)。

雄猫の精巣摘出術のもう一つの縫合不要の選択肢は、開放法である。精巣鞘膜を開いた後、精管と精巣血管の間に窓を作る。精管を精巣近くで切断し、精巣の摘出後、精管を精巣血管に数回の本結びで固定する (Hedlund, 2002)。

単純な牽引による精巣摘出術では縫合なしの方法はしてはいけない。単純な牽引は出血を防ぐための血管痙縮であり、歴史的に鎮静していない患者での手術速度を上げるために実施されていた (Hobday, 1924)。単純な牽引や適切な鎮静と鎮痛なしでの手術は、非人道的である。様々な優れた術式が存在する現在、血管痙縮に依存して止血を行うことは現代の獣医学においては適切ではない。

手術方法に関係なく、陰嚢切開は排液を促し、術後の自傷行為の発生率を減少させるために、多くの場合、開かれたままにされる。

2.1.4.2 潜在精巣を伴う精巣摘出術

猫の潜在精巣の発生率は 0.4%~3.8%の間であり、ペルシャではリスクが高くなると報告がある (Henderson, 1951; Millis et al., 1992; Richardson & Mullen, 1993)。この疾患は遺伝性であると考えられており、多因子遺伝の形態が示唆されている (Herron & Stern, 1980)。猫では正常な精巣下降は、一般的に出生前に完了するが、7ヶ月齢~8ヶ月齢未満の猫では確定診断を下すべきではない (Sojka, 1980)。犬と同様に、潜在精巣は腎臓の尾部と陰嚢の間で下降経路に沿ってどこにでも停留する可能性があり、停留位置に応じて処置をする。鼠径部外潜在精巣は浅鼠径輪と陰嚢の間に位置し、鼠径部潜在精巣は鼠径管内に位置し、腹腔内潜在精巣は腎臓と深鼠径輪の間の腹部尾側または腹部中央部に位置する。

2.1.4.2.1 鼠径部外精巣の潜在精巣摘出術

鼠径部外潜在精巣は猫では簡単に触診でき、一般的に、精巣を陰嚢の位置まで戻すか、その上で直接切開することによって摘出する。

2.1.4.2.2 鼠径部精巣の潜在精巣摘出術

鼠径管内に閉じ込められた精巣は外部から触診できず、腹腔内でも目視できない。最も多い潜在精巣は、腹部探索中に鼠径部に認められる。もし精巣が腹部で簡単に識別できない場合は、前立腺に入る精管を確認し、遠位方向に追跡する。精管が深鼠径輪に達し、陰嚢内で精巣が触診できない場合、その精巣は鼠径部にあるか、過去に精巣摘出術が行われたことに

なる。この領域に位置する精巣は、鼠径管の真上を切開する。止血に注意を払いながら精巣を鼠径部脂肪やリンパ節から慎重に区別する必要がある。精巣と関連構造が露出したら、下降した精巣と同様に摘出する。

2.1.4.2.3 腹腔内精巣の潜在精巣摘出のための腹側正中切開術

腹腔内の潜在精巣は、猫では腹側正中線尾側切開にて摘出する。犬と同様に、腹腔内の潜在精巣を見つけるために、まずは前立腺から精管を特定し、そこから精管をたどって精巣を見つけることである。潜在精巣を確認したら、分離し、下降した精巣と同様に摘出する。

2.2 性腺ホルモンを維持した犬と猫の外科的不妊法

2.2.1 雌犬

2.2.1.1 子宮摘出術

子宮摘出術は、性腺ホルモンの保持を望む不妊の最も一般的な方法である。「卵巢温存避妊術」や「卵巢温存子宮摘出術」という用語も、この手術を説明するために使われる。卵巢温存避妊術という用語は実際には不適切で、「避妊手術」という用語自体が卵巢の除去を意味するからである。「卵巢温存子宮摘出術」という表現は冗長で、子宮摘出術だけで実施される術式を正確に表している。

術前準備および術後管理は、OHE と同様である。飼い主には、性腺を保存した不妊手術後も、雌犬は発情行動を示し、この期間中に雄犬を引き寄せる可能性があることを伝えるべきである。未不妊犬、SOHE で不妊手術を受け術後に発情を示した犬の両方で、膣穿孔があったことが報告されている (Lunn et al., 2009; Morey, 2006)。子宮摘出術後の交配で雌犬に穿孔のリスクが増加するという証拠はないが、未不妊犬や他の方法で不妊した雌犬と比較して、子宮摘出術後の長期的なデータは不足している。一部の臨床医は、乳腺や卵巢の疾患を早期に発見するために、毎年の超音波検査を推奨している。

ホルモン温存方法で不妊手術を受けた動物の識別は、混乱や不必要な再手術を避けるために特に重要である。残念ながら、最近の調査によるとほとんど実施されていないことが示された (Brent, 2019)。ホルモン温存不妊手術を実施している獣医師のうち、子宮摘出術後に外部識別手段を実施していたのは 14.3%、精管切除後では 31.8%であった。通常の性腺切除手術後と同様に、単純なタトゥー(子宮摘出術は緑色の「X」、精管切除術には緑色の「V」)を入れることが推奨される。

2.2.1.1.1 腹部正中切開による子宮摘出術

手術は腹部の非常に尾側で行うため、麻酔導入直後に手動で膀胱圧迫にて排尿することが重要である。それが不可能な場合、開腹後に膀胱穿刺で膀胱を空にする必要がある。子宮摘出術のための切開は、一般的に、臍のすぐ尾側から恥骨縁まで切開する。卵巢および子宮の識別と露出は、OHE と同様である。

まず卵巣を確認したら、固有靱帯に鉗子をかけて挙上し、卵管間膜の子宮角との接合部に窓を作る。本委員会の経験では、卵巣をそのままにして懸垂靱帯を解放して露出を容易にすることは、ホルモン産生に悪影響を及ぼさないようである。

現在では、様々な結紮方法が知られているが、技術に関わらず、将来的な嚢胞性子宮内膜過形成複合体のリスクを防ぐため、すべての子宮組織を取り除くことが重要である。研究では、組織の残存は近位結紮部位で最も発生しやすいことが示されており、この部位では特に注意が必要である (Mejia ら, 2020)。術者は、卵巣と子宮角の近接性を認識する必要がある。これらの構造を分けるのはわずか数ミリの卵管間膜である。卵巣嚢内の脂肪は、しばしば卵巣を視認することを妨げるが、卵巣嚢が腹腔に開く部分は、卵管の濃いピンク色の腺毛でその位置を確認することができる。一般的な方法のひとつとして、卵管間膜に3本の鉗子を配置し、2カ所で結紮を行う。最初の結紮は卵巣と最も近位の鉗子の間に置き、2番目は最も近位の鉗子の圧痕部分に置く。次に、卵管間膜を残りの2本の鉗子の間で鋭利に切断する (Kutzler, 2020b) (図 49 および 50)。特に大型犬では、ミラーズ結びのような第一結び目で滑りにくい結び方を使用することがよい。子宮の頭側の組織と卵巣が近接しているため、複数の鉗子を使用しても明確な分離ができない場合、術後に子宮腺組織を残すリスクを最小限にするため、単一の縫合結紮を検討すべきである (Mejia ら, 2020)。血管閉鎖装置、双極電気手術用鉗子、または血管クリップも結紮に使用でき、手術時間を短縮することができる。

子宮角が卵巣から分離し、子宮体、続いて反対側の子宮角および卵巣とたどる。この時点で、卵巣温存手術を繰り返すか、反対側の卵巣を摘出することも可能である。反対側の卵巣を摘出しても、視床下部-性腺軸に影響を与えることはなく、将来的な卵巣疾患のリスクを減少させる利点もある。

次に、広靱帯は子宮動脈の外側で切断または鈍性剥離し、腔まで達する。研究によれば、子宮頸部内には性腺ホルモンに反応する組織が存在するため、切断は子宮頸部ではなく膣の頭側で行うべきである (Mejia ら, 2020)。結紮と切断にはいくつかの方法があるが、手技に関わらず、子宮動脈は個別に縫合結紮するべきである。この部位は腹部の非常に尾側であり、露出が困難な場合がある。そのため、手術を行う際には助手が牽引を行うとよい。

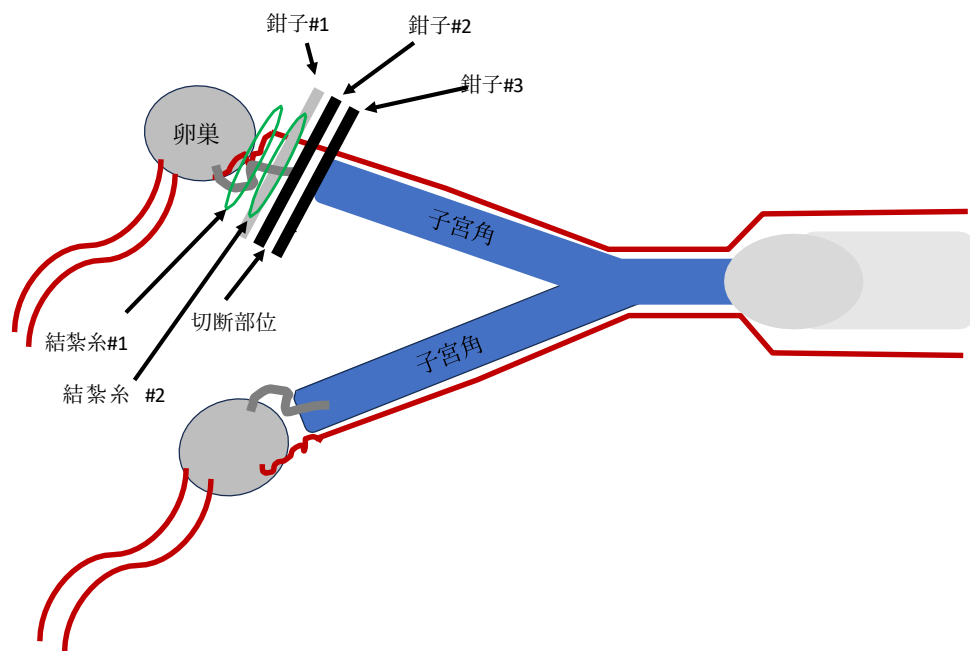


図 49. 子宮摘出術における卵管間膜の鉗子、結紮糸、および切断部位の位置。

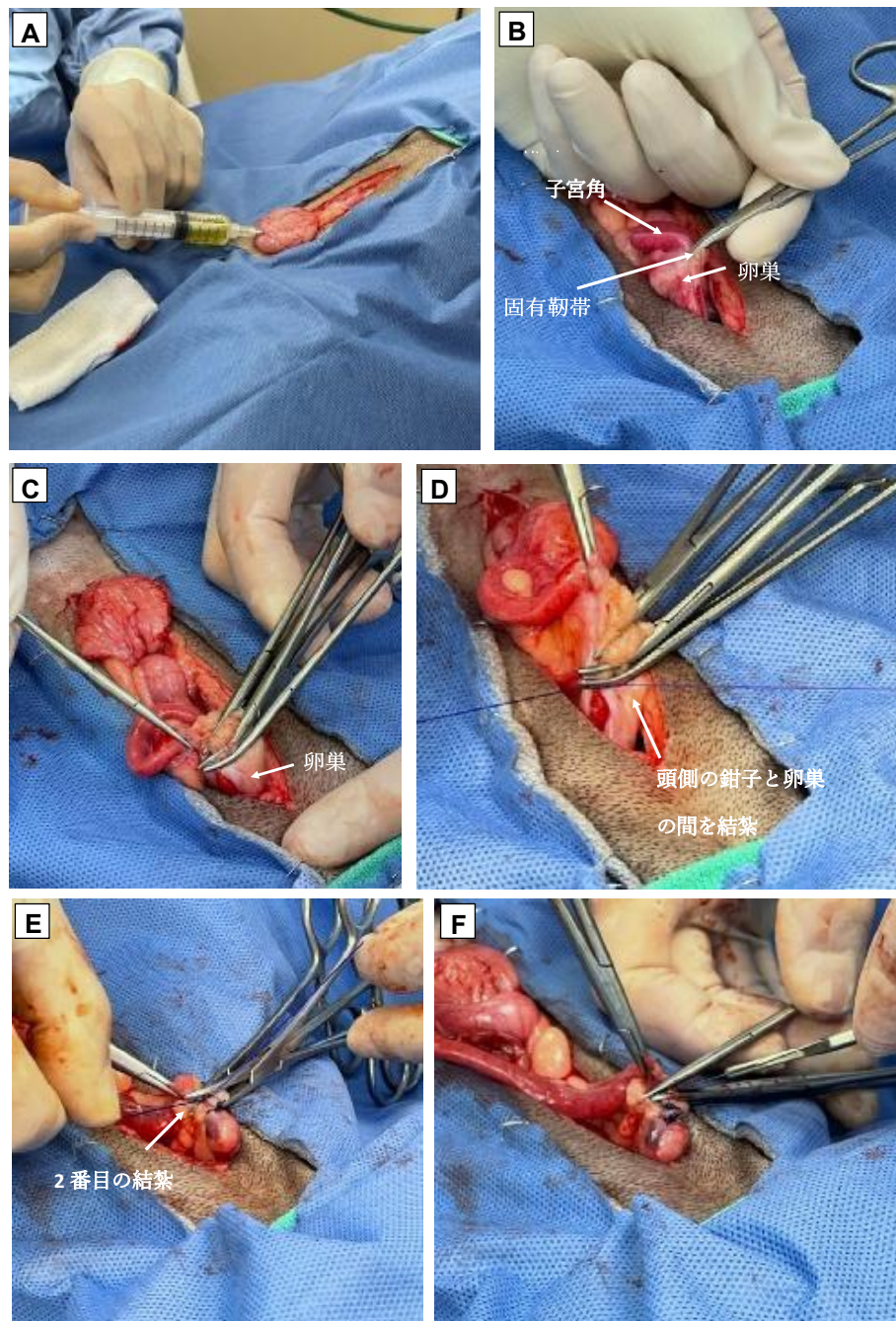


図 50. 雌犬の子宮摘出術における卵管間膜へのアプローチ、鉗子、結紮糸、および切断部位の術中画像。
 (A) 膀胱を完全に空にする。(B) 牽引用に把持した固有靱帯。(C) 三重鉗子、卵管間膜。(D) 頭側の鉗子と卵巢の間を結紮。(E) 最も頭側の鉗子の圧潰部にある 2 番目の結紮。(F) 中央と遠位の鉗子の間の切断。

一般的な手法は、2 本の鉗子を子宮頸部と膣の接合部に配置する。両方の子宮動脈は、それぞれ鉗子の尾側で個別に縫合結紮し、次にこれらの尾側に 3 本目の環状結紮を配置する。卵巢茎の結紮と同様に、ミラーズ結びのような最初の結び目で滑りにくい構造の結び方を環状結紮に使用することがよい。次に、膣を 2 本の鉗子の間で切断する (図 51 および 52)。

残存組織を確認して子宮が残っていないことを確認し、切断面で出血がないことを慎重に確認した上で、組織を腹腔内に戻す。鉗子を使用せず、すべて結紮して結紮部より頭側の腔を切断する術者もいる。この場合、縫合部と切断面の間に少なくとも 3mm 残すようにする。

犬の子宮角の閉鎖に血管閉鎖装置を使用して成功した報告がある一方で、直径が 9mm 以上の子宮体では、破裂強度が許容できないほど低くなり失敗したと報告されている (Barrera & Monnet, 2012)。子宮摘出術では、腔の遠位での閉鎖が必要だが、この部位で血管閉鎖装置を使用した場合の破裂強度は調査されていない。そのため研究報告があるまで、子宮頸部や腔頭側での閉鎖に血管閉鎖装置を使用することは推奨されない。閉腹は通常の卵巢子宮摘出術 (OHE) と同様である。

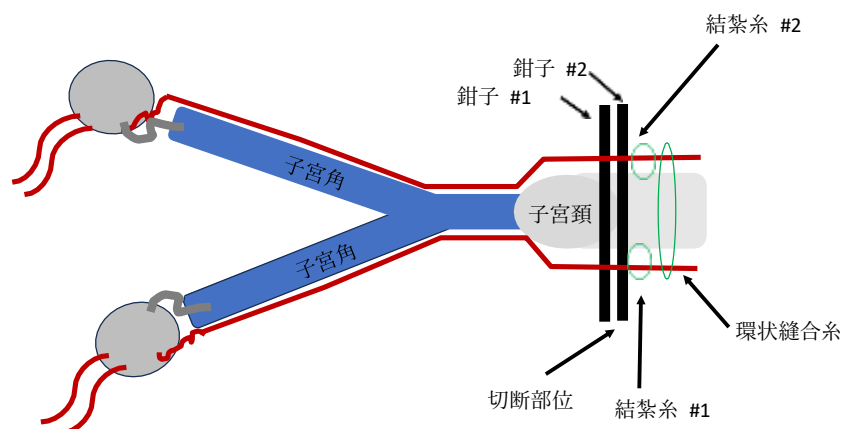


図 51. 子宮摘出術における頭側の腔の鉗子、結紮系、および切断部位の位置。縫合結紮系が環状縫合糸の頭側にあることに注意。これにより縫合結紮系の 1 つが誤って子宮動脈を貫通した場合の出血に対する保護になる。

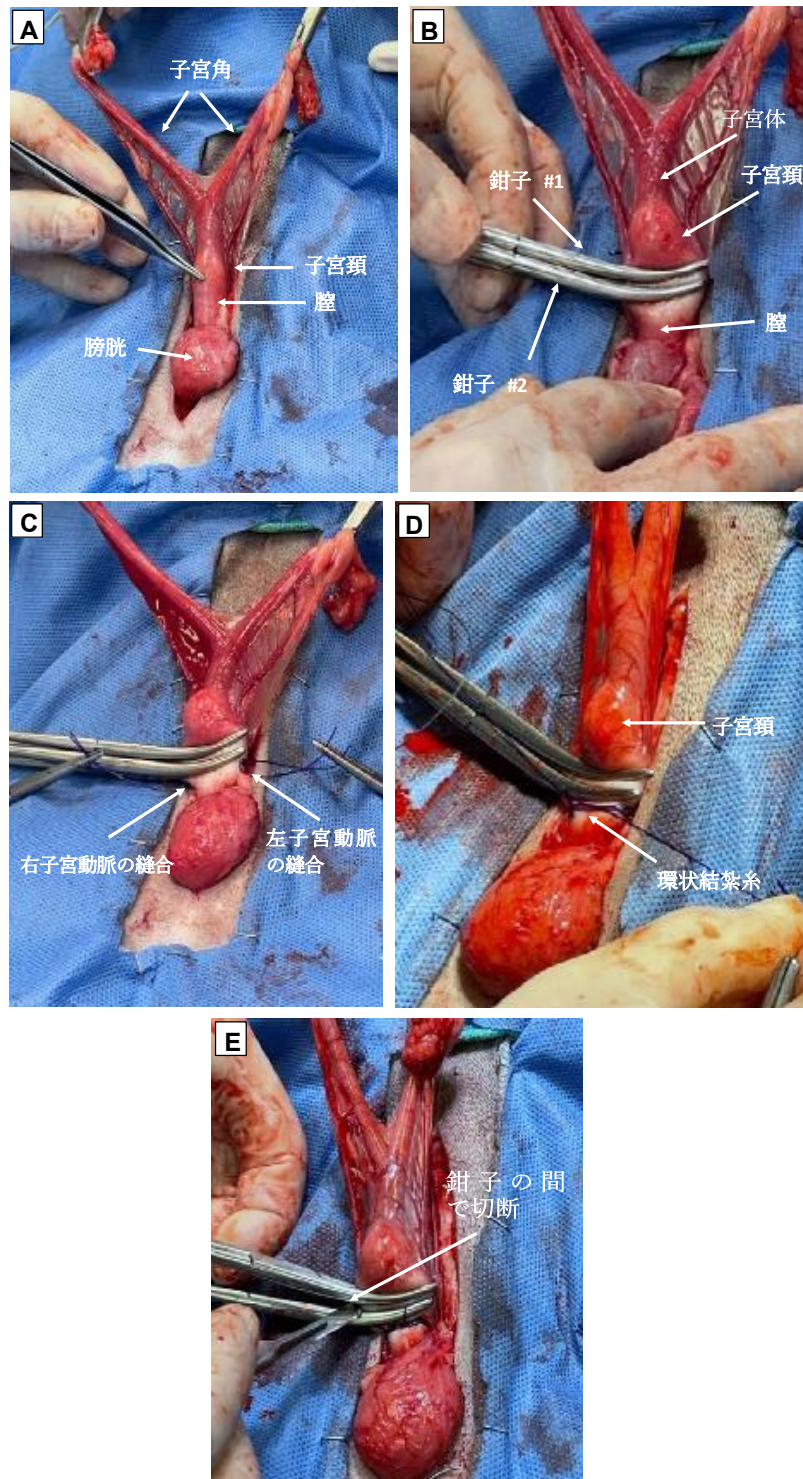


図 52. 雌犬の子宮摘出術における頭側の脛の鉗子、結紮糸、および切断部位の術中画像。(A) 子宮頸部と頭側脛を含む生殖管全体の露出。(B) 子宮頸部の尾側に配置した 2 つの鉗子。(C) 両側の子宮動脈を縫合結紮する。図では各子宮動脈が縫合糸を環状に通すことなく子宮壁に縫合結紮していることに注意。(D) 縫合結紮糸の尾側に配置した環状結紮糸。この位置では二重摩擦結びが好ましい場合がある。(E) 2 つの鉗子の間で切断する。

2.2.1.1.2 犬の腹側部切開による子宮摘出術

腹側部切開は子宮摘出には十分な術野を確保できないため推奨されない。

2.2.1.1.3 犬の腹腔鏡下子宮摘出術

腹腔鏡下子宮摘出術は、通常「腹腔鏡補助手術」を実施し、単一ポートまたは三ポートのいずれかで行う（図 53）。単一ポート法では、手術用腹腔鏡またはカメラと複数の腹腔鏡器具を同時に使用できるポートを使用する（図 22）。三ポート法では、患者の体位、カメラと最初の器具ポートの設置、および最初の卵巣の識別は、前述の二ポート OHE と同様である（図 23）。このポートは恥骨前部に設置する。最初の卵巣を識別したら、OE フックまたは大きな圧着針に取り付けられた #2 縫合糸を使用して、一時的に腹壁に固定する。針は腹壁、近位子宮角を通過し、次に腹壁を再び通過して卵巣を「串刺し」にして安定させる。この位置で、卵巣を電気凝固または血管閉鎖装置を使用して近位の子宮角から分離する。残存子宮組織がその後の子宮蓄膿症の原因となる可能性があるため、この操作は卵巣に非常に近い位置で行うことが重要である。近位間膜の短い部分を切断することで、その後の子宮角の摘出が容易になる。その後、反対側でも同様の手順を繰り返す。

両方の卵巣が子宮角から分離したら、患者を背臥位に配置し、内視鏡を 180 度回転させて尾側を視認し、第二の器具ポートを視認しながら恥骨前部に設置する。次に内視鏡を 180 度回転させて頭側を視認し、切断した子宮角近位を確認する。これは、経腹固定縫合を引っ張ることで容易になる。子宮近位は、恥骨前部ポートを通して器具で把持し、ポートを通さずにその付近まで引き戻す。この位置に到達したら、ポート部位を十分に拡大して、子宮角を切開部から引き出せるようにする。最初の子宮角を引き出した後、子宮体部まで追跡し、反対側の子宮角も同様に引き出す。残りの手順は、開放子宮摘出術として、体外でおこなう。ポート部位の閉鎖は、腹腔鏡 OHE と同様である。

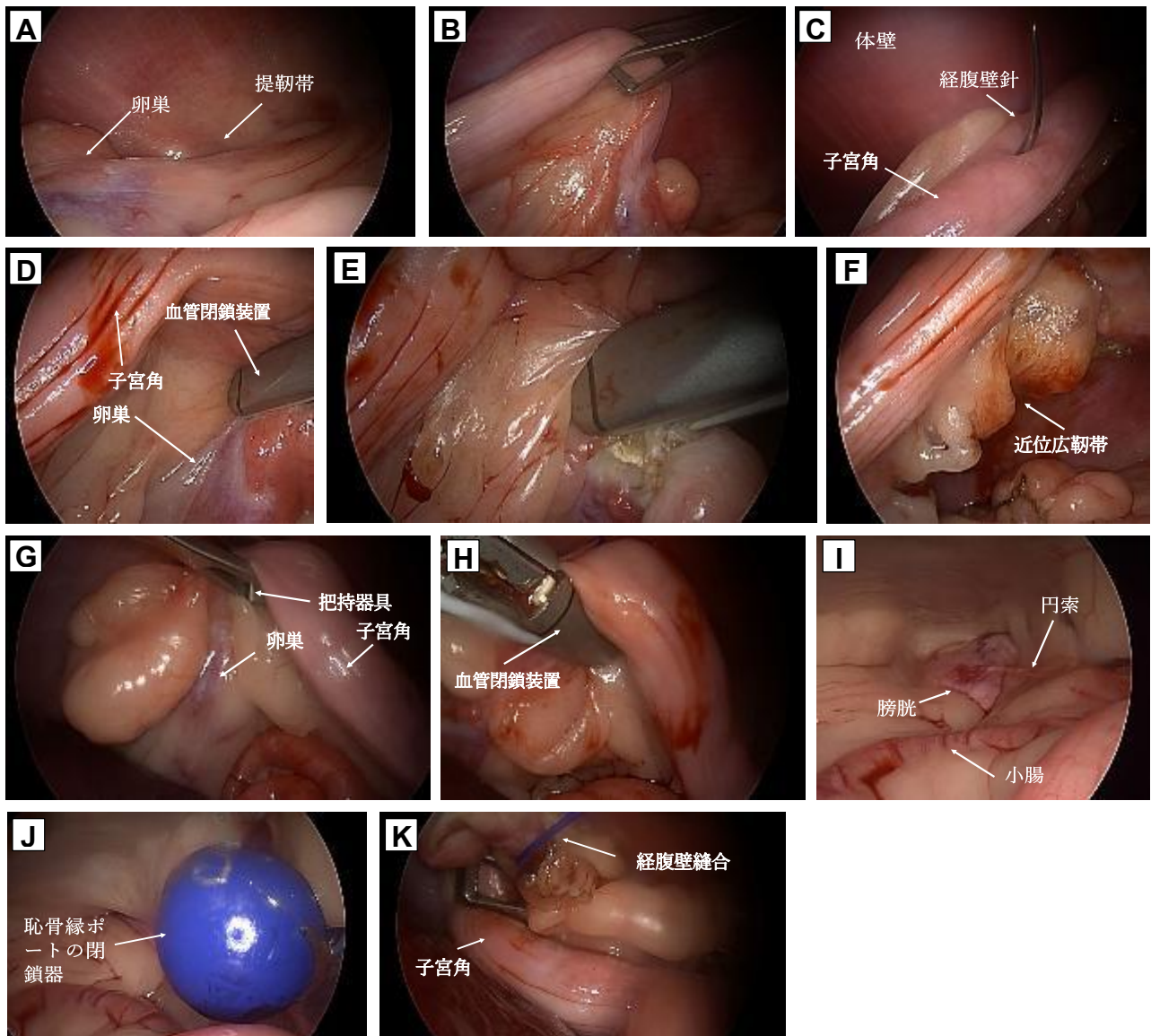


図 53. 腹腔鏡補助子宮摘出術。(A) 卵巣と提靱帯の腹腔鏡画像。(B) 近位子宮角の挙上。(C) 経腹固定縫合系による近位子宮角の安定化。(D) 卵管と卵巣の接合部に血管閉鎖装置を適用。(E) 卵管と卵巣の接合部での血管閉鎖。(F) 可動性を高めるために融合された近位広靱帯。(G) 反対側の卵巣の分離。(H) 反対側の血管融合。(I) 恥骨縁に追加のポート配置を視覚化するために尾側に向けられたカメラ。(J) 直接視覚化の下で恥骨縁ポートに配置された閉鎖器。(K) 片側の近位子宮角は、恥骨縁ポートを通して器具で把持する。次に尾側ポートを通して牽引し、両方の子宮角が体外に出るまで反対側でもプロセスを繰り返す。残りの手順は開腹術による子宮摘出術について説明されているように体外で行う。(図 52)

2.2.1.2 卵管切除術

片側または両側卵管切除術は、避妊、感染症、がんのリスク低減など、さまざまな健康問題のために女性で行われることがある。この手術は通常、腹腔鏡下で行う。両側卵管切除術は、性腺ホルモンを維持しながら不妊化することができるが、雌犬では推奨されない。なぜ

なら、卵巢ホルモンが持続的に分泌されながら子宮が残っている場合、子宮内膜過形成 (CEH) / 子宮蓄膿症複合体の発症リスクが高まるためである。

2.2.1.3 卵巢組織移植

卵巢組織移植とは、両側の卵巢を摘出し、同時に子宮を部分的または完全に摘出する場合としない場合があり、その後、卵巢組織を門脈の排出領域に再移植する手法を指す。再移植の部位としては、最も一般的には胃漿膜下または小腸が選ばれる (Arnold et al., 1992; Le Roux, 1983; Le Roux & Van Der Walt, 1977)。卵巢組織移植は性腺ホルモンを維持できる手法であるが、外科的不妊には推奨されない。子宮が温存された場合 (OE または SOHE の場合)、子宮内膜過形成 (CEH) / 子宮蓄膿症複合体を発症する可能性がある。卵巢組織の再移植を伴う OHE は子宮内膜過形成 (CEH) / 子宮蓄膿症複合体のリスクを排除し、性腺ホルモンを維持した不妊が可能となるが、子宮摘出術はより簡単で、安全で確実な方法である。

2.2.2 雌猫

性腺ホルモンを保持した雌猫の不妊は、頻繁なホルモン周期による行動問題や、未不妊雌猫における悪性乳腺腫瘍の発症率が高いため、飼育動物にはほとんど推奨されない (Misdorp et al., 1991; Overley et al., 2005)。性腺ホルモンを保持した不妊は、研究上では時々推奨され、地域猫の個体数を制御するためのより効果的な方法となる可能性が示唆されている (McCarthy et al., 2013; Mendes-de-Almeida et al., 2006; Mendes-de-Almeida et al., 2011)。

2.2.2.1 子宮摘出術

2.2.2.1.1 腹部正中切開による子宮摘出術

猫の子宮摘出術のための外科的アプローチ、生殖構造の識別と分離は、OHE の記述と同様であり、子宮の近位および遠位部分へのアクセスが必要である。近位の子宮角を分離するために、卵巢に直接隣接する卵管間膜を横切って2つの鉗子を配置し、最も頭側の鉗子と卵巢の間に単一の周回結紮をする。次に、組織を鉗子の間で切断する (図 54)。この時点で鉗子を全く使用せず、単に卵管間膜を横切って単一の結紮をし、結紮と子宮角の間に切断し、少なくとも 3mm の正常組織を残す方法を用いる術者もいる。

猫では、子宮頸部の識別は犬に見られるような高度に軟骨質な性質を欠くため、困難である。結紮は子宮分岐部の尾側に配置するが、この組織が子宮のものか子宮頸部のものか判別するのは困難である。解剖学的位置に関係なく、鉗子は一般的に必須ではない。子宮分岐部の尾側に単一の環状ミラーズ結びを配置し、組織はその部位から少なくとも 3mm 頭側で切断する (図 55)。

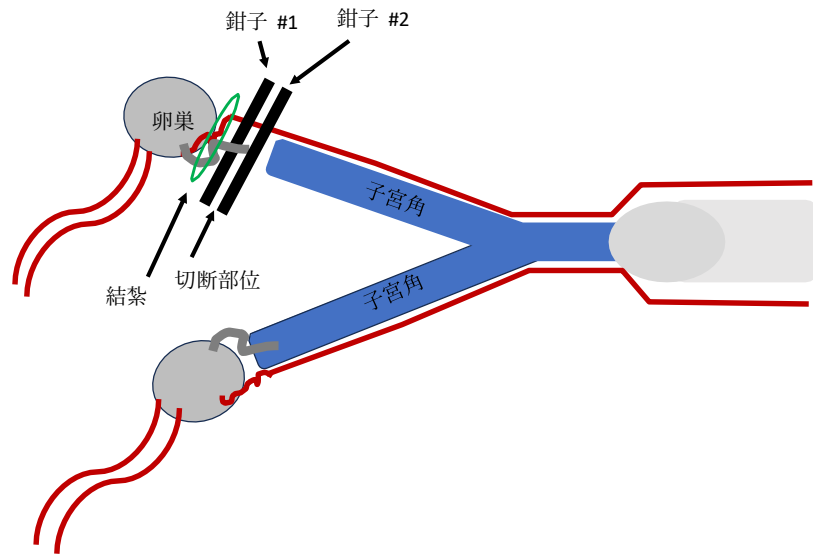


図 54. 猫の子宮摘出手術における卵巢間膜の切断のための鉗子と縫合糸の配置部位。

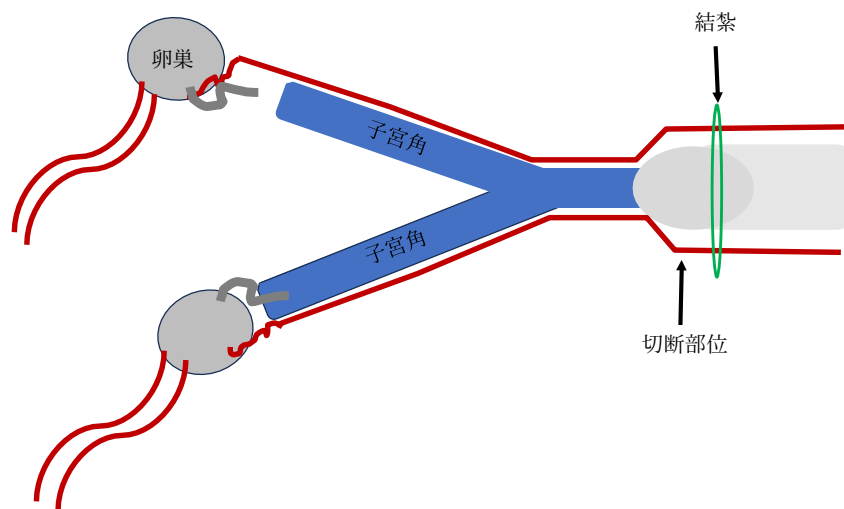


図 55. 猫の子宮摘出手術における脛の頭側への縫合糸の配置と切断部位。

2.2.3 雄犬

2.2.3.1 精管切除術

雄犬の精管切除術は、通常、陰囊前部 (Clinton, 1972; McCarthy, 2019; Rubin, 1977) または腹腔鏡下 (Silva et al., 1993; Wildt et al., 1981) のいずれかで実施する。腹腔鏡下精管切除術は、予防的胃固定術など別の腹腔鏡下腹部手術と組み合わせて実施することもできる。報告されている他の方法には、精管内フィルターデバイスの埋め込み、超音波アブレーション、非侵襲的レーザー手術、および電気凝固 (Chen et al., 2010; Cilip et al., 2011; Rao et al., 1980; Roberts et al., 2002a) などがある。精管切除術後、精細

管は精子を引き続き生成するため、精巣上体は初期に膨らんで拡張することがある。まれに、精子嚢腫が精巣上体の液体を漏出させ、炎症反応や精子肉芽腫を引き起こすことがある (Mayenco Aquirre et al., 1996; Perez-Marín et al., 2006)。精管切除術を受けた男性の約 15% で陰嚢不快感が報告されている (Leslie et al., 2007)。精管切除術を受けた犬は、手術後に再発性の陰嚢皮膚炎が発症することがあるが、これは陰嚢の不快感が原因である可能性もある。

犬の精管切除術後から無精子症に至るまでの時間に関する研究報告は矛盾している。ある研究では、精管切除術後 21 日間まで雄犬の射精物に精子が検出されており (Pineda et al., 1976; Schiff et al., 2003)、この期間中は発情期の雌犬との接触を避ける必要があり、さもないと妊娠の可能性はある。他の報告では、手術時に精管を洗浄することで、精子の存在は術後 6 日まで減少させることができると報告されている (Frenette et al., 1986)。

2.2.3.1.1 陰嚢前部の精管切除術

陰嚢前部の精管切除術は、一般開業医でも容易に実施できる簡単な手技である (Clinton, 1972; McCarthy, 2019; Rubin, 1977) (図 56)。ほとんどの犬では、精巣索は陰嚢から鼠径輪に向かって延びており、触診で位置を確認できる。通常の陰嚢前部の精巣摘出術の切開部位よりやや頭側に、3~5cm の陰嚢前正中切開を行う。横方向に慎重に剥離し精索を露出させる。局在が困難な場合は、陰嚢を尾側や頭側に動かし、精索を緊張させたり弛緩させたりすると有用なことがある。自己保持型のゲルピーやワイトラナー開創器 (図 57 および 58) を使用して切開部を広げることで視認性が向上する。精索を識別し、周囲の脂肪や筋膜から分離したら、止血鉗子を用いて円環状に精索を切り離す。次に、メスまたは腱切開鉗で精巣鞘膜に小さな切開を入れる。精巣血管は内精巣鞘膜の外側のひだに位置し、精管と関連する精管動脈および静脈は内側のひだに位置する。精索静脈叢を損傷しないよう、細心の注意を払うべきである。精索を誤って損傷した場合、非常に小さな穴は圧迫、凍結療法 (氷塩水浸漬スポンジ)、および/または局所止血剤で治療できる。フェニレフリン (0.22 mg/kg の 10 mg/mL 溶液を 1/3 で希釈) の局所注入も試みることができる。より広範囲な裂傷には、精巣の摘出が必要である。精管と関連する精管動脈は膨らんだ白色の構造として確認できる。1~2cm 間隔で円環状の結紮を配置し、その短い間で精管を切除する。精巣鞘膜の閉鎖は、細い (4.0~5.0) 吸収性縫合糸がよいが、必須ではない。皮下組織は吸収性縫合糸で閉鎖し、皮膚には皮内縫合または接着剤を使用する。

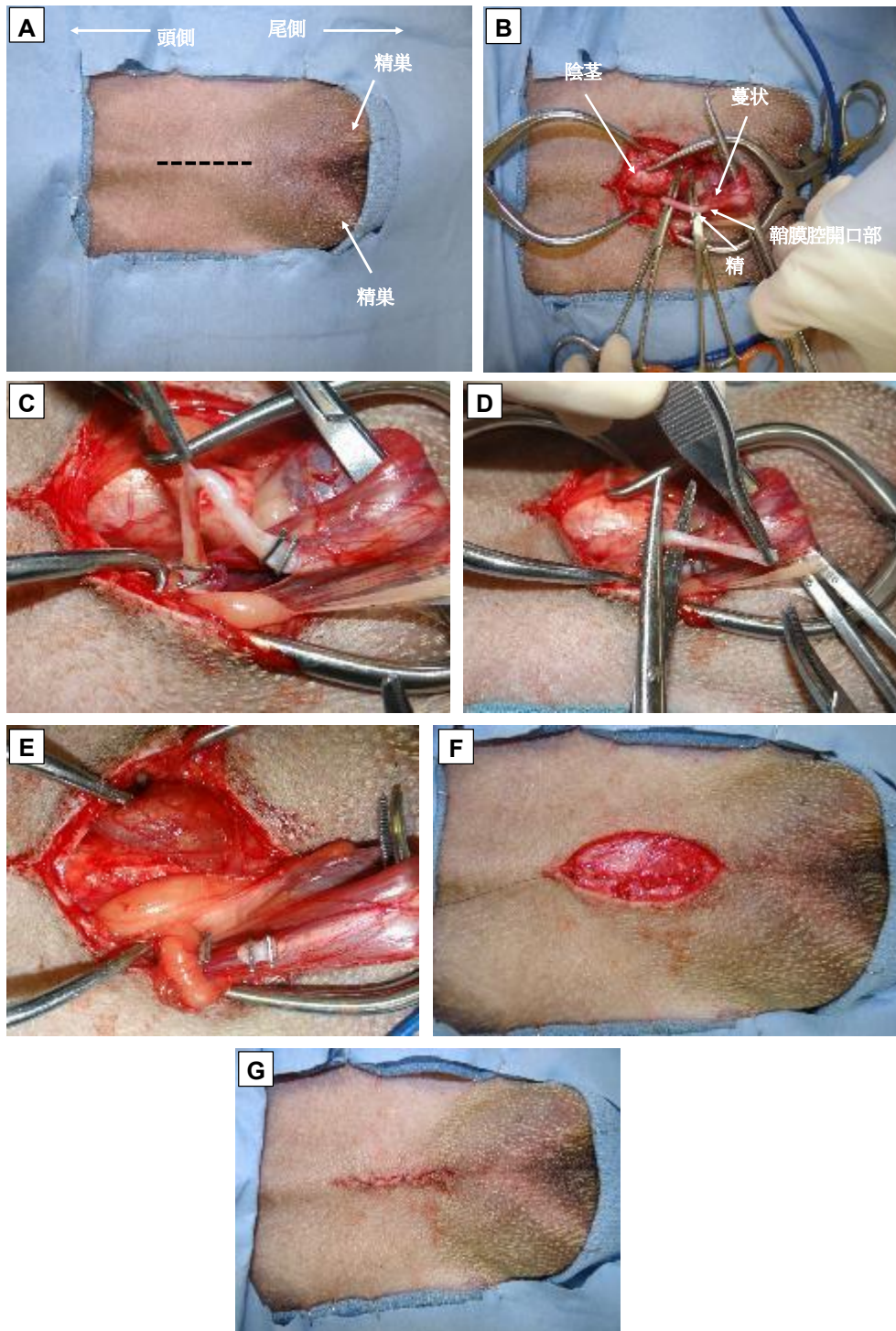


図 56. 犬の陰嚢前部の精管切除術。(A) 陰嚢前部の切開。(B) 精管を露出するために精巣鞘膜を隔離して切開。(C) 精管をクリップまたは結紮。(D) 精管の 1.0～2.0cm の間を切除。(E) 切除された区間。(F) 皮下閉鎖。(G) 皮内縫合。



図 57. 自己保持型のゲルピー



図 58. ワイトラナー開創器

2.2.3.1.2 腹腔鏡下精管切除術

腹腔鏡下精管切除術を行うために、最初に膀胱圧迫かカテーテル挿入によって膀胱を空にする。処置中に尿道カテーテルを維持することは、膀胱を完全に空にし、視認性を向上させるために有用である。患者は頭を少し下げ（トレンデレンブルグ体位）背臥位に配置し、光学塔は足元に向けて配置する。腹部は閉鎖式（ヴェレス針）または開放式（ハソン法）のいずれかの方法を使用してCO₂で膨張させる。作業スペースを最大化し、身体への悪影響を最小化するために、腹腔内圧は12～14mmHgの範囲で維持する。膨張後は単一ポート法または二重ポート法を使用する。

単一ポート法では、内視鏡と手術器具の両方が通過できるアクセスポートが一般的に使用される。このポートは3つの別々のデバイスのアクセスを可能にするために、臍の少し尾

側に設置する（図 22）。内視鏡を挿入後、鼠径輪に向かって通過すると精管が確認できる。鼠径輪を通過後とは異なり、この場所では精管は精索の他の構造と明確に分離されている。精巣動脈と静脈を損傷しないようにすることが重要である。損傷すると精巣萎縮が生じ、従来の精巣摘出術と同様に性腺ホルモンのレベルが変化するため、回避する必要がある（Hsu et al., 1993 ; Mathon et al., 2011 ; Tavares et al., 2021）。

組織の切断と止血を同時に行うことができる血管閉鎖装置をポートの第二の開口部を通して挿入する。血管閉鎖装置が利用できない場合、内視鏡的電気焼灼を同様の方法で使用する。最終的な選択肢は、2つの内視鏡用血管クリップを配置し、内視鏡鉗で精管の1~2cmの短い部分を切除することである。これらのいずれかの方法で、必要に応じて内視鏡用把持鉗子をポートの第三の開口部を通して挿入し、精管を牽引して安定させることができる。

二重ポート法では、標準的な単一アクセス腹腔鏡用ポートを使用する。カメラポートは臍の少し尾側に設置する。精管を確認した後、第二のポートはカメラポートから4~8cm外側で直接視認しながら設置する。血管閉鎖装置、内視鏡的電気焼灼、または血管クリップ/鉗を使用して、精管を切断する。さらに精管を安定させる必要がある場合、対側のカメラポートから4~8cm外側に第三のポートを通して内視鏡用把持鉗子を挿入する（図 59）。

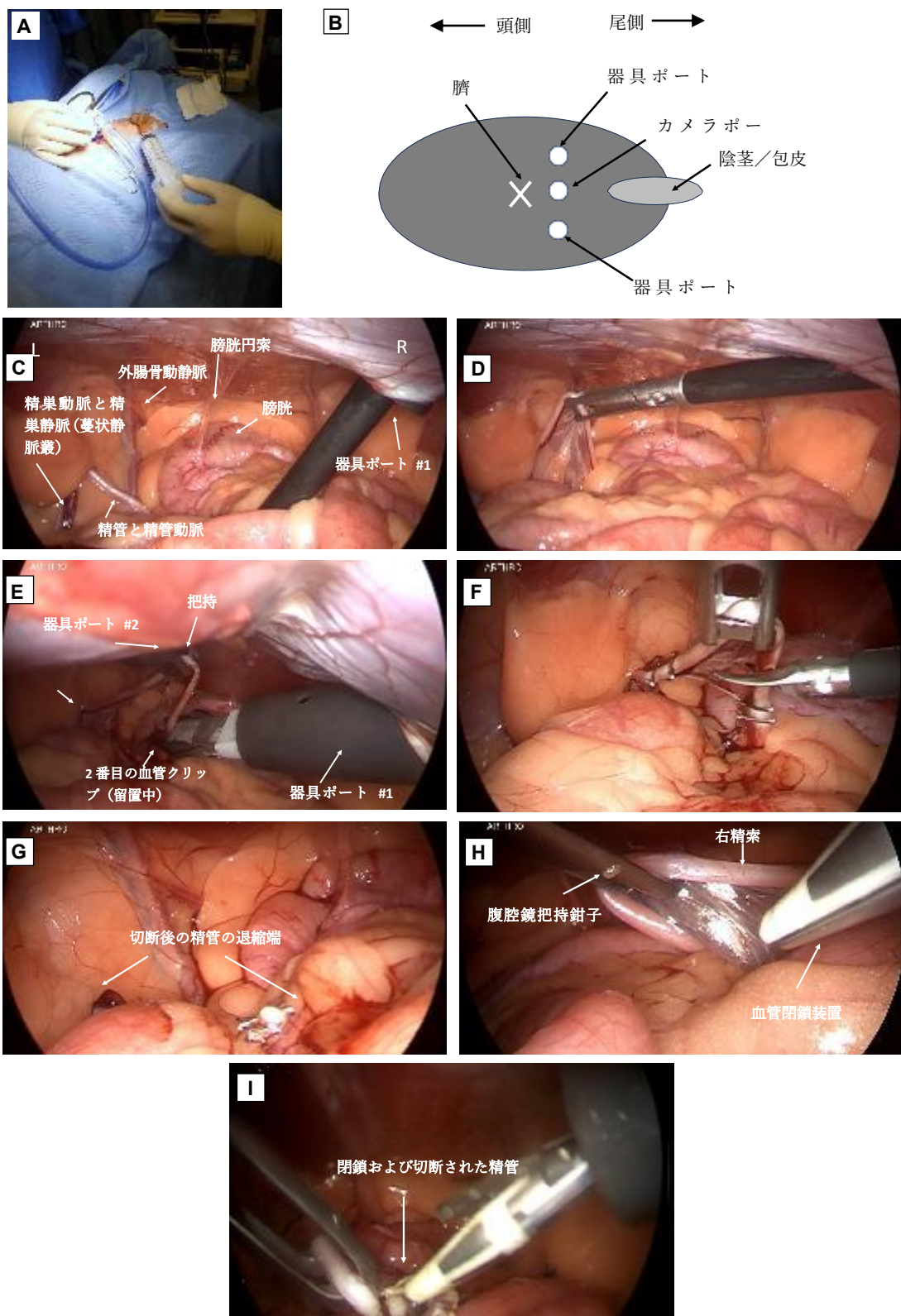


図 59. 3 つのポートを使用した犬の腹腔鏡下精管切除術。(A) 膀胱は空にする必要がある。(B) ポートの位置。(C) カメラポートと最初の器具ポートを配置後の腹腔鏡ビュー。(D) 左精管の挙上。(E) 2 番目のポートを左側に配置し、腹腔鏡把持器が精管を安定させ、右側のポートから血管クリップを配置する。(F)

鉗による精管の短い部分の切断と切除。(G) 牽引した精管の端。(H) 右精管の挙上。(I) 血管閉鎖装置は切断と閉鎖の両方に使用できる。

2.2.4 雄猫

雄猫の性腺ホルモンを保持した不妊は、行動問題、尿臭、マーキングの問題があるため、飼育動物にはほとんど推奨されない。性腺ホルモンを保持した不妊は、研究上では時々推奨されており、野良猫の個体数を制御するためのより効果的な方法となる可能性が示唆されている (McCarthy et al., 2013)。

2.2.4.1 精管切除術

雄猫の精管切除術は、両側鼠径部、陰囊前部、腹部正中、または腹腔鏡を用いたアプローチで実施できる。雄猫の精管切除術後では最大 49 日、射精物に精子が検出されることがある (Pineda & Dooley, 1984)。したがって、この期間中は発情中の雌猫との接触を避けるべきであり、さもなければ妊娠する可能性がある。精管切除術時に精管を洗浄することで精子の存在を 7 日後まで減少させることができると報告されている (Frenette et al., 1986)。

2.2.4.1.1 両側鼠径部精管切除術

猫の両側鼠径部精管切除術では、精巣と外鼠径輪の間の各精索上に 1.5～2cm の切開を行う (Norsworthy, 1975; Pineda & Dooley, 1984)。鈍性剥離後、分離した精管を 2 つの鉗子を用いて固定し、精管を二重結紮し、結紮部の間で切断する。

2.2.4.1.2 陰囊前部の精管切除術

陰囊前部の精管切除術は、切開の位置が異なることを除いて鼠径部で行うものと同様である (Downes, 1969; Herron & Herron, 1972)。

2.2.4.1.3 腹部正中切開による精管切除術

猫の腹部正中線切開による精管切除術は、特別な外科トレーニングや専門的な機器を必要とせず、一般開業医でも容易に行うことができる (McCarthy, 2019)。手術前に膀胱を完全に空することが重要である。術前の膀胱圧迫が不十分な場合は、術中に膀胱穿刺を行う。通常の毛刈りと手術準備の後、恥骨縁から約 1cm 頭側に 2cm の切開を行う。空にした膀胱を外部に出し尾側に牽引することで、左右の精管が前立腺尿道に交差している部分を容易に視認することができる。精管を二重結紮し、結紮部の間で切断するか、より簡便に電気メスを用いてそれぞれ焼灼してもよい。腹腔の閉鎖は通常通りである (図 60)。

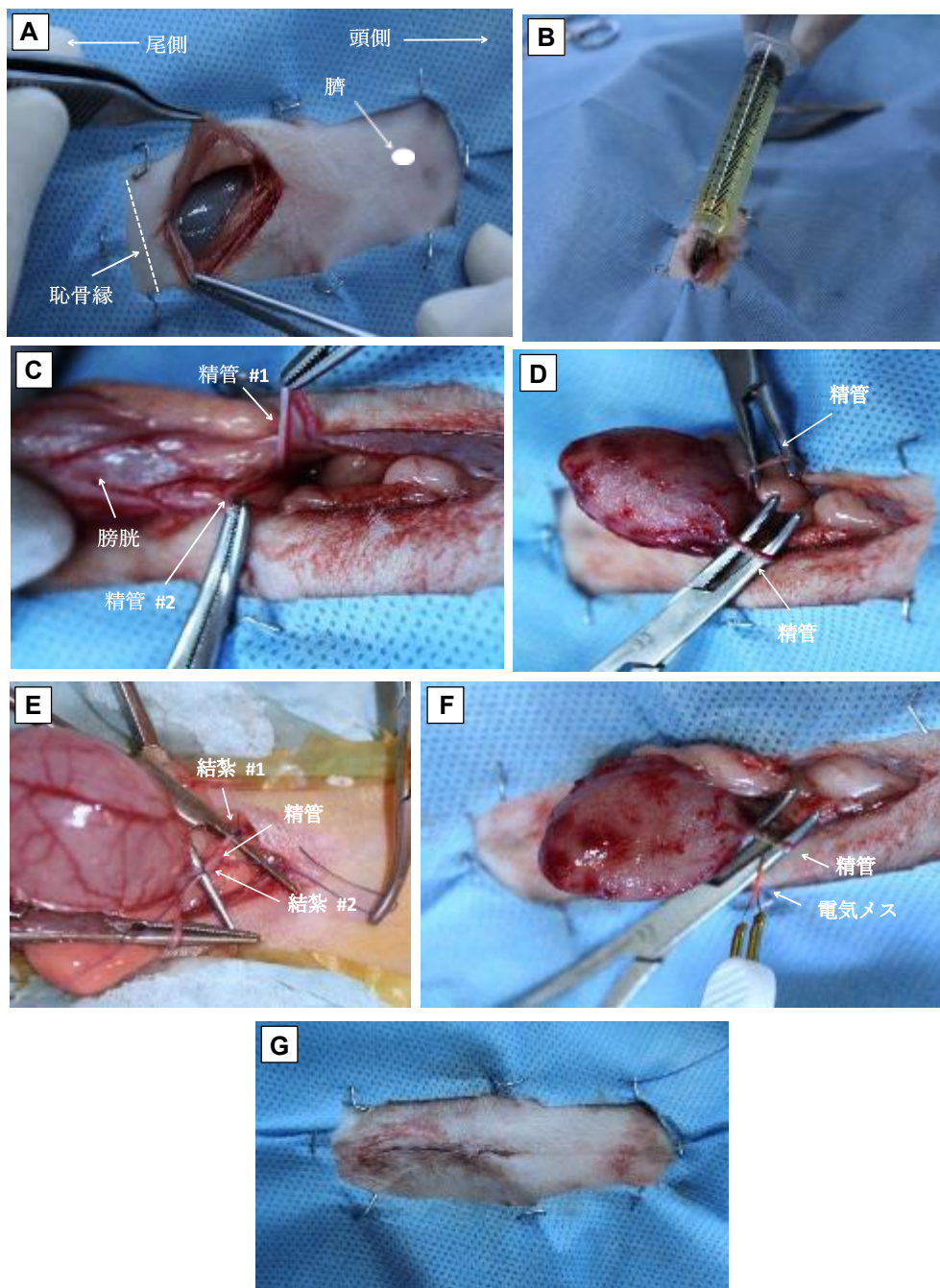


図 60. 猫の精管切除のための腹側正中線開腹術。(A) 尾側腹側正中線アプローチ。(B) 体外に出すために完全に空にした膀胱。(C) 膀胱を尾側に牽引すると精管と関連血管が露出する。(D) 両方の精管が止血鉗子で分離された状態。(E) 二重結紮と切断。(F) 結紮の代わりに電気焼灼を使用してもよい。(G) 皮内縫合。

2.2.4.1.4 腹腔鏡下精管切除術

腹腔鏡下精管切除術は雄猫でも実施可能だが、開腹手術の簡便さや低侵襲性を考慮すると一般的には適応されない。開腹による精管切除術の腹部切開は、腹腔鏡ポートの設置に必

要な切開よりも小さく、また操作も腹腔鏡と比較して特に複雑ではない。

2.2.4.2 精巢上位切除術

精巢上位切除術は、性ホルモンを保持した雄猫の不妊手術の方法として記載されており、精管切除術よりも容易かつ迅速に行える可能性がある（Furthner et al., 2023）。患者は仰臥位にし、陰囊の毛を抜くか剃毛し、手術部位を準備する。精巢をしっかりと保持しながら、精巢上位尾部を触診し、精巢上位尾部の隆起の真上に短く陰囊切開する。精巢筋膜を切開し、精巢鞘膜内にある精巢上位尾部の一部を体外に出す。精巢鞘膜に横切開し、精巢上位尾部の一部を鈍性剥離による「こすり取り」によって除去する。縫合はしない（図 61）。行動に関する長期研究や、野良猫の個体数制御における精巢上位切除術の有効性を調査するフィールド研究は実施されていない。



図 61. 雄猫の精巢上位切除術。患者は背臥位にし、精巢上位尾部の一部は鈍性剥離で「こすり取る」ことによって除去する（Furthner ら、2023 年より）。

2.3 外科的不妊手術における抗菌薬の使用

手術部位感染症（SSI）は、不妊手術を受ける動物患者において重要な懸念事項である。感染症になった動物の苦痛に加え、介入治療が必要になるため治療費も増加し、飼い主にも

不満が生じる (Cimino Brown, 2012)。ほとんどの感染症は患者の内因性細菌叢から発症するが、手術室環境、術者、または手術器具などの外因性要因から発生することもある。

抗菌薬の予防的使用は、感染症を治療するのではなく予防することを目的とするため、抗菌薬使用の特別な状況を示している。ヒトでは、抗菌薬の予防的使用が必要かどうかを判断するための一般的なツールとして、National Research Council によって記述された創傷分類スキームが用いられている (Kamel & McGahan, 2011) (表 1)。

従来、抗菌薬予防は汚染された手術創傷および一部の清浄-汚染創に推奨されるが、清浄な手術創傷には推奨されない。汚染された手術の場合、抗菌薬は治療のために使用されるため、予防的使用とは定義されない。動物患者に人間の創傷分類スキームを使用するには制限があり、それは特定の手術に対して分類レベルに大きなばらつきがあるためである (Brown et al., 1997)。例えば、手術用ガウンと手袋を着用し、無菌のタオルやドレープを使って高品質な手術室で行われる OE は「清浄」と分類される可能性が高いが、同じ手術が野外で行われると「汚染」と分類される可能性がある。

動物患者における抗菌薬予防に関するデータは限られており、矛盾していることがあるが、一般的に、清浄または清浄-汚染手術での感染率を一貫して減少させるということは確認されていない。抗菌薬は有害物質であり、「害はないだろう」との前提で抗菌薬を使用することは明らかに間違っている。抗菌薬の不適切使用や過剰使用は、獣医療および人医療における重要な問題である抗菌薬耐性を助長する。抗菌薬予防は、無菌操作、丁寧な組織操作、慎重な止血、縫合材料の適切な使用、および張力を伴わない組織の正確な縫合に代わるものではない (Cimino Brown, 2012; Frey et al., 2022; Jessen et al., 2019)。獣医病院で経験豊富な術者によって行われる外科的不妊手術は「清浄」と分類されるべきであり、抗菌薬予防投与は不要である。

感染リスクを高める可能性のある臨床状況や感染が悲惨な結果をもたらす場合には、抗菌薬予防投与を考慮するべきである。動物患者における清浄または清浄-汚染手術で一貫して感染率と関連している唯一の要因は、手術時間および麻酔時間である (Beal et al., 2000; Brown et al., 1997; Eugster et al., 2004; Jessen et al., 2019)。外科的不妊手術は通常短時間で行われるが、大型犬や肥満犬、特に経験の浅い術者による手術では、この限りではない (Vasseur et al., 1988)。感染のリスクを高める可能性のある他の要因には、内分泌疾患、高齢 (8 歳以上)、異常なボディーコンディションスコア (栄養失調、肥満) または免疫抑制疾患などがある (Jessen et al., 2019)。野生にすぐに放たれる野良動物における SSI は、悲惨な結果を招く可能性が高いため、このような場合には抗菌薬予防投与を考慮すべきである。

抗菌薬予防投与を行う場合、いくつかのルールを厳守する必要がある。

1. 抗菌薬は、手術中に遭遇すると予想される微生物に対して有効でなければならない。ほ

とんどの不妊手術では、予想される汚染微生物は患者の皮膚に由来するブドウ球菌である。そのため、第一世代のセフェム系抗生物質であるセファゾリン（20 mg/kg IV）がよく選択される。第一世代セフェム系抗生物質は副作用が少なく、薬物動態が良好であり、低コストで、静脈内投与が可能である。

2. ヒトでの研究では、抗菌薬予防投与が効果的であるためには、切開時に抗菌薬が治療レベルに達していなければならないことが繰り返し示されている（Classen et al., 1992）。これを達成するためには、術前2時間前から静脈内抗菌薬投与する必要がある。他の投与経路や異なる時間に投与した抗菌薬は、清浄または清浄-汚染手術後の感染率に対して効果が証明されていない。不適切に投与した抗菌薬は、感染が発生した場合に耐性菌による感染リスクを実際に高める可能性がある。
3. 抗菌薬は手術後24時間を超えて投与すべきではない。

表 1. 米国国立研究評議会（National Research Council）によって記載された創傷分類システム

清浄（Clean）

- ・非外傷性、非炎症性創傷、泌尿生殖器/消化管/呼吸器への侵入がない
- ・無菌操作の破綻がない

清浄汚染（Clean contaminated）

- ・異常な汚染のない管理された条件下での消化管/泌尿生殖器/呼吸器への侵入
- ・無菌操作の軽微な破綻またはドレーン留置を伴う清潔な外科手術

汚染（Contaminated）

- ・新鮮な外傷性創傷（発生後4時間未満）
- ・消化管または泌尿生殖器からの内容物の漏出
- ・重大な無菌手技の破綻

汚染（感染）（Dirty（infected））

- ・外傷性創傷で発生後4時間以上経過したもの、壊死組織または異物を伴うもの
- ・臓器穿孔が認められた場合
- ・急性細菌性炎症または膿が認められる場合
- ・膿瘍にアクセスするために清潔な組織を切開した場合

2.4 外科的不妊手術と痛みの管理

すべての外科手術は痛みを伴い、適切な鎮痛剤の投与はどのような状況においても必

須である。外科的不妊手術に使用できる鎮痛剤には多くの選択肢があり、鎮痛プロトコルの選択は手術が行われる場所（病院か野外か）、外科的外傷の程度、患者の年齢と健康状態、薬剤の入手可能性、術者の習熟度によって異なる。外科による疼痛管理は、手術前から始まり、手術中も維持し、手術後も継続する。最適な鎮痛のためには、多角的疼痛管理が推奨される。局所麻酔技法（腹腔内、切開部、精巣内および卵巣内）は、全身的な副作用を引き起こすことなく優れた鎮痛効果が得られる可能性があるため、特に適切である（Steagall et al., 2020）。

薬剤の投与量は、特に非常に小さな動物では注意を払う必要がある。超大型動物や超小型動物においては、薬剤の投与量を体表面積または代謝スケーリングに基づいて計算することが、精度を向上させるために推奨される（Griffin et al., 2016）。薬剤投与前に正確な体重が測定できない場合（例えば、野良猫を対象としたプログラムなど）、可逆的な薬剤を使用し、著しい心肺抑制を引き起こす薬剤を避け、体重をできる限り正確に推定することによって安全性が高まる（Griffin et al., 2016）。

犬と猫の外科的不妊手術における具体的な鎮痛ガイドラインとプロトコルは、世界小動物獣医師会（WSAVA）によって別の文書として公開しており、次のリンクから参照できる：
<https://wsava.org/global-guidelines/global-pain-council-guidelines/>

3 犬と猫における非外科的不妊法

3.1 ホルモンのダウンレギュレーション

3.1.1 GnRH アゴニストとアンタゴニスト

GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）は視床下部によって生成されるデカペプチドである。GnRH は下垂体前葉からの黄体形成ホルモン（LH）および卵胞刺激ホルモン（FSH）の合成と分泌を調節する。雄では、LH は精子形成に必要なテストステロンの合成を調節する。テストステロンはまた、縄張りマーキング（スプレー）、マウンティング、雄同士の攻撃性などの行動特性や二次性徴の発達にも必要である。また雄の場合、FSH はエストラジオールの合成を調節し精子形成の開始および維持に必要である。雌では、LH および FSH の両方が卵胞形成に必要で、エストラジオールの合成を調節する。さらに、LH は排卵と黄体形成を誘発し、プロゲステロンの合成を調節し、妊娠中期以降の妊娠維持に必要である。

GnRH のアミノ酸配列に単一または複数の置換を行うことで、GnRH の効果を刺激したり（アゴニスト）、抑制したり（アンタゴニスト）する分子を生成することができる。いくつかの短時間作用型 GnRH アゴニスト（ゴナドレリン、ブセレリン、ヒストレリン等）が家畜の排卵誘発や牛の嚢胞性卵巣疾患の治療に利用されている。犬や猫で 사용할 ことができる市販されている唯一の長時間作用型 GnRH アゴニストは、可逆的不妊症の誘発を目的としたデスロレリンのみである。

3.1.1.1 GnRH アゴニスト：デスロレリン

酢酸デスロレリンは合成 GnRH アゴニストで、天然の GnRH からアミノ酸が 2 つ置換されている。皮下にインプラントを挿入すると、低用量のデスロレリンが継続的に放出され、最初は LH および FSH を刺激するが、その後、GnRH 受容体の持続的な活性化が LH および FSH の合成と分泌を抑制する。市販されているデスロレリンインプラントは 2 つの用量があり (4.7 mg および 9.4 mg)、雄犬における効果の持続期間は少なくともそれぞれ 6 か月又は 12 か月である。適応症は国によって異なるが、雄犬および雄猫または性成熟前の雌犬における可逆的な不妊症の誘発である。

3.1.1.1.1 雄犬

6.0 mg のデスロレリンインプラントを皮下に投与すると、4 週間以内に血漿中の LH およびテストステロン濃度が検出不可能な値に低下し (Junaidi et al., 2003)、精巣の大きさが治療前のサイズの約 50%まで小さくなる (Junaidi et al. 2009a; Junaidi et al. 2009b)。4.7 mg のデスロレリンインプラントを皮下に投与すると、運動性精子の割合、総精子数、精液量が有意に減少し、不妊が生じる (Romagnoli et al., 2012)。デスロレリンの投与量が 0.25 mg/kg 体重を超える雄犬の大多数では、精子形成が 1 年以上抑制された (Trigg et al., 2001)。4.7 mg および 9.4 mg のデスロレリンインプラントは、それぞれ少なくとも 180 日および 400 日間、テストステロン濃度を 0.1 ng/mL 未満に低下させる (Trigg et al., 2006)。インプラントが投与された一部の犬 (7 頭中 2 頭) では、GnRH/hCG 刺激によりテストステロンが測定可能なレベルに増加した (Stempel et al., 2022a)。6 ヶ月間隔で複数のインプラントを連続して投与しても効果は減少しなかった (Romagnoli et al., 2023; Trigg et al., 2006)。体重が 10 kg 未満の小型犬に 4.7 mg のデスロレリンインプラントを投与した場合、テストステロン濃度は 2 年以上抑制されることがある (Trigg et al., 2006)。これは、デスロレリンインプラントの作用持続時間に体重が影響を与えることを示唆している。

投与によって引き起こされた雄犬の生殖能力への影響は、完全に可逆的である (Dube et al., 1987; Trigg et al., 2001)。インプラント除去後、テストステロン濃度は 2 週間以内に正常に戻り (Stempel et al., 2022b)、前立腺体積は 7 週間以内に帰り、精液の質は 2 ～4 ヶ月で回復した (Trigg et al., 2001; Stempel et al., 2022b)。雄犬において観察された副作用は、血清中のテストステロン濃度の急激な増加 (「フレアアップ」効果として知られる) である。これはデスロレリンが LH および FSH に対して有する初期刺激作用によるものである。このテストステロンの増加は、行動に一時的な変化を引き起こす可能性があり、雄犬同士で攻撃的になったり、性的な行動が増加したりすることがある (De Gier et al., 2013)。特に過剰に活動的な犬や、やや不安定な犬において顕著である。この効果は、シプロテロンアセテート (2 mg/kg、1 日 2 回) を 14 日間投与することで予防できる (Masson et al., 2021)。

4 ヶ月齢の性成熟前の雄犬に 4.7 mg または 9.4 mg のデスロレリンインプラントを投与した場合、それぞれ 2.5 歳および 3.2 歳まで性成熟が延長した (Sirivaidyapong et al., 2012)。生後 1 日齢の子犬に 9.4 mg のデスロレリンインプラントを 2 本挿入した時、無処置な子犬と比較して、体高や体重に影響することなく性成熟が有意に延長した (Faya et al., 2018)。生後 1 日齢の性成熟前の雄犬に 2 本の 9.4 mg デスロレリンインプラントを投与した場合の副作用には、精巣下降の遅延および/または両側潜在精巣がある (Faya et al., 2018)。この副作用は、4 ヶ月齢の雄犬に 4.7 mg または 9.4 mg のデスロレリンインプラントを 1 回投与した場合には報告されていない (Sirivaidyapong et al., 2012)。

3.1.1.1.2 雌犬

性成熟前の雌犬に 9.4 mg のデスロレリンインプラントを投与すると、生後 20 ヶ月齢以上まで性成熟を遅らせることができ、その後は正常な生殖能力に回復する (Gontier et al., 2022; Kaya et al., 2015; Lacoste et al., 1989)。性成熟遅延にもかかわらず、体の発育 (身長、大腿骨長) や体重には影響はなかったが、骨端閉鎖の遅延が顕著であった (Kaya et al., 2015)。

性成熟後の雌犬では、最大 27 ヶ月の発情周期の遅延が観察された (Trigg et al., 2001)。しかし、雌犬の約半数では、発情の遅延期間は発情周期の間隔と似ており、実際の発情の遅延は観察されなかった (Trigg et al., 2001)。性成熟後の雌犬にデスロレリンインプラントを投与する際の主な欠点は、インプラント投与後 1~4 週間に「フレアアップ」があり、発情が誘発され排卵が起こる可能性があることである (Borges et al., 2015)。この影響を回避するためには、デスロレリン投与を雌犬が 4 ヶ月齢未満、排卵後 60 日以内、分娩後 7 日以内、または経口外因性黄体ホルモン (酢酸メゲストロール 2mg/kg/日など) での治療後 7 日以内に開始するべきである (Romagnoli et al., 2009; Sung et al., 2006; Wright et al., 2001)。「フレアアップ」は、血清プロゲステロンが 60 ng/mL を超えていても起こり得る (Corrada et al., 2006; Fontaine & Fontbonne, 2011; Maenhoudt et al., 2012; Palm & Reichler, 2012)。

雌成犬にデスロレリンを投与すると、二種類の副作用が生じる可能性がある。一つは、HPG 軸の抑制により性腺ホルモン分泌が欠乏することによるものである。この副作用に関連する臨床症状には、体重増加、被毛や行動の変化、偽妊娠、尿失禁、膀胱炎などがある (Brändli et al., 2021)。デスロレリンによるホルモンのダウンレギュレーションは、外科的性腺摘出と同様の性腺ホルモンの変化をもたらすため、これらの副作用は予測できないことではない。しかし、これらの変化は可逆的であり、デスロレリン投与を中止すると一般的に消失する。二つ目は、デスロレリンによる HPG 軸の最初の刺激によって悪化する既存の生殖疾患から生じる可能性がある。この副作用に関連する臨床症状には、子宮疾患、持続的発情、卵胞嚢腫、卵巣腫瘍などが含まれ、これらは主に高齢の雌犬に報告されている (Arlt et al., 2011; Palm & Reichler, 2012) が、若い雌犬にも発生する可能性がある (Brändli et al.,

2021)。フレアアップ反応中に放出される高濃度の LH および FSH が、未不妊の高齢雌犬で一般的な卵巣や子宮の潜在的な疾患を引き起こす可能性がある (Arlt & Haimerl, 2016)。若齢雌犬では稀である (Sforna et al., 2003; Troisi et al., 2023)。そのため、高齢雌犬では基礎となる子宮や卵巣の疾患が頻繁に見られるため、デスロレリンの適応外使用による発情抑制は推奨されない。しかし、デスロレリンがこれらの副作用の発生に果たす役割についてはさらなる研究が必要である。

3.1.1.1.3 雄猫

雄猫に 4.7 mg デスロレリンインプラントを投与すると、血清テストステロン濃度が初期に上昇し、その後 3～11 週間かけて緩やかに、かつ劇的に 0.1ng/mL 未満まで低下する (Goericke-Pesch ら, 2011; Gültiken ら, 2017)。テストステロン濃度の低下に続いて、精巣容積と性行動 (尿スプレーを含む) が減少する (Goericke-Pesch ら, 2011; Novotny ら, 2012)。4.7 mg および 9.4 mg のデスロレリンインプラントはいずれも雄猫の精液量、精子運動性、精子濃度、正常な精子形態を可逆的に減少させる (Gültiken ら, 2017; Novotny ら, 2012; Novotny ら, 2015; Romagnoli ら, 2017)。インプラント挿入部位 (肩甲間部 vs 臍周囲部) は、テストステロン分泌抑制の期間に影響を与えなかった (Romagnoli ら, 2019)。デスロレリンインプラント投与後 70 日以内に重度の精子減少症および精子無力症が発生する (Novotny ら, 2015; Romagnoli ら, 2017)。不妊期間は、デスロレリンの用量 (4.7 mg vs 9.4 mg) や品種に応じて、6～28 か月の範囲で変動する (Furthner ら, 2020)。インプラント除去後、60～90 日以内に完全に生殖能力が回復する (Ferré-Dolcet ら, 2020a; Goericke-Pesch ら, 2011, 2014; Novotny ら, 2015; Romagnoli ら, 2019)。

3.1.1.1.4 雌猫

4.7 mg のデスロレリンインプラントを性成熟前の雌猫に投与すると、性成熟が平均 4 か月間有意に延期した (Risso ら, 2012)。性成熟後の雌猫におけるデスロレリン (4.7 mg および 9.4 mg) による効果持続期間はまちまちであり、一部の雌猫では 3 年以上続くことがある (Goericke-Pesch ら, 2013; Toydemir ら, 2012)。デスロレリンインプラントの効果が切れた後、またはインプラント除去後、性成熟後の雌猫は季節にもよるが、3～6 か月以内に正常な発情周期と繁殖能力に戻る (Goericke-Pesch ら, 2013)。「フレアアップ」に関連して、デスロレリンインプラントの投与は、性成熟前後の雌猫で排卵を伴う生殖可能な発情をしばしば誘発する (Ackermann ら, 2012; Goericke-Pesch ら, 2013; Munson ら, 2001; Toydemir ら, 2012; Zambelli ら, 2015)。また、デスロレリンインプラント投与後数週間以内に雌成猫で発症する可能性のある他の合併症として、持続性発情、子宮内膜過形成 (CEH)、泌乳、乳腺線維腺腫様過形成が報告されている (Furthner ら, 2020)。これらの副作用は雌犬と同様に、デスロレリンによる既存の状態 (CEH 等) の悪化に起因する場合もあれば、デスロレリンによって誘発された排卵後の黄体形成 (泌乳、乳腺線維腺腫様過形成等)

に起因する場合もある。デスロレリン投与を受けた雌猫で持続的な発情が発生することは稀であり、その病態発生はこれまで解明されていない (Ferré-Dolcet ら, 2022)。また、デスロレリンインプラント投与後数か月での体重増加が報告されている (Munson ら, 2001)。

3.1.1.2 GnRH アンタゴニスト : acyline・antide

GnRH アゴニストとは異なり、GnRH アンタゴニストは直接的に下垂体 GnRH 受容体をブロックし、LH および FSH の合成と分泌を即座に抑制するため、「フレアアップ」はない (Heber et al., 1982; Herbst, 2003; Vickery, 1985)。しかし、GnRH アンタゴニストで内因性 GnRH への反応を競合的に抑制するためには高用量が必要である (Vickery, 1985)。LH および FSH 抑制の程度と持続期間は、投与された GnRH アンタゴニストの量に依存する (Fraser, 1988)。現時点で獣医学において承認されている GnRH アンタゴニストはないが、acyline および antide の雌犬および雌猫への使用は研究で報告されている (Garcia Romero et al., 2012; Risso et al., 2010; Valiente et al., 2009a; Valiente et al., 2009b)。

3.1.1.2.1 雌犬

acyline (0.11~0.33 mg/kg) を雌犬の発情前期の最初の 3 日間に皮下投与すると、副作用も認めずに 3 週間発情を延期した (Valiente et al., 2009a)。しかし、デスロレリンインプラント (9.4 mg) の投与後最初の 2 日間に acyline を投与しても、「フレアアップ」は防げず、排卵は防止されなかった (Valiente et al., 2009b)。

3.1.1.2.2 猫

antide (6 mg/kg) を 2 回、15 日間隔で皮下投与すると、雌猫の卵巢機能は 17~56 日以内に抑制された (Pelican et al., 2005)。さらに、acyline (330 μ g/kg) を雌猫に 1 回皮下投与すると、発情および排卵は約 18 日間延期した (Risso et al., 2010)。しかし、同じ治療を雄猫に投与してもテストステロン濃度には影響がなかったが、精子形成は妨げられた (Garcia Romero et al., 2012)。

3.1.2 黄体ホルモン (プロゲステロン)

プロゲステロンは雌犬および雌猫における発情延期のために数十年にわたり使用されてきた。その効果および副作用は、投与するプロゲステロンの種類、投与量、発情周期の段階と治療のタイミング、治療法、および動物の年齢、生殖器の健康状態、全身的健康状態による。

3.1.2.1 酢酸メゲストロール (Megestrol acetate)

酢酸メゲストロール (MA) は、経口薬 (錠剤またはシロップ) として入手可能な合成黄体ホルモンである。MA は短時間作用型の化合物で、半減期は数時間程度である。MA は内因性

黄体ホルモンの15～25倍の親和性を持ち、アンドロゲン受容体およびグルココルチコイド受容体にも高い親和性を持っている (Jänne et al., 1978; Schindler et al., 2003)。

3.1.2.1.1 雌犬

MAを0.01 mg/kg/日で154日間経口投与した場合、50%の雌犬で発情が延期された (Harris & Wolchuk, 1963)。MAを0.05 mg/kg/日で365日間経口投与した場合、80%の雌犬で発情が延期された (Harris & Wolchuk, 1963)。0.05 mg/kg/日のMA投与後の発情回帰は70.5日 (範囲28～111日) であった (Harris & Wolchuk, 1963)。MAを0.55 mg/kg/日で32日間経口投与した場合、無発情期の雌犬の98%で120～180日間 (範囲30～210日) 発情を抑制できた (Burke & Reynolds Jr, 1975)。低用量で投与する場合、MAは副作用なしで最大1年間毎日投与することがでる (Harris & Wolchuk, 1963)。

発情前期の最初の3日間に2.2 mg/kg/日の用量で8日間投与した場合、雌犬の92～97%で3～8日以内に発情遅延効果が認められた (Burke & Reynolds Jr, 1975; Concannon & Meyers-Wallen, 1991; Wildt et al., 1977)。効果は発情前期が非常に短いまたは非常に長い雌犬では異なる場合がある (Burke & Reynolds Jr, 1975, Concannon & Meyers-Wallen, 1991, Wildt et al., 1977)。処置から発情再開までの間隔は1～9ヶ月 (平均4～6ヶ月) で、処置後の繁殖能力は通常正常である (Concannon & Meyers-Wallen, 1991, Wildt et al., 1977)。雌犬に3回以上連続して、または初発の発情期にMAを投与すると、繁殖能力に悪影響を与える可能性がある (Romagnoli & Lopate, 2017)。MAを0.25～2.2 mg/kg/日で投与した場合、食欲が刺激され、体重が増加する可能性がある。一部の雌犬では軽度の乳腺および子宮内膜の腫大、乳腺結節、血清グルコース濃度の上昇が認められることがある (Evans & Sutton, 1989; Nelson et al., 1973; Weikel et al., 1975; Wildt et al., 1977)。中間～高用量で8日間の投与による子宮蓄膿症の発症率は0.8%であった (Burke & Reynolds Jr, 1975; Wildt et al., 1977)。MAの2.2 mg/kg/日以上の高用量または8日間以上の処置では、インスリン抵抗性や副腎皮質機能抑制を引き起こす可能性がある (Beck, 1977; Van den Broek & O' Farrell, 1994; Weikel & Nelson, 1977)。

3.1.2.1.2 雌猫

MAを非常に低い投与量で投与した場合、雌猫において発情延期は成功する。1回2.5 mg/週のMAを投与した場合 (4 kgの雌猫で0.625 mg/週または0.009 mg/kg/日に相当)、発情延期が効果的であり、最大30週間安全であると報告されている (Houdeshell & Hennessey, 1977; Oen, 1977)。この投与量でのMAの副作用には、食欲亢進および体重増加があり、それぞれ33%と13%の雌猫に認められた (Houdeshell & Hennessey, 1977, Oen, 1977)。この投与量での他の副作用には気性の変化および乳腺肥大がある (Romagnoli, 2015)。雌猫用に市販されているMA製剤が一部の国で販売されており、経口投与量は0.011 mg/kg/日、最大投与期間は12ヶ月である。

短期的な副腎皮質機能抑制 (Chastain et al., 1981; Middleton et al., 1987) および糖代謝障害 (Middleton & Watson, 1985; Moise & Reimers, 1983; Peterson, 1987) が、0.625 mg/kg/日を1週間または確実に2週間投与された雌猫で報告されている。上記の投与量を長期間使用した場合、MA とグルココルチコイド受容体との相互作用により、重篤で長期的な内分泌および糖代謝の影響が生じる可能性がある。

この投与量での長期間の使用により、雌猫では乳腺病変 (乳腺過形成、良性および悪性腫瘍)、皮膚病変 (皮膚黄疸)、失明 (高脂血症による前眼房の混濁)、子宮病変 (CEH、子宮蓄膿症、子宮腺筋症) およびより重篤で長期的な内分泌系の副作用 (糖尿病、副腎皮質機能抑制) を発症する可能性がある (Bellenger & Chen, 1990; Bulman-Fleming, 2008; Ellis, 1975; Ghaffari, 2008; Hayden et al., 1981, 1989; Hinton & Gaskell, 1977; Long, 1972; MacDougall, 2003; Orhan, 1972; Pukay & Stevenson, 1983; Remfry, 1978; Skerriitt, 1975; Teale, 1972; Walker, 1975; Watson et al., 1989; Wilkins, 1972)。

3.1.2.1.3 雄犬

犬においてMAを2 mg/kgで7日間毎日経口投与した場合、精液の質に変化は認められず、投与量を4 mg/kgに増加させても軽微な二次的精子異常が生じるのみであった (England, 1997)。雌犬と異なり雄犬ではインスリン抵抗性や副腎皮質機能抑制は報告されていないが、さらなる研究が必要である。

3.1.2.2 | 酢酸メドロキシプロゲステロン (Medroxyprogesterone acetate)

酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) は、動物用に市販された最初の合成黄体ホルモンである。MPAはMAよりも長時間作用し、経口投与の場合の半減期は12~17時間、注射の場合は40~50日である (Romagnoli, 2015)。MPAは内因性黄体ホルモンの5倍の親和性を持ち、アンドロゲン受容体およびグルココルチコイド受容体に対する親和性はMAに比べてそれぞれ100倍および1000倍低い (Selman et al., 1996)。

3.1.2.2.1 雌犬

雌犬に対してMPAを経口で0.01または0.05 mg/kg/日で1年間投与した結果、異常発情を示した症例はなかったと報告された (Harris & Wolchuk, 1963)。MPA投与後の発情回帰は、0.01 mg/kg/日の場合93.8日 (範囲: 22~243日)、0.05 mg/kg/日の場合211.7日 (範囲: 116~311日) であった (Harris & Wolchuk, 1963)。また、MPAは皮下注射でも投与ができ、1.5 mg/kgを13週ごと、2 mg/kgを3か月ごと、3 mg/kgを4か月ごと、2.5 mg/kgを5か月ごとに投与して発情を遅延させる方法が報告されている (Concannon, 1995, 2013; Evans & Sutton, 1989; Jordan, 1994)。

2mg/kg未満のMPAを5~6か月ごとに最大3回まで非経口投与することは、肝臓および腎臓機能が正常で、投与前に子宮や乳腺に病変がないことが臨床的または超音波検査で確認

できた場合、且つ2歳未満の雌犬において安全とされている (Romagnoli & Lopate, 2017)。しかし、低用量 (2.0 mg/kg 未満) のMPAを繰り返し投与した場合の長期的な安全性についてはさらなる研究が必要である。一方、2.5 mg/kgを超える用量での非経口投与、または5か月に1回を超える用量のMPAを雌犬に投与すると、良性および悪性乳腺腫瘍、CEH、インスリン抵抗性糖尿病、高インスリン血症、および乳腺組織からの成長ホルモン分泌増加による先端巨大症のリスクが高まる (Beijerink ら, 2007a; Bhatti ら, 2007; Concannon ら, 1980, 1981; Kim & Kim, 2005; McCann ら, 1987)。

3.1.2.2.2 雌猫

雌猫に対してMPAを0.05 mg/kg/日で経口投与すると、安全かつ効果的に最大12か月間の発情抑制を示し、処置後最初の妊娠でのみ軽度の生殖能力への影響が認められたが、その後の妊娠には影響がなかった (Harris & Wolchuk, 1963)。反復投与および/または長期観察はされていない。ただし、MPAを1.6~6.25 mg/kgで非経口投与した場合 (Colton, 1965)、雌猫に子宮および乳腺の病変が認められた (Enginler & Senunver, 2011; Hernandez et al., 1975; Loretto et al., 2005; Thornton & Kear, 1967)。このような高用量でも、MPAはMAで雌猫に過剰投与した場合と比較して、糖尿病誘発作用や副腎抑制作用を示すことは稀である (Romagnoli, 2015)。

3.1.2.2.3 雄犬

MAと同様に、MPAを10 mg/kgで皮下投与した場合 (England, 1997)、繁殖能力に悪影響を与えなかった。しかし、MPAを20 mg/kgで皮下投与した場合、3日以内に精子の運動性、形態、濃度が有意に低下した (England, 1997)。反応の速さから、著者はこの影響は、MPAが精巣上体の精子成熟および輸送に直接作用することによってもたらされると推測した。別の研究では、LHがごく短期間だけ抑制され、組織学的変化は主に精巣上体頭部で認められた (Paramo et al., 1993)。この研究では、アクロソームは精子頭部から分離し、分離したアクロソームの一部は扇形の突起を形成した (Paramo et al., 1993)。MPA処置後の犬において副作用は報告されていない。

3.1.3 アンドロゲン

3.1.3.1 ミボレロン (Mibolerone)

Miboleroneは合成アンドロゲンで、犬および猫の発情遅延を目的として北米で市販されていたが、人間による乱用の可能性があるため、20世紀末に市場から撤退した (Burke ら, 1977)。Miboleroneは調剤薬局を通じて入手可能である。

3.1.3.1.1 雌犬

雌犬におけるMiboleroneの経口投与量は、体重および犬種によって異なる。体重が12 kg

以下、12～23 kg、23～45 kg、および 45 kg 以上の雌犬に対して、Mibolerone の投与量はそれぞれ 30 mg/日、60 mg/日、120 mg/日、180 mg/日である。ジャーマン・シェパード（アルセイシアン）系統の純血種または混血種には、最大日用量（180 mg/日）を投与する必要がある。このアルセイシアン系統で高用量が必要とされる理由は不明である。発情前期開始の少なくとも 30 日前に投与を開始した場合、継続的な投与により発情を最長 2 年間遅延させることが可能である。Mibolerone による発情遅延は、子宮蓄膿症の内科的治療後使用され、発情遅延のための黄体ホルモン投与が禁忌とされる場合によく使用される。

投与終了後、70 日以内（範囲：1～7 か月）に発情が戻る。投与は最長 5 年間連続して行われた報告もあるが、一般的には 24 か月以上の連続投与は推奨されない。雌犬における報告された副作用には、陰核肥大、膣炎、体臭の増加、マウンティング行動、鼻出血などがある（Burke, 1982; Sokolowski & Geng, 1977）。Mibolerone は妊娠中の雌犬、肝機能または腎機能に異常のある雌犬、またはベドリントン・テリアには使用は推奨されない。

3.1.3.1.2 雌猫

Mibolerone の経口投与量は 50 mg/頭/日だが、より低い投与量では発情を遅延させることができない（Burke ら, 1977）。しかし、この投与量は毒性に近く、60 mg/頭/日では肝機能障害が報告されており、120 mg/猫/日では致死性的となる（Burke, 1982）。Mibolerone を投与された雌猫では、頸部皮膚の肥厚および陰核肥大が発症し、投与中止後も消失しなかった（Burke ら, 1977）。これらの理由から、雌猫の発情遅延には Mibolerone よりもプロゲステロンが推奨される。

3.1.3.2 その他のアンドロゲン

雌犬の発情遅延のために他のさまざまなアンドロゲンが使用されてきたが、それらの投与は筋肉増強ステロイドによる競争力強化の問題からドーピングの懸念を引き起こす。アンドロゲンを投与する前に、雌犬は健康で無発情期にあり妊娠しておらず肝機能が正常であることを確認する。メチルテストステロンの経口投与（1 mg/kg）を週 2 回行うことで、雌犬の発情遅延に効果を示す（Blythe ら, 2007; Gannon, 1976）。

また、成犬の未不妊雄グレイハウンドにメチルテストステロンを 50 mg/頭/日で 90 日間投与すると、1 日の平均精子産出量および精巣の長さが減少し、治療終了後 90 日で正常に戻ることを確認されてる（Freshman ら, 1990）。Mibolerone と同様に、アンドロゲンによる発情遅延は子宮蓄膿症の内科的治療後に投与されることが一般的であり、この場合、プロゲステロンの投与が禁忌である。

3.1.4 メラトニン

3.1.4.1 雌猫

家猫の雌は季節性長日繁殖動物であり、繁殖活動は光周期に影響を受ける。光周期が 14

時間から 8 時間に短縮すると、雌猫は発情周期を停止し、光周期が 8 時間から 14 時間に延長すると、12～26 日後（平均 15.6 ± 0.5 日）に発情周期が再開する（Leyva ら, 1989a）。メラトニンは松果体で分泌される神経ホルモンであり、分泌は概日リズムに従い、暗い時間帯に濃度が高まる（Reiter, 1991）。光周期の短縮により内因性メラトニン濃度が高まり、雌猫の発情周期が停止する。経口または非経口でメラトニンを投与することでこの状況を模倣することが可能である。メラトニン錠は、世界中の薬局やビタミンストアで市販されているが、有効成分の純度が規制されていない場合がある。メラトニンインプラントが動物用として一部の国で市販されている。経口メラトニン投与とは異なり、メラトニンインプラントは一定の血清メラトニン濃度を維持する。

雌猫に経口メラトニン（30 mg）を 35 日間、暗期 12 時間の 3 時間前に毎日投与すると、発情周期を遅延させることができた（Graham ら, 2004）。投与終了後、発情周期は 21～40 日で正常に戻った（Graham ら, 2004）。30 mg 未満の低用量のメラトニンでは発情周期を遅延させることができない（Faya ら, 2011）。18 mg のメラトニンインプラントを投与した雌猫では、迅速かつ長期的な発情遅延が見られ、約 2～4 カ月持続した（Faya ら, 2011; Gimenez ら, 2009; Schäfer-Somi, 2017）。12 mg のメラトニン含有インプラントでは、4 頭中 2 頭の雌猫で平均 75 日間（範囲: 53～94 日）発情を抑制した。5 本のインプラントを投与した場合、4 頭中 3 頭の雌猫に有効であったが、効果の持続期間を延長することはなかった（Griffin ら, 2001）。著者らは、個別個体で投与量を決める必要があることを主張している（Griffin ら, 2001）。18 mg のメラトニンインプラントの有効性を向上させるには、発情間期に投与するべきである。これは、発情前期および発情中の高いエストロゲン濃度が内因性および外因性のメラトニンへの反応を妨げるためである（Lincoln ら, 2005）。発情中にメラトニンインプラントを投与した場合、発情遅延が 5～30 日遅れる可能性があり、遅延の持続期間は約半分に減少する（Gimenez ら, 2009; Graham ら, 2004; Leyva ら, 1989b）。18 mg のメラトニンインプラントを性成熟前の雌猫に投与しても、成長には影響しない（Faya ら, 2011）。発情間期にメラトニン（18 mg）インプラントの投与後、1～10 日間持続する発情が見られ、排卵および偽妊娠が起こることがある（Gimenez ら, 2009; Schäfer-Somi, 2017）。さらに、メラトニン（12 mg）インプラントを投与した雌猫で子宮内膜過形成（CEH）が報告されているが、これらの病状がインプラント投与前に存在していたかどうかは不明である（Griffin ら, 2001）。ただし、メラトニンインプラントによる処置後でも雌猫は繁殖能力を持ち、健康な子を産むことができる（Schäfer-Somi, 2017）。

3.1.4.2 雄猫

雌猫とは異なり、雄猫は年間を通じて生殖能力を維持し精子を生産するが、季節的な変動は最小限である（Blottner & Jewgenow, 2007; Nuñez-Favre ら, 2012; Stornelli ら, 2009; Tsutsui ら, 2009）。雄猫にメラトニン（18 mg）インプラントを投与しても、不妊にはならなかった（Nuñez-Favre ら, 2014）。

3.2 免疫避妊薬

3.2.1 ギナドトロピン放出ホルモン (GnRH) に対する免疫化

GnRH に対する抗体価は、生殖行動を抑制し性腺刺激ホルモン (LH、FSH) や性ステロイドホルモン (エストロゲン、テストステロン) の合成および分泌を抑制し、性腺の萎縮を引き起こす (Jung ら, 2005; Ladd ら, 1994)。しかしながら、GnRH 免疫不妊ワクチンの開発は困難である。なぜなら GnRH は自然には免疫原性を持たないためである。ワクチン製剤は GnRH 結合体の抗原性を高めるよう設計されている。犬や猫を対象とした GnRH ワクチンの研究は 30 年前に遡り、研究試験で設計されたワクチンは何十種類も存在しているが、それらが製品化されたことはない。現在、商業的に製造されている GnRH ワクチンは 2 種類ある。

3.2.1.1 キーホールリンプットヘモシアニンに結合した GnRH

このワクチンは米国で野生のホワイトテールジカ、プレーリードッグ、および野生馬への使用で承認されている。この製剤は 2 つの成分からなり、混合して注射用乳剤を作成する。GnRH は軟体動物由来の担体タンパク質 (キーホールリンプットヘモシアニンまたはブループロテイン) に結合している (Bender ら, 2009)。この担体タンパク質は、Molly の安定化緩衝液内に含まれている (Gionfriddo ら, 2011)。さらに、GnRH には 3 つのアミノ酸が追加されており、これがスパーサーとして機能することで担体タンパク質への結合を促進している。もうひとつ成分は鉱油ベースのアジュバントであり、殺菌した *Mycobacterium avium* を含んでいる。このアジュバントは局所的な炎症反応および持続的な免疫反応を引き起こし、注射部位に顕著な反応をもたらす。

3.2.1.1.1 雄犬

ワクチン (0.6 mL を筋肉内単回投与) を投与した 66% (2/3) 雄犬が接種後 3~4 週間以内に不妊が生じ、約 14 週間持続した (Griffin ら, 2004)。ワクチン接種を受けたすべての犬に、研究期間を通じて持続する重度の注射部位反応が認められた。

3.2.1.1.2 雌犬

ワクチン接種を受けたすべての雌犬 (GnRH ワクチン単独で 0.5 mL 筋肉内単回投与 (n=7)、または GnRH ワクチンと狂犬病ワクチンの併用接種 (n=7)) は、プロゲステロン濃度が 60 日間 1ng/mL 未満のままであったが、それ以外の生殖能力に関する評価は行われなかった (Vargas-Pino ら, 2013)。さらに、これらのワクチン接種を受けた雌犬の 70% は注射部位の筋肉に限局性から重度のびまん性慢性肉芽腫性筋炎、またはびまん性凝固性壊死が認められた。ワクチン接種を受けた雌犬は 60 日後に安楽死させられたため、ワクチンの長期的な影響は調査されていない。

3.2.1.1.3 雄猫

ワクチン（筋肉内単回投与）を受けた 66%（6/9）の雄猫は、無精子症または重度の精子無力症に起因する不妊が 3 か月以内に生じ、その状態は調査終了時まで持続した（Levy ら, 2004）。しかし、ワクチン接種を受けた雄猫はワクチン接種後 6 か月で去勢されたため、この研究ではワクチンの可逆性は調査されていない。本研究において雄猫の副作用は報告されていない。

3.2.1.1.4 雌猫

GnRH ワクチンと狂犬病ワクチンを併用接種した雌猫（n=5）は、抗ミューラー管ホルモン血清濃度の有意な減少を示し、腔細胞診および卵巢組織学の評価により、生殖周期が抑制されていることが示唆された（Novak ら, 2021）。GnRH ワクチンを接種した雌猫（n=15; 0.5 mL 筋肉内単回投与）を、ワクチン接種 4 か月後に繁殖可能な雄猫と引き合わせた（Levy ら, 2011）。対照群と比較して、この研究でワクチン接種を受けた雌猫は妊娠までの期間が有意に長く（39.7 か月対 4.4 か月）、ワクチン接種を受けた雌猫の 93%がワクチン接種後最初の 1 年間不妊のままであった。一方で、2 年目、3 年目、4 年目、5 年目に不妊であった割合は、それぞれ 73%、53%、40%、27%であった（Levy ら, 2011）。ワクチン接種を受けた 5 匹の雌猫では、初回接種から 2 年後に痛みのない持続的な晩発性肉芽腫性注射部位腫瘍が認められた。同様の実験デザインを用いた別の研究では、ワクチン接種を受けた雌猫の 60%（12/20）が 4 か月以内に妊娠し、45%（9/20）が腫瘍や一過性の肉芽腫性腫瘍の注射部位反応を示した（Fischer ら, 2018）。また、ワクチン接種を受けた雌猫の 67%（4/6）で注射部位腫瘍が報告され、腫瘍の発生までの日数の平均は 110 日（範囲：18～249 日）であった（Vansandt ら, 2017）。

3.2.1.2 ジフテリア毒素に結合した GnRH

このワクチンはほとんどの国で入手可能で、主に屠殺を目的とした雄豚の一時的免疫去勢および豚特有の臭気の軽減のために使用されている。ワクチン 1 mL あたり 0.2 mg のジフテリア毒素に結合した GnRH とアジュバント（150 mg のジエチルアミノエチルデキストラン塩酸塩および 1 mg のクロロクレゾール）が含まれている。雄猫では、ワクチン接種後 6 週間で血清テストステロン濃度が基底値に低下した（n=9; 0.5 mL 皮下投与、4 週間間隔で 2 回接種）（Ochoa ら, 2023）。さらに、ワクチン接種 8 週間後から 24 週間（試験終了時）まで、精巣容積、陰茎棘、および精液の質が徐々に減少した。ただし、本研究ではワクチンの可逆性については報告されていない。

3.2.2 卵子透明帯に対する免疫化

卵子透明帯（ZP）は、哺乳類の卵子の外表面を覆うタンパク質で細胞を含まないゼラチン質の保護層である。受精は精子が ZP タイプ 3（ZP3）受容体に結合することから始まる。豚

由来 ZP3 (pZP3) は、家畜や野生哺乳類種の研究および商業用ワクチン開発に一般的に使用されている。以下で説明する理由から、pZP3 ワクチンは雌犬および雌猫には推奨されない。

3.2.2.1 雌犬

雌犬に pZP3 をワクチン接種 (n=4) したところ、繁殖可能な雄犬と接触したワクチン接種を受けた雌犬の 75% で妊娠を防いだ (Srivastava et al., 2002)。このワクチンの可逆性は、この研究では評価されていないが、卵巣の組織病理学的検査では、卵胞の発達抑制と透明帯の退行変化が確認された。これを支持する別の研究では、pZP3 ワクチン接種を受けた雌犬の血清プロゲステロン濃度が発情期中に低いままであることを示しており、これは受精障害の原因が精子結合部位の障害ではなく、排卵不全であることを示唆している (Mahi-Brown et al., 1982)。さらに、この研究で pZP3 ワクチンを接種した雌犬 3 頭中 2 頭が、長期間の発情出血と発情行動を示した。卵巣の組織病理学的検査では、自己免疫性卵巣炎を伴う卵巣嚢腫が確認された (Mahi-Brown et al., 1988)。

3.2.2.2 雌猫

雌猫に pZP3 をワクチン接種したところ、高い抗 pZP3 抗体価を産生したが、これらの抗体は猫の ZP3 タンパク質に対しての親和性が低く、pZP3 ワクチン接種は雌猫の発情周期や妊娠を防ぐことはなかった (Gorman et al., 2002; Levy et al., 2005)。

3.2.3 GnRH および ZP に対する免疫化

GnRH と犬由来 ZP3 (dZP3) 抗原を組み合わせた予備的なワクチン接種試験が 2 頭の雌犬に対して実施した (Gupta et al., 2022)。4 週間間隔で 3 回のワクチン接種を行い、顕著な抗体価が得られ、383 日目にブースター接種を行ったところ、抗体価が増加し、528 日目まで維持した。交配試験では妊娠が確認されたが、dZP3-GnRH 免疫化後に生まれた子犬の数は減少した。このアプローチの有効性を判断するためには、より大きなサンプルサイズと対照群を用いた追加研究が必要である。

3.3 化学的去勢

雄犬および雄猫は、精巣、精管、または精巣上体に化学薬品を注射することによって不妊が可能である。この方法は、テストステロン濃度の変動的な低下を伴う無精子症を徐々に引き起こす。精巣内注射は技術的に困難ではなく、全身麻酔は不要で安価であり、大規模な不妊化プログラムに適している (Pineda et al., 1977)。精巣上体内注射は精巣上体の尾部または頭部に注射する。特に雄猫に対しては、全身麻酔と超音波ガイダンスが必要になることもある。精巣内注射は、痛みを感じる神経終末が精巣および精巣上体の実質ではなく、陰嚢皮膚や精巣被膜に存在しているため、最小限の不快感しか引き起こさない。精巣内および精巣上体内の注射後、局所的および全身的な副作用は稀である。現時点で、雄犬および雄猫の

非外科的不妊の選択肢としての精巣内および精巣上体内注射の長期的な安全性と有効性に関する研究は行われていない。

3.3.1 精巣内注射

3.3.1.1 塩化カルシウム

精巣内注射用の塩化カルシウム溶液を準備するための成分（例えば、無菌分析用塩化カルシウム）は多くの国で容易に入手可能である（Golden, 2014）。しかし、精巣内注射用の塩化カルシウム溶液の処方、濃度、および容量はまだ標準化されていない。塩化カルシウム溶液の有効性は、体積、溶媒、および塩化カルシウム濃度によって、変化がないものから精子生成の完全な破壊まで様々である（Golden, 2014）。精巣内注射の塩化カルシウムは、無菌針を使用し、各精巣の腹側から精巣上体尾部から約 0.5 cm の位置に針を刺し、精巣の頭側に向かって注射をする。塩化カルシウム溶液（容量は精巣の質量に依存）は、針を近位端から遠位端に引きながら線状に浸潤させ、全経路に沿って慎重に注入する。

精巣内注射によって塩化カルシウム溶液は、精巣内浮腫、壊死および線維症を引き起こし、精細管（および生殖細胞）および間質細胞（ライディッヒ）の変性を引き起こす。さらに、塩化カルシウム溶液の精巣内注射は、注射後に精巣組織内にフリーラジカルを発生させ、脂質過酸化と他の細胞構造の破壊を引き起こす（Jana et al., 2005）。

3.3.1.1.1 雄犬

塩化カルシウムを生理食塩水に溶解し 5 つの濃度（0%、10%、20%、30%、60%）を作成し、各群 10 頭の犬の精巣内に投与した（Leoci et al., 2014b）。精子総数、精液量、テストステロン濃度は、10～60%の塩化カルシウム群で対照群（0%塩化カルシウム群）または各塩化カルシウム群のベースラインと比較して、有意に用量依存的な減少を示した。この試験では、10%および 20%の塩化カルシウム投与後に、60%および 80%の犬で無精子症が 12 ヶ月間維持された。30%または 60%の塩化カルシウムの濃度は、100%の犬で無精子症を引き起こしたが、より多くの副作用が発症した。一方、低用量では副作用は認められなかった。本研究では、各治療群において処置後 6 ヶ月で平均 35～70%のテストステロン濃度の減少が認められた。しかし、テストステロン濃度は 60%塩化カルシウム群を除くすべての群で 12 ヶ月後の時点までに回復し、試験期間を通じて生理的範囲の下限に留まった（Leoci et al., 2014b）。この試験で塩化カルシウムを投与された全ての犬で、精子の運動性がゼロまたはほぼゼロに低下した。さらに、すべての群で注射後 12 ヶ月後の精巣の大きさがベースラインと比較して有意に小さくなったことが示された。Leoci らは(2019)次に、20%の塩化カルシウムを 95%エタノールに溶解して精巣内注射した (n=37 犬)。この試験では副作用は報告されていない。この試験で塩化カルシウムを投与したすべての犬は 9 ヶ月間の研究期間中に、無精子症を伴う不妊へと至った。塩化カルシウムによる精巣内投与後、血清テストステロン濃度は有意に低下した（Leoci et al., 2019）。

塩化カルシウム 7.5%を 0.5%ジメチルスルホキシドに溶解し、6 頭の犬の各精巣に注射した (Silva et al., 2018)。注射後、1 匹の犬では精巣触診で痛みが観察され、鎮痛処置を受けた。治療後 24 時間以内に精巣の容積の増加が見られ、その後 3 週間で徐々に減少した (Silva et al., 2018)。この試験の投与群の 6 匹のうち 5 匹は注射後 15 日で無精子症となり、残りの 1 匹は 30 日後に無精子症となった。実験期間 60 日間にわたってテストステロン濃度に有意な差は見られなかった (Silva et al., 2018)。しかし、組織学的評価では精巣の退行性病変を示した。

別の試験では、塩化カルシウム 20%をリドカイン溶液 (n=21) またはアルコール (n=21) に溶解して精巣内注射した (Leoci et al., 2014a)。塩化カルシウムをいずれかの希釈液で投与した犬の精巣は、有意に縮小した。リドカイン溶液+塩化カルシウムを投与した犬では、試験期間 (12 ヶ月) 中に投与群の 75%で無精子症となった (Leoci et al., 2014a)。一方、塩化カルシウム+アルコールを精巣内注射したすべての犬は、12 ヶ月の試験期間中ずっと無精子症を維持した。塩化カルシウムの投与後、テストステロン濃度は有意に低下し、性行動は消失した (Leoci et al., 2014a)。リドカイン+塩化カルシウムを投与した群では、12 ヶ月までにテストステロン濃度が投与前の濃度に戻った一方、アルコール+塩化カルシウムを注射した犬ではテストステロンレベルが 63.6%減少し、試験期間を通じて生理的範囲の下限で維持された。副作用は報告されなかった (Leoci et al., 2014a)。

3.3.1.1.2 雄猫

塩化カルシウムの精巣内注射は、雄猫において忍容性が高いと報告されている。Baran ら (2010) は、0%、5%、10%、20%の塩化カルシウムをそれぞれ 0.20mL/精巣で注射し、5%および 10%を投与した雄猫は精液中に 20 百万以下の精子 (精子減少症) を示したが、0%を投与した雄猫は正常な精液 (20 百万以上の精子) であった。20%を投与された雄猫は精子を射精せず、組織学的評価では、投与後 60 日で精母細胞の退化と精管および間質細胞の石灰化、並びに顕著な線維化が認められた (Baran et al., 2010)。

Jana ら (2011) は、0%、5%、10%、20%の塩化カルシウムを、1%リドカインを含む生理食塩水でひとつの精巣に 0.25mL 注射した。注射後 1~5 分以内に軽度の不快感が観察された。精巣の腫れは 24 時間以内に明らかになり、注射後 2~4 日でピークに達し、その後 3~4 週間で減少した (Jana & Samanta, 2011)。この試験では、5%塩化カルシウムの精巣内注射が精母細胞の破壊と精細管の萎縮を引き起こしたが、これらの効果は精巣全体で一貫していなかった。10%塩化カルシウムの精巣内注射は、精管上皮および間質空に凝固性壊死を引き起こし、変性および凝固した精母細胞が線維組織と共に精管および間質空に存在した (Jana & Samanta, 2011)。20%塩化カルシウム溶液の精巣内注射は、全ての精母上皮に完全な精巣壊死を引き起こし、線維組織およびヒアルロン酸組織だけが残った。投与後 60 日では、血清テストステロン濃度が 20%塩化カルシウム群で平均 2.15 ng/mL、0%塩化カルシウム群で 7.82 ng/mL となった (Jana & Samanta, 2011)。これらの著者は、処置後に性関連行動の減

少も報告している。

塩化カルシウム溶液は、溶液が陰嚢の皮膚上または皮下に残ると組織壊死が発生するため、注射部位からの漏れを防ぐことが重要である。(Jana & Samanta, 2011)。これらの著者は、溶液をすぐに拭き取れば合併症を避けることができると報告している。過剰な量を注射したり、白膜外に漏れたりすると、陰嚢皮膚壊死が発生することもある (Koger, 1978)。サンプル数が小さいものの重篤な副作用は報告されていない。

3.3.1.2 グルコン酸亜鉛

0.2 M L-アルギニンで pH 7.0 に中和されたグルコン酸亜鉛 (13.1 mg 亜鉛/mL) は、いくつかの会社によって市販され、複数のブランド名で販売されている。この製剤は、米国食品医薬品局 (FDA) では 3 ヶ月齢から 10 ヶ月齢の子犬への使用を承認しているが、高齢犬や雄猫でも適応外で使用されている (Oliveira et al., 2013)。現在、市販されていて入手可能な製品はないが、グルコン酸亜鉛溶液は原料から調製することがでる (Rafatmah et al., 2019)。

グルコン酸亜鉛の精巣内注射の手順は、27 ゲージ針を 0.5 mL U100 インスリン用注射器に接続し、精巣の一方の極に挿入して、反対側の極に向かって優しく押し込む。針を引き抜きながら溶液を精巣全体に均等に注入する。塩化カルシウムと同様に、グルコン酸亜鉛の針も精巣の長軸に平行に挿入する必要がある。しかし、塩化カルシウムとは異なりグルコン酸亜鉛の針は精巣の背側頭側、精巣網と輸精管の近くにある精巣上体頭部の横に挿入すべきである。針の挿入方向に関しては、塩化カルシウムおよびグルコン酸亜鉛の両方を使用した研究者からの報告はない。

雄犬では、グルコン酸亜鉛溶液は精巣の幅が 12~14mm ごとに 0.3mL の割合で精巣内に投与する (Wang, 2002)。雄猫では、グルコン酸亜鉛溶液は精巣の幅が 27mm ごとに 1mL の割合で精巣内に投与する (Oliveira et al., 2013)。

3.3.1.2.1 雄犬

Rafatmah らは (2019) 健康な成犬 (n=5) にグルコン酸亜鉛の精巣内注射を行った。すべての犬の健康状態は注射後正常であり、注射後の精巣の腫れは投与後 2 日間と限定的であった。この試験では、精巣の平均直径と血清中テストステロン濃度に有意な変化はなかった。別の試験では、野良犬 (n=36) に対して精巣内注射を行い、66%の犬でテストステロン濃度に変化はなく、正常な対照群と比較して変動はなかった (Vanderstichel et al., 2015)。グルコン酸亜鉛の精巣内注射後の組織学的解析では、精細管での精子細胞の変性が確認されたが、ライディッヒ細胞は正常な構造を維持していた (Rafatmah et al., 2019)。

Vannucchi らは (2015) グルコン酸亜鉛とジメチルスルホキシドを併用した二重精巣内注射 (n=15) またはグルコン酸亜鉛と 0.9%生理食塩水を併用 (対照群; n=7) した時の有効性を調査した。臨床的な異常や痛みの兆候は認められなかったが、グルコン酸亜鉛とジメチル

スルホキシドの注射は性欲とテストステロン濃度を有意に低下させた (Vannucchi et al., 2015)。グルコン酸亜鉛とジメチルスルホキシドの初回精巣内投与後 15 日で精子数の減少、精子の運動性の低下、および主要な異常精子の増加が認められた。超音波検査では、処置した犬の精巣の体積の減少と精巣エコーテクスチャーの変化が示された。組織学的に精巣実質の組織変性、線維症、石灰化が確認された (Vannucchi et al., 2015)。

2012 年にチリのパタゴニアで行われた行動学的研究では、製造元の指示に従ってグルコン酸亜鉛で不妊された犬の 6% (2/36) で、精巣内注射後 1 週間で重度の壊死性膿性精巣炎および潰瘍性皮膚炎が認められた (Forzán et al., 2014)。この不妊方法は比較的簡便だが、投与後数日以内に重篤な副作用を発症する可能性があり、この方法を使用する場合は長期的な経過観察と獣医ケアが必要である。

3.3.1.2.2 雄猫

グルコン酸亜鉛の精巣内単回注射 (n=6) により、すべての投与を受けた雄猫の精細管上皮において基底部および内腔部の精子細胞が消失したことが確認された (Fagundes et al., 2014)。ライディッヒ細胞の超微細構造評価では、核クロマチンの喪失、滑面小胞体の増加、およびミトコンドリアの変性が認められた。セルトリ細胞はさまざまな程度の細胞質空胞形成が認められ、精細管の直径、上皮の高さ、管状面積は対照群と比較して減少していた (Fagundes et al., 2014)。別の研究では、グルコン酸亜鉛の精巣内単回注射 (n=11) により、60 日目までに 91% (10/11) の雄猫において無精子症を引き起こし、120 日目で精巣のサイズが減少した (Oliveira et al., 2013)。120 日目には、投与を受けた雄猫の 36% で陰茎棘が消失し、54% で陰茎棘の縮小が認められた。血漿中テストステロン濃度に有意な差は認められなかったが、飼い主からは攻撃性、徘徊、マウンティング、尿マーキング（スプレー）などの減少が報告された。別の試験では、グルコン酸亜鉛の精巣内単回注射 (n=115) が血清中テストステロン濃度と精巣のサイズを減少させ、無精子症を引き起こした (Levy, 2010)。注射後の 12 ヶ月間の経過観察中、注射部位の副反応は報告されなかった (Levy, 2010)。ただし、Oliviera らは (2013) 注射後 1 日間の一時的な精巣腫脹、活動性低下、食欲低下が認められたと報告している。

3.3.1.3 グリセロール

3.3.1.3.1 雄犬

犬における 70%グリセロール溶液の精巣内注射は、無精子症や不妊を引き起こさなかった (Immegart & Threlfall, 2000)。

3.3.1.3.2 雄猫

Madbouly らは (2001)、70%グリセロールを異なる用量、0.5 mL (n=7) と 1.0 mL (n=7) を精巣内注射する方法で調査した。グリセロール 0.5 mL は、注射後 3 週間で血清中テスト

ステロン濃度と精巣の長さを有意に減少させた。一方、グリセロール 1.0 mL は、注射後 1 週間で精巣の長さを有意に減少させ、注射後 2 週間で血清中テストステロン濃度を有意に減少させ、また、精巣上体の無精子症を引き起こした (Madbouly et al., 2021)。

3.3.2 精巣上体内注射

3.3.2.1 雄犬

Leoci らは (2009)、超音波ガイドを使用して 20%の塩化カルシウムを 95%エタノールで溶解し、精巣上体頭部に注射した。塩化カルシウムを投与した全ての犬 (n=37) は、9 ヶ月間の観察期間中に無精子症になり、不妊になった (Leoci et al., 2019)。この試験では、精巣上体内注射後の血清中テストステロン濃度に変化はなかった。著者はまた、精巣上体内注射には通常的去勢手術と同等の時間がかかり、副作用はなかったと報告している。別の試験では、1.5%のクロルヘキシジングルコン酸塩を 50%のジメチルスルホキシドに混ぜて精巣上体尾部に 1 回注射したところ、91 日後に無精子症を引き起こした (Pineda et al., 1977)。これらの著者はまた、同じ溶液を 2 回精巣上体内注射することで、35 日後に不可逆的な無精子症を発症したと報告した。

3.3.2.2 雄猫

雄猫の精巣上体尾部は非常に小さく、犬よりも位置を特定するのが困難である。雄猫の精巣上体内注射には 30 ゲージの針が必要である。4.5%のクロルヘキシジングルコン酸溶液を両方の精巣上体尾部に注射すると、無精子症または重度の精子過少症が認められた (Pineda & Dooley, 1984)。しかし、この試験では投与後の反応にかなりのばらつきがあり、異なる量の投与群 (0.05 mL および 0.10 mL) の中でも異なる反応が見られた。精巣上体内注射後のさまざまな時点で、0.05 mL の投与群の 75% (3/4) の雄猫が不可逆的な無精子症を発症し、0.10 mL 投与群では 25% (1/4) のみが無精子症を発症した (Pineda & Dooley, 1984)。この試験では、注射後最初の 2 週間に一時的な陰嚢の腫脹が報告された。雄猫では、精巣上体部分に圧力を加えた時に引っ込む反応を示した。触診時の痛み以外には、精巣上体内注射が雄猫の歩行や一般的な行動に影響を与えることはなかった。クロルヘキシジングルコン酸での精巣上体内注射後の組織学的評価では、精子形成が活発な正常な胚上皮が見られたが、精巣上体には両側に精子肉芽腫が認められた (Pineda & Dooley, 1984)。

別の試験では、50 mg の亜鉛アルギニン (0.5 mL/精巣上体) を精巣上体内に注射した結果、注射後 90 日以内に無精子症を発症した (Fahim et al., 1993)。この試験での精巣の組織学的検査では、正常な精細管が見られ、精巣網が萎縮し、精巣上体および精管内に精子が存在せず、精子肉芽腫の形成がなかったことが確認された。重要なことは、生理食塩水の精巣上体内注射が無精子症を引き起こさなかったことである (Pineda et al., 1977)。

3.4 機械的方法

3.4.1 子宮内不妊器具

銅メッキの子宮内不妊器具（IUD）の報告がある。IUD を子宮頸部を通して挿入した雌犬（n=8）を交配させたが、妊娠した犬はいなかった（Volpe et al., 2001）。2 年間の観察期間中に副作用は認められなかったが、1 頭の雌犬で IDU が取り除かれるまで持続的な発情が続いた。しかし別の試験（n=9）では、T 字型の銅メッキ IUD が 2 頭の雌犬に子宮穿孔を引き起こしたことが報告されている（Larsson et al. 1981a）。この試験の別の雌犬は銅メッキのダブルループ型 IUD を挿入した後、重度の子宮内膜炎を発症し、挿入から 5 ヶ月後に子宮摘出手術が必要となった。IDU が子宮穿孔した状況を模倣する目的で、銅 IUD を雌犬（n=8）の腹腔内に直接設置したところ、IUD はフィブリンと癒着で覆われ、1 頭の雌犬では中等度の肉芽形成を伴う皮下急性膿瘍を発症した（Larsson et al., 1981b）。これらの試験結果に基づき、子宮内不妊器具の使用は推奨されない。

3.4.2 治療用超音波

治療用超音波は診断用超音波とは異なり、加熱が生じる点が特徴である。犬の精管や精巣上体に治療用超音波を照射すると、処置後 2 週間以内に腔内閉塞を伴う熱凝固壊死を引き起こす（Fahim et al., 1977; Fried et al., 2002; Roberts et al. 2002a; Roberts et al. 2002b）。しかし、約 20%の症例で皮膚の熱傷が報告されている（Roberts et al. 2002a, Roberts et al. 2002b）。治療用超音波は精巣にも適用可能である（Leoci et al., 2015）。治療用超音波（ 1.5 W/cm^2 ）を 3 回、48 時間間隔で 5 分間、1 MHz の周波数で精巣全体に照射した犬（n=20）は、処置後 40 日以内に恒久的な無精子症、精巣体積の減少、および精巣の組織学的損傷が認められた（Leoci et al., 2015）。血清テストステロン濃度には変化は認められなかった。処置後に局所的な圧痛の報告があったが、その他の副作用は認められなかった（Leoci et al., 2015）。この方法が日常的な臨床使用に推奨される前に、安全性と有効性についてさらに研究が必要である。

3.5 遺伝子治療

3.5.1 遺伝子サイレンシング

遺伝子サイレンシングは、特定の遺伝子の発現を抑制するために細胞内の遺伝子発現を調節することである。遺伝子サイレンシングのメカニズムは、RNA 干渉（RNAi）、小分子干渉 RNA（siRNA）、または CRISPR/cas9 を用いた遺伝子編集を用いて達成される（Dissen et al., 2012; Javaid et al., 2022）。この分野の研究のほとんどは、in vitro の細胞モデルや齧歯類モデルに限られている。しかし、Dissen らは（2017）、アデノ随伴ウイルス（AAV）を用いて猫の視床下部に干渉 siRNA を伝達し、Kiss1 遺伝子をサイレンシングする方法を開発した（Dissen et al., 2017）。この方法の課題として、AAV に対する抗体を持つ飼い猫や野良猫が高い割合で存在することである（Li et al., 2019）。しかし、すべての AAV 抗体が

遺伝子サイレンシング AAV を中和するわけではない (Adachi et al., 2020)。

3.5.2 遺伝子過剰発現

遺伝子治療は、抗ミューラー管ホルモン (AMH) の過剰発現を引き起こす可能性のある遺伝子を導入するために使用されることがある。遺伝子サイレンシングと同様に、この分野のほとんどの研究は *in vitro* の細胞モデルや齧歯類モデルに限られている。しかし、AMH の持続的過剰発現は、AAV を用いた雌猫で実証されており、低濃度 (5×10^{12} ウイルスゲノム/kg, n=3) または高濃度 (1×10^{13} ウイルスゲノム/kg, n=3) の 2 つの投与群において、単回の筋肉内注射によって実施されている (Vansandt et al., 2023)。高濃度で AMH は原始卵胞を不活性化し、排卵を阻害した。単回注射後、低濃度と高濃度の両方で、2 年以上にわたり異所性 AMH 発現はエストラジオール分泌や発情周期に影響を与えることなく、排卵と妊娠を阻害した (Vansandt et al., 2023)。

4 性腺ホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の利点

性腺摘出により性腺ホルモンを不可逆的な喪失を来し、これは性腺ホルモンの視床下部-下垂体軸 (HPA) への負のフィードバックの喪失をもたらす。後者は LH および FSH の血中濃度の恒常的な増加を引き起こす (Beijerink et al. 2007b)。性腺摘出を受けた犬におけるこれらの事実が特定の疾患を発症させる可能性は現在調査中であり (Ettinger et al., 2019; Kiefel & Kutzler, 2020; Kutzler, 2020a, 2023; Zwida & Kutzler, 2022)、個体差がある可能性がある。性腺摘出による有益な効果がいくつか報告されているため、ここに記述する。各症状に対する性腺摘出の有益性に関する結論は最終的なものとして扱うべきではなく、同一または関連する症状に対する性腺摘出術の有害性も考慮すべきである。さらにこの分野では新たなエビデンスが継続的に報告されており、時間の経過とともにリスク・ベネフィットが変わる可能性がある。また小児期 (6~16 週齢) および性成熟前の性腺摘出術の有用性については適宜述べる (表 2 参照)。

表 2. 雌犬における性腺ステロイドホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の利点				
疾患	発現率	重篤な疾患 ¹	リスク犬種 ²	影響因子
卵巣腫瘍	0.5~6.3 (GCT: 卵巣腫瘍の 50%を占める)	あり	なし	年齢
子宮蓄膿症、CEH	>20~>50 >10 歳	あり	あり ³	年齢、品種／遺伝学的生息地
腔腫瘍	1.9~3 (全腫瘍のうち)	なし	なし	年齢、ステロイドホルモン

子宮腫瘍	0.03～0.4（全腫瘍のうち）	あり	なし	年齢
乳腺腫瘍	8.4～52	あり	あり ⁴	年齢、性腺摘出年齢、黄体ホルモン、肥満、エピジェネティクス等
伝染性性病性腫瘍（TVT）	<1（報告されている発症率）	なし	なし	交配
腔脱	—	なし	なし	大型犬種、人馴れした性格
プロゲステロン依存性糖尿病	低値（推定）	なし	あり ⁵	年齢、ボディコンディションスコアの上昇、外因性ホルモン（黄体ホルモン）
行動、過度な偽妊娠	>50～75	なし	あり ⁶	栄養、他の授乳中の雌犬
1. 生命を脅かす可能性がある 2. 文献より（第4章参照） 3. ゴールデンレトリバー、レオンベルガー、アイリッシュウルフハウンド、バーニーズマウンテンドッグ、グレートデン、スタッフォードシャーブルテリア、ロットワイラー、ブルテリア、ドーベルマン、ブービエ・デ・フランドレス、エアダレテリア（Jitpeanら、2012）。 4. イングリッシュ・スプリンガー・スパニエル、イングリッシュ・コッカー・スパニエル、ブリタニー・スパニエル、ドーベルマン、ボクサー、イングリッシュ・セッター、ポインター、ジャーマン・シェパード・ドッグ、プードル、ダックスフント；スタッフォードシャー・ブル・テリア、ラサ・アプソ、ヨークシャーテリア、マルチーズ 5. エルクハウンド、北欧スピッツ犬種 6. アフガンハウンド、ビーグル、ボクサー、ダックスフント、ダルメシアン、バセットハウンド、ポインター				

4.1 雌犬

4.1.1 生殖器疾患

4.1.1.1 卵巣疾患

性腺摘出術は癌や卵巣嚢胞性疾患を含む卵巣疾患を予防する（Reichler, 2009）。卵巣嚢腫は、生理的発情とは無関係に卵巣に存在する液体で満たされた構造として定義される。これらは、嚢胞性網状卵巣、表面下上皮構造、卵胞嚢腫、黄体嚢腫または嚢胞性黄体に分類することができる。サイズは非常に異なる（図 62）。卵巣嚢腫はすべての卵巣疾患の 80%を占

め (Dow, 1960)、臨床症状の有無はステロイドホルモンの分泌に依存し、特に若い雌犬では症状がないこともあるが、ステロイドホルモンを分泌することもある。内分泌的に活発な嚢腫の場合、一次または二次無発情や持続発情などのサイクル異常が発生することがある。血清エストロゲン濃度が高い場合、エストロゲン欠乏症を引き起こし、これは脱毛症、色素沈着、脂漏症、CEH などの臓器障害、感染症感受性亢進、汎血球減少症を伴う骨髓不全を特徴とする症候群である (Gaunt & Pierce, 1986)。罹患動物は CEH や再生不良性貧血、感染症に対する感受性の増加を含むさまざまな臓器疾患に苦しむ可能性がある。報告されている有病率は非常に変動している (レビュー: Arlt & Haimerl, 2016; Kumar et al., 2019; Lopate & Foster, 2010)。

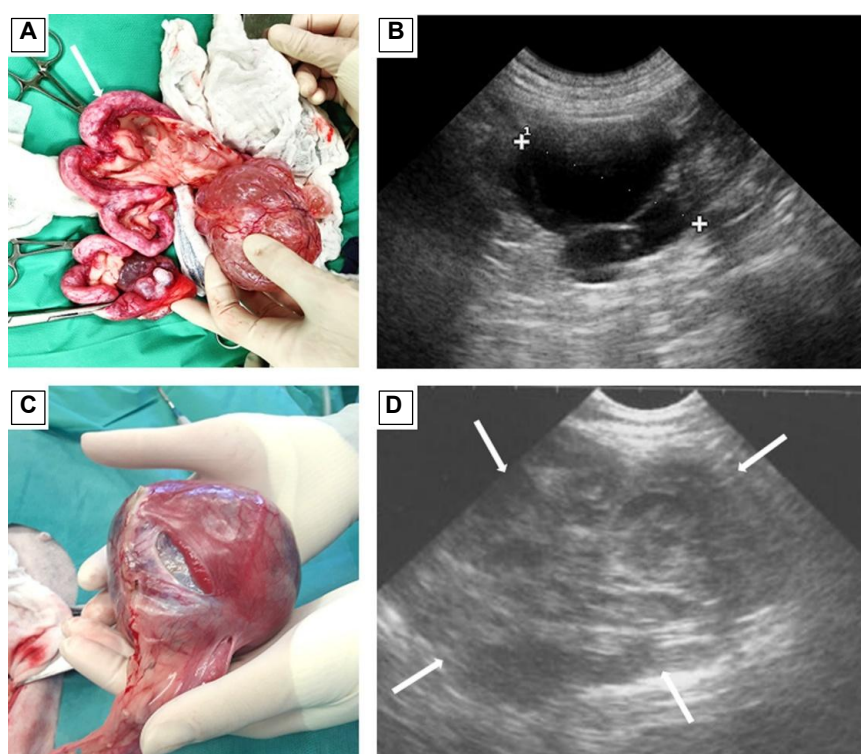


図 62. 卵巣嚢腫と卵巣腫瘍。(A) 大きな卵巣嚢腫と (B) 超音波検査による外観 (十字)。薄い壁と大きさは卵嚢腫の典型的なものである。卵巣嚢腫はホルモンを分泌することもあるが、必ずしもホルモンを分泌するわけではない。慢性的に病的な子宮 (膨大部、肥厚した壁; 矢印) に注意。病理組織学的に CEH が発見され、二次的な細菌感染が認められた。(C) 大きな卵巣腫瘍と (D) その超音波所見 (矢印)。不規則な構造と小さな液体で満たされた空洞に注意。病理組織学的には顆粒膜細胞腫瘍であった。しかし、犬の卵巣腫瘍の大きさ肉眼的／超音波学的に異常な構造はすべて腫瘍である可能性がある。

卵巣腫瘍は、特に転移や顕著に増大したりエストロゲンやプロゲステロンを産生したりする場合に、生命を脅かすことがある (Ferré-Dolcet et al. 2020b; Lopate & Foster, 2010)。組織学的には主に 3 つのタイプに分類できる: 卵巣表面上皮由来の上皮腫瘍 (腺腫、腺癌など)、性索および間質細胞由来の性索間質腫瘍 (顆粒膜細胞腫、卵巣腫瘍、黄体腫)、

卵巣の始原胚細胞由来の胚細胞腫瘍（胚腫瘍、奇形腫）（Ferré-Dolcet et al. 2020b; Nielsen et al., 1976）。主な危険因子は年齢であり、ほとんどの腫瘍は10歳以上の雌犬で診断されている（Hayes & Young, 1978; Nielsen et al., 1976; Norris et al., 1970）。ただし時折、顆粒膜細胞腫（Coggeshall et al., 2012; Norris et al., 1970; Troisi et al., 2023）、腺癌（Troisi et al., 2023）、奇形腫（Coggeshall et al., 2012; Patnaik & Greenlee, 1987; Troisi et al., 2023）は1.5～6歳齢の若い雌犬でも診断されることがある。他の危険因子、例えば品種については確認されておらずさらに調査が必要である。報告されている発症頻度は研究によって大きく異なり、0.5%から6.3%の範囲にある（Arlt & Haimerl, 2016; Kumar et al., 2019; Lopate & Foster, 2010; McEntee, 2002）。卵巣腫瘍の発症頻度は、多くの犬が若齢で性腺摘出術を受けており、摘出臓器の組織病理学的検査が日常的に行われていないため、過小評価されている可能性がある（McEntee, 2002）。同様に、腫瘍の分類は発生細胞に基づいて異なるが、ほとんどの研究では上皮腫瘍が優勢である（表3）（Arlt & Haimerl, 2016）。顆粒膜細胞腫の発症頻度はすべての卵巣腫瘍の中で最大50%に達することがある。これらの腫瘍は約50%の症例でエストロゲンを産生し分泌するが、これは高エストロゲン症や上記のような命に関わる疾患を引き起こす可能性がある（Nielsen et al., 1976）。腺癌、顆粒膜細胞腫、胚細胞腫瘍における転移性疾患の頻度は、それぞれ48%（Patnaik & Greenlee, 1987）、20～50%（Jergens & Shaw, 1987; Nielsen et al., 1976）、20～30%（Greenlee & Patnaik, 1985; Jergens & Shaw, 1987）である。

これらのデータは、高齢の雌犬における卵巣子宮摘出手術（OHE）の重要性を強調している。

表 3. 犬の卵巣腫瘍に関する病理組織学的研究の見解									
著者/年	症例数	上皮性腫瘍			性索-間質腫瘍			胚細胞腫瘍	
		腺腫	腺癌	他	顆粒膜細胞腫	セルトリ-ライディッヒ腫	他	未分化胚細胞腫	奇形腫
Dow, 1960	25	10	1	1	13	—	—	—	—
Norris et al., 1970	78	20※	3※	6	15	6	5	11	2
Hayes & Young, 1978	94	23	29	3	22	—	1	2	5
Patnaik&Greenlee, 1987	71	12	21		12	12	—	7	7
Diez-Bru et al., 1998	10	1	3	—	3	—	1	1	1
Sforna et al., 2003	49	21	7	—	14	—	—	2	1
Bertazzolo et al., 2004	19	—	7	—	8	—	1	1	2
Arlt and Heimerl, 2016 より引用									
※さらに、腺腫と腺癌の中間的な腫瘍が10個ある。									

4.1.1.2 子宮疾患と望まない妊娠

雌犬における卵巣子宮摘出（OHE）は、腫瘍、子宮蓄膿症、病的妊娠（感染性および非感染性）を含む子宮疾患の発現を明確に防止し、その発現を予防する。性腺摘出は妊娠を防ぎ、加齢に伴う退行性疾患（CEH など）を引き起こす子宮内膜のステロイドホルモンによる周期的な影響を防ぐ（Noakes et al., 2001; Schlafer & Gifford, 2008）。この慢性の非再生的疾患は、主に妊娠したことがない、または3～4年以上妊娠しなかった雌犬に主に発症する（図63）。CEHの発症率は年齢とともに増加する（Moxon et al., 2016）。CEHは子宮感染症にかかりやすく、子宮蓄膿症のほとんどの症例は慢性的に退行した子宮内膜への細菌感染によって発症する（レビュー：Hagman, 2018, 2022, 2023）。子宮蓄膿症は生命を脅かす疾患であり、発症頻度は年齢とともに増加する（Hagman, 2018, 2022, 2023; Jitpean et al., 2012; Reichler, 2009; Urfer & Kaeberlein, 2019）。性腺摘出が治療目的でのみ許可されている国々では、発症率は年齢、犬種、地域により10歳齢までの雌犬で20%～54%の間である（Arendt et al., 2021; Egenvall et al., 2001; Hagman, 2018; Hart et al., 2014; Jitpean et al., 2012; Reichler, 2009; Urfer & Kaeberlein, 2019）。外因性のエストロゲンや黄体ホルモンの投与、または内因性分泌（卵巣残存がある場合）は、卵巣摘出された雌犬または子宮遺残のある卵巣子宮摘出された雌犬において、子宮疾患を引き起こす可能性がある（Ball et al., 2010; Ehrhardt et al., 2023; Parker & Snead, 2014; Sterman et al., 2019）。

子宮頸部を含む子宮組織の完全な除去は、妊娠を防ぎ子宮疾患を予防または治療することができる。

4.1.1.3 生殖器腫瘍

腔腫瘍は雌犬でのすべての腫瘍のうち1.9～3%を占め（Brodey & Roszel, 1967; Thacher & Bradley, 1983; Weissman et al., 2013）、ほとんどが平滑筋または線維組織に由来し（Devereaux & Schoolmeester, 2019; Soderberg, 1986）、多くの腫瘍がステロイドホルモン受容体を発現しステロイドホルモンに反応するため、性腺摘出された雌犬よりも未不妊の雌犬で頻繁に発症している（Ferré-Dolcet et al. 2020b）。73～94%は良性である（Brodey & Roszel, 1967; Kydd & Burnie, 1986; Thacher & Bradley, 1983）。最も一般的な腔腫瘍は平滑筋腫であり、これは性腺ステロイドホルモン依存性で、5～16歳齢の未経産犬に多く発症する（Brodey & Roszel, 1967; Ferré-Dolcet et al. 2020b; Sathya & Linn, 2014）。この腫瘍は非浸潤性と考えられており、転移を引き起こさない（Devereaux & Schoolmeester, 2019）。手術による切除後の再発は、性腺摘出術後に有意に減少する（Herron, 1983; Kydd & Burnie, 1986; Thacher & Bradley, 1983）。平滑筋腫はOHE後に自然に退縮することがある（Kydd & Burnie, 1986; Sathya & Linn, 2014; Ferré-Dolcet et al. 2020b）。良性腔腫瘍は性腺摘出後には発症する可能性は低い（Kydd & Burnie, 1986）。

子宮腫瘍は非常に稀で、発症率はすべての犬の腫瘍のうち0.03～0.4%と報告されており、

主に平滑筋腫と診断される（すべての子宮腫瘍の 90%以上が平滑筋腫；Brodey & Roszel, 1967; Kunar et al., 1995; Pena et al., 2006）。より発症頻度の低い腫瘍としては、血管平滑筋腫（Boisclair & Doré, 2001）、脂肪平滑筋腫（Percival et al., 2018）、腺腫、線維腫、線維平滑筋腫、線維筋腫、腺腫、脂肪腫および子宮内膜ポリープ（Gelberg & McEntee, 1984; Marino et al., 2007; Nueangphuet et al., 2022）がある。悪性の子宮腫瘍は稀で、発症率は 0.003%と報告されている（Van Goethem et al., 2006）；主に腺癌、平滑筋肉腫、伝染性性腫瘍（TVT）と診断され（第 5.1.1 章を参照）、血管肉腫は稀である（Murakami et al., 2001）。これらは通常、高齢の雌犬に発症する（Pena et al., 2006; Pires et al., 2010）。ただし、子宮癌は 10 ヶ月齢や 2 歳齢の未不妊の雌犬で診断されることがあり、黄体ホルモン療法との関連が示唆されている（Cave et al., 2002; Payne-Johnson et al., 1986）。癌は転移する可能性があり診断が遅れると死に至ることがある（Pena et al., 2006）。血管肉腫が、11 歳齢の卵巣摘出および部分的子宮摘出を受けた雌犬の子宮断端に発症したことが報告されている（Wenzlow et al., 2009）。2 歳齢前に卵巣摘出を受けた犬では、子宮腫瘍は報告されていない（DeTora & McCarthy, 2011）。2 歳齢以降に卵巣摘出を受けた犬における子宮腫瘍の発症率は不明である。

性腺摘出は腔内の腫瘍の発症頻度を低下させると考えられている。ただし、予防的な小児期または性成熟前の性腺摘出は推奨されない。性腺摘出を行うか否かは生殖器系腫瘍の予防だけを目的として行うべきではなく、他の要因も考慮すべきである（第 5.1 章の雌犬における健康への悪影響参照）。腔腫瘍が既に存在する場合、腫瘍の外科的除去と性腺摘出またはホルモンのダウンレギュレーションの組み合わせが推奨される。適切に行われた（卵巣）子宮摘出手術（子宮断端が存在しない場合）は、性腺摘出した雌犬における子宮腫瘍の発症を防ぐことができる。

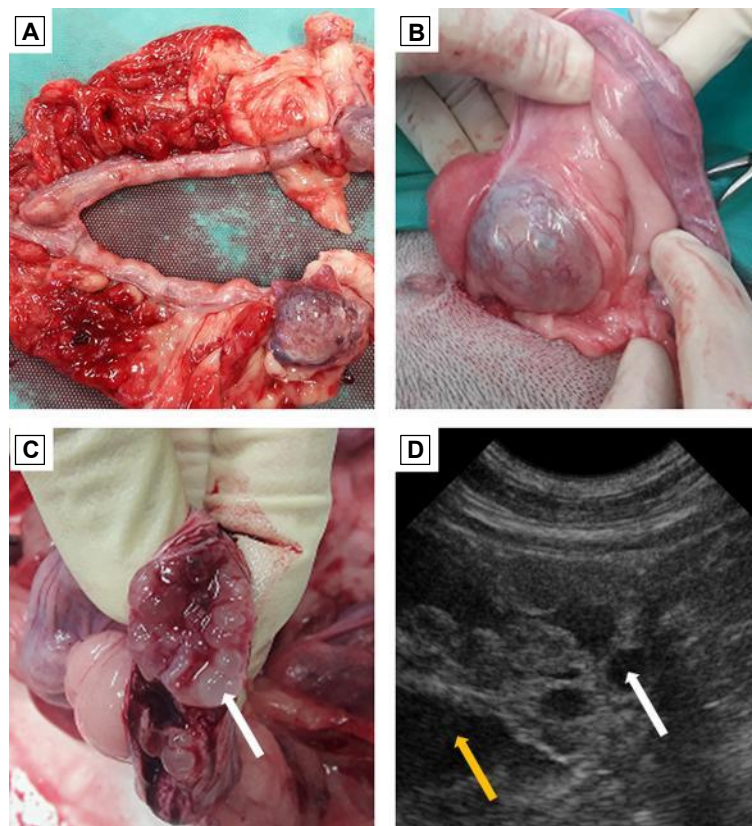


図 63. 子宮疾患。(A) 細菌性子宮内膜炎を合併した CEH。(B) この雌犬にはさらに大きな卵巣嚢腫があった。(C) 子宮内膜に多数の嚢胞子宮内膜 (矢印)。(D) 超音波像：大きな子宮内膜嚢胞 (白矢印) と子宮内液貯留 (黄色矢印) に注意。

4.1.1.4 乳腺腫瘍

乳腺腫瘍は未不妊の雌犬で最も一般的に診断される腫瘍で、1 つまたは複数の乳腺を侵す単発または多発性の腫瘤として認められる (図 64)。未不妊の雌犬における発症頻度は 8.4%～52%と報告されている (Anderson & Jarrett, 1966; Brodey, 1970; Brodey et al., 1983; Cohen et al., 1974; Jitpean et al., 2012) が、評価集団によっては低くなる場合がある (26/792; 3.2%; Zink et al., 2023)。回顧的研究では、性腺摘出した雌犬の発症率は 1.8% (42/2281) と報告している (Zink et al., 2023)。ただし、性腺摘出時の年齢は重要な発症要因であり、2 歳齢以上で性腺摘出した雌犬における発症率は 4.9%～5.3%であった (Beaudu-Lange et al., 2021; Gedon et al. 2021a; Hart et al., 2016)。雌犬の乳腺腫瘍の約 50%は悪性である (Sorenmo, 2003)。乳腺腫瘍の発症は多因子性で複雑である。年齢は最も関連性の高い要因の 1 つであり、乳腺腫瘍の発症率は年齢とともに明らかに増加し、乳腺腫瘍のほとんどは 8 歳齢以上である (Donnay et al., 1994; Egenvall et al., 2005; Richards et al., 2001; Salas et al., 2015; Taylor et al., 1976; Varney et al., 2023; Zatloukal et al., 2005)。さらに、犬種 (スプリングースパニエル、コッカースパ

ニエル、ボクサー、プードル、ダックスフント；大きい犬種＞小さい犬種）、1 歳齢時での肥満、ホルモン治療、偽妊娠の繰り返し（Dobson, 2013; Donnay et al., 1994; Egenvall et al., 2005; Gupta, 2012; Jitpean et al., 2012; Oliveira et al., 2022; Pastor et al., 2018; Pérez Alenza et al., 1998; Sonnenschein et al., 1991; Varney et al., 2023）や遺伝子発現のエピジェネティック機構による変化なども誘発因子として報告されている（Borges, 2022）。未不妊の雌犬は性腺摘出した犬と比較して、乳腺腫瘍を発症するリスクが 3 倍から 4 倍以上高く、複数の腫瘍の発症頻度も高いことが報告されている。性腺摘出は乳腺腫瘍の発症率や乳腺腫瘍による死亡率を約 3 倍減少させた（Beaudu-Lange et al., 2021; Gedon et al. 2021b; Grüntzig et al., 2016; Misdorp, 1988; Priester, 1979; Schneider et al., 1969; Taylor et al., 1976; Varney et al., 2023）。しかし、最近の大規模回顧的研究では、性腺摘出時の年齢を考慮していないことが制限要因として特定された（Varney et al., 2023）。発生率を正確に計算するには、分母にリスクのある集団を対象とすべきであり、すべての研究もそのように評価すべきである（Moulton et al., 1970）。

多くの著者は、若年期、特に性成熟前に性腺摘出術を行うことで雌犬の乳腺腫瘍の相対リスクが低下することを示唆している（Hart et al., 2014, 2016; Schneider et al., 1969; Torres de la Riva et al., 2013; Zink et al., 2014）。2 つの研究では、性成熟前に性腺摘出した雌犬（Singer et al., 2021）と、6 ヶ月齢未満で性腺摘出したジャーマンシェパード（0/46）は、乳腺腫瘍を発症しなかったと報告している（Hart et al., 2016）。これは、初回の発情周期におけるプロゲステロンおよびエストロゲンが乳腺幹細胞や上皮細胞に与える影響によるものである。いくつかのケースでは、プロゲステロンへの初回暴露が幹細胞の突然変異を引き起こし、その後の生活で乳腺腫瘍を発症しやすくしている（Timmermans-Sprang et al., 2017）。さらに、エストロゲンが核受容体に結合すると、陽性増殖調節因子の発現が増加し、抗増殖およびアポトーシス促進遺伝子のダウンレギュレーションが起こり、それによって成長と自発的突然変異が促進される（Haakensen et al., 2011）。1969 年に実施された疫学的調査では、性成熟前の雌犬で性腺摘出術を行った場合、乳腺癌の相対リスクは 0.5%であり、初回と 2 回目の発情周期の間、または 2 回目と 3 回目の発情周期の間に性腺摘出した場合は、それぞれ 8%と 26%であったが、発情周期 3 回目以降に性腺摘出した雌犬では効果は認められなかった（Schneider et al., 1969）。性腺摘出術が乳腺腫瘍の相対リスクを減少させるという証拠は Beauvais ら（Beauvais et al., 2012a）の研究によって異議を唱えられている。彼らの統合解析では、性腺摘出が乳腺腫瘍のリスクを減少させるという証拠は弱いことがわかった。適切とされた 4 つの研究（11,149 データセット中）は、いずれも中程度のバイアスのリスクがあると分類された（Bruenger et al., 1994; Pérez Alenza et al., 1998; Richards et al., 2001; Schneider et al., 1969）。これらの研究の 1 つでは、著者が乳腺腫瘍の発症との関連について結論を下すには症例数が少なすぎることを認めている（Pérez Alenza et al., 1998）。別の研究では、性腺摘出した雌犬

の性腺摘出時の年齢が不明であった (Richards et al., 2001)。このような弱い証拠は、上記の研究で評価された症例数が少ないこと、患者の異なる性質 (犬種、年齢、性腺摘出時年齢、良性/悪性腫瘍)、研究デザインの違い、そして乳腺腫瘍の多因子性の病因によって説明できる。さらにいくつかの研究では、性成熟が適切に除外されていなかったことを考慮しなければならない; 6 ヶ月齢未満という年齢が必ずしも性成熟前を意味するわけではない。いくつかの研究では、雌犬が 2 回目の発情周期を完了した後に性腺摘出されても、腫瘍発症の確率が減少したことを報告している (Beauvais et al., 2012a; Grüntzig et al., 2016; Schneider et al., 1969; Sonnenschein et al., 1991; Sorenmo, 2003)。ある回顧的研究では、高齢で性腺摘出を行った場合、悪性腫瘍の発症に対する予防効果は認められず、未不妊の雌犬よりも性腺摘出された雌犬でより悪性腫瘍が多く認められた (Gedon et al., 2021a)。しかし、良性腫瘍から初期悪性腫瘍、最終的には浸潤癌へと組織学的に連続性が証明されているため、どのような良性腫瘍も悪性化する (Sorenmo et al., 2009)。したがって、加齢とともに良性腫瘍が悪性に変換されるという観察結果を説明している (Gedon, Wehrend, Failing, & Kessler, 2021a; Gedon et al., 2021b; Kristiansen et al., 2013; Misdorp, 1988; Mohammed et al., 2020; Philibert et al., 2003; Schneider et al., 1969; Taylor et al., 1976)。

乳腺腫瘍は、脱分化が進行したものを除いて、性腺ホルモン受容体を発現している (Mohr et al., 2016)。したがって、乳腺腫瘍に罹患している未不妊の雌犬では、腫瘍摘出時に OHE を実施し、乳腺疾患のない生存期間を延ばし、子宮疾患のリスクを排除するか、すでに罹患している子宮を摘出することが推奨されている (Banchi et al., 2022; Gedon et al., 2021b)。しかし、この問題は、性腺摘出前に乳腺組織でエストロゲン受容体の発現が増加し、エストロゲンの血清濃度が増加している雌犬において、新たな乳腺腫瘍のリスクが減少したという観察結果により複雑化している (Kristiansen et al., 2013, 2016; Sorenmo et al., 2019)。エストロゲンは発癌物質として作用すると考えられており、乳腺癌を持つ犬では乳腺癌を持たない犬よりも血清エストロゲン濃度が高いことがわかっている (Sorenmo et al., 2019)。エストロゲンが雌犬の乳腺腫瘍の発症において果たす役割についてはさらなる研究が必要である。

雌犬に性腺摘出術を行うかどうか、また何歳で行うかは、乳腺腫瘍の予防を考慮するだけでなく、他の多くの要因も考慮すべきである (雌犬における健康上の問題 5.1 章を参照)。リスクのある犬種や、飼い主が犬の乳腺腫瘍のリスクを特に懸念している雌犬には予防的性腺摘出術が推奨される場合がある。そのような性腺摘出を行う時期は、性腺摘出術による他の状態を発症する特定の品種の固有のリスクに依存する。小児期の性腺摘出 (6~16 週齢) は乳癌の発症率を減少させることが知られているが、この減少は以前考えられていたほど大きくない可能性があり、小児期の性腺摘出はもはやほとんどの場合において日常的に推奨すべきではない。分化型腫瘍の場合を除いて、腫瘍摘出時に OHE を行うことが推奨される。

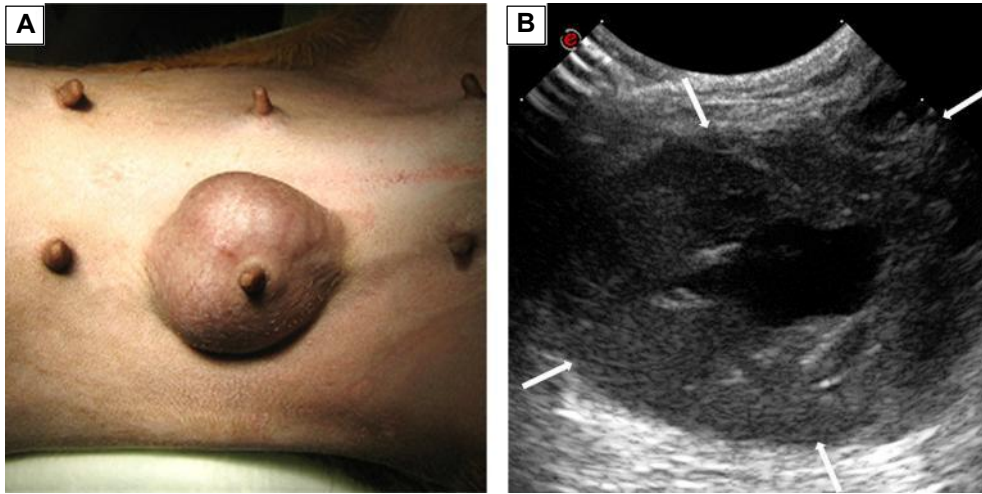


図 64. 乳腺腫瘍。(A) 右側の最後から 2 番目の乳腺複合体にできた充実性で境界明瞭な乳腺腫瘍、(B) 超音波検査による外観 (矢印)。不均質な構造に注意-この症例では中央部に嚢胞が存在する。

4. 1. 1. 5 伝染性性器腫瘍 (TVT)

TVT (またはスティッカー肉腫) は、クローン起源の伝染性の高い円形細胞腫瘍である。主な感染経路は交配である (Ganguly et al., 2016; Strakova & Murchison, 2015)。ただし、舐めたり嗅いだりすることによって生きた癌細胞が伝播することも示されている (Strakova & Murchison, 2015)。したがって、繁殖年齢の動物が罹患することが多い (80%) (Ganguly et al., 2016)。変異した腫瘍細胞が伝染因子となり、宿主に寄生するように侵入する。この腫瘍は主に犬の生殖器に発症するが (図 65)、口腔、顔、肛門周囲などの他の部位に発症することもある。交配が防止されていない場合、腫瘍は野良犬や野生のオオカミ、コヨーテ、ジャッカルなどの間で急速に広がることもある (Ganguly et al., 2016)。転移は稀 (<1%) だが、リンパ節、肺、心臓、腹部臓器などに認められることがある (Bendas et al., 2022)。多臓器転移が原因で犬が安楽死に至るケースも報告されている (Park et al., 2006)。TVT は悪性であるものの、ビンクリスチン硫酸塩による化学療法後の有効性は高く、手術なしで腫瘍が退縮することもある。推定発症率は<1%だが、報告されていない症例数は多い可能性があり、野良犬が多い地域では発症率ははるかに高いと推測できる (Faro & Oliveira, 2023)。

この疾患が流行している国や地域では、性腺摘出術により交配頻度を減らすことで TVT のリスクを減少させると考えられている。



図 65. 伝染性性器腫瘍 (TVT)。保護犬の陰から突出した TVT。不規則なカリフラワー状の表面に注意。

4.1.1.6 陰過形成/陰脱

雌犬では、陰過形成および陰脱（同義語：陰肥大、陰外反、陰突出）は、主に、血清エストロゲン濃度が最大となる若い雌犬の卵胞期（初回から 3 回目の発情周期の間、73～86%）に発症する（Johnston, 1989; Johnston, Kustritz, & Olson, 2001b; Post et al., 1991; Schutte, 1967; Soderberg, 1986; Sontas et al., 2010）。発情休止期および妊娠中にいわゆる真の陰脱として発症することは稀である（8～12%）（Alan et al., 2007; Gouletsou et al., 2009; Johnston, Kustritz, & Olson, 2001b; Memon et al., 1993）。この病変は、陰粘膜および層状扁平上皮への膨潤および過形成として始まり、最終的には尿道開口部の頭側の陰底に小さな外反が現れる（グレード I、図 66A）。外反は、陰組織の不完全（グレード II、図 66B）または完全（グレード III、図 66c）脱出に進行することがある（Anya et al., 2020; Manothaiudom & Johnston, 1991; Schutte, 1967）。合併症としては、脱出組織の病変や炎症、二次感染がある。陰脱が発情中に発症した雌犬で膀胱の逆屈曲が報告されている（Beretta et al., 2023）。罹患した雌犬と健康な雌犬との間でエストロゲン濃度に差はなく、臨床例では高エストロゲン血症は報告されていない（Schutte, 1967）。しかし、この病態が卵胞期にのみ発現するため、エストラジオール分泌との関連を示唆しており、脱出陰組織におけるエストラジオール受容体の異常な濃度によって調節されている可能性がある。ある症例では、発情誘発のために 0.3 mg/kg エストラジオールベンゾエートを筋肉内投与した後に脱出が誘発された（Sarrafzadeh-Rezaei et al., 2008）。本疾患は、ボクサー、ボクサー交雑犬、および短頭種犬、さらに大型犬で頻繁に報告されているが、症例対照研究で品種に対する素因は証明されていない（Anya et al., 2020; Manothaiudom & Johnston, 1991; Schutte, 1967; Sontas et al., 2010）。家族性クラスターが観察されており、遺伝的素因が疑われるため、罹患犬は繁殖に使用すべきではない。エストロゲン濃度の低下による自然完解は、グレード I（外反）およびグレード II（部分的突出、不完全脱出、側壁の領域を含む）症例では可能である。自然完解後の再発率は 66%以上と報告されている（Johnston, 1989）。

性腺摘出は、7～10 日以内に陰嚢形成/陰脱を完結させ、再発を予防することができる (Johnston, 1989; Johnston, Kustritz, & Olson, 2001a; Schutte, 1967; Slatter, 2003)。グレード III 症例（陰全周の完全な突出）では、突出した腫瘍の外科的除去と性腺摘出を併せて行うべきである (Ganz et al., 2020; Schutte, 1967)。

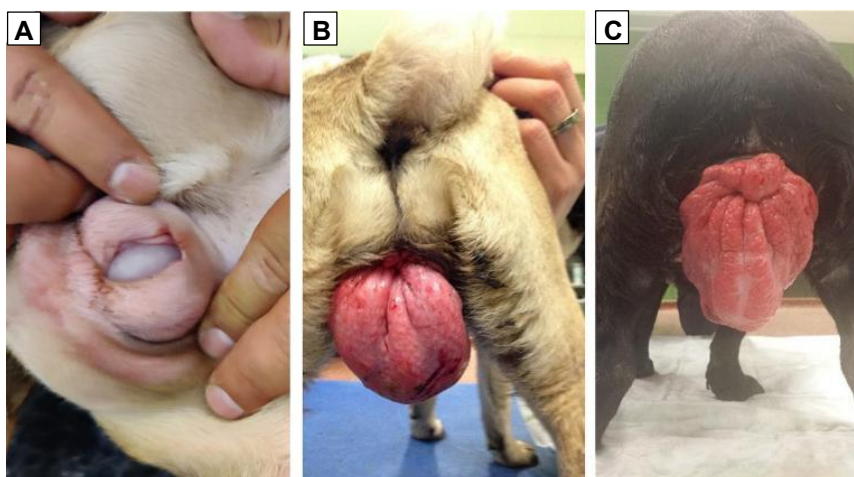


図 66. 陰嚢形成のさまざまな悪性度。(A) 悪性度 I。(B) 不完全脱出、悪性度 II。(C) 完全脱出、悪性度 III

4.1.1.7 性発達障害

性発達障害 (DSD) は、雌または雄の生殖器系の発達不全によって生じる解剖学的異常である (レビュー: Romagnoli & Schlafer, 2006)。以前はインターセックス、仮性半陰陽、半陰陽という用語が使われていた。罹患犬は通常、両性の特徴を示す。仮性半陰陽は、一方の性腺を持ちながらも他方の生殖器と外性器を持っている (図 67)。雌性仮性半陰陽は卵巣を持ってるが、表現型は雄である。雄性仮性半陰陽は精巣を持ち、外性器は雌である。真性半陰陽の場合、精巣と卵巣の両方が存在する。片側に精巣、もう片側に卵巣、または1つの性腺に両方の組織が存在する卵精巣が存在する場合がある (Howard & Bjorling, 1989)。精巣 (または卵精巣) 型 DSD - XX DSD (78, XX および SRY 陰性) は、30 種以上の犬種で診断されている。これらの犬は雌の表現型を持ち、肥大した陰核、子宮、精管、精巣または卵精巣がある (Sumner et al., 2018; Switonski, 2014)。その他の核型は、モザイク型の X 三倍体 (79, XXX/78, XX)、モザイク型のロバートソニア転座 (77, XX, rob/78, XX)、非モザイク型の X/常染色体転座 [78, X, t(X;A)]、モザイク型の X/常染色体転座 [78, X, t(X;A)/78, XX]、および白血球キメラ (78, XX/78, XY) が報告されている (Szczerbal et al., 2021)。DSD は正常な性発達のさまざまな段階で、さまざまな頻度で発現し、そのためさまざまな生殖器系の奇形となる。ほとんどの症例は不妊だが、一部は生殖能力を保持している (Meyers-Wallen, 2012; Meyers-Wallen & Patterson, 1989)。原因には自然発生の突然変異、妊娠初期のホルモン治療、または遺伝的条件がある。ミニチュアシュナウザーでは、雄性仮性半陰陽は常染

色体劣性遺伝であると報告されている (Sumner et al., 2018)。DSD 動物で起こる問題は性成熟から始まるとされており、それは、真性半陰陽であってもホルモン刺激に完全に反応する正常なステロイドホルモン受容体の発現が子宮に存在する可能性があるため、内分泌状況の変化と関連しているからである (Bartel et al., 2015)。性成熟中および性成熟後に子宮の盲端が液体で満たされ始めたり、泌尿生殖器系の感染症や性腺組織の自律的成長が発生することで悪化する可能性がある (Bartel et al., 2015; Newman, 1979; Norrdin & Baum, 1970; Salkin, 1978)。その他の問題として、陰茎異常、包皮の発育不全、包茎、または子宮と膀胱の接続異常、潜在精巣、または両方の性腺が存在する場合の内分泌状態の不明確さに伴う異常行動がある。陰核の肥大 (陰茎骨の有無にかかわらず) は、機械的刺激によって慢性炎症を引き起こすことがあり、尿路感染症を引き起こす可能性がある (Bartel et al., 2015; Meyers-Wallen, 2012; Meyers-Wallen & Patterson, 1989; Sumner et al., 2018; Wernham & Jerram, 2006)。

早期診断、性腺摘出、子宮摘出手、奇形の外科的矯正は、すべての DSD 症例において有益である。

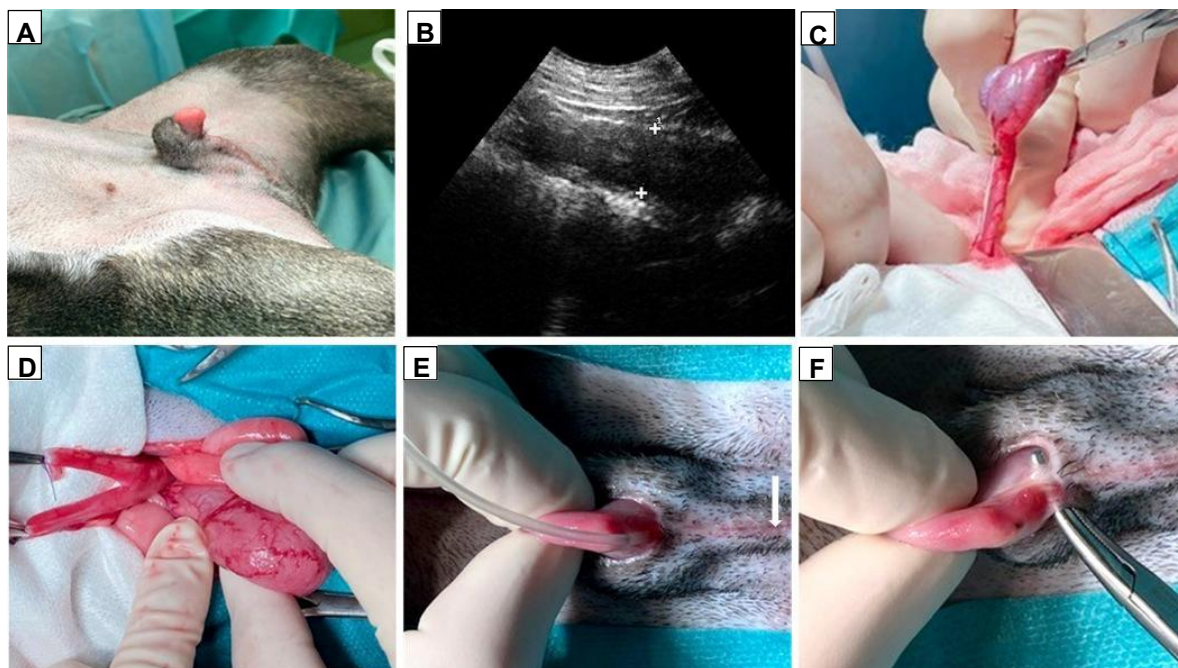


図 67. 性成熟以降の犬における性的発達の障害。(A) 増大した陰核。(B) 子宮の超音波像。液体で満たされた盲端子宮 (十字) に注意。(C) 性腺 (精巣) の摘出。(D) 盲端子宮の摘出。(E) 肥大した陰核は、常に機械的刺激を組織に与えるため、その後摘出された。(F) 肥大した陰核を切除するためには、太い血管を注意深く縫合する必要がある。

4.1.2 黄体ホルモン依存型糖尿病

一部の雌犬では、発情休止期、妊娠中、または黄体ホルモン療法中にプロゲステロン濃度

が上昇することで、一時的なインスリン感受性の低下が引き起こされることがある。これは、乳腺から分泌される成長ホルモンによっても引き起こされ、妊娠中の雌犬では発情休止期の雌犬と比較して、さらに顕著なインスリン抵抗性が生じる可能性がある。この状態は黄体ホルモン依存型糖尿病 (Eigenmann et al., 1983) と呼ばれ、人間の妊娠糖尿病に似ており、妊娠中のあらゆる程度の糖耐性異常として定義されている (Rand et al., 2004)。黄体ホルモン依存型糖尿病は比較的発症頻度は低いと考えられている。犬種的な素因が存在し、主に未不妊雌犬のノルウェー・ジャズンおよびスウェーデンのエルクハウンドでの報告があり、糖尿病は発情休止期や妊娠中に頻繁に発症する (Fall et al., 2007, 2010)。ある研究では、22 頭の雌犬エルクハウンドと 18 頭のエルクハウンド以外で、発情休止期にインスリン濃度が無発情期よりも高かったと報告された (Mared et al., 2012)。また、ボディコンディションスコアの増加や年齢が素因であることが示されている (Fall et al., 2007; Wejdmark et al., 2011)。発情周期がある雌犬では、臨床症状は発情休止期と無発情期に減少するが、次の発情周期で再発することがある。妊娠中の犬では、この状態が分娩後に持続する場合があります、その場合、1 型糖尿病または別のタイプの糖尿病として再分類することになる。ある研究では、性腺摘出後 11 日でインスリン治療が再び効果を示し、血糖値は 2 ヶ月以内に管理されるようになったと報告されている (Kim et al., 2019)。性腺摘出術は、診断後の時間に関わらず、黄体ホルモン依存型糖尿病を治療することができる (Pöppel et al., 2013, 2024)。

4.1.3 行動の問題

性腺摘出が行動に与える影響は議論がある。行動は犬種や、飼育環境、生活条件、社会化の程度、刺激、経験などの他の要因に大きく左右される。そのため、行動異常には複数の原因があり、場合によっては性腺摘出が臨床的問題を解決しないことがある。性腺摘出が行動に与える影響を調査した回顧的研究では、性腺摘出時の年齢や環境的・管理的要因、飼育方法、他の犬との接触、個々の犬の既往歴などの重要な要因が考慮されていないことが多く、対照群が不足していることが多いため、結果に混乱を招くことがある (Arlt et al., 2017)。さらに多くのケースでは行動異常という用語が適切に定義されていない。攻撃性や不安・恐怖に基づく問題行動は、尿のマーキングやマウンティングのような、正常ではあるが飼い主にとって望ましくない行動 (Zink et al., 2023) や、使役犬や介助犬の特別な訓練中の行動 (Zlotnick et al., 2019) と区別しなければならない。現在のところ、雌犬の攻撃的または迷惑行動の事例のうち、性腺摘出がどの程度状況を改善したかを明らかにするのに十分な文献はない。表 4 ではいくつかの研究をまとめた。

特定の行動状態では、性腺摘出が有益である。雌犬では、臨床的偽妊娠または偽妊娠は、活動性の増加または減少、攻撃性、抑うつ、営巣行動、食欲不振および授乳と共に現れることがあり、後者は乳腺炎のリスクを高める (Johnston, 1986; Root et al., 2018)。偽妊娠の症例の中には、臨床的問題と一致し、治療が必要なものもある (Gobello, 2021; Gobello

et al., 2001)。罹患犬における再発率は、その次の周期で高いと報告されている (Johnston, 1986)。栄養改善や医療処置に加え、性腺摘出はこれらの問題を解決する (Gobello et al., 2001; Johnston, 1986; Lawler et al., 1999)。一部の雌犬では卵胞期に負の行動変化を示し、これらの兆候は性腺摘出で解消する。性腺摘出を行う明確な兆候の一つは、母犬が子犬や子犬に近づく人に対して繰り返し攻撃的な態度を示すことである (Kuhne, 2012)。文献のシステマティックレビューでは、性腺摘出が犬の咬傷リスクを減少させるという証拠があるが、レビューされた研究はすべて観察症例対照研究であり、規模の影響を推定できなかったことを認めている (D'Onise et al., 2017)。したがって、咬み癖のある犬は、不可逆的な性腺摘出を行う前に、行動専門家によって根本的な原因を探すために診察をしてもらうべきである (Overall & Love, 2001)。化学的去勢のような可逆的な方法が好ましいとされているが、長時間作用型 GnRH インプラントによって引き起こされる内分泌のフレアアップ (インプラント時の周期段階に関係なく) は、実際には問題を一時的に悪化させる可能性がある。さらに、長時間作用型 GnRH による排卵とその後の偽妊娠の場合、行動の変化が生じることがある。これらの問題はダウンレギュレーション後に消失する (Fontaine & Fontbonne, 2011; Körber et al., 2013; Maenhoudt et al., 2014; Palm & Reichler, 2012; Trigg et al., 2006)。

性腺摘出は、明らかな偽妊娠と母性攻撃性を持つ雌犬の特定の行動問題に有益である。それ以外の行動に関する問題は、不可逆的な性腺摘出が行われる前に、動物行動専門家によって分析されるべきである。長時間作用型 GnRH アゴニストによる試行は一つの選択肢である。

表 4. 雌犬の性腺摘出後の行動変化に関する文献レビュー

著者	方法	雌犬数	犬種	管理/ 飼育	性腺摘出時 年齢	性腺摘出 から試験 までの期 間	問題行動	改善	変化なし	悪化
Balogh et al., 2018	オーナーへの連絡 (Eメール、電話)	132	ラブラドルレトリバー	—	—	—	恐怖反応 ・大きな音 ・見慣れないもの ・飛びつく、吠える、鳴く	—	—	すべての不妊犬は未不妊犬よりも数値評価が高い
Borchelt, 1983	家族へのインタビュー	372	純血種/雑種	—	—	—	攻撃性 (主に恐怖と独占欲、雌犬同士の関係)	—	—	不妊犬 68%, 未不妊犬 32%
Brinkmann, 2015	調査 (クロスセクション)	PPN 217 対照群 1828 (初回発情後)	純血種 420, 雑種 105	—	く 6 ヶ月未満 (217) 6～15 ヶ月 (745) 16～30 ヶ月 (365) 2.5～8 年 (488)	—	興奮性 不安 攻撃性 分離不安	—	—	PPN は対照群より不安スコアが顕著に高い

					8 年以上 (83) 不明 (147)					
Heidenberger & Unshelm, 1990	調査 (ク ロスセク ション)	不妊犬 382 (攻 撃性 47 頭、不安 41 頭、神 経質 32 頭)	雑種 24%, 純血種 98	室内 90% 番犬 20%	—	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 攻撃性 ・ 他の犬に対 する攻撃性 ・ 不安 ・ 落ち着きの なさ、神経質 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 53% (25/47) ・ 3.1% (12/382) ・ 48% (20/41) ・ 87.1% (25/32) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 21% (10/47) ・ — ・ 41% (17/41) ・ 15.6% (5/32) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 21% (10/47) ・ 7% (28/382) ・ 9.7% (4/41) ・ 6.2% (2/32)
Johnston, 1986	回顧的試 験	59	様々な犬種	—	変動	—	過度の偽妊娠	100%	0	0
Kim et al., 2006	前向きコ ホート調 査	14	ジャーマン シェパード ドッグ	犬舎、 空軍犬	5～10 ヲ月 齢	5 ヲ月	見知らぬ犬と 見知らぬ人間 の接近	—	—	攻撃的反応性 のスコアが未 不妊犬より高 い
Lehner & von Reinhardt, 2013	調査	625	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の犬に対 する攻撃性 ・ 人に対する 攻撃性 ・ 脱走 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 55.2% (from 58) ・ 55.9% (from 39) ・ 52.5% (from 40) 	—	—

Moxon et al., 2022	前向きコ ホート研 究（1年お よび3年 行動C- BARQ 質問 票、電話 インタビュー）	134 140（1年 後のPPN 134, 対照群 140、3年 後のPPN 102, 対照 群 91）	ゴールデン レトリバ ー、ラブラ ドルレト リバー、交 配種	ある団 体の補 助犬 （適切 な飼育 と健康 管理 健康管 理）	6 ヶ月 （PPN）、 対照群：初 発情後（平 均年齢＝ 387.8±3.2 日）	それぞれ 1年及び3 年	攻撃性 恐怖と不安 興奮 執着と注目の 追求 社会的行動	PPN8 頭と対照 群 8 頭におい て1～3 年間 の攻撃性スコ アが低下	グループ間で 有意差なし	PPN20 頭と対 照群 9 頭で、 1～3 年の間 に攻撃性スコ アが増加（ゴ ールデンレト リバーとラ ブラドルの 交配種でより 高い傾向がみ られた）
O' Farrell & Peachey, 1990	前向きコ ホート研 究（調 査）	不妊犬 150 未不妊犬 150	—	—	< 12 ヶ月 > 12 ヶ月	0 日及び6 ヵ月	飼い主に対す る攻撃的な支 配	8.9% 11.9%	62.2% 73.8%	28.9% 14.3% 主に 12 ヶ月 未満の雌犬で 性腺摘出前に 攻撃性があつ た場合に有害 （50%）
Reece et al., 2013	調査	—	—	野良犬	—	—	母性攻撃性	子犬を守るた めの咬傷が大 幅に減少	—	—
Reisner	調査：メ	質問票	イングリッ	飼い	—	—	飼い主に対す	—	—	性腺摘出した

et al., 2005	ール	1053 未不妊犬 219/559	シュ・スプ リンガー・ スパニエル	犬、犬 舎			る攻撃性			雌犬は未不妊 犬よりも飼い 主に攻撃的で あった
Spain et al., 2004b	回顧的集 団の試験 (調査＋ 獣医師記 録)	499 484	様々な犬種	迷子、 飼育放 棄犬	< 5.5 ヲ月 ≥5.5 ヲから 12 ヲ月	3 ヲ月から 11 年	攻撃性及び迷 惑行為 ¹	—	M+ f: 吠え 34.2% 騒音恐怖症 52.6% (重大 な問題に限定 した分析では 顕著ではな い) 分離不 安<5.5m: 4.2% (OR 0.72)、≥5.5 18.7% (OR 1) 合計: 攻撃 性、騒音恐怖 症、分離不安 に対する効果 は顕著ではな かった	—

Wright & Nesselrote, 1987	飼い主へのインタビュー	42 (不妊犬 29, 未不妊犬 13)	雑種、ジャーマン・シェパード・ドッグ、イングリッシュ・スプリングー・スパニエル、ドーベルマン、ゴールデン・レトリバー、ダックスフント	狩猟犬、雑種、使役犬、テリア種、非狩猟ハウンド犬、トイ種	—	—	攻撃性 刺激反応性	—	—	不妊犬 vs 未不妊犬 (n) 19 vs 3 16 vs 8
Zink et al., 2014	回顧的集団の試験 (クロスセクション)	209 157 459	ハンガリアン・ヴィズラ	—	≤6 ヶ月 7 から 12 ヶ月 >12 ヶ月	—	行動上の問題 ² (主に嵐に対する恐怖心)	—	—	未不妊犬に比べて可能性が 1.8 倍高い 嵐に対する恐怖：未不妊犬に比べて全年齢群で可能性が顕著に高い
Zink et al.,	調査 (ク	不妊犬	—	—	—	—	問題・迷惑 ³	可能性は生殖	—	不妊犬は未不

2023	ロスセクション)	2281 未不妊犬 792						腺が存在する 時間と大き さが増加するに つれて減少 (OR 0.91)		妊犬よりも問 題行動を起こ す可能性が高 かった (939/2281 ; 41%) のに対 し、未不妊犬 は 221/792 ; 28%であった
Zlotnick et al., 2019	回顧的デ ータ分析	245	ゴールデン レトリバ ー、ラブラ ドル、そ の他の犬種	介助犬 候補	< 7 ヶ月 7 から 11 ヶ月 >11 ヶ月	—	トレーニング 中の問題行動	—	卒業犬 : 37.7% (29/99)	離脱 : 51.9% (40/110)、7 ヶ月未満群で は 47.2%が M+F
M: 雄、f: 雌、PPN: 性成熟前去勢、OR: 可能性、OSS: 卵巣温存手術 1. 動物への攻撃性、1 歳以降も持続する破壊的行動、庭に穴を掘る、飼い主が家にいる間の逃走、過剰な吠え、訪問者への興奮、過剰なジャンプ、皮膚の過剰な舐めまたは噛み、騒音恐怖症、分離不安、性的行動、怖がったり興奮したときの家の中での排尿 2. 嵐の恐怖、分離不安、騒音の恐怖、銃声の恐怖、臆病、興奮性、服従性排尿、攻撃性、多動性、噛みつき恐怖 3. 問題行動: 攻撃性、不安に基づく行動、極端な恐怖; 迷惑行為: 尿マーキング、マウンティング; 正常な行動だが望ましくない										

4.1.4 寿命

性腺摘出は、雄犬と雌犬の両方で寿命を延ばすことが報告されている (Bronson, 1982; Greer et al., 2007; Hoffman et al., 2013; Michell, 1999; Moore et al., 2001; O' Neill et al., 2013; Banfield Pet Hospital Report, 2013)。220 万頭の犬の電子医療データを回顧的に評価した結果、性腺摘出した雌犬は未不妊の雌犬より平均して 23%長く生きることが分かった (Banfield Pet Hospital Report, 2013)。残念ながら、紹介症例、アンケート調査、ペット保険データの結果はしばしば偏っていることがある (O' Neill et al., 2013)。多くのデータは、性別、性腺摘出時年齢、ボディコンディションスコア、犬種サイズ、癌、免疫疾患、環境要因、近親交配が寿命に与える影響を無視している (Arlt et al., 2017; Cooley et al., 2003; Greer et al., 2007; Montoya et al., 2023; Salt et al., 2019; Yordy et al., 2020)。そのため、性腺摘出後の寿命については議論されており、特にロットワイラー犬種に関するいくつかの研究が発表されて以来、性腺摘出が特に長寿な雌犬に与える影響に焦点を当てた研究が行われている。初期の研究の一つには、345 頭のロットワイラー犬の病歴を大規模に回顧的に分析した結果、性腺摘出後の寿命の違いは、非常に高齢な犬と通常の長寿間で差がないことが分かった (Cooley et al., 2003)。この研究では、癌に対する抵抗性が特に長寿の主な要因であり、これらの犬では性腺摘出の有無にかかわらず、生命を脅かす疾患はより遅い段階に発症することが明らかになった (Cooley et al., 2003)。その後のロットワイラーに関する一連の研究では、未不妊で生きた年数が有意に長寿と関連していることが判明し、未不妊で生きた年数が 4.3 年以上の雌犬は、未不妊で生きた年数が 4.3 年未満の雌犬より、17 ヶ月寿命が長いことが報告されている (Waters et al., 2009)。また、1 歳齢未満で性腺摘出した雌のロットワイラーは、未不妊の雌犬より 1.5 年寿命が短いことも報告されている (Joonè & Konovalov, 2023)。一方、ゴールデン・レトリバー (Kent et al., 2018) やヴィズラ (Zink et al., 2014) に関する他の研究では、寿命に対する影響に対照的なデータが得られたか、寿命に差がないことが示された。長生きする雌犬は、乳腺腫瘍や子宮蓄膿症などの疾患を発症するリスクが高いが、致命的なリスクは中程度 (乳腺腫瘍) または低い (子宮蓄膿症) ため、寿命が延びる結果となる (Kengeri et al., 2013; Waters et al., 2017) (表 5)。

このテーマは非常に複雑であり、文献では依然として議論がある。ロットワイラー以外の犬種に関するコントロール研究は不足している。寿命は多因子であり性腺ステロイドだけに依存するものではない。

表 5. 雄犬における性腺ステロイドホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の利点

疾患	発現率	重篤な疾患 ¹	リスク犬種 ²	影響因子
精巣腫瘍	全腫瘍のうち 16～	あり	なし	年齢、潜在精巣、環境因子

	27%			
前立腺肥大症 (BPH)	7 歳齢～10 歳齢の 犬 32.8%、全ての犬 の疾患のうち 50%	あり	あり ³	年齢
前立腺炎	犬の飼育頭数によ る	あり	なし	その他の前立腺疾患
肛門周囲腺腫	－	なし	あり ⁴	アンドロゲン、エストロゲ ン
伝染性性器腫瘍 (TVT)	<1	あり	なし	犬の頭数動態、交配
会陰ヘルニア	－	あり	なし	年齢、前立腺肥大及び前立 腺転位
1. 生命を脅かす可能性がある 2. 文献より（第 4 章参照） 3. 大型犬：ドーベルマン、ロットワイラー、ジャーマンシェパードドック、ローデシアン・ リッジバック、ラブラドルレトリバー 4. コッカースパニエル				

4.2 雄犬

4.2.1 生殖器疾患

4.2.1.1 精巣疾患

性腺摘出術は、精巣の変性、線維症、炎症につながる腫瘍や非感染性および感染性疾患などの精巣疾患の発症を防ぐ。稀ではあるが、一部の精巣腫瘍は悪性であり、生命を脅かす可能性がある。起源となる細胞に応じて、これらの腫瘍は性索間質腫瘍（ライディッヒ細胞またはセルトリ細胞由来）および生殖細胞腫瘍（セミノーマ、奇形腫）または混合腫瘍に分類される。精巣腫瘍は雄性生殖器腫瘍の 94.1%を占め（Liao et al., 2009）、雄犬における全腫瘍の 16～27%を占める（Dow, 1962; Grieco et al., 2008; Liao et al., 2009）。ライディッヒ細胞腫瘍は雄犬に最も一般的であり、発症頻度は調査集団にもよるが 50%以上である（Gazin et al., 2022; Grieco et al., 2008）。ライディッヒ細胞腫瘍が悪性であったりホルモンを分泌したりすることは稀である（Kudo et al., 2019）。セルトリ細胞腫瘍は精巣腫瘍の中では少なく（7.4～8%；Gazin et al., 2022; Grieco et al., 2008）、50%以上の症例でエストロゲンを分泌する。腹腔内のセルトリ細胞腫瘍の約 70%は内分泌活性を持ち、これにより高エストロゲン血症が引き起こされる（Quartuccio et al., 2012）。エストロゲン分泌性セルトリ細胞腫瘍を罹患している犬の最大 15%で脱毛、貧血および骨髄毒性が発症する可能性があり（図 68）（Quartuccio et al., 2012; Sontas et al., 2009）、この疾患に罹患している犬では乳腺腫瘍の発症も引き起こされる可能性がある（DeForge, 2020；

Pulley, 1979; Quartuccio et al., 2012; Walker, 1968; Warland et al., 2011)。犬における精巣腫瘍の転移は稀と考えられているが、悪性および内分泌活性腫瘍ではその頻度が高くなる (Pulley, 1979)。精巣腫瘍は高齢犬、特に 10 歳齢以上の犬で頻繁に発症するが、より若い犬でも発症する可能性があり、これは潜在精巣と関連することがよくある (Liao et al., 2009)。すべての精巣腫瘍の 50%以上が潜在精巣から発症し、セルトリ細胞腫瘍、セミノーマおよび混合生殖細胞-間質細胞腫瘍が潜在精巣の犬で報告されている (Liao et al., 2009)。精巣腫瘍の発症頻度は増加している可能性があり、一部の著者は環境要因が寄与していると示唆している (Grieco et al., 2008)。

性腺摘出術は精巣疾患を防ぎ、精巣腫瘍および治療抵抗性の精巣疾患の場合に推奨される。潜在精巣およびホルモン分泌性腫瘍の場合、高エストロゲン血症および転移を防ぐために性腺摘出術は必須である。罹患犬の生殖能力を延長する必要がある、かつ対側の精巣が肉眼的に正常である場合、片側精巣摘出術が実施されることがあるが、逸話的な情報によると、同じタイプの腫瘍が後に対側の精巣で発症する可能性があるため、飼い主にはこの潜在的リスクについて警告する必要がある。

4.2.1.2 前立腺疾患

4.2.1.2.1 前立腺過形成 (BPH)

犬の前立腺の成長は性成熟またはその直後まではアンドロゲンに依存するが、その後の前立腺過形成 (BPH) の発症は多因子的であり、年齢、体重、および犬種がリスク要因と考えられている。ジヒドロテストステロン (DHT) の産生と取り込みの増加、および精巣由来のアンドロゲン (低下) とエストロゲン (上昇) の比率の変化が、前立腺の外側への過形成性増殖の最も重要な誘因となる (図 69) (Holst & Nilsson, 2023)。BPH は未不妊の高齢雄犬で最も頻繁に発症する前立腺疾患であり、5 歳齢以上の未不妊雄犬の 80%、9 歳齢以上の雄犬の 95%以上に発症する (Berry et al., 1986; Krawiec & Heflin, 1992; Lévy et al., 2014; Polisca et al., 2016; Sirinarumitr et al., 2001)。臨床的 BPH は、4 歳齢未満の雄犬の疾患の 6.2%、4~7 歳齢の 17.5%、7~10 歳齢の 32.8%、10 歳齢以上では 43.5%を占め、また、犬の前立腺疾患全体の 50%を占める (Krawiec & Heflin, 1992)。BPH は 2 歳齢の犬でも観察されることがあるが (Berry et al., 1986)、加齢とともにその発症率は増加し、5 歳齢以降では発症率が 60%を超え、高齢犬ではほぼ 100%に達する (Brendler et al., 1983; Cunto et al., 2022)。ドーベルマン、ロットワイラー、ジャーマンシェパード、ローデシアンリッジバック、ラブラドルレトリバーのような大型犬種は発症しやすい傾向にある (Das et al., 2017; Polisca et al., 2016; Werhahn Beining et al., 2020; Wolf et al., 2012)。最初の臨床症状は、しばしば血清混じりの漿液性分泌物である。外側への肥大が進行するにつれ、排便障害が起こることがあるが、BPH の犬では排尿困難は稀と報告されている。BPH のよくある合併症として上行性感染がある (Cunto et al., 2022; Read & Bryden, 1995; Ruetten et al., 2021; Smith, 2008)。性腺ステロイドホルモンの分泌を

除去または DHT の効果を減少させる不妊化（性腺摘出術、ホルモン調節療法など）によって、BPH を予防または治療することができる（Johnston et al. 2001c; Nizański et al., 2014; Polisca et al., 2013; Angrimani et al., 2020; Schäfer-Somi, 2022）。性腺摘出後 1 週間でテストステロンが急速に減少し、前立腺の体積は数日以内に減少し始め、2～3 週間以内に最大 50%縮小する（Barsanti & Finco, 1986; Cazzuli et al., 2022）。1～2 週間後には直腸内触診で前立腺サイズの減少を確認できることがある（Cunto et al., 2019）、ほとんどの場合、性腺摘出後 4 週間以内に血性の漿液性分泌物は消失する（Read & Bryden, 1995）。デスロレリンのような長期持続型 GnRH アゴニストを適応外使用した場合、4～12 週間にわたって退縮し（Junaidi et al. 2009b; Nizański et al., 2014, 2020; Polisca et al., 2013）、4.7 mg のインプラントで 6 週間以内に 50%以上の縮小が達成される。長期持続型 GnRH アゴニストの使用では、治療開始時の前立腺の大きさにもよるが、フレアアップ症状を抑制するために、1～2 週間の短期間作用型抗アンドロゲン剤による初期治療が必要な場合がある（Masson et al., 2021）。

BPH の臨床症状を伴う犬に対して、前立腺体積を減少させる薬物療法（抗アンドロゲン剤や長期 GnRH アゴニストなど）または性腺摘出術は治療効果を示す。性腺摘出や化学的去勢は、BPH の発症を予防することもできる。BPH の治療として性腺摘出を選択するかどうかは、成犬から高齢犬における前立腺腫瘍のリスクを含めた、すべての潜在的健康リスクを考慮し、慎重に決定されるべき難しい問題である（第 5.2.1.1 章参照）。

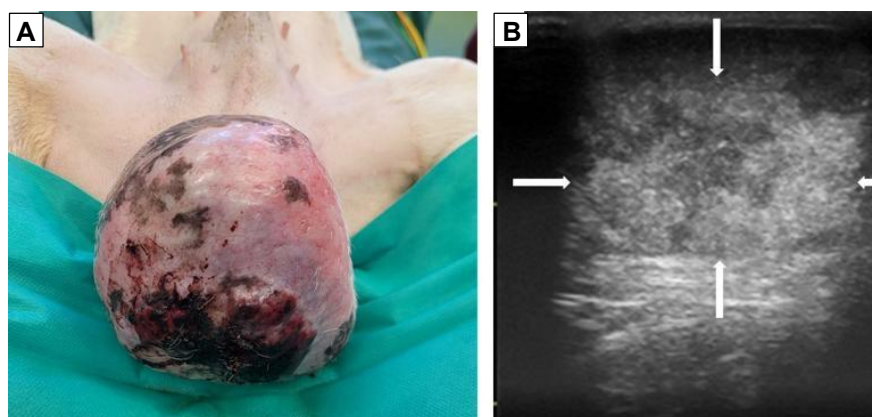


図 68. 精巣腫瘍。(A) 大きな精巣腫瘍と (B) その超音波学的外観（矢印）。腫瘍の大きさと外観は非常に多様である。脱毛症、陰核肥大、乳腺肥大および皮膚の暗色は、高エストロゲン血症を強く疑う臨床徴候である。

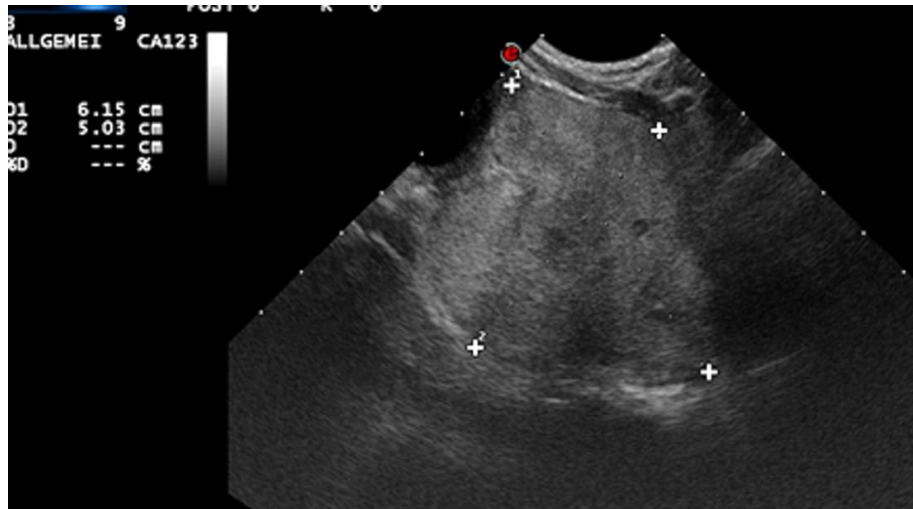


図 69. 前立腺肥大症（BPH）の超音波画像。前立腺肥大症（BPH）の超音波像（十字）。前立腺は肥大し、実質は高エコーだが均質である。BPH のこれらの超音波学的徴候は、疾患の臨床的徴候との関連においてのみ治療が必要である。

4.2.1.2.2 前立腺炎

前立腺実質の炎症性疾患は年齢に関係なく発症し、しばしば尿道を經由して上行する細菌感染や血液循環を介して広がる細菌感染によって引き起こされる。原因菌としては主に大腸菌 (*E. coli*)、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* spp.)、ストレプトコッカス・カニス (*Streptococcus canis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、シュードモナス属 (*Pseudomonas* spp.)、クレブシエラ属 (*Klebsiella* spp.)、ブルセラ・カニス (*Brucella canis*)、マイコプラズマ・カニス (*Mycoplasma canis*)、リーシュマニア属 (*Leishmania* spp.) および嫌気性細菌があげられる。ウイルスやブラストミセス、クリプトコッカスが原因となることは稀である (Barsanti & Finco, 1986; Dorfmann & Barsanti, 1995; Krawiec & Heflin, 1992; L' Abée-Lund et al., 2003; Lea et al., 2022; Lévy et al., 2014; Nizański et al., 2014; Reed et al., 2010; Slaviero et al., 2023)。多くの場合、基礎疾患として前立腺疾患が存在する (BPH、扁平上皮化生、腫瘍等) (図 70) (Johnston et al., 2001c)。前立腺炎は性腺摘出済みの犬でも未不妊の犬でも罹患する可能性があるが、未不妊犬では BPH に続発して最もよく発症する (Nizański et al., 2014; Ruetten et al., 2021)。急性前立腺炎では、血清性または血液混じりの漿液性分泌物、急性腹痛、発熱、排尿および/または排便困難、時には嘔吐や下痢を引き起こす。診断には、前立腺分泌物、精液または尿からの細菌培養が必要である。治療には、静脈内輸液療法、疼痛管理、および感受性検査と組織浸透性に基づいた抗菌薬投与が必要である。慢性前立腺炎の場合、急性症状はなく、代わりに BPH の再発症状が現れ、体重減少や被毛状態の悪化が見られる (Cunto et al., 2019; Johnston et al., 2001c)。シプロテロン酢酸エステル、デルマジノン酢酸エステル、オサテロン酢酸エステルなどの抗アンドロゲン剤を投与して前立腺の体積を減少

させることが、急性および慢性の両方の症例において重要な治療と考えられている (Lea et al., 2022; Ruetten et al., 2021)。慢性前立腺炎に対するデスロレリンの効果は、まだ検討されていない。抗アンドロゲン治療の効果は、性腺摘出術を行うかどうかの決定に役立つ可能性があり、再発がある場合には性腺摘出術の選択肢を検討すべきである。実験的に大腸菌による前立腺炎を誘発した犬では、性腺摘出術が感染から回復までの期間を有意に短縮した (Cowan et al., 1991)。長期作用型 GnRH アゴニストの使用も同様の効果を示す可能性があるが、現時点では性腺摘出術に対する優位性を示す証拠はない。

抗アンドロゲン剤は前立腺の体積を迅速に減少させるため推奨される場合がある。性腺摘出術は前立腺炎を解決および予防するための有用な補助的対策である。

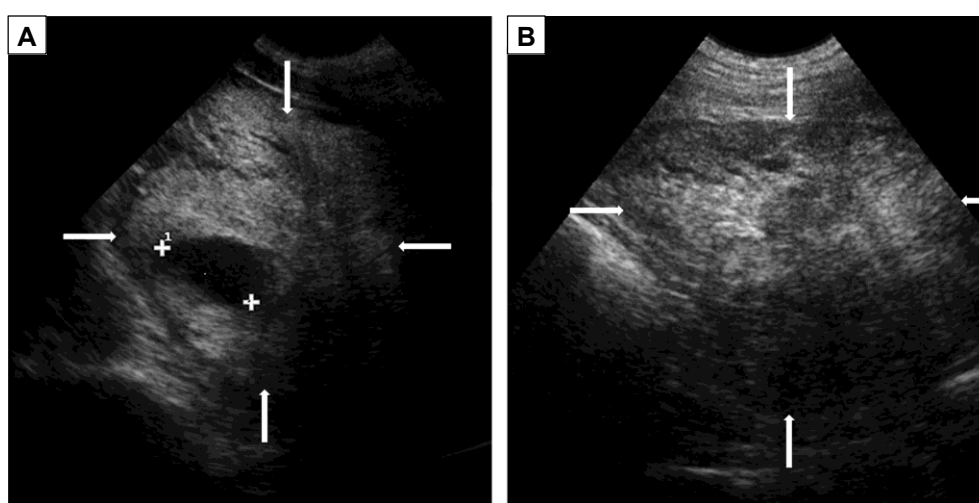


図 70. 前立腺炎の超音波画像。A) 急性前立腺炎 (矢印) と (B) 慢性前立腺炎 (矢印) の超音波画像。(A) の画像では不規則な構造と嚢胞 (十字)、(B) の画像ではさらに不規則な構造と高エコー領域に注意。慢性前立腺炎と前立腺新生物を超音波検査で鑑別することは不可能である。

4. 2. 1. 2. 3 前立腺腫瘍

犬の前立腺は性腺摘出後に急速に縮小するため (Barsanti & Finco, 1986)、性腺摘出術は歴史的に前立腺腫瘍の予防に良い方法と考えられていた。しかし、これは非常に議論が多く、実際には性腺摘出済みの犬の方が未不妊犬よりも前立腺腫瘍が多く見られた (Sorenmo et al., 2003; Teske et al., 2002)。犬の性腺摘出術と前立腺腫瘍のリスクの関係についての詳細な議論は、第 5. 2. 1. 1 章を参照のこと。

4. 2. 2 肛門周囲腺腫瘍

肛門周囲腺腫瘍 (図 71) は、肛門周囲領域の皮膚にある皮脂腺が変性した腫瘍であり、性腺摘出していない中齢から 9 歳以上雄犬において 3 番目に多い腫瘍である (Brodzki et al., 2021)。ほとんどの腫瘍は肛門周囲腺腫である (レビュー: Repasy et al., 2022)。これらの腫瘍は良性および悪性腫瘍の両方においてアンドロゲン受容体およびエストロゲ

ン受容体が発現しているため (Brodzki et al., 2021; Pisani et al., 2006)、ステロイドホルモン、特にアンドロゲンが腫瘍成長を引き起こす可能性がある (Hayes & Wilson, 1977; Isitor & Weinman, 1979; Pisani et al., 2006)。コッカースパニエルにおける品種の素因が報告されている (Hayes et al., 1981; Hayes & Wilson, 1977)。ほとんどは良性 (腺腫、上皮腫) でだが、約 12~17%は悪性 (腺癌) であり、神経系や椎骨に転移する可能性がある。腺腫の場合、性腺摘出によるテストステロンの除去は 95%の症例で寛解をもたらす (Wilson & Hayes Jr, 1979)。アンドロゲン受容体およびエストロゲン受容体の発現は、犬の腺腫において腺癌よりも有意に高いことが報告されている (Brodzki et al., 2021)。近年、雄犬の肛門周囲腺腫瘍において、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンと抗アンドロゲン剤であるシプロテロン酢酸エステル併用治療が、アンドロゲンおよびエストロゲン受容体の発現が高い腫瘍に有効であることが示された (Brodzki et al., 2021)。

腺癌の場合、外科的切除と化学療法または放射線療法の組み合わせが推奨される (Williams et al., 2003)。性腺摘出は腺腫および上皮腫に対する有効な治療法である。腺腫の場合、抗ホルモン療法が有益である。逸話的証拠では、GnRH アゴニストが肛門周囲腺腫および上皮腫の治療に有効である可能性が示されている。



図 71. 肛門周囲腺腫瘍。大きな肛門周囲腺腫瘍。病理組織学検査にて腺癌であった。

4.2.3 伝染性性器腫瘍 (TVT)

雌犬と同様に、性腺摘出はTVT (図 72) のリスクを減少させるが、これはおそらく性欲および交配頻度を減少させることによるものである (Strakova & Murchison, 2014)。第 4.1.1.5 章を参照のこと。

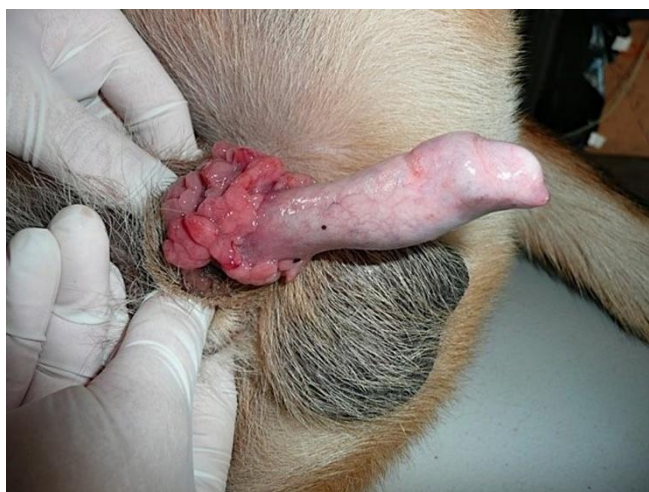


図 72. 雄犬の伝染性性器腫瘍。陰茎球の粘膜から発生した腫瘍。

4.2.4 尿道脱

尿道脱（尿道粘膜が陰茎の先端から突出すること）は、若い雄犬で、未不妊の短頭種で最もよく認められ、主にイングリッシュブルドッグおよびヨークシャーテリアで認められる（図 73）。遺伝的素因が示唆されている（Carr et al., 2014; McDonald, 1989; Ragni, 2007; Sinibaldi & Greene, 1973）。さらに、尿結石、短頭種症候群、または尿道の先天性異常など、腹腔内圧を増加させる併発疾患がこの疾患を誘発する可能性がある。尿道脱出は、性的活動が活発な犬ではより重度であると報告されている（Osborne & Sanderson, 1995）。そのため、テストステロン濃度が低下しない限り、尿道脱が再発する可能性があるとし唆されているが、これは確認されていない（Carr et al., 2014）。尿道脱の補助治療としてのホルモン抑制療法の有効性に関する情報はない。

尿道脱の修復と性腺摘出の併用は、個々の症例において有益である可能性がある。

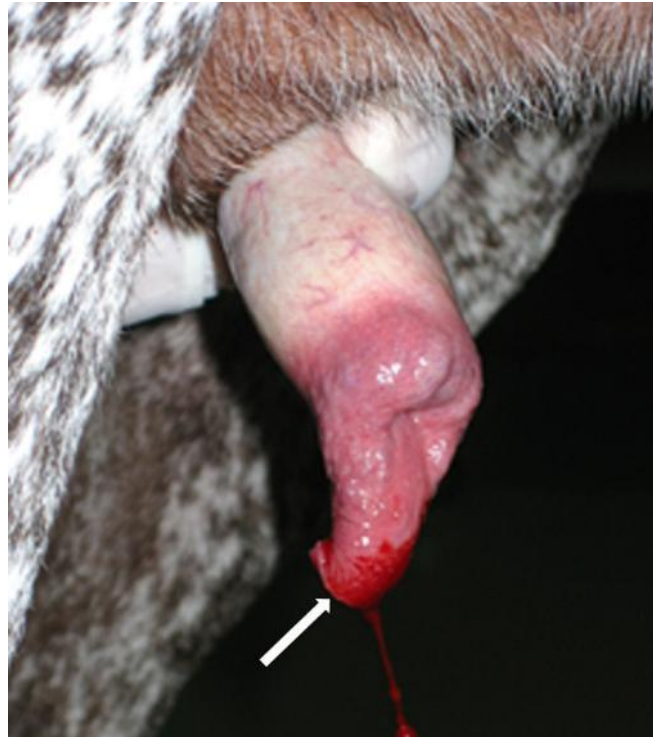


図 73. 尿道脱。犬の尿道脱、突出した粘膜が刺激により出血し始めた（矢印）。

4.2.5 会陰ヘルニア

高齢の雄犬における前立腺疾患の場合、前立腺の肥大および転位は、この疾患の問題（BPHの章参照）に加えて、排便困難（努責）や骨盤隔膜の破壊を引き起こすことがある（図 74）

（Gill & Barstad, 2018）。最近の前向き症例対照研究（Åhlberg et al., 2022）では、会陰ヘルニアの犬（n=46）を CT 画像診断で調査し、同年齢の未不妊の犬（n=23）の前立腺と比較したところ、会陰ヘルニアの犬では前立腺が有意に大きく、前立腺内および前立腺周囲に嚢胞が多く、さらに異質な実質や局所的な石灰化が対照群よりも頻繁に認められた。さらに、会陰ヘルニアの犬では、前立腺の腹腔内での転位や回転が認められた（Åhlberg et al., 2022）。多くの会陰ヘルニア罹患犬は重度の前立腺疾患を患っているため、会陰ヘルニアのすべての症例で、超音波検査および/または CT による前立腺の徹底的な検査が推奨される（Åhlberg et al., 2022; Bellenger, 1980; Brissot et al., 2004; Hosgood et al., 1995）。

前立腺疾患を伴う会陰ヘルニアと診断された場合、性腺摘出またはホルモン治療によって前立腺を縮小することが有効である。しかし、会陰ヘルニアは成犬から高齢動物に多い疾患であるため、特に前立腺癌の発症リスクに関連して、性腺摘出による健康被害を考慮した上で飼い主に助言する必要がある。



図 74. 会陰ヘルニア 雄犬の巨大な会陰ヘルニア、肛門は右側に移動している。

4.2.6 行動の問題

性腺摘出が繁殖行動に与える影響は、一般的に雄犬でより顕著であると報告されている (Heidenberger & Unshelm, 1990; Zink et al., 2023)。しかし、雄犬の行動は複雑な問題である。問題行動や迷惑行動には複数の原因があり、性腺摘出のみで解決することは稀である。雌犬の場合と同様に、性腺摘出が行動に与える影響を調査した回顧的研究は、性腺摘出時の年齢、環境要因、飼育方法、他の犬との接触、個々の犬の既往歴などの重要な要因が考慮されていないことがあり、対照群も欠けていることが多いため、結論が不確かである (Arlt et al., 2017; Maarschalkerweerd et al., 1997)。さらに、多くのケースで「行動異常」という用語が適切に定義されていない。攻撃性や不安・恐怖に基づく問題行動は、尿マーキングやマウンティング行動などの正常だが飼い主が望まない迷惑行動とは区別すべきである (Zink et al., 2023)。使役犬や介助犬のための特別な訓練中には、正常な行動も望ましくない行動とみなされることがある (Zlotnick et al., 2019)。雌犬と同様に、現在のところ、雄犬の行動問題において性腺摘出がどれほどの割合で状況を改善したかについて明確にするための文献は不十分である (表 6 参照)。雄犬の性腺摘出またはホルモンのダウンレギュレーションが性欲とそれに関連する行動を減少させ、尿マーキング、徘徊、過剰な性的行動といったテストステロン依存の望ましくない行動を改善することはよく知られている (Goericke-Pesch et al. 2010b; Hopkins et al., 1976; Knol & Egberink-Alink, 1989; Maarschalkerweerd et al., 1997)。ある研究では、発情中の雌犬によって誘発された人への過剰な性的行動と徘徊が、それぞれ 57%および 64%の犬で減少した (Maarschalkerweerd et al., 1997)。ほとんどの研究において、尿マーキング行動 (特に屋内でのもの) は年齢に関係なく性腺摘出後に減少した (Heidenberger & Unshelm, 1990; Hopkins et al., 1976; Knol & Egberink-Alink, 1989; Kuhne, 2012; Maarschalkerweerd et al., 1997)。尿マーキングとは異なり、マウンティング行動に対

する性腺摘出の効果は年齢に依存し、性成熟前または非常に若い犬で性腺摘出を行った場合はこの行動は消失するが、マウンティング行動の経験のある犬で性腺摘出を行ってもその行動は持続することが多い (Beach, 1970)。

GnRH アゴニストを用いた化学的去勢でも同様のことが観察された。若い犬では、他の犬に対する攻撃性のような望ましくない行動が、同じ治療を高齢犬に適用した場合よりも改善した (Goericke-Pesch et al. 2010a; Goericke-Pesch et al. 2010b)。例えば、マウンティング行動は、テストステロン濃度が基礎レベルであってもストレスや不安によって引き起こされることがあり、またある研究ではホルモンダウンレギュレーション後も人間に対する攻撃性は改善されなかったことから (Goericke-Pesch et al. 2010b)、効果にはばらつきがある可能性がある (Goericke-Pesch, 2017; Urfer & Kaeberlein, 2019)。

性腺摘出が、人間や他の犬に対する大胆さに関連する行動や攻撃的行動に与える影響についても矛盾がある。人間への咬傷リスクに関しても、決定的な結論を出すにはデータが不十分である。ほとんどの著者は、性腺摘出がリスクを減少させると結論付けているが、その結論は不十分なデータに基づくことが多い。さらに、性腺摘出を受けた犬はしばしばより良い飼育環境が享受されている (D'Onise et al., 2017)。しかし、ほとんどの著者は、雄犬間の攻撃性の減少については同意している (Borchelt, 1983;

Maarschalkerweerd et al., 1997; Urfer & Kaeberlein, 2019)。あるアンケートベースの研究では、精巣摘出術によって雄犬間の攻撃性が 57%減少したが、4%の犬では攻撃性の増加が観察された。アンケートに基づく行動評価は、飼い主が異なるタイプの攻撃性を区別できないことがあるため、しばしば評価が難しい (Maarschalkerweerd et al., 1997)。さらに、行動の主観的解釈、経験不足、犬の行動やボディランゲージに関する知識不足もさらに影響を及ぼす要因となり得る (Moxon et al., 2022)。攻撃的な行動を示す特定の症例では、性腺摘出時の年齢が重要であり、性腺摘出やホルモン療法では改善できない望ましくない行動の増加を、早期の手術によって防ぐことができる可能性がある (Heidenberger & Unshelm, 1990)。

GnRH アゴニストインプラントを使用して化学的去勢を行い、攻撃的または迷惑行動の改善を試みることは常に推奨される (利用可能な場合)。これは、テストステロン依存性の望ましくない行動の場合に効果が示されるはずであり、ダウンレギュレーションは完全に可逆的である。望ましくない効果やフレアアップが観察された場合や、期待された効果が現れなかった場合には治療を中止することができる (Goericke-Pesch, 2017; Goericke-Pesch et al. 2010a)。6 例の臨床症例 (雄 4 頭、雌 2 頭) に関する最近の報告では、デスロレリンの長年にわたる繰り返し使用は安全であると考えられるが (Romagnoli et al., 2023)、安全性を確認するにはさらなる研究が必要である。重大な行動上の懸念については、不可逆的な性腺摘出を実施する前に、動物行動専門家による分析が推奨される。

表 6. 雄犬の性腺摘出後の行動変化に関する文献レビュー

著者	方法	雌犬数	犬種	管理/飼育	性腺摘出時 年齢	性腺摘出か ら試験まで の期間	問題行動	改善	変化なし	悪化
Borchelt, 1983	家族への インタビ ュー	174	純血種 及び雑 種	—	—	—	攻撃性、主に恐 怖心、雄同士の 独占欲	不妊犬 86% 未不妊犬 14%	—	—
Heidenberger & Unshelm, 1990	調査（ク ロスセク ション）	209（不 妊後の 行動変 化 158）	雑種 24% 純血種 98	室内 90% 番犬 20%	—	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 攻撃性 ・ 過剰性欲 ・ 徘徊 ・ 落ち着きのな さ、神経質 ・ 不安 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 61.2% (49/80) ・ 93.8% (76/81) ・ 86.1% (37/43) ・ 82.7% (43/52) ・ 30% (3/10) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 27.5% (22/80) ・ 4.9% (4/81) ・ 13.9 (6/43) ・ 15.4% (8/52) ・ 70% (7/10) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 11.3¹ (9/80) ・ 1.3%² (1/81) ・ 0% (0/43) ・ 1.9%³ (1/52) ・ 0% (0/10)
Farhoody et al., 2018	犬行動評 価研究質 問票 (C-BARQ)	13,795 (半数= 雄)、う ち約 25%が 対照群	純血 種、雑 種	外飼 い、室 内、両 方	<6 ヲ月 7 から 12 ヲ 月 11 から 18 ヵ月 >18 ヲ月	—	飼い主への攻撃	—	グループ間で有 意差なし	—
Farhoody et al., 2018	犬行動評 価研究質 問票 (C-BARQ)	13,498 (半数= 雄)、う ち約	純血 種、雑 種	外飼 い、室 内、両 方	<6 ヲ月 7 から 12 ヲ 月	—	知らない人への 攻撃性	—	グループ間で有 意差なし	攻撃性の可能性 (OR=1.219, P=0.014)

		25%が 対照群			11 から 18 ヵ月 >18 ヲ月					
Jacobs et al., 2018a	インタビ ュー	不妊犬 1,428 未不妊 犬 329	純血 種、雑 種	室内、 外飼い	記載なし	不明	人の前での大切 なものを守ろう とする防衛行動	—	—	不妊雄は、未不妊雄 に比べて攻撃的であ った (P<0.01)
Jacobs et al., 2018b	インタビ ュー	不妊犬 1,428 未不妊 犬 329	純血 種、雑 種	室内、 外飼い	記載なし	不明	犬の前での大切 なものを守ろう とする防衛行動	—	—	不妊雄は、他の性別 や不妊ステータスの 犬に比べて攻撃的で ある可能性が高い (P<0.01)
Neilson et al., 1997	インタビ ュー	52	犬種は 考慮さ れてい ない	—	>2 年	—	不慣れな人に対 する攻撃性 尿マーキング、 マウンティン グ、徘徊	犬のうち1/3 (顕著ではない)	—	60%以上の犬で 50%以上の改善、25 ~40%の犬で 90% 以上の改善
Reisner et al., 2005	調査：メ ール	質問票 1053 (510 頭 の飼い 主によ る攻撃	イング リッシ ュ・ス プリン ガー・	飼い 犬、犬 舎	—	—	飼い主に対する 攻撃性 [n=29、 雄の 17%が人間 に対する攻撃性 で、n=10 (6%) が他の犬に対す	mは、f よりも有 意に高かった 3 歳以上での性腺 摘出された雄犬 は、未不妊雄犬よ り高かった	—	—

		性の既往あり) 未不妊犬 327/494	スペイン				る攻撃性で去勢された]			
Zink et al., 2014	回顧的集団の試験 (クロスセクション)	153 141 312	ハンガリアン・ヴィズラ	—	≤6ヵ月 7から12ヵ月 >12ヵ月	—	問題行動 (ほとんどが嵐に対する恐怖)	—	—	可能性は未不妊犬 (mおよびf) よりも 1.8 倍高い 嵐に対する恐怖：可能性は未不妊犬と比較してすべての年齢層で有意に増加し、雌>雄 (1.4 倍) であった
Zlotnick et al., 2019	回顧的データ分析	245	ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリ	介助犬候補	<7 ヲ月 7 から 11 ヲ月 >11 ヲ月	—	トレーニング中の問題行動	—	終了犬：37.7% (29/99)	離脱 51.9% (40/110) 47.2%が7 ヲ月未満であった

			一バ 一、そ 他のの 犬種							
M: 雄、f: 雌、PPN: 性成熟前去勢 1. n=2 において、攻撃性は性腺摘出後にのみ発現した 2. n=1 において 3. n=5 において										

4.2.7 寿命

雄犬において性ホルモンへの生涯曝露が寿命に与える影響は一貫性がなく、大規模で徹底的な研究が不足している。雌犬と同様に、多くの研究では性腺摘出が寿命を延ばすと報告されている (Bronson, 1982; Greer et al., 2007; Hoffman et al., 2013; Michell, 1999; Moore et al., 2001; O' Neill et al., 2013)。しかしながら、紹介症例データ、アンケート調査、ペット保険データの結果ではしばしば決定的な結論は出ていない

(O' Neill et al., 2013)。また多くの場合、性別、性腺摘出時の年齢、体格指数 (ボディコンディションスコア)、癌の発症、免疫疾患、犬種の大きさ、およびその他の要因が寿命に与える影響は考慮されていない (Arlt et al., 2017; Cooley et al., 2003;

Greer et al., 2007; Salt et al., 2019)。寿命と生殖状態の関係について 6018 件のアンケートを評価した最近の回顧的研究では、未不妊の雄犬は性腺摘出された個体と比較して寿命が短いことが示された。しかし、性ホルモンへの曝露期間が長いほど、寿命が長くなることが明らかになった (Zink et al., 2023)。一方、345 頭の雄および雌のロットワイラー病歴を大規模に分析した回顧的研究では、超高齢犬と通常の寿命の犬の間で、性腺摘出を受けた割合に差はなかった (Cooley et al., 2003)。この結果は、性腺摘出時の年齢が大きな影響を持つことを示唆している。後者の研究では、癌に対する抵抗力が例外的な長寿における主要な要因であり、性腺摘出とは関連していないことを示している

(Cooley et al., 2003)。このテーマに関する文献は議論の余地があり、科学研究は不足している。したがって、現時点では、雄犬における性腺摘出と寿命の関係について明確な結論を導き出すことはできない (Urfer et al., 2019)。

このトピックは非常に複雑であり、文献も依然として議論が続いている。寿命は多因子的であり、性腺ステロイドホルモンだけに依存するものではない。

4.3 猫

4.3.1 生殖器系の疾患

雌猫および雄猫における性腺摘出は、摘出された組織における疾患を予防することができる。雌猫では、卵巢嚢腫 (卵巢実質内の持続性液体充填構造物と定義される (Davidson & Baker, 2009)、持続的な発情を引き起こす)、卵巢癌、CEH、子宮蓄膿症、子宮腫瘍のような子宮疾患は、性腺摘出またはホルモンのダウンレギュレーションによって予防できる (Reichler, 2010)。卵巢嚢腫 (図 75) は、高エストロゲン症、持続性発情および/または発情回帰を含むホルモン異常を引き起こす可能性がある。犬と同様に、エストロゲン誘発性骨髄毒性による再生不良性貧血、子宮疾患 (CEH)、および感染症 (例えば膿症への感受性増加) などが雌猫に起こることがある (Axner, 2010)。卵巢腫瘍は猫では稀で、通常は 10 歳齢以上の猫に発症するが (McEntee, 2002; Norris et al., 1969)、5 歳齢の雌猫においても顆粒膜細胞腫 (GCT) が診断された報告がある (Elbahi et al., 2022)。腫瘍の

種類は犬と猫で同様である (Gelberg & McEntee, 1985; Nielsen et al., 1976; Norris et al., 1970)。猫では、GCT が最も頻繁に発症する腫瘍であり、GCT の約 50% は悪性であり転移することがあり、一部はエストロゲンを産生し CEH と頻繁に併発する (McEntee, 2002; Norris et al., 1969)。犬と同様に、雌猫の CEH は子宮内膜の進行性の変性疾患であり、高齢猫において増殖性、ときには炎症性の子宮内膜変化を引き起こす。この疾患は主にエストロゲンによって引き起こされ、卵巣嚢腫や GCT と頻繁に併発し、細菌感染や子宮蓄膿症がよく合併する (レビュー: Agudelo, 2005; Hollinshead & Krekeler, 2016)。子宮蓄膿症の病態は犬と猫で似ており、プロゲステロンが子宮を細菌感染に対して感受性を高め、主に大腸菌によって引き起こされる。しかし、この疾患は猫では犬よりも稀であり、13 歳齢までの猫における発症率は 2.2% であると報告されている (Hagman et al., 2014)。子宮蓄膿症は一般的に 4 歳齢以上の高齢猫に発症し、7 歳齢以上で発症率が増加するという研究があり、スフィンクス、シベリア猫、オシキャット、コラット、シャム、ラグドール、メインクーン、ベンガルなどの品種的傾向が報告されている (Hagman et al., 2014)。子宮蓄膿症は生命を脅かす疾患であり、ある研究では症例全体の致死率が 5.9% (335 頭中 19 頭が死亡) であったと報告されている (Hagman et al., 2014)。子宮腫瘍は、9.6 年間の発症率が猫の全腫瘍の 0.29% であったと報告されており、子宮内膜 (腺肉腫、腺癌) および子宮筋層 (平滑筋腫、平滑筋肉腫) と診断され (Miller et al., 2003)、一部では転移する悪性腫瘍 (平滑筋肉腫、腺癌等) が報告されている (Anderson & Pratschke, 2011; Cooper et al., 2006)。卵巣や子宮疾患は、卵巣または子宮残存物がある場合、卵巣摘出や卵巣子宮摘出手術後の雌猫にも発症することがある。卵巣残存物は再発性発情行動や持続性発情を引き起こし、時には高エストロゲン症を引き起こし、生命を脅かす断端子宮蓄膿症を伴うことがある (Demirel & Acar, 2012)。発情の行動徴候と角化した腔上皮を有する 10 ヶ月齢の避妊済雌猫の卵巣残存物がエストロゲン分泌性奇形腫と診断された (Kustritz & Rudolph, 2001)。卵巣子宮摘出手術を受けた猫の 2 頭の子宮断端で腺癌が診断された (Anderson & Pratschke, 2011; Miller et al., 2003)。

雌猫では、性腺摘出または OHE は卵巣および子宮疾患の治療、予防ができる (表 7)。

雄猫では、精巣摘出によりこれらの臓器における疾患や炎症性疾患の発症を防ぐことができる。精巣炎は猫では稀であり、ほとんどの場合、咬傷やその他の外傷が原因である (Foster et al., 1996)。重度の化膿性肉芽腫性変化や壊死性変化を呈した 2 頭がコロナウイルス感染と関連して報告されている (Foster et al., 1996; Sigurdardóttir et al., 2001)。精巣腫瘍は非常に稀であり、ほとんどが潜在精巣と関連している。犬と同様に、潜在精巣は手術で摘出すべきであり、間質細胞腫やセルトリ細胞腫のような悪性腫瘍が発症する可能性が高く、1 例の症例ではエストロゲンの影響で前立腺炎および前立腺扁平上皮化生を伴っていた (Tucker & Smith, 2008)。その他の可能性のある腫瘍には、奇形腫や精巣腫瘍 (セミノーマ) がある (Miller et al., 2007; Tucker & Smith, 2008)。精巣摘出時には、腫瘍性精巣を完全に摘出し、癌組織の転移を避けるよう注意が必要であ

り、セルトリ細胞腫の5例の症例で、精巣摘出手術後に切開部位で癌組織の転移が起こったことが報告されている (Doxsee et al., 2006)。性腺摘出した雄猫に前立腺癌が発症したという症例報告が3例 (Lapshin & Kondratova, 2015; LeRoy & Lech, 2004; Oliveira et al., 2019)。

猫における前立腺癌の素因は記載されていない (Palmieri et al., 2022)。前立腺肥大、線維腺腫、および前立腺周囲の嚢胞も報告されているが、前立腺腺癌が最も頻繁に診断されている (Caney et al., 1998; Newell et al., 1992)。

雄猫では、性腺摘出により精巣疾患の防止および予防できるが、前立腺腺癌は予防できない (表 7)。



図 75. 猫の嚢胞性卵巣と病理学的子宮。両方の卵巣に大きな薄壁の嚢胞があり (矢頭)、子宮は薄壁で液体が充満しており、扁平な形をしている (矢印)。病理組織学的に明らかになった卵胞嚢胞と子宮粘液症。

表 7. 猫における性腺ステロイドホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の利点

疾患	発現率	重篤な疾患 ¹	リスク猫種 ²	影響因子
卵巣疾患、顆粒膜細胞腫（GCT）	変動	あり	なし	年齢
子宮蓄膿症	13 歳齢 2.2%	あり	あり ³	年齢
子宮腫瘍	全腫瘍のうち 29%	あり	なし	年齢
精巣腫瘍	極めて稀	低い	なし	潜在精巣
乳腺腫瘍	全腫瘍のうち 17%、 全悪性腫瘍のうち 12%	あり	あり ⁴	年齢、妊娠
1. 生命を脅かす可能性がある 2. 文献より（第 4 章参照、性腺摘出の健康上の有益性） 3. スフィンクス、シベリアキャット、オシキャット、コラット、シャム、ラグドール、メイクーン、ベンガル 4. シャム、オリエンタルキャット				

4. 3. 1. 1 雌猫の炎症性乳腺疾患

乳腺炎は主に授乳中の雌猫に発症し、分娩後、外傷後、稀に偽妊娠中に発症する（Holst, 2022; Wiebe & Howard, 2009）。最も一般的な原因は、乳頭から上行する細菌感染または血行性に広がる感染であり、壊疽性乳腺炎を発症することもある（図 76）（Wilson, 2013）。一部の著者は、線維上皮過形成に続発する乳腺炎の発症について記述している（Burstyn, 2010; Chisholm, 1993; MacDougall, 2003; Payan-Carreira, 2013）。罹患猫は、1 つまたは複数の乳頭の腫脹、疼痛、熱感、跛行、罹患乳頭からの分泌物、発熱などさまざまな臨床症状を示す（Akgül & Kaya, 2016）。局所的な壊死や敗血症等の重篤な合併症を起こすこともある。膿瘍や結節が存在することがあり、場合によっては外科的介入が必要となる（Demirel & Ergin, 2014）。急性乳腺炎および敗血症は生命を脅かす状態となることがある（Demirel & Ergin, 2014; Holst, 2022; Wiebe & Howard, 2009）。

性腺摘出またはホルモン調整は妊娠（偽妊娠）を防ぎ、乳腺うっ滞や乳腺炎の予防策となる。

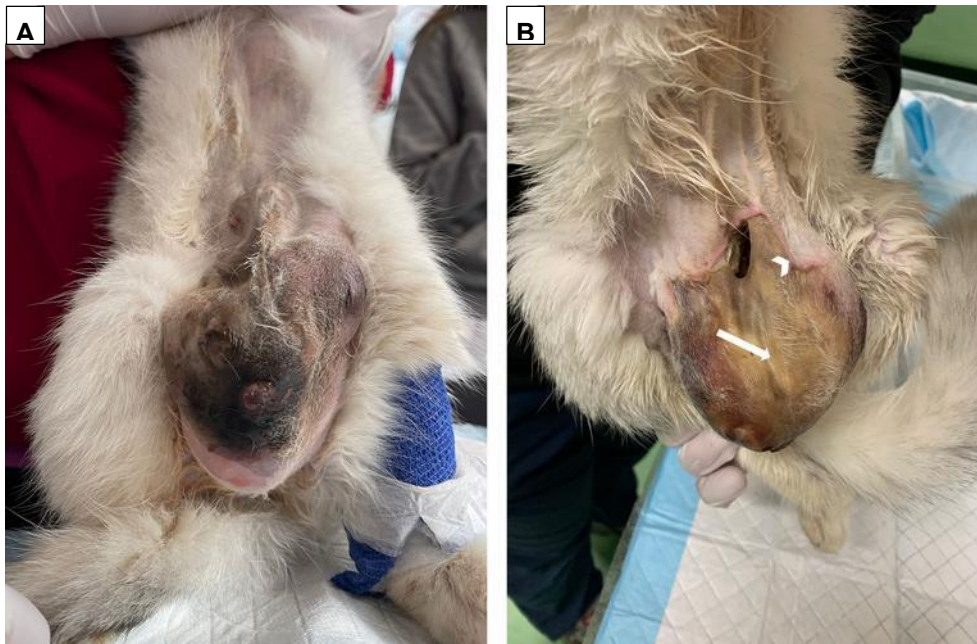


図 76. 猫の壊疽性乳腺炎。(A) 進行した組織壊死の様子。(B) 中央の壊死した黄色っぽい組織（矢印）と、周囲との境界線（矢頭）に注目。壊死組織が健康な組織から分離しつつある。この創傷は開放創として管理され抗生物質および局所治療が施された。

4. 3. 1. 2 猫の乳腺増殖性疾患

4. 3. 1. 2. 1 猫の乳腺線維腺腫症

線維腺腫症または線維上皮過形成は、乳腺の増殖性疾患で、乳腺間質と乳管上皮の急速で良性の過形成/異形成増殖を特徴とする（図 77）。若齢未不妊の猫が一般的に罹患し、主に黄体ホルモンのレベルが高くなる期間（発情期、偽妊娠、妊娠期）に発症する（Jurka & Max, 2009）。高齢猫や雄猫では、この病態は外因性プロゲステロンの過剰投与や内因性プロゲステロンの正常/高分泌が関係していることが多く（Bethlehem & van der Luer, 1993; Leidinger et al., 2011; Loretto et al., 2005; MacDougall, 2003）、乳腺レベルでのプロゲステロン受容体の異常な濃度と関連している（Millanta et al., 2005）。しかし、この病態の正確な原因はまだ解明されていない。プロゲステロンが成長ホルモン分泌に与える影響や、インスリン様成長因子の局所的な誘導効果が病因に寄与している可能性がある（Mol et al., 1996）が、なぜ特定の猫に発症し、他の猫には発症しないのかを説明することはできない。いくつかの乳腺、または全体が腫大拡大し、触診時に疼痛を伴うことがあり、超音波検査で多数の液体で満たされた嚢胞が確認できることがある。虚血性壊死や血栓症が合併症として発症する可能性がある（Burstyn, 2010; Chisholm, 1993; Holst, 2022; Jurka & Max, 2009; MacDougall, 2003; Payan-Carreira, 2013）。治療として、抗プロゲステロン薬の投与や性腺摘出が有効であるが、特に長期間作用する高用量のプロゲステロン類の投与が原因となる場合は、治療の期間と完解には数週間かかること

がある (Jurka & Max, 2009; Mayayo et al., 2018; Meisl et al., 2003; Sontas et al., 2008; Wehrend et al., 2001)。

乳腺線維腺腫症に罹患した雄猫および雌猫では、抗プロゲステロン薬 (雄猫および雌猫) または性腺摘出 (雌猫) によって完治する。



図 77. 猫の乳腺線維腺腫症。すべての乳頭が腫大し触診時に熱感があったが疼痛はなかった。一部の乳頭では波動感が認められた。乳頭周囲の赤紫色の変色 (矢印) および、皮膚の一部が青みを帯びている様子 (矢頭) に注目。抗プロゲステロン治療後、病態は消失した。

4.3.1.2.2 乳腺腫瘍

雌猫の乳腺腫瘍の発症率は報告によって異なるが、ある回顧的研究では 0.104% (10 万匹の猫あたり 104 匹) と計算されており、年齢とともに増加する (Pickard Price et al., 2023)。乳腺腫瘍 (図 78) は、雌猫のすべての腫瘍の 17%、すべての悪性腫瘍の 12% を占める。皮膚腫瘍およびリンパ腫が最も多く発症する腫瘍である (Hayes & Mooney, 1985)。乳腺腫瘍は未不妊の猫に発症する。ある報告では、乳腺癌の発症率は性腺摘出猫で 19.1%、良性乳腺腫瘍は 4.3% であり、未不妊猫では乳腺癌の発症率が 28.5%、良性乳腺腫瘍は 6.4% であった (Misdorp et al., 1991)。別の研究では、乳腺腫瘍を発症した雌猫のうち 41% が腫瘍発症前に性腺摘出されており、性腺摘出された猫の 17% は生後 8~11 ヶ月齢で性腺摘出術を受けており、これはおそらく性成熟以降の手術であった (Dorn et al., 1968)。大部分の乳腺腫瘍 (>80%) は悪性であり、腺癌が優勢である (Hayes & Mooney, 1985; Hayes et al., 1981)。悪性乳腺腫瘍の雌猫 37 頭の 35% でリンパ節転移が認められた (DeCampos et al., 2016)。猫の乳腺腺癌は人間の乳がんと類似しており、主に高齢猫 (>10 歳) で発症し、発症率が比較的高く、病理組織学的特徴、生物学的挙動、転移パターンが類似している。いずれの種においても乳腺腫瘍は癌関連死の主要な原因の 1 つである (Hassan et al., 2017; Nascimento & Ferreira, 2021)。内因性ステロイドホ

ルモンが病態形成に関与していることは証明されている (Hassan et al., 2017; Hernandez et al., 1975; Modiano et al., 1991; Nascimento & Ferreira, 2021; Pérez-Alenza et al., 2004)。さらに、メゲストロールアセテートやMPAなどのいくつかのプロゲステロン製剤は、雄猫 (Jacobs et al., 2010) および雌猫 (Keskin et al., 2009) において、長期間高用量で定期的に投与されると過形成/腫瘍性変化を引き起こすことがある (Misdorp et al., 1991; Romagnoli, 2015)。猫種に関連性があると考えられているが証明されていない。シャム猫やオリエンタル猫は他の猫種の2倍のリスクを持つと報告されている (Egenvall et al., 2010; Hayes et al., 1981)。性成熟前の性腺摘出やホルモンのダウンレギュレーションは予防措置として有効である (Reichler, 2010)。生後6ヶ月齢未満での性腺摘出によって発症率が91%減少したことが報告されている (Overley et al., 2005)。生後8ヶ月齢または24ヶ月齢での性腺摘出は予防効果がないと報告されている (Hayes & Mooney, 1985; Overley et al., 2005)。ただし、ある研究では、エストロゲン除去 (OE) が乳がんの発症を抑制するが、良性腫瘍に対しては予防効果がなかったことが示されている (Misdorp et al., 1991)。GnRH アゴニストの慢性的な投与が猫の乳腺腫瘍の発症を予防するかどうかはまだ情報がない。

雌猫の性成熟前の性腺摘出は、乳がんの発生を大幅に減少させる。

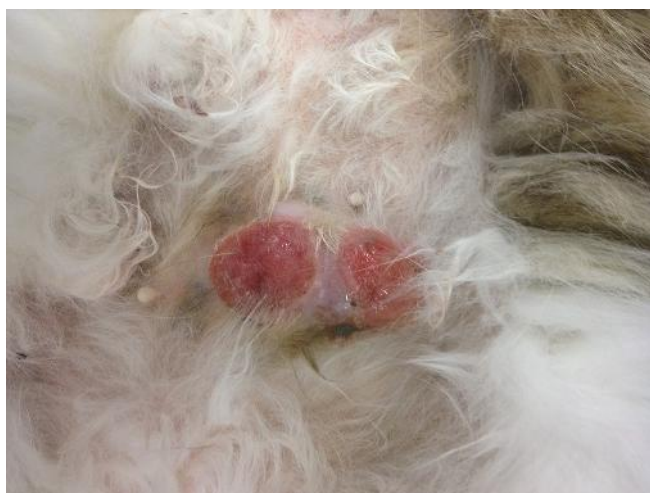


図 78. 猫の乳腺腫瘍。腫瘍は自傷によって潰瘍化し、舐めることで炎症を起こしていた。病理組織学検査により腺癌と診断された。

4.3.2 感染症および免疫系の疾患

性腺摘出は、猫免疫不全ウイルス (FIV)、猫白血病ウイルス (FeLV)、およびコロナウイルス (猫伝染性腹膜炎、FIP) による感染リスクを減少させると主張されている (Pesteanu-Somogyi et al., 2006; Rohrbach et al., 2001)。FIV の場合のリスク減少は、猫同士の争いが少なくなり咬傷のリスクが減るためである。しかし、性腺摘出された猫のほとんどは室内で飼われており、自由に外を歩き回る猫のほとんどは未不妊のため、

性腺摘出された猫は感染するリスクがもともと低いためであり、単に生活環境の違いによる可能性がある。ある研究では、生後 5.5 ヶ月齢未満で性腺摘出された雌猫では、それ以降に性腺摘出された猫に比べて喘息や歯肉炎の発症率が低かったと報告されている。雄猫では、おそらく雄猫同士の攻撃性が減少し、その結果として感染症の発症率が低下したと考えられている (Spain et al., 2004b)。

性腺摘出自体が免疫系の感染症や疾患を減少させるという証拠はない。

4.3.3 行動の問題

雄猫および雌猫の性腺摘出またはホルモンのダウンレギュレーションは、猫が飼い主に對する愛着を増し、他の猫に対する攻撃性を減少させる。これは性腺摘出時の年齢に関係なく認められる (Stubbs et al., 1996)。性腺摘出は、雌猫の持続的な発情行動を排除する。性腺ホルモンは尿マーキングの引き金の 1 つに過ぎないため、性腺摘出またはホルモンのダウンレギュレーションは尿マーキングを減少させるが、完全には排除できない場合がある (Cafazzo et al., 2019; Goericke-Pesch et al., 2011; Goericke-Pesch, 2017; Horwitz, 2019; Spain et al., 2004b)。性成熟前の性腺摘出後、雄猫の 10%、雌猫の 5% に尿マーキングが認められた (Hart & Cooper, 1984)。

性腺摘出は、他の猫に対する攻撃性を減少させ、持続的な発情行動を排除するために推奨される。尿マーキングはすべてのケースで改善されるわけではない。

4.3.4 寿命

性腺摘出された雌猫および雄猫は、未不妊猫に比べて平均して 1~4 年長生きすることが報告されている (Kraft, 1998)。飼い猫の多くは性腺摘出されており室内で飼われているため、寿命が長いのは性腺摘出そのものによるものではなく、未不妊で外を自由に歩き回る猫と比べて、より良い医療ケアと安全な生活環境が提供されているからだと考えられる。

5 性腺ホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の欠点

性腺摘出は性腺ホルモンの不可逆的な喪失を来し、これにより HPA 軸に対する性腺ステロイドの負のフィードバックの喪失ももたらす。この結果、LH および FSH の血中濃度の恒常的な増加を引き起こす (Beijerink et al., 2007b)。性腺摘出された犬におけるこれらの事実が特定の疾患を発症させる可能性は現在調査中 (Ettinger et al., 2019; Kiefel & Kutzler, 2020; Kutzler, 2020a, 2023; Zwida & Kutzler, 2022) であり、個体差がある可能性がある。しかし、性腺摘出の健康への悪影響はすで証明されており、本書にも参考文献として記載している (表 8-10)。各疾患に関する性腺摘出の欠点についての結論は確定的なものではなく、同じ疾患または関連する疾患に対する性腺摘出の利点と照らし合わせて考慮すべきである。さらに、この分野で新しい証拠が次々に発表されてお

り、時間の経過とともにリスク・ベネフィットの評価が変わる可能性がある。性腺摘出を受ける年齢が疾患の発症率や寿命に与える影響は、さらなる研究が求められる。一部の過去の研究、獣医師会、動物病院協会、米国繁殖学会は、幼齢期（6～16 週間齢）の性腺摘出が望まない妊娠を防ぎ、繁殖行動を抑制することによって保護施設での譲渡率を高めるために必要だと主張している（Hoad, 2018; Kustritz, 1999, 2002）。彼らの主な論拠は、生後 16 週間齢未満または 7 ヶ月齢未満での性腺摘出を行った場合の長期的な影響は大きく異ならないというものであり（Kustritz, 2002）、影響があっても妊娠のリスクを大きく上回るというものであった。しかし、この前提は、保護施設の犬や猫にとって性腺摘出が一般的に有益である、という考えに基づいている。保護犬における不妊化の追求と繁殖行動の抑制が性腺摘出の妥当な動機である一方で、特に責任あるペットの飼い主に譲渡され、特に大型犬や超大型犬のような性腺摘出に関連する健康被害のリスクが増加する可能性がある場合は、代替方法を検討する余地がある。

表 8. 雌犬における性腺ステロイドホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の欠点

疾患	発現率	影響因子	リスク 犬種 ¹
肥満細胞腫	0.24%～0.29% 皮膚腫瘍のうち 20%	体重、年齢、性腺摘出時の年齢	あり ²
移行上皮癌	1%	年齢	なし
骨肉腫	0.2%～8.9%	体重、年齢、性別、サイズ、性腺摘出時の年齢	あり ³
リンパ腫	0.02%～0.1%	性腺摘出時の年齢	あり ⁴
血管肉腫	皮膚以外の原発性悪性腫瘍のうち 5%	性腺摘出時の年齢	あり ⁵
尿道括約筋機能不全	5%～20%	体重、年齢、性別、サイズ、性腺摘出時の年齢、短い尿道	あり ⁶
整形疾患	0%～22% (疾患や影響因子による)	体重、年齢、性腺摘出時の年齢	あり ⁷
甲状腺機能低下症	2.05%	生活環境、年齢	あり ⁸
副腎皮質機能低下症	0.4%	年齢	あり ⁹
肥満	加齢とともに増加	食餌、身体活動、性、年齢、犬種のサイズ	あり ¹⁰
行動：一部の犬種では反応性が増加、性腺摘出時の年齢によって恐怖心/人見知	影響因子による	性腺摘出時の年齢、飼育環境、訓練、経験等	報告なし

りが増加			
寿命：問題視あり、雌のロットワイラーに若干の兆候あり	影響因子による	疾患、特に癌	報告なし
1. 文献より（第5章参照、性腺摘出による健康被害） 2. ローデシアン・リッジバック、ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、ボクサー、パグ、マジャール・ヴィズラ、ジャーマン・シェパード・ドッグ 3. アイリッシュ・ウルフハウンド、セント・バーナード、レオンベルガー 4. オーストラリアン・シェパード、ゴールデン・レトリバー 5. ジャーマン・シェパード・ドッグ、ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、薄い皮膚と短毛の犬 6. ジャーマン・シェパード・ドッグ、ボクサー、ロットワイラー、ドーベルマン、オールド・イングリッシュ・シープドッグ、スプリングー・スパニエル、ワイマラナー、アイリッシュ・セッター 7. ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、ジャーマン・シェパード・ドッグ、マジャール・ヴィズラ、大型犬種 > 小型および極小型犬種 8. ドーベルマン、ゴールデン・レトリバー 9. ノバ・スコシア・ダック・トーリング・レトリバー、スタンダード・プードル、ビアデッド・コリー、ポルトガル・ウォーター・ドッグ、グレート・デーン、ウェスト・ハイランド・ホワイト・テリア、セント・バーナード、ウィートン・テリア、レオンベルガー、ロットワイラー 10. 小型およびトイ犬種 <10 kg			

表 9. 雄犬における性腺ステロイドホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の欠点

疾患	発現率	影響因子	リスク犬種 ¹
前立腺腫瘍	<1%	年齢、慢性炎症	あり ²
肥満細胞腫	0.24%~0.29%（皮膚腫瘍のうち 10%~20%）	年齢、体重（>20kg）	あり ³
移行上皮癌	<1%（雌犬より雄犬の方が少ない）	年齢、性	なし
骨肉腫	0.2%~8.9%（雌犬より雄犬の方が少ない）	年齢、体重、性、性腺摘出時の年齢	あり ⁴
リンパ腫	0.02%~0.1%（雌犬より雄犬の方が少ない）	性腺摘出時の年齢、性	あり ⁵

	り雄犬の方が少ない)		
血管肉腫	皮膚以外の原発性悪性腫瘍のうち 5%、脾腫のうち 50%	年齢、性腺摘出時の年齢、皮膚が白く短毛	あり ⁶
尿道括約筋機能不全	0.94%	年齢、短い尿道、膀胱尾側の位置	報告なし
整形疾患	0%～22% (疾患や影響因子による)	体重、年齢、性腺摘出時の年齢	あり ⁷
肥満	加齢とともに増加	食餌、身体活動、性、年齢、犬種のサイズ	あり ⁸
甲状腺機能低下症	2.05% (雌犬より雄犬の方が少ない)	生活環境、年齢	あり ⁹
副腎皮質機能低下症	0.4% (雌犬より雄犬の方が少ない)	年齢、性	あり ¹⁰
免疫疾患	雌犬より雄犬の方が少ない	年齢、性	なし
行動：一部の犬種または性腺摘出時の年齢によって、攻撃性が増加	影響因子による	性腺摘出時の年齢、飼育環境、訓練、経験等	報告なし

1. 文献より（第 5 章参照、性腺摘出による健康被害）
2. 中型犬から大型犬種：シェットランド・シープドッグ、スコティッシュ・テリア、ブルー・ヴィエ・デ・フランドル、ドーベルマン、雑種犬
3. ローデシアン・リッジバック、ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、ボクサー、パグ、マジャール・ヴィズラ、ジャーマン・シェパード・ドッグ
4. アイリッシュ・ウルフハウンド、セント・バーナード、レオンベルガー
5. オーストラリアン・シェパード、ゴールデン・レトリバー（および 30 種以上の犬種）
6. ジャーマン・シェパード・ドッグ、ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、プードル
7. ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、ジャーマン・シェパード・ドッグ、マジャール・ヴィズラ、大型犬種 > 小型・極小型犬種
8. 小型犬・トイ犬種 (<10 kg)
9. ドーベルマン、ゴールデン・レトリバー
10. ノバ・スコシア・ダック・トーリング・レトリバー、スタンダード・プードル、ビアデッド・コリー、ポルトガル・ウォーター・ドッグ、グレート・デーン、ウェスト・ハ일랜드・ホワイト・テリア、セント・バーナード、ウィートン・テリア、レオンベルガー

一、ロットワイラー

表 10. 猫における性腺ステロイドホルモンの喪失を伴う不妊の健康上の欠点

疾患	発現率	重篤な疾患 ¹	リスク猫種 ²	影響因子
肥満、糖尿病	しばしば	あり	なし	性（雄>雌）、食餌
骨端骨折	しばしば	なし	なし	性（雄>雌）、性成熟前の性腺摘出時の年齢
腫瘍	未不妊と比較して 4.43～6.47 倍	あり	なし	性腺摘出時の年齢
下部尿路疾患	—	あり	あり ³	過体重
1. 生命を脅かす可能性がある 2. 文献より 3. ペルシャ、マンクス、ヒマラヤン				

5.1 雌犬

5.1.1 腫瘍

5.1.1.1 肥満細胞腫

肥満細胞腫（MCT）は主に真皮および皮下組織に発症する（図 79）。悪性度の異なるものが知られており、高悪性度のものは非常に転移しやすい傾向がある。これは多くの犬で認められており、168,636 頭の犬から得られたデータを評価したある研究では、発症率は 0.24%～0.29%と計算された（Shoop et al., 2015; Zink et al., 2014）。すべての皮膚腫瘍の中での発症率は 10%～21%であった（Dorn et al., 1968; Villamil et al., 2011）。犬種に対する素因が報告されており、ローズシアンダックス、ゴールデンレトリバー、ラブラドルレトリバー、ボクサー、パグ、マジャール・ヴィズラ、ジャーマンシェパード犬に認められる（Grüntzig et al., 2016; White et al., 2011）。ただし、特定の犬種と雑種犬を比較した場合、個々の犬種の影響を多変量モデルで検証しなかった場合、腫瘍素因に違いは認められなかったものの、体重が影響を与えることがわかり、20～30 kg の体重の犬は、体重が 10 kg 未満の犬に比べて MCT の可能性が 2.6 倍高いことが示された（Shoop et al., 2015）。腫瘍発症率に影響を与えるもう 1 つの要因は年齢であり、7 歳齢以上の犬では発症率が顕著に増加していることが異なる研究で示された（Misdorp, 2004; O'Connell & Thomson, 2013; Shoop et al., 2015; Villamil et al., 2011）。性腺ホルモンが本疾患の発症に関与していると主張されているが、この問題は論議の余地があり、いくつかの研究では、性腺摘出された犬よりも未不妊の飼い犬の方が MCT の可能性および発症率が高いことが示され、他の研究では性腺摘出された犬の方が未不妊犬よりも高いことが示された（Shoop et al., 2015; Hoffman et al., 2013;）

White et al., 2011; Zink et al., 2014)。性別と腫瘍の発症に関して、性腺摘出された雌犬は未不妊雄犬よりも MCT を発症するリスクが高いことが報告されている (Grüntzig et al., 2016; Torres de la Riva et al., 2013; White et al., 2011)。雌犬において、12 ヶ月齢を超えて性腺摘出した雌犬は、12 ヶ月齢未満で性腺摘出した雌犬よりも MCT の発症率が高いと報告されている (Torres de la Riva)。最近の研究では、性腺摘出後の血清 LH 濃度の上昇が MCT の発症に及ぼす影響が問題視されており、腫瘍細胞における LH 受容体 (LHR) の発現が調査された。その結果、すべての MCT (11 頭、すべて Patnaik グレード II および Kiupel 低グレード) は LHR を発現しており、性腺摘出された犬の MCT は、未不妊犬の MCT よりも発症率が高いことが示された (Kutzler et al., 2022)。これらの事実は、MCT の発症が多因子的な病因をもつこと、高齢犬や体重の重い犬、特定の犬種におけるリスクの増加、性ホルモンの欠如が要因の 1 つであることを示唆している。しかし、LHR シグナル伝達が MCT の発現に与える影響についてはさらなる解明が必要である。

性腺摘出後に MCT が発症する可能性があることは、リスクのある犬の飼い主に性腺摘出の副作用として説明すべきである。



図 79. 鼻部の肥満細胞腫 (MCT)。腫瘍はさまざまな部位に発生し、大きさも異なる場合がある。

5.1.1.2 移行上皮癌

移行上皮癌 (TCC) (図 80) は上皮性の悪性腫瘍で、犬の下部尿路で最も一般的に発症する腫瘍である (レビュー: Mutsaers et al., 2003)。犬において TCC は、すべての犬の癌の 1.5%~2% を占める (Norris et al., 1992; Strafuss & Dean, 1975; Tarvin et al., 1978)。これらは主に 6 歳齢以上で発症し、ある研究では診断時の中央値年齢は 11 歳齢と報告されている (Knapp et al., 2000; Reed et al., 2013)。TCC の発症に関与する可能性のある要因としては、局所使用の殺虫剤、肥満、シクロフォスファミドの投与、雌、お

よび犬種（スコティッシュテリア）等があげられる（Glickman et al., 1989; Knapp et al., 2000; Macy et al., 1983; Mutsaers et al., 2003; Weller et al., 1979）。浸潤性の増殖がある場合、尿道（56%）や前立腺（29%）が侵されることがある（Mutsaers et al., 2003）。また診断時にリンパ節転移や遠隔転移（肺、肝臓、腎臓、脾臓、子宮、腸、脊椎）が認められる割合は10%～20%、剖検時には最大49%に達する（Mutsaers et al., 2003）。

性腺摘出はTCCの発症リスクを高める（Norris et al., 1992）。性腺摘出された雌犬が未不妊雌犬よりも膀胱TCCを発症するリスクが高いことが報告されている（Knapp et al., 2000; Norris et al., 1992）。ただし、性別の影響はまだ明確ではなく、ある研究では雌犬の発症率が雄犬よりも高く、雌:雄の比率は1.7:1であった（Knapp et al., 2000）。

TCCの発症は多因子的である可能性が高いが、性腺摘出後にTCCが発症する可能性があることは、特に高リスク犬の飼い主には、性腺摘出の副作用として説明すべきである。

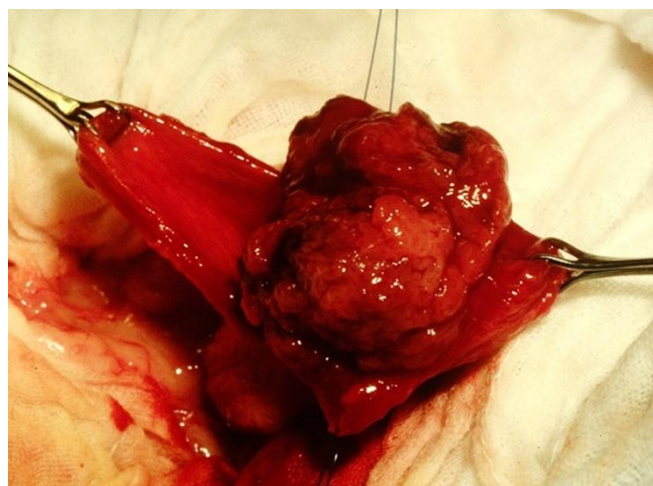


図 80. 雌犬の尿道における移行上皮癌。不規則でカリフラワーのような構造に注目。

5.1.1.3 骨肉腫

骨肉腫は、未分化な変性した間葉系細胞に由来する悪性腫瘍である（図 81）。犬種、サイズ、体重、性ホルモンは、犬における骨肉腫の発症に非常に大きな影響を与えるようである。これらの腫瘍は主に大型犬および超大型犬に発症し、その発症率は、ラブラドル・レトリバーでは0.2%、アイルランド・ウルフハウンドでは8.9%であった

（Anfinssen et al., 2011）。アイルランド・ウルフハウンド、セント・バーナード、ロットワイラー、グレート・デーン、ローデシアン・リッジバック、レオンベルガーが最も多く影響を受ける犬種であり（Anfinssen et al., 2011; Edmunds et al., 2021; Egenvall et al., 2007; Williams et al., 2023）、雄犬は雌犬よりも高いリスクがあるとの報告がある（Egenvall et al., 2007; Zink et al., 2023）。骨肉腫のリスクは、年齢、犬種、

体重および体高と関連がある可能性がある (Ru et al., 1998)。性腺摘出が大型犬における骨肉腫のリスクを増加させるという証拠が複数ある (Cooley et al., 2002; Grüntzig et al., 2015, 2016; Hoffman et al., 2013; Ru et al., 1998; Zink et al., 2023)。性腺摘出された犬は、未不妊犬に比べて骨肉腫を発症する相対リスクが2倍高いと報告している (Ru et al., 1998)。ロットワイラーでは、性腺摘出時の年齢が骨肉腫の発症頻度に影響を与えることが示されており、性ホルモンへの曝露が生涯で最も短かった犬が、骨肉腫の発症率が最も高かった。1歳未満で性腺摘出された雄犬および雌犬は、骨肉腫を発症するリスクが有意に高かった (Cooley et al., 2002)。性腺摘出時の年齢の影響は、他の犬種では十分に調査されておらず、ある回顧的研究では、純血種と雑種の両方で癌の発症率は関連がないことが示された (Zink et al., 2023)。

性腺摘出後に骨肉腫が発症する可能性があることは、飼い主に性腺摘出の副作用として説明すべきである。



図81. 雌犬の骨肉腫。骨の先端部分に不規則な構造があり、重度の組織破壊を示している (矢印)。

5.1.1.4 リンパ腫

リンパ腫は、血液およびリンパ腫を含むリンパ系の腫瘍である。犬で報告された有病率は研究、または犬種間でも異なり、0.02%~0.1%と報告されている (Dobson et al., 2002; Dorn et al., 1967)。オーストラリアン・シェパードやゴールデン・レトリバーはリスクが高いと考えられている (Cheng et al., 2019; Hart et al., 2014)。ある回顧

的研究では、30 犬種がリンパ腫のリスクが高いことが示され、性腺摘出がリスクを増加させ、特に雌犬におい顕著であることが報告された (Bennett et al., 2018)。同様に、マジャール・ヴィシュラでは、性腺摘出された雌犬のリンパ腫を発症する相対リスクが、未不妊雌犬の 4.3 倍高いことが示された (Zink et al., 2014)。性腺摘出された雌犬は、未不妊雌犬に比べてリンパ腫を発症する可能性が高いことが確認されている (Grüntzig et al., 2016; Hoffman et al., 2013; Villamil et al., 2009; Zink et al., 2023)。しかし、ラブラドル・レトリバーやジャーマン・シェパードでは、ゴールデン・レトリバーやマジャール・ヴィシュラと同様に、性腺摘出がリンパ腫を含む癌の発症に影響を与えているわけではないようだ (Hart et al., 2014, 2016)。性腺摘出がリンパ腫の病因に与える影響については、性腺摘出後の血清 LH 濃度の長期的な増加が関与しているかどうかは現在調査中である。ある研究では、リンパ節、循環リンパ球、および T 細胞リンパ腫細胞株で LH 受容体の発現が確認された。リンパ腫を持つリンパ節は、影響を受けていないリンパ節と比較して LH 受容体の発現が有意に高く、LH 受容体陽性の T リンパ球は性腺摘出された犬において未不妊犬よりも頻繁に検出された。LH の刺激はリンパ腫細胞の増殖を有意に増加させた (Ettinger et al., 2019; Kutzler, 2020a, 2023)。ゴールデン・レトリバーでは、性腺摘出時の年齢が影響を与えると想定されており、6 ヶ月齢未満および 11 ヶ月齢までに性腺摘出された雌犬においてリンパ肉腫が最も一般的な癌であり、そのリスクは未不妊雌犬よりも有意に高いと報告されている (Hart et al., 2014, 2020)。

リンパ腫は特定の犬種で最も一般的であり、特に早期に性腺摘出された雌犬ではリンパ腫が発症する可能性が高くなるかもしれない。性腺摘出後にリンパ腫が発症する可能性については、飼い主に去勢の副作用として説明するべきである。

5.1.1.5 血管肉腫

血管肉腫は、多能性骨髄前駆細胞に由来する悪性腫瘍である。発症部位には内臓型と非内臓型が区別される (Griffin et al., 2021; Kim et al., 2015) (図 82)。犬における発症頻度は、すべての皮膚以外の原発性悪性腫瘍の 5% を占め、脾臓腫瘍の約 50% を占めている (Dorn et al., 1968; MacVean et al., 1978; Spangler & Culbertson, 1992)。悪性の内臓腫瘍では転移が頻繁に認められ、急速に肝臓、腹膜、大網、肺、脳に広がる

(Brown et al., 1985; Prymak et al., 1988; Waters et al., 1989)。ジャーマン・シェパード、ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、プードルの発症頻度が高いがこの腫瘍はどの犬種にも発症する可能性がある (Brown et al., 1985; Kent et al., 2018; Prymak et al., 1988; Srebernik & Appleby, 1991; Ware & Hopper, 1999)。ある研究では、遺伝子型に基づく犬種群分によりジャーマン・シェパードで高い発症率を示し、遺伝の影響は少なくとも一部の症例であることが強調されている (Davies & Taylor, 2020)。この腫瘍は主に 7 歳齢以上の犬で診断される (Griffin et al., 2021; Ware & Hopper, 1999)、また、皮膚が薄く短毛の犬において発症頻度が高いことが確認さ

れている (Hart et al., 2014, 2016; Torres de la Riva et al., 2013; Zink et al., 2014)。ほとんどの研究では、血管肉腫は性腺摘出された雌犬において、未不妊雌犬よりも頻繁に発症するが、病因については十分に研究されていない (Carnio et al., 2020; Hart et al., 2014, 2016; Grüntzig et al., 2016; Prymak et al., 1988; Su et al., 2015; Torres de la Riva et al., 2013; Ware & Hopper, 1999; Zink et al., 2014, 2023)。ある研究では、性腺摘出された雌犬が、相対リスクが5倍高いことが示され (Ware & Hopper, 1999)、別の研究では、性腺摘出されたマジャー・ヴィシユラの雌犬が、未不妊雌犬に比べて、血管肉腫を発症するリスクが9.2倍高いことが報告された (Zink et al., 2014)。ある研究者のグループは、市販されている犬の脾臓血管肉腫細胞株でLH受容体の発現を発見し、LH刺激後、3つの細胞株のうち2つで増殖率が有意に増加したことを報告した (Zwida & Kutzler, 2022)。したがって、性腺摘出後のLHの増加が犬の血管肉腫の病因に寄与している可能性がある (Zwida & Kutzler, 2022)。性腺摘出時の年齢とエストロゲンの暴露時間も影響している可能性があり、12ヶ月齢以上で性腺摘出された雌犬は、未不妊犬や12ヶ月齢未満で性腺摘出された犬よりも発症率が高いことが報告されている (Torres de la Riva et al., 2013)。ある研究では、癌のリスクに対する年齢の影響は、繁殖状態よりも有意に大きいことが示された (Kent et al., 2018)。

血管肉腫の発症は、性腺摘出された雌犬に関連している可能性があり、病因はおそらく多因子ではあるが、性腺摘出後に発症するリスクについては犬の飼い主に説明すべきである。

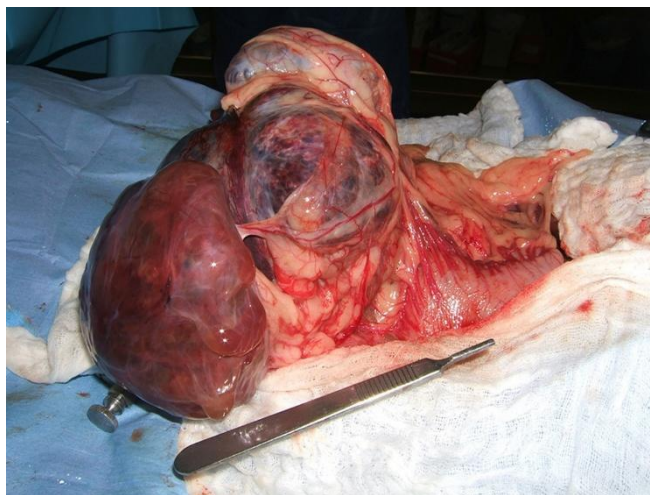


図 82. 脾臓の血管肉腫。脾臓は外科的に摘出され、いくつかの大きな腫瘍が確認された。

5.1.2 尿道括約筋機能不全

他の寄与因子があるものの、性腺摘出による性腺ステロイドホルモンの喪失は、尿道壁の組成と圧力を変化させる (Augsburger & Cruz-Orive, 1995)。このような形態的变化は犬の尿道括約筋の機能を低下させ、尿道括約筋機能不全 (USMI) を引き起こす。この病態

は性腺摘出した雌犬の3～20%で発症することが報告されている (O' Neill et al., 2017; Reichler & Hubler, 2014; Thrusfield et al., 1998)。性腺摘出された雌犬では、膀胱における LH 受容体の発現が増加し、LH 血清濃度も増加することが報告されており、LH 受容体の増加が USMI の発症にどのように関与しているかはまだ明らかにされていない (Coit et al., 2009; Kutzler, 2023; Kutzler et al., 2022; Reichler et al., 2005)。さらに、体重が 20kg を超える犬 (Stöcklin-Gautschi et al., 2001)、高齢の雌犬 (Bleser et al., 2011)、尿道が短い個体 (Gregory et al., 1992) が USMI にかかりやすいと報告されている。報告されている USMI の犬種素因は、研究、人口統計、個体群によって異なり、ジャーマン・シェパードドック、ダルメシアン、ビアデッドコリー、ラフコリー、ボクサー、ロットワイラー、ドーベルマン、オールドイングリッシュシープドッグ、スプリングースパニエル、ワイマラナー、アイリッシュセター等がある (Arnold et al., 1989; Holt, 1990; Holt & Thrusfield, 1993; O' Neill et al., 2017; Stöcklin-Gautschi et al., 2001)。手術手技の種類 (OE、腹腔鏡下 OE、OHE) は USMI の発症率に影響を与えないことが示されている (Lutz et al., 2020; Van Goethem et al., 2006)。性腺摘出時の年齢が若いほど USMI の発症リスクが高くなるとされているが、3～6 ヶ月齢未満での性腺摘出が発症リスクを有意に高めるという報告があるが (Pegram et al., 2019; Spain et al., 2004a)、この結果を支持する証拠は弱いとされている (Beauvais et al., 2012b)。これは症例数が少ないことや追加の要因が関与しているためである。ある研究では、33 頭の性成熟前に性腺摘出された雌犬のうち、21.2%が USMI を発症したが、そのうち 15 頭は性成熟後に性腺摘出された犬であった (Singer et al., 2021)。リスク因子や潜在的なメカニズムを考慮すると USMI の病因は非常に複雑である。たとえば、予想される体重と性腺摘出時の年齢が USMI のリスクに影響を与えることが示されており、成犬体重が 25kg 以上で性腺摘出が早いほど USMI のハザード比が高くなることが分かっている (Byron et al., 2010)。USMI は、尿路および生殖器の上行性感染や再発性感染、また人と動物の関係の希薄化も含め、多くの健康問題となり得る。USMI の管理には、手術および非手術的介入が試みられているが、結果はさまざまである (表 6～10)。

性腺摘出後の USMI 発症リスクについては、特に素因がある犬種や個体に対して飼い主に説明すべきである。

5.1.3 整形外科疾患

ある大規模な回顧的研究では、整形外科的問題[股関節形成不全 (HD)、肘関節形成不全、前十字靭帯 (CCL) 不全、離断性骨軟骨症、汎骨膜炎、椎間板疾患]を発症する確率が、性腺摘出により雌犬および雄犬ともに増加することが示された (Dorn & Seath, 2018)。12 ヶ月齢未満の犬での性腺摘出は、12 ヶ月齢以上の犬や未不妊犬に比べて、股関節形成不全 (図 83) や前十字靭帯損傷の発症率が高いことが報告されている (Dorn & Seath, 2018; Hart et al., 2014, 2016, 2020; Torres de la Riva et al., 2013)。7 ヶ

月齢未満で性腺摘出された介助犬候補 (n=245) は、7 ヶ月齢以上で性腺摘出された犬に比べて、性別に関係なく整形外科的問題を発症するリスクが2倍以上高かったことが報告されており、ラブラドルはゴールデン・レトリバーよりも影響を受けやすいとされている (Zlotnick et al., 2019)。6 ヶ月齢未満または12 ヶ月齢未満での性腺摘出が関節の健康に与える悪影響は、特定の犬種の大規模な集団で報告されている (Hart et al., 2014; Spain et al., 2004a; Torres de la Riva et al., 2013; van Hagen et al., 2005)。ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、ジャーマン・シェパードドッグにおいて、6 ヶ月齢未満で性腺摘出された場合、関節疾患の発症率は未不妊雌犬に比べて2~5倍高いことが報告されている (Hart et al., 2014; Spain et al., 2004a; Torres de la Riva et al., 2013; van Hagen et al., 2005)。ダックスフントでは、12 ヶ月齢未満で性腺摘出された場合、椎間板疾患のリスクが高まることが報告されている (Dorn & Seath, 2018)。10 週齢で性腺摘出された雌のロットワイラーでは、骨端線の閉鎖の遅れが骨端骨折の一因と考えられている (May, 1998)。犬の前十字靭帯断裂は多因子性の変性疾患であり、その原因として体型、脛骨台の角度、滑車溝の幅、運動能力や肥満などが考慮されているが、これらのいずれも単独で原因となることは証明されていない (Aertsens et al., 2015; Su et al., 2015; Kowaleski et al., 2018)。複数の研究により、性腺摘出が重要なリスク因子であることが示唆されており、性腺摘出された犬では未不妊犬に比べて前十字靭帯断裂の発症率が一貫して高いことが報告されている (Canapp, 2007; Duerr et al., 2007; Duval et al., 1999; Hart et al., 2020; Zink et al., 2023)。性腺摘出が前十字靭帯損傷のリスクを増加させるメカニズムは現在調査中である。性腺摘出後の犬では、前十字靭帯や円靭帯、股関節および大腿脛関節の構造支持組織に LH 受容体の発現が増加していることが検出されている (Kiefel & Kutzler, 2020; Kutzler, 2020a, 2023)。大型犬やボディコンディションスコアの高い犬、高齢犬も関節に悪影響を与えることがある (Duval et al., 1999; Hart et al., 2020; Zink et al., 2023)。

整形外科疾患の発症は性腺摘出での考えられる副作用であり、特に6 ヶ月齢未満で行われた場合や大型犬・体重の重い犬で発症しやすい。整形外科的健康に関する性腺摘出の推奨は、犬種、年齢、成熟体重を考慮して個別に行うべきだが、小型犬 (ダックスフント) では、性腺摘出後に椎間板疾患が発症するリスクが高いことが確認されている (Dorn & Seath, 2018)。



図 83. 雌犬の重度の股関節形成不全。片側はすでに手術で矯正されているが、もう一方の股関節の不整合と組織損傷の程度がよくわかる（矢印）。

5.1.4 代謝および内分泌疾患

性腺摘出された雌犬は、代謝率が低下し満腹感が減少する (Bermingham et al., 2014; Houpt et al., 1979; Spain et al., 2004a)。このような代謝の変化による影響を補うためには、身体活動を増やす必要があるが、太りすぎの犬は活動性が低く、特に小型犬も活動性が低いため、ほとんどの犬の飼い主にとっては、犬の活動性を上げることは難しい (Banfield Pet Hospital Report, 2013)。したがって、性腺摘出された多くの犬は体重が増加し、しばしばある程度の肥満になる (Kustritz, 2007; Lefebvre et al., 2013; Lund et al., 2006; Pegram et al., 2021; Simpson et al., 2019)。性腺摘出された雌犬は未不妊雌犬と比較して、肥満になるハザード比が 1.53 であることが示された (Benka et al., 2023)。性別や性腺摘出に関係なく犬種の大きさも影響因子となり、小型犬およびトイ犬種（成熟体重<10kg）は、大型犬よりも肥満のハザード比が高いことが示された (Banfield Pet Hospital Report, 2020; Benka et al., 2023; Bermingham et al., 2014)。肥満は多くの疾患、行動異常、寿命の短縮を引き起こすとされるが (German, 2006; German et al., 2017; Lund et al., 2006; Yam et al., 2016)、糖尿病は引き起こさないことが報告されている (Guptill et al., 2003; Rand et al., 2004)。さらに、

肥満の発症率は年齢とともに増加する (Guptill et al., 2003; Rand et al., 2004; Banfield Pet Hospital Report, 2020)。したがって、性腺摘出が肥満に与える影響は、食餌、身体活動、性別、年齢、犬種の大きさなどの要因によってさらに影響され、且つ可逆的である。しかし、体重の 10%以上を減少させた過体重の犬を対象とした大規模な回顧的研究にて、その後 6～12 ヶ月以内に約 40%の犬が再び体重が増加したことが報告された。これは飼い主のダイエットへの関与の減少、食事療法費用を払う意欲の低下、ストレス、天候に関連しており、性腺摘出とは無関係であった (Banfield Pet Hospital Report, 2020)。性腺摘出時の年齢が代謝疾患の発症リスクに与える影響についてはさらなる調査が必要である。ある研究では、5.5 ヶ月齢未満で性腺摘出された雄犬および雌犬は、5.5 ヶ月齢～12 ヶ月齢の間に性腺摘出された犬と比較して肥満の発症率が低下したことが示されている (Spain et al., 2004a)。別の大規模な回顧的研究では、1 歳齢未満で性腺摘出された雌犬は、それ以降の年齢で性腺摘出された犬と比較して、過体重または肥満になる相対リスクが有意に低かった。しかし、ハザード比は性腺摘出時において平均で 2.5～3.5 歳で安定または低下した (Benka et al., 2023)。性腺摘出時の年齢と代謝疾患のリスクとの関係にはまだ多くの曖昧な点があるためさらなる調査が必要である。

性腺摘出は甲状腺機能低下症および副腎皮質機能亢進症のリスク因子であることが報告されている (Belanger et al., 2017; Dixon & Mooney, 1999; Dixon et al., 1999; Panciera, 1994)。犬の甲状腺機能低下症は主に原発性疾患として発症し、特発性または自己免疫疾患であり、遺伝的および環境的要因が潜在的に関与していると考えられている (Bianchi et al., 2015, 2020; Kempainen & Clark, 1994)。ドーベルマンやゴールデン・レトリバーでは犬種による素因があると報告されている (Panciera, 1994)。しかし、性腺摘出が甲状腺機能低下症のリスクを高めるという証拠もある (Belanger et al., 2017; Dixon & Mooney, 1999; Dixon et al., 1999; Milne & Hayes, 1981; Panciera, 1994; Zink et al., 2023)。90,090 頭の患者データを回顧的に評価したところ、性腺摘出された犬の方が、未不妊犬よりも甲状腺機能低下症の発症頻度が高く、性腺摘出された雌犬が最も高いリスクを持っていることが示された。雄犬、雌犬のどちらにおいても、性腺摘出から平均 20 ヶ月後に診断された。残念ながら性腺摘出時の年齢が与える影響を入手可能なデータから評価することはできなかった (Sundburg et al., 2016)。この研究は、すべての診断が徹底的に行われ、疾患診断日と性腺摘出時の年齢が記録され、クリニックで手術を受けた犬のみが対象となった点で興味深い (Sundburg et al., 2016)。さらに、性腺摘出された犬ではチロキシンの濃度が未不妊犬に比べて有意に低いことが示された (Krzyżewska-Młodawska et al., 2014)。最近では、犬の甲状腺細胞で LH 受容体の発現が確認されており、性腺摘出後の血清 LH 濃度の増加が疾患発症の寄与因子であるかどうかは現在調査されている (Zwida & Kutzler, 2019)。ステロイドホルモンの直接的な影響はまだ明らかにされていない。ステロイドホルモンは、甲状腺のホルモン分泌および機能に影響を与え、おそらく甲状腺疾患の発症にも関与しているとされている。ヒトではエス

トロゲン受容体 (ER) α および β の発現が検出され、ER α の発現が正常な甲状腺組織よりも疾患のある甲状腺組織で高いことが分かっている (Kawabata et al., 2003)。犬での ER α の mRNA 発現は、甲状腺癌において正常な組織に比べて高くなかったことが報告されている (Pessina et al., 2012)。

犬の副腎皮質機能亢進症 (クッシング症候群) は、慢性的な内因性のコルチゾール濃度が上昇する疾患である (Hoffman et al., 2018)。原因は、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を分泌する下垂体腫瘍か、コルチゾールを分泌する副腎皮質腫瘍とされている。性腺摘出と副腎皮質機能亢進症の間には弱いながらも有意な関連が報告されており、性腺摘出された犬の方が副腎皮質機能亢進症を発症する頻度が高いことが示されている (Hoffman et al., 2018)。しかし、210,824 頭の副腎皮質機能亢進症の犬を対象にした研究では、年齢などの他のリスク因子をコントロールしたデータでは証拠が確認されなかった (O' Neill et al., 2016)。

副腎皮質機能低下症 (アジソン病) は、免疫介在性で副腎が破壊されることによって引き起こされる内分泌疾患である。鉱質コルチコイドおよび糖質コルチコイドの濃度が大幅に低下することで、消化器系に関する様々症状、体重減少、循環血液量減少を引き起こす。ノバ・スコシア・ダック・トーリング・レトリバー、スタンダード・プードル、ビアデッド・コリー、ポルトガル・ウォーター・ドッグ、グレート・デーン、ウエスト・ハイランド・ホワイト・テリア、セント・バーナード、ウィートン・テリア、レオンベルガー、ロットワイラーなどの犬種は遺伝的素因があると報告されている (Famula et al., 2003; Hughes et al., 2007; Oberbauer et al., 2002; Peterson et al., 1996; Thompson et al., 2007)。さらに、若齢〜中齢の雌犬に発症傾向があることが報告されている (van Lanen & Sande, 2014)。ある回顧的研究では、性腺摘出された犬は未不妊犬と比較して疾患発症するリスクが高いことが示されている (Sundburg et al., 2016)。最近の回顧的研究では、加齢と内分泌疾患の発症には強い関連性があることも報告されている (Zink et al., 2023)。5.1.5 章も参照のこと。

性腺摘出は代謝および内分泌疾患の発症を引き起こす可能性があるが、他の要因が発症リスクを増加させる可能性もある。

5.1.5 免疫疾患

性腺摘出が免疫系に与える影響については現在議論中である。性ステロイドホルモン受容体が免疫系の臓器にも存在することが確認されているが (Farris & Benjamin, 1993; Staples et al., 1999)、一部の著者は、性腺摘出が免疫疾患のリスクを高めることに疑問を呈している (Urfer & Kaeberlein, 2019)。性腺摘出と免疫疾患は、雌雄ともに関係しているかもしれないが、一部の疾患においては主に雌犬に関連していると考えられているため、性腺摘出の影響を排除することはできない。ある動物病院の患者 90,090 頭を対象にした大規模な回顧的研究では、性腺摘出された犬は未不妊犬に比べて、アトピー性皮膚

膚炎、自己免疫性溶血性貧血、副腎皮質機能低下症、甲状腺機能低下症、免疫媒介性血小板減少症、炎症性腸疾患を発症するリスクが有意に高かった (Sundburg et al., 2016)。さらに、性腺摘出された雌犬は、性腺摘出された雄犬と比べて、自己免疫性溶血性貧血と副腎皮質機能低下症を除くすべての疾患において発症リスクが高かった。また、性腺摘出された雌犬は、未不妊雌犬よりもエリテマトーデスを発症するリスクが有意に高かった。この研究では、すべての診断が確認され、免疫系に関する性差、性腺摘出時の年齢、診断時年齢が考慮されている。雌犬の平均性腺摘出時年齢は 28.6 ± 0.5 ヶ月齢であり、疾患の診断はそれから 20 ヶ月以上後であった。エストロゲンの抗炎症作用の消失が、性腺摘出された雌犬の自己免疫疾患を発症するリスクが高くなる一因であると仮定されている (Sundburg et al., 2016)。別の研究では、アトピー性皮膚炎の有無にかかわらず、性腺摘出されたゴールデン・レトリバーおよびラブラドルの抗体濃度が未不妊犬よりも低いことがわかった (Lauber et al., 2012)。同じ研究では、ゴールデン・レトリバーがラブラドルよりも総 IgE および特異的 IgE のレベルが高くなることが頻繁に見られたため、遺伝的要因が影響している可能性が疑われた。性腺摘出された犬は未不妊犬と比較して、血中 LH 受容体を発現する T リンパ球の割合が増加しており (Ettinger et al., 2019)、これが、性腺摘出された犬における免疫疾患の増加のメカニズムと考えられている。

現時点では、性腺摘出は免疫疾患のリスクを高める要因の 1 つと考えられ、性腺摘出を最終決定する前にこの事実を犬の飼い主に伝える必要がある。

5.1.6 行動に関する懸念

性腺摘出が行動に与える影響は複雑な問題であり、性腺摘出後の行動を予測することは困難である (Heidenberger & Unshelm, 1990)。行動上の問題には複数の要因が関与しており、性腺摘出だけが原因となることは稀である。性腺摘出が行動に与える影響を調査した回顧的研究は、性腺摘出時の年齢、環境要因、個々の犬の既往歴などの重要な要因が考慮されていないことがあり、対照群が欠如していることが多いため、結果が混乱することがある (Arlt et al., 2017)。質問票を用いた研究における交絡因子としては、行動の主観的解釈、経験不足、犬の行動やボディランゲージに関する知識の欠如が挙げられる (Moxon et al., 2022)。これにより、ある研究では性腺摘出の影響はないと報告される一方で、別の研究では性腺摘出後に有害な影響があるという報告もある (Kim et al., 2006; McGreevy et al., 2018; O' Farrell & Peachey, 1990; Spain et al., 2004a, 2004b)。Spain らは (2004b)、5.5 ヶ月齢未満から 12 ヶ月齢での雌犬の性腺摘出は、攻撃的行動、騒音恐怖症、分離不安に及ぼす有意な影響はないと報告している。また、Spain らは (2004b)、若齢での譲渡は、一時的な行動の変化を引き起こし、性腺摘出の長期的な影響ではないかもしれないためデータの解釈を混乱させる可能性があるとして述べている。有益な効果を報告している研究はほとんどない (Heidenberger & Unshelm, 1990; Reece et

al., 2013)。表 4 に文献レビューを示す。詳細は第 4.1.3 章を参照のこと。ある研究では、卵巣摘出された雌のジャーマン・シェパード犬は、未不妊雌犬よりも見知らぬ人や犬に対して反応的であり、より多く吠えることが報告された (Kim et al., 2005)。同じグループの研究では、見知らぬ人が見知らぬ犬を連れて近づいた際に、未不妊雌犬と卵巣摘出された雌犬で反応スコアを確認した。鳴き声、体勢、またはその両方がスコアに反映された。犬の年齢は、手術時は 5～10 ヶ月齢でありスコアを付けた時は 10～15 ヶ月齢であった。卵巣摘出手術を受けた犬は、攻撃的な反応がより強く、未不妊犬よりも中央値の反応スコアが高かった。しかし、反応スコアは習慣化により 2 ヶ月以内に減少したが、この変化は性腺摘出後に発生した (Kim et al., 2006)。別の研究では、性腺摘出された雌犬は未不妊雌犬よりも 2 倍攻撃的であると報告されており (68%対 32%)、さらに、性腺摘出前からすでに攻撃的な雌犬は、性腺摘出を 11 ヶ月齢未満で行うと、飼い主に対する攻撃性が増加した (O' Farrell & Peachey, 1990)。同様に、イングリッシュ・スプリング・スパニエルでは、性腺摘出された雌犬は、未不妊雌犬と比較して、飼い主に対する攻撃性が増加した (Reisner et al., 2005)。質問票を用いた最近の研究では、792 頭の未不妊雌犬、2281 頭の性腺摘出された雌犬、159 頭の卵巣温存不妊手術 (子宮摘出) の雌犬のデータを評価した (Zink et al., 2023)。質問票には、問題行動 (攻撃性、恐怖や不安に基づく行動を含む)、迷惑行動 (尿のマーキングやマウント行動など、多くの犬の飼い主にとって望まれない通常のイヌ科動物の行動) に関する質問が含まれていた。サブグループの数が相対リスクを計算するには不十分ではあったが、性腺の存在期間が長いほど、問題行動や迷惑行動の可能性が低下することが示唆された (Zink et al., 2023)。これらの結果は、性腺摘出時の年齢が行動の変化に与える影響を示唆している。性成熟前の性腺摘出と不安/自信喪失との関係、および性腺摘出後の行動問題の増加との関係が、いくつかの研究で雌犬において報告されている (Brinkmann, 2015; Spain et al., 2004a; Zink et al., 2014)。性成熟における中枢神経系の発達に関連していると報告されており、脳の発達ステロイドホルモンに依存しており、性成熟には神経細胞の結合が大きく増加する。上昇するステロイドホルモンレベルは、神経伝達物質やベンゾジアゼピン-GABA 受容体複合体に影響を与える (Handa & Weiser, 2014; Sisk & Zehr, 2005)。性成熟前の性腺摘出は学習過程に悪影響を及ぼす可能性がある (Brinkmann, 2015)。これは、245 頭の使役犬候補を対象として研究によって裏付けされており、7 ヶ月齢未満で性腺摘出された雌犬および雄犬は、7～11 ヶ月齢または 11 ヶ月齢以上で性腺摘出された犬と比較して、行動問題で離脱となった割合が有意に高かった (47.2%対 34.5%対 49.4%)。ただし、この研究は、犬が信頼できる使役犬になるのを妨げるすべての行動問題に焦点を当てており、集中力不足、予測不可能性、一貫性の欠如、やる気の欠如、呼び戻しの問題などが含まれている (Zlotnick et al., 2019)。これは、性腺摘出が望ましくない行動に与える影響について客観的な見解を得るためには、最初にどのような問題があるのかを定義する必要があるという事実を裏付けている。さらに、犬種による影響もあった。ゴールデン・レトリバー

ーとラブラドルは他の犬種よりも行動問題で訓練プログラムから離脱する確率は低かった。最近の前向きコホート研究では、性成熟前に性腺摘出されたラブラドルとゴールデン・レトリバーの交雑種の雌犬は、性成熟後に性腺摘出された雌犬よりも、1歳齢から3歳齢の間に軽度の攻撃的行動を起こす可能性が高かった。しかし、これは155頭の性成熟前に性腺摘出された雌犬のうち20頭にしか起こらず、統計的に有意ではなかった

(Moxon et al., 2022)。近年の文献レビューでは、性成熟前後の性腺摘出と行動問題の間に関連性がないことがわかった (Moxon et al., 2023)。特定の犬種に制限すると、しばしば交絡因子となる。

成犬の雌犬に長時間作用型 GnRH アゴニストを使用すると、フレアアップ期間中に雄犬を求める行動が現れ、その後の偽妊娠に関連した行動変化が生じることがある (Körber et al., 2013)。性成熟遅延のために遅発型 GnRH アゴニストを使用する場合、4～5ヶ月齢で投与することでフレアアップを回避すれば、問題行動の発生は報告されていない

(Concannon, 1993; Fontaine et al., 2012; Kaya et al., 2013, 2015; Lacoste et al., 1989; Rubion et al., 2006; Schäfer-Somi et al., 2014, 2022; Trigg et al., 2006)。

性腺摘出後の行動変化のリスクは犬の飼い主に説明すべきである。性腺摘出するかどうか、またその年齢を決める時、個々の犬、家庭、および犬を飼う目的に基づいて決定すべきである (Zlotnick et al., 2019)。文献では、性腺摘出が犬や猫の集団群のほとんどの動物の行動面に及ぼす可能性のある影響を予測するのに役立つかもしれないが、現在のところ、特定の犬種や交雑種の個々の行動にどのように影響を与えるかを正確に予測するための理解と知識は不足している。

5.1.7 小児期の性腺摘出術

6週齢～16週齢に行う性腺摘出は（幼若期、小児時期、早期不妊）、体調が悪く免疫が不十分な場合に、術後に感染症にかかりやすくなる (Cardwell, 1993; Howe, 1997; Howe et al., 2000, 2001)。幼犬は組織が非常に脆弱であるため、性成熟前や性成熟後の動物よりも術中の損傷リスクが高まる。雄犬雌犬ともに、性成熟前に性腺摘出を行うと、橈骨と尺骨の成長板閉鎖が遅れる。これはいくつかの研究にて12ヶ月齢未満で性腺摘出された犬における整形外科的疾患の発症率が高いことに寄与している可能性がある (Hart et al., 2014, 2016, 2020; May, 1998; Spain et al., 2004a; Torres de la Riva et al., 2013; van Hagen et al., 2005; Zlotnick et al., 2019)。雌犬においては、幼若期や性成熟前の性腺摘出が外陰部の奥への埋没の原因となる可能性があり、これは、性ステロイドホルモンの欠乏により副生殖器が未熟な状態にとどまってしまうからである。場合によっては、これが外陰部皮膚炎の発症や尿生殖器系の再発感染を引き起こすことがある (Jagoe & Serpell, 1988; Joshua, 1965; Salmeri et al., 1991a, 1991b)。ある研究では、埋没した外陰部がある犬とない犬で下部尿路疾患や外陰部皮膚炎の発症率に違いは

なかったが、このことが陰周囲皮膚炎の発症や泌尿生殖器感染症の再発を促進するケースもあった。(Palerme et al., 2021)。多くのケースでは外科処置（外陰部形成術）が必要である。さらに、持続的な若年性陰炎の発症が引き起こされることがある。若年性陰炎は、初発情前の雌犬で頻繁に起こる炎症性疾患である。陰上皮は非常に少ない細胞層で構成されており、陰は感染症にかかりやすい。陰炎は性成熟の開始とともに自然に治癒する。しかし、性成熟前の雌犬で若年性陰炎に性腺摘出を施した場合、自然完解が報告されているにもかかわらず、その症状が持続することがある (Johnston, Kustritz, & Olson, 2001b; Olson et al., 1986)。3 ヶ月齢未満で性腺摘出すると、USMI のリスクを増加させる可能性があるが (Pegram et al., 2019; Spain et al., 2004a)、このような結果を支持する証拠は弱いとされている (Beauvais et al., 2012b)。ある研究では、成犬時の体重が $\geq 25\text{kg}$ の犬で、成犬時の体重が重く、性腺摘出が早いほど USMI のハザード比が高くなることが認められた (Byron et al., 2010)。

小児期の性腺摘出は、保護権や野良犬での望まない妊娠を防ぐためや、譲渡率を上げるために有効かもしれないが、個体によって、特に大型犬では代替案を検討する必要がある。飼い犬の場合、犬種、将来の生活環境、犬を飼う目的を考慮し、飼い主と性腺摘出については慎重に話し合うべきである。

5.2 雄犬

5.2.1 腫瘍

5.2.1.1 前立腺腫瘍

雄犬の前立腺腫瘍の発症率は1%未満と報告されている (Bell et al., 1991; Schrank & Romagnoli, 2020; Weaver, 1981)。腫瘍の種類が同定されないこともあるが (LeRoy & Lech, 2004; Sorenmo et al., 2003)、ほとんどが悪性腺癌、TCC (移行上皮癌)、まれにリンパ腫である (Smith, 2008)。文献によると、性腺摘出された犬の方が未不妊犬よりも診断される頻度が高いことから (Cavalca et al., 2022; Sorenmo et al., 2003; Teske et al., 2002)、アンドロゲンが病因に重要な役割を果たしていないと述べる著者もいる (Cavalca et al., 2022)。犬の前立腺腫瘍は主に8歳齢以上で診断されることが多いことから、年齢は重要な因子である (Bell et al., 1991; Hornbuckle et al., 1978; Polisca et al., 2016)。また、中型犬から大型犬は、小型犬やトイ犬よりも発症頻度が高いことが報告されている (Teske et al., 2002; Weaver, 1981)。犬種特有の傾向があると考えられており、シェットランドシープドッグ、スコティッシュテリア、ブーヴィエ・デ・フランドル、ドーベルマン、雑種犬に高いリスクが報告されている (Bryan et al., 2007; Krawiec & Heflin, 1992; Teske et al., 2002)。慢性炎症は前癌細胞の変化を引き起こし、DNA およびエピジェネティックな損傷を引き起こす可能性がある (Schlein & Thamm, 2022)。新生物に罹患した犬の前立腺には、前立腺肥大 (BPH)、透明な液体または膿を含む嚢胞、リンパ球形質細胞性炎症が非常に頻繁に認められる (図 84) (Barsanti &

Finco, 1986)。腫瘍の増殖は顕著で、転移率は犬の年齢にもよるが 16%から 80%である (Bell et al., 1991; Cornell et al., 2000)。転移は、腰椎、骨盤骨、膀胱、肺、長骨、肩甲骨、肋骨、指に生じ、診断時にはすでに転移していることが多い (Johnston et al., 2001c)。

犬の前立腺新生物の発症における性腺摘出の影響やアンドロゲン刺激/アンドロゲン除去の役割に関する議論は論争的となっている。犬の前立腺新生物は前立腺導管細胞に由来すると考えられており、従来はアンドロゲンに依存しないものとして定義されてきた。しかし、これは前立腺（導管、上皮および神経内分泌）細胞とアンドロゲンとの関係をかなり単純化した説明であると考えられる。

性成熟にアンドロゲンの刺激により、犬の前立腺上皮導管細胞は分化を始め、上皮分泌細胞に変化し、分泌腺組織を形成する。アンドロゲン非依存性の神経内分泌（NE）細胞は、全ての上皮細胞集団の中では少数だが、人間および犬の前立腺の全ての領域に広く分布しており、不規則な神経突起を示し、前立腺実質を貫通して腔に向かって伸びている (Hanyu et al., 1987)。ヒトの前立腺 NE 細胞は、血管内皮増殖因子、ガストリン放出ペプチド、ホルモンやアミン（セロトニンなど）を含むさまざまな成長刺激物質を分泌する。これらの分泌産物により、ヒトの NE 細胞は前立腺の分泌過程の恒常性調節に関与するとともに、前立腺の成長と分化にも関与している (Di Sant' Agnese, 1992)。ヒトの NE 細胞は、培養されたヒト前立腺癌細胞に対して強力な刺激作用を持ち、前立腺癌および前立腺腫瘍の転移部位に広く存在している (Ahlgren et al., 2000; Di Sant' Agnese, 1998; Krijnen et al., 1997)。そのため、アンドロゲン除去療法を受けた男性において、前立腺摘出術前にその数が増加することから、前立腺癌の進行に寄与していると考えられてる (Ahlgren et al., 2000; Cox et al., 1999)。犬の前立腺 NE 細胞は、ヒトの NE 細胞と形態的に類似しており、前立腺腺房内での分布パターンも似ている (Ismail et al., 2002)。

導管細胞の分化が分泌細胞に変化することや、前立腺分泌組織の機能やさらなる発達は、アンドロゲンの制御下にある。マウスの前立腺では、アンドロゲンが前立腺上皮細胞の恒常性を維持することで保護的な役割を果たすと考えられている (Mirosevich et al., 1999)。犬において、前立腺分泌組織に対するアンドロゲンの刺激作用、保護作用、恒常性維持作用は、性腺摘出が前立腺腺房細胞の退縮を引き起こす一方で、前立腺導管や間質細胞、または前立腺 NE 細胞には影響を与えないことから間接的に確認されている

(Shidaifat et al., 2004; Ismail et al., 2002)。精巣摘出後には、(1) 犬の前立腺導管細胞は上皮細胞への分化を停止するが数は増加し、萎縮した前立腺腺房周辺に拡散する。(2) 間質細胞の質量は増加し、ビメンチン（未分化癌のマーカー）が筋線維状の間質区画全体に発現する (Shidaifat et al., 2004)。現在、前立腺導管上皮は犬の前立腺腫瘍の最も有力な発生源のひとつと考えられている。また、犬の前立腺 NE 細胞は去勢後に急激に増加することが示されている (Ismail et al., 2002)。

犬の前立腺導管細胞が上皮細胞に分化する過程におけるアンドロゲンの重要な役割から、犬の前立腺腺房組織は常にアンドロゲン依存性の組織と考えられている一方、導管系および間質組織はアンドロゲン非依存性と考えられている。「アンドロゲン非依存性」という定義により、多くの研究者はアンドロゲンが前立腺腫瘍の発症に関与しないと結論づけており、この考えは以下より支持されている：(1)性腺摘出された犬における前立腺癌の発症率の増加、(2)犬の前立腺癌におけるアンドロゲン受容体の発現の欠如 (Cavalca et al., 2022)、(3)アンドロゲンが存在しない場合でも犬の前立腺の増殖性炎症性萎縮病変 (PIA) が前立腺癌の発症につながる可能性がある (Cavalca et al., 2022)。しかし、犬の前立腺導管上皮と前立腺間質が去勢後に顕著な変化を示すという事実は、これらの組織がアンドロゲン分泌に何らかの影響を受けていることを間接的に示している。したがって、アンドロゲン非依存性ではなく、「アンドロゲン感受性」として考えられるべきである (Sorenmo et al., 2003)。アンドロゲン感受性の概念をさらに特徴づけ、未不妊犬の前立腺癌の発症リスクが低いという仮説を立証するために、以下のメカニズムが提案される。

1. 若齢 (24~30 ヶ月齢) ビーグル犬では、精巣摘出により前立腺上皮細胞が死滅し、基底 (導管) 細胞は生存する。基底細胞は分泌上皮細胞に分化する能力を失い、萎縮した前立腺腺房の周囲に連続した層を形成する傾向がある (Shidaifat et al., 2004)。去勢後 30 日ほどで、この研究の犬の前立腺間質成分は、主にアクチン陽性の平滑筋細胞からビメンチン陽性の間葉細胞に変化した (Shidaifat et al., 2004)。ビメンチンは、低分化前立腺癌のマーカーである (Lang et al., 2002; Tuxhorn et al., 2002)。
2. 犬の前立腺癌は前立腺導管細胞に由来する (Leav et al., 2001)；性腺摘出された犬は、未不妊犬に比べて前立腺導管細胞の数が多い (Lai et al., 2008)。
3. 精巣摘出は犬の前立腺におけるエンドセリン受容体の発現を増加させる (Padley et al., 2002)。エンドセリンは前立腺上皮細胞によって生成される成長因子であり、前立腺癌における骨芽細胞転移の発生に関与しており、そのメカニズムは副分泌的である。性腺摘出後にその増加が認められる、エンドセリンが前立腺癌細胞の成長を、副分泌メカニズムを通じて刺激する可能性が示唆されている。
4. エンドセリン受容体拮抗薬は健康な犬の前立腺の骨芽細胞を刺激する能力を減少させ、前立腺癌患者の骨転移の制御における臨床的使用が提案されている (LeRoy et al., 2004)。
5. 犬の神経内分泌 (NE) 細胞は去勢後に数が増加し、積極的に分化する；去勢された犬におけるこの成長と分化は、アンドロゲンで治療することによって抑制される (Ismail et al., 2002)。
6. 犬におけるアンドロゲン除去は、前立腺上皮細胞の萎縮、導管細胞の発達および脱分化、神経内分泌細胞の発達および分化を引き起こす。これらは、人間において前立腺摘出前のアンドロゲン除去療法後に前立腺腫瘍が再燃する際の現象と類似している。したがっ

て、アンドロゲンは大の前立腺実質に対して保護的な役割を持ち、導管細胞および神経内分泌細胞に対して抗増殖作用を示す可能性がある (Ismail et al., 2002; LeRoy & Northrup, 2009; Sorenmo et al., 2003)。

GnRH アゴニスト治療後の前立腺分泌上皮の組織学的変化は、性腺摘出後に生じる変化に類似しているように見える。GnRH アゴニストであるデスロレリン 6 mg インプラントを適用したところ、前立腺の管状腺構造の完全な萎縮が認められた；管腔はインプラント挿入後 41 日目には分泌を行わない上皮で覆われていた。挿入後 100 日目には、組織は腺上皮の完全な萎縮と間質結合組織の増加を示した (Junaidi et al. 2009b)。現在、犬の前立腺に対する長期的な GnRH アゴニスト投与の影響に関する情報は無い；したがって、ホルモンのダウンレギュレーションによるアンドロゲン枯渇と前立腺癌の発症の関連性について現時点で結論を出すことはできない。

上記のすべての考察を踏まえると、健康な犬に対して精巣摘出を推奨すべきか、長期的なホルモンのダウンレギュレーション（アンドロゲン枯渇の環境を作り出す）を推奨するかどうかの決定は非常に困難である。過去の研究のほとんどが、精巣摘出と前立腺癌の診断の間の時間的感覚を明確に報告していないため、精巣摘出と前立腺腫瘍の発症との明確な関連性（数週間または数ヶ月内での発生）は確立されていない (Schrank & Romagnoli, 2020)。犬の前立腺癌は高齢犬に見られる疾患であり、成犬から高齢犬の去勢がその発症リスクを高める可能性がある。しかし、この仮説を確認するには、潜在的な犬種の差異や去勢時の年齢、去勢から腫瘍発症までの期間を研究するさらなる疫学的調査が必要である。それでも、性腺摘出が前立腺癌のリスクを増加させるかどうかは、現時点で断定も否定もできない。

飼い主へは、前立腺腫瘍の発症リスクが非常に低い (<1%) ことと、未不妊のままだと前立腺嚢胞や前立腺膿瘍を発症するリスクとその治療のための手術のリスクについて話すべきである。未不妊のままにすることを選択した飼い主は、定期的な生殖器検査（直腸触診、前立腺超音波、血清 CPSE 検査を含む）の必要性を説明し、犬の予想寿命の 40%に達した時点から少なくとも年に 1 回実施すべきである (Mantzias et al., 2017)。

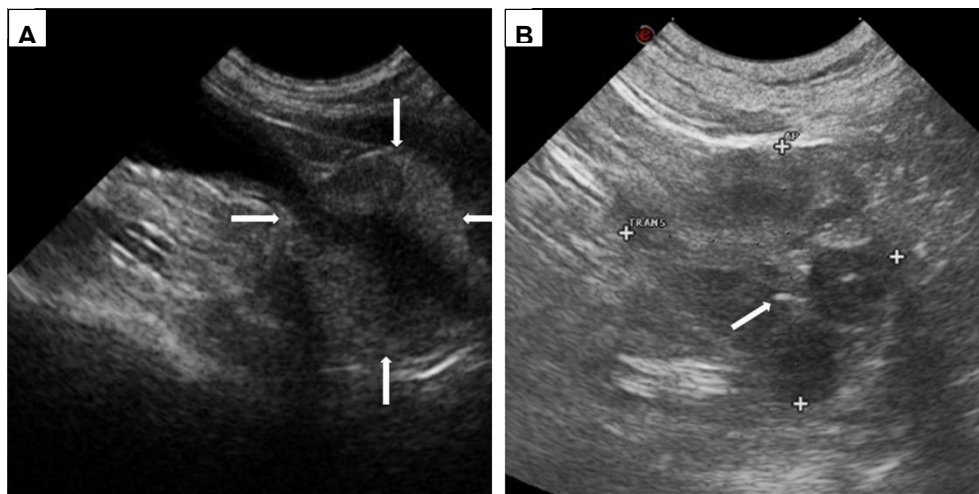


図 84. 前立腺腫瘍の超音波画像。(A) 正常な前立腺 (矢印)：中央に尿道があり、規則正しい構造と低エコー性が認められる。(B) 前立腺癌 (十字)：14 歳のラブラドルにおける石灰化 (矢印) および前立腺内嚢胞を伴う病変。前立腺のサイズは 2.9×3 cm で、肥大は認められなかった。構造は高度に不規則であり、石灰化は癌の兆候である可能性がある。細胞診により仮診断が確認された。

5.2.1.2 肥満細胞腫

肥満細胞腫 (MCT) の詳細、および性腺摘出と腫瘍発症の関連性については、章 5.1.1.1 も参照のこと。そこでも述べられているように、性別と腫瘍発症との関連性が報告されており、性腺摘出した雄犬は性腺摘出した雌犬よりも MCT 発症リスクが低いとされている

(Grüntzig et al., 2016; Torres de la Riva et al., 2013; White et al., 2011)。雄犬では、性腺摘出された雌犬と異なり、性腺摘出が 12 ヶ月齢未満か 12 カ月齢以上かによって MCT 発症率が増加するという報告はない (Torres de la Riva et al., 2013)。最近の研究では、3 頭の雄犬の MCT 細胞標本における LH 受容体 (LHR) の発現が調査された；その結果、すべての MCT 標本 (すべて Patnaik 分類グレード II および Kiupel 分類低グレード) が LHR を発現しており、性腺摘出された犬の MCT の方が LHR の発現が高いことが判明した；しかし、雄犬における LHR シグナル伝達の MCT 発症に与える影響についてはまだ解明されていない (Kutzler et al., 2022)。これらの事実は、病因が多因子性であること、年齢や体重の増加、雌犬、特定の犬種におけるリスクの増加を示唆しており、性ホルモンの欠乏も一因となる可能性を示唆している。

性腺摘出後に MCT が発症する可能性については、リスクのある犬の飼い主に対して性腺摘出による副作用として説明すべきである。

5.2.1.3 移行上皮癌

移行上皮癌 (TCC) の詳細については、章 5.1.1.2 を参照のこと。雄犬および雌犬における性腺摘出は、TCC のような腫瘍の発症リスクを増加させる (Norris et al., 1992)。

ある研究では、性腺摘出後の TCC 発症リスクは、未不妊雌犬に比べて雄犬の方が低い傾向があり、雌：雄の発症比率は 1.7 : 1 であった (Knapp et al., 2000; Norris et al., 1992)。しかし、性腺摘出された犬における TCC の発症に対する性別の影響を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

TCC の病因はおそらく多因子性と考えられるが、性腺摘出後に TCC が発症する可能性については、雄犬の飼い主に性腺摘出の副作用として説明すべきである。

5.2.1.4 骨肉腫

骨肉腫の詳細については、章 5.1.1.3 を参照のこと。雄犬は雌犬よりも骨肉腫の発症率が高いと報告されている (Egenvall et al., 2007; Zink et al., 2023)。骨肉腫のリスクは、年齢、犬種、体重、体高とともに増加する傾向がある (Ru et al., 1998; Zink et al., 2023)。いくつかの研究では、性腺摘出後に骨肉腫のリスクが増加する可能性が示唆されている (Cooley et al., 2002; Grüntzig et al., 2015, 2016; Hoffman et al., 2013; Ru et al., 1998)。未不妊犬と比較して性腺摘出された犬の骨肉腫を発症する相対リスクは 2 倍になると報告されている (Ru et al., 1998)。ロットワイラーでは、性腺摘出時の年齢が骨肉腫の発症に影響を与えることが示されており、性腺ステロイドホルモンにさらされる期間が最も短い場合、骨肉腫の発症率が最も高くなることが確認されている (Cooley et al., 2002)。他の犬種における性腺摘出時の年齢と骨肉腫の関連性については十分に研究されていないが、純血種と交雑種を対象にした 1 つの回顧的研究では、癌の発症率とは関連は認められなかったと報告している (Zink et al., 2023)。

性腺摘出後に骨肉腫が発症する可能性については、性腺摘出の副作用として犬の飼い主に説明すべきである。

5.2.1.5 リンパ腫

章 5.1.1.4 で述べられているように、リンパ腫は血液およびリンパ腫を含むリンパ系の腫瘍である。犬におけるリンパ腫の発症率は、研究や犬種によって異なり、0.02%～0.1%である (Dobson et al., 2002; Dorn et al., 1967)。犬種の素因があると考えられている (Bennett et al., 2018; Cheng et al., 2019; Hart et al., 2014, 2026)。性別による影響は明確でなく、雌雄ともに発症が確認されている (Zink et al., 2014) ; ある研究では、12 ヶ月齢未満で性腺摘出された雄のゴールデン・レトリバーの 10% がリンパ肉腫と診断され、これは未不妊雄犬の 3 倍であった (Torres de la Riva et al., 2013)。性腺摘出の実施年齢が早いことによる悪影響は、他の研究でも示唆されている (Hart et al., 2014, 2020)。また、性腺摘出後の血清 LH 濃度が長期に渡って増加することの影響については、現在研究が進められている (Ettinger et al., 2019, Kutzler, 2020a, 2023)。

リンパ腫の病因はおそらく多因子性と考えられるが、性腺摘出後にリンパ腫が発症する可能性については、雄犬の飼育主に性腺摘出の副作用として説明すべきである。

5.2.1.6 血管肉腫

血管肉腫の詳細については、章 5.1.1.5 を参照のこと。性腺摘出された雄犬における血管肉腫の発症に対する性的関係の影響はまだ明確ではない。ある研究では、雄犬の方が雌犬よりも発症頻度が高かったが (Brown et al., 1985; Gamlem et al., 2008; Ware & Hopper, 1999)、別の研究では性別に関する傾向は認められなかった (Schultheiss, 2004)。ある研究では、性腺摘出された雄のマジャール・ヴィズラは、同じ犬種の雌犬とは異なり、未不妊雄犬と比較して血管肉腫を発症する相対リスクの増加は認められなかったと報告されている (Zink et al., 2014)。しかし別の研究では、精巣摘出された犬は未不妊雄犬と比較して相対リスクが 1.55 倍であると報告されている (Ware & Hopper, 1999)。ある研究グループは、市販されている犬の脾臓血管肉腫細胞株において LH 受容体の発現を確認し、LH で刺激した後、3 つの細胞株のうち 2 つで増殖率が有意に増加した。従って、性腺摘出後の LH の増加は、雄犬および雌犬ともに血管肉腫の病因に寄与する可能性がある (Zwida & Kutzler, 2022)。去勢時の年齢および性腺ホルモン曝露期間が雄犬および雌犬における血管肉腫の発症に与える影響については十分に調査されていない

(Torres de la Riva et al., 2013)。ある研究では、癌のリスクに対する年齢の影響が繁殖状態よりも有意に大きいことが示されている (Kent et al., 2018)。

血管肉腫の発症は性腺摘出によって引き起こされる可能性がある。しかし、この病態の病因は多因子性と考えられ、雄犬における性腺摘出がその発症を引き起こす可能性があることを飼育主に説明すべきである。

5.2.2 尿道括約筋機能不全 (USMI)

雌犬では性腺摘出後、5~20%の犬で術後の尿失禁が発生することが報告されている (Reichler & Hubler, 2014, Thrusfield et al., 1998)。一方、ある研究では 109,428 頭の雄犬の発症率は 0.94%であったと報告されている (Hall et al., 2019)。発症率は低く、雄犬における尿失禁の病因を解明することはこれまで不可能であった。尿道長の短さ、尾側膀胱の位置、および精巣摘出がリスク因子として考えられている (Aaron et al., 1996; Coit et al., 2008; Power et al., 1998)。1 例で、テストステロン投与後に尿失禁を引き起こすことができたとの報告があるが (Barsanti et al., 1981)、その後の研究では 8 頭中 3 頭のみで尿失禁を引き起こすことができた (Palerme et al., 2017)。大規模な疫学研究では、雄犬における尿失禁の相対リスクは年齢とともに増加したが、性腺摘出や体重増加との関連は認められず、雌犬とは異なることが示された。一部の犬種ではリスクが高いことが示されており、これは選択バイアスがあるかもしれないため、さらなる調査が必要である (Hall et al., 2019)。

性腺摘出が雄犬における尿失禁のリスクを高めるという証拠はない。しかし、テストステロンやテストステロン製剤を性腺摘出後に投与し、尿失禁を発症した雄犬 1 例の報告があるため、性腺摘出後にこの症状が一部の犬で発症する可能性は否定できない。従って、リスクは非常に低いものの、雄犬の性腺摘出を検討する前に飼い主に説明すべきである。

5.2.3 整形外科疾患

第 5.1.3 章で述べたように、性腺摘出が整形外科疾患の発症に与える影響は明確ではない。ある回顧的研究では、性腺摘出により整形外科疾患の発症率が増加することが示されたが、その発症原因は多因子性である (Zink et al., 2023)。過剰な体重増加 (次の項参照) や加齢は、性別に関係なく関節に悪影響を与える (Duval et al., 1999)。そのため、体重管理は重要な予防措置となる。ある回顧的研究では、615,999 件のデータセットを評価し、性腺摘出が HD、CCL 断裂または破裂に及ぼす影響を調査した。これらの疾患を発症する相対リスクは、性腺摘出された雄犬で、未不妊雄犬よりも統計的に有意に高かったと報告されている (Witsberger et al., 2008)。CCL 断裂の場合、他の原因も関与しており、例えば脛骨プラトーの傾斜の増加 (Aertsens et al., 2015; Su et al., 2015) や脛骨粗面の近位化、体重や肥満による靱帯の早期変性などが影響する。しかし、性腺摘出された犬では、未不妊犬と比較して CCL 断裂の発生率が高かったと報告されています

(Canapp, 2007; Duerr et al., 2007; Duval et al., 1999; Slauterbeck et al., 2004; Whitehair et al., 1993; Witsberger et al., 2008)。ダックスフントでは、12 ヶ月齢未満で性腺摘出された場合、椎間板疾患のリスクが増加すると報告されている (Dorn & Seath, 2018)。

性腺摘出時の年齢は明らかに影響している。245 頭の使役犬候補を含む研究では、7 ヶ月性未満で性腺摘出された犬は、それ以降の年齢で性腺摘出された犬よりも整形外科疾患を発症するリスクが性別に関係なく 2 倍以上高かったと報告されている。ラブラドルはゴールデン・レトリバーよりも発症リスクの影響を受けるという犬種差の報告もある (Zlotnick et al., 2019)。6 ヶ月齢未満または 12 ヶ月齢未満で性腺摘出することが関節の健康に与える悪影響は、特定の犬種の大規模な集団で繰り返し報告されている (Hart et al., 2014; Spain et al., 2004a; Torres de la Riva et al., 2013; van Hagen et al., 2005)。6 ヶ月齢未満で性腺摘出された雄のゴールデン・レトリバーでは、2 歳齢以降で性腺摘出された場合や未不妊犬と比較して、HD および CCL 断裂の発症率が 5 倍高いことが報告されている (Hart et al., 2014)。雄ラブラドルでは、主に CCL 断裂および肘関節異形成 (ED) との関連性が報告されており、6 ヶ月齢未満で性腺摘出された場合、2 歳以降で性腺摘出された場合や未不妊犬と比較して、発症率が有意に高かった (Hart et al., 2014)。6 ヶ月齢未満または 12 ヶ月齢以上で性腺摘出された雄のジャーマン・シェパードでは、これらの疾患のいずれかを発症するリスクが未不妊雄犬と比較して有意に高かった (Hart et al., 2014, 2016; Torres de la Riva et al., 2013)。別のゴールデン・

レトリバーの個体群では、12 ヶ月齢未満で性腺摘出された場合に HD を発症した犬の発症率は、未不妊犬の発症率の 2 倍であり、CCL 断裂は 12 ヶ月齢未満で性腺摘出された雄犬でのみ診断された (Torres de la Riva et al., 2013)。これらの研究では特定の犬種が多く占められているため、犬種差の有無を明確にするためにさらなる研究が必要である。しかし、性腺摘出された犬では未不妊犬と比較して整形外科疾患の発症率が高いことが報告されている (Canapp, 2007; Duerr et al., 2007; Duval et al., 1999; Slaughterbeck et al., 2004; Whitehair et al., 1993; Witsberger et al., 2008)。性腺摘出後の犬の前十字靭帯および円靭帯、ならびに股関節および大腿脛骨関節の構造的支持組織で LH 受容体の発現が増加していることが確認されており、これが CCL 断裂や他の整形外科疾患の病因に与える影響については現在調査中である (Kiefel & Kutzler, 2020; Kutzler, 2023; Kutzler et al., 2022)。

整形外科疾患の発症は、性腺摘出での考えられうる副作用であり、特に性腺摘出が 6 ヶ月齢未満で実施された場合、また特に中型～大型の犬種において顕著である。雌犬と同様に、整形外科的健康の維持と性腺摘出に関しては、犬種、年齢、体重を考慮し、個別に判断を行うべきである。しかし、小型犬種 (ダックスフント) においても、性腺摘出された犬が椎間板疾患に対してより高いリスクを抱えていることも念頭に置くべきである (Dorn & Seath, 2018)。

5.2.4 代謝および内分泌疾患

5.1.4 章で述べたように、性腺摘出された犬は性別に関係なく代謝率および満腹感が低下する (Bermingham et al., 2014; Spain et al., 2004a)。多くの飼い主はこれを考慮せず、犬の食事や運動量を調整しないため、性腺摘出された多くの犬は体重が増加し、しばしば肥満となり、それが多くの病気のリスクを高め寿命に影響を与える可能性がある

(Kustritz, 2007; Lefebvre et al., 2013; Lund et al., 2006; Pegram et al., 2021; Simpson et al., 2019)。性腺摘出された雄犬は、未不妊雄犬と比較して肥満のハザード比 (2.62) が増加することが示されている (Benka et al., 2023)。肥満に対する影響因子のひとつは犬種の大きさで、小型およびトイ犬種 (体重 10kg 未満) は大型犬よりも高いハザード比を示した (Bermingham et al., 2014; Banfield Pet Hospital Report, 2020)。肥満は犬に多くの疾患や行動異常、寿命の短縮を引き起こす可能性がある

(German, 2006; German et al., 2017; Lund et al., 2006; Yam et al., 2016)。雄犬および雌犬において、肥満がインスリン抵抗性を引き起こし、高インスリン血症および耐糖能の低下を誘発することが示されているが (Veiga et al., 2008)、糖尿病を引き起こすことはない (Guptill et al., 2003; Rand et al., 2004)。肥満の発症率は年齢とともに増加する (Banfield Pet Hospital Report, 2020; Guptill et al., 2003; Rand et al., 2004)。したがって、雌犬に関して述べたように、性腺摘出が肥満に与える影響は、食事、運動、性別、年齢、犬種の大きさなどの要因によっても影響を受け、可逆的である

可能性がある (Benka et al., 2023; Banfield Pet Hospital Report, 2020)。性腺摘出時の年齢が代謝疾患のリスクに与える影響についてはさらなる研究が必要である。ある研究では、5.5 ヶ月齢未満で性腺摘出された雄犬および雌犬の肥満の有病率は、5.5 ヶ月齢から 12 ヶ月齢の間で性腺摘出された犬と比較して低かったことが示されている (Spain et al., 2004a)。また、別の大規模な回顧的研究では、1 歳齢で性腺摘出された雄犬は、それ以降の年齢で性腺摘出された犬と比較して過体重および肥満を発症するリスクが有意に低いことが示された。性腺摘出時の年齢が 3~4 歳齢の時点でハザード比が増加し、その後は低下した (Benka et al., 2023)。性腺摘出が雄犬における代謝および内分泌疾患のリスクを増加させるか、またはその年齢については、さらなる研究が必要である。

性腺摘出は、甲状腺機能低下症および副腎皮質機能亢進症のリスク因子として報告されている (Belanger et al., 2017; Dixon & Mooney, 1999; Dixon et al., 1999; Hoffman et al., 2018; Panciera, 1994)。犬の甲状腺機能低下症は、原発性疾患として発症するのが最も一般的であり、特発性か遺伝的及び環境因子が根底にある自己免疫疾患によるものである (Bianchi et al., 2015, 2020; Kempainen & Clark, 1994)。ドーベルマンやゴールデン・レトリバーには、犬種素因が報告されている (Panciera, 1994)。しかし、性腺摘出が甲状腺機能低下症のリスクを高めるという証拠もあり (Dixon & Mooney, 1999; Dixon et al., 1999; Panciera, 1994)、性腺摘出された犬では、未不妊犬と比較して甲状腺機能低下症を発症する相対リスクが高いことが分かっている (Milne & Hayes, 1981; Panciera, 1994)。90,090 頭の患者データを用いた回顧的研究では、性腺摘出された雄犬および雌犬は、未不妊犬と比較して甲状腺機能低下症の発症率とリスクが高く、特に性腺摘出された雌犬が最も高いリスクを示した。雌雄ともにこの疾病は平均して性腺摘出後 20 ヶ月で診断された。残念ながら、性腺摘出時の年齢が与える影響についてはデータから評価できなかった (Sundburg et al., 2016)。この研究は、すべての診断が徹底的に行われ、疾患診断日と不妊時の年齢が記録されている点で興味深い。また、性腺摘出された犬では、サイロキシン濃度が未不妊犬よりも有意に低いことが示された

(Krzyżewska-Młodawska et al., 2014)。近年、犬の甲状腺細胞で LH 受容体の発現が検出され、性腺摘出後の血清 LH 濃度の増加が発症の要因である可能性が現在調査されている (Zwida & Kutzler, 2019)。

犬の副腎皮質機能亢進症は、慢性的なコルチゾール濃度の上昇を伴う疾患である (Hoffman et al., 2018)。原因は、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を分泌する下垂体腫瘍、またはコルチゾールを分泌する副腎皮質腫瘍のいずれかである。性腺摘出と副腎皮質機能亢進症の間には弱いが有意な関係が報告されており、性腺摘出された犬での有病率が高いことが示されている (Hoffman et al., 2018)。ただし、210,824 頭の副腎皮質機能亢進症の犬を対象にした研究では、年齢など他のリスク因子を考慮した場合に、証拠は確認できなかった (O' Neill et al., 2016)。

副腎皮質機能低下症（アジソン病）は主に免疫媒介性で、ノヴァスコシア・ダック・トーリング・レトリバー、スタンダード・プードル、ビアデッド・コリー、ポルトガル・ウォーター・ドッグ、グレート・デーン、ウェスト・ハイランド・ホワイト・テリア、セント・バーナード、ウィートン・テリア、レオンベルガー、ロットワイラーなどの犬種が遺伝的素因を持つことが知られている（Famula et al., 2003; Hughes et al., 2007; Oberbauer et al., 2002; Peterson et al., 1996; Thompson et al., 2007）。性腺摘出された犬が未不妊犬よりも発症リスクが高いことを報告した回顧的研究は1件のみで、男性および雄犬においてテストステロンの保護効果が仮説として考えられている（Sundburg et al., 2016）。重要なことは、最近の研究にて、加齢と内分泌疾患の発症との間に強い関連性があることが分かっている（Zink et al., 2023）。

性腺摘出は代謝および内分泌疾患の発症を引き起こす可能性があるが、各疾患はおそらく多因子起因である。

5.2.5 免疫疾患

5.1.5 章で述べたように、性腺摘出が雄犬および雌犬の免疫系に与える影響は明確ではない。性ステロイドホルモン受容体が免疫系の臓器に存在するにもかかわらず（Farris & Benjamin, 1993; Staples et al., 1999）、性腺摘出が免疫障害のリスクを増加させるかどうかについて疑問を呈する著者もいる（Urfer et al., 2019）。とはいえ、雌雄ともに性腺摘出の影響を排除することはできないが、一部の疾患では雌犬の方が雄犬よりも頻繁に発症するようである。大規模な回顧的研究では、性腺摘出された犬は未不妊犬と比較して、いくつかの自己免疫疾患の発生率および発症リスクが高いことが示された（Sundburg et al., 2016）。これには、アトピー性皮膚炎、自己免疫性溶血性貧血、副腎皮質機能低下症、炎症性腸疾患、免疫介在性血小板減少症、甲状腺機能低下症が含まれる。副腎皮質機能低下症の場合のみ、性腺摘出された雄犬の方が性腺摘出された雌犬よりも発症率が高いことが示された。性腺摘出時の平均年齢は雄犬で 32.3 ± 0.7 ヶ月齢であり、疾患の診断はその後 20 ヶ月以上経過してから行われた（Sundburg et al., 2016）。免疫介在性溶血性貧血（IMHA）の 151 頭の犬を対象にした別の回顧的研究では、IMHA 群において性腺摘出された犬（129/151、85%）が、IMHA ではない対照群（10,038/13,266、76%）よりも有意に多く、また、対照群（1,907/13,266、14%）に比べて未不妊雄犬の発症が有意に少なかった（12/151、8%）（Weinkle et al., 2005）。

自己免疫および免疫媒介性の疾患は、おそらく多因子によって引き起こされる。性腺摘出は要因の1つであると考えられる。しかし、現時点では、雄犬において性腺摘出は副腎皮質機能低下症や免疫介在性溶血性貧血の発症リスク因子であるという証拠は限られている。性腺摘出が雄犬の免疫疾患の発症に与える影響を調べるためには、さらなる研究が必要である。

5.2.6 行動に関する懸念

5.1.6 章で雌犬について述べたように、性腺摘出が行動に与える影響は複雑な問題である。性腺摘出が犬の行動に与える影響については、相反するエビデンスがあり、獣医師と飼い主の両方が混乱する可能性があるため、議論の対象となっている (Palestrini et al., 2021)。行動の問題には複数の原因があり、性腺摘出だけが原因であることはほとんどない。特に雄犬における性腺摘出の決断は、手術後の望ましくない攻撃性（犬に対する攻撃的な噛みつきや人間に対する防御的な噛みつき）が改善される、あるいは予防されるという誤った期待によって強く影響を受ける (Da Costa et al., 2022; Downes et al., 2015; Notari et al., 2020)。また、反するエビデンスがあるにもかかわらず、犬の攻撃的な行動全般と血清テストステロン濃度の間に一貫した関連性があるという誤った考えが広まっている (Garde et al., 2016)。性腺摘出が行動に与える影響を回顧的に調べた研究では、性腺摘出時の年齢、性腺摘出の理由、環境要因、訓練、既往歴など重要な要因が考慮されていないことが多く、且つ対照群が欠如していることがあるため、しばしば混乱が生じる (Arlt et al., 2017)。さらに、攻撃性の分類が研究ごとに異なり、研究間の直接的な比較が不可能である。幼犬の性格がいつ安定するか不明であるが (Starling et al., 2013)、これまでの研究では、9 ヶ月齢未満の犬の行動は、ほとんどの場合成犬の行動を強く示唆するものではない (Goddard & Beilharz, 1986)。したがって、若齢で性腺摘出された犬の行動変化の一部は、性腺摘出だけでなく加齢に起因する可能性がある。さらに、多くの場合、行動異常という用語が適切に定義されていない。攻撃性や不安・恐怖に基づく行動のような問題行動は、尿マーキングやマウンティングのような正常行動ではあるが飼い主が望まない迷惑行動と区別する必要がある。(Zink et al., 2023)。また、特別な訓練を受けた使役犬や介助犬の訓練においては、一部の行動が望ましくないとされることもあり (Zlotnick et al., 2019)。最も重要な疑問は、どのくらいの割合で性腺摘出後に問題行動の増加などの有害な影響が発生し、性腺摘出時の年齢や遺伝が影響するのかということである。表 6 は雄犬の性腺摘出後の行動変化に関する文献レビューである (5.2.6 章参照)。

ある回顧的研究では、さまざまな状況で飼い主に対して攻撃的な行動を示す雄のイングリッシュ・スプリング・スパニエルは雌よりも多く、また性腺摘出された犬の方が未妊犬よりも多く、さらに多くのケースで、過去に噛みつきの歴があるために性腺摘出されていたことが報告された (Reisner et al., 2005)。攻撃性と性腺摘出の因果関係を証明するには、より複雑な血統解析と対照研究が必要である。犬は異なる目的で繁殖され、異なる犬種特有の傾向を示すため、将来の研究の方向性として、異なる犬種が性腺摘出に対して異なる影響を示すかどうか、どのような影響なのかを明らかにすることであろう

(Farhooody et al., 2018)。性腺摘出は支配的攻撃性 (Voith & Borchelt, 1982)。また飼い主に対する攻撃性 (Bálint et al., 2017) を増加させると報告されている。しかし、非常に多くの症例 (15,370 頭) を用いて、このテーマの複雑さを包括的に示した研究

があることは注目に値する。犬の行動評価調査質問票（C-BARQ）を用いたいくつかの報告では、性腺摘出、性腺摘出時の年齢（6ヶ月齢以下、7～12ヶ月齢、11～18ヶ月齢、18ヶ月齢以上）および親しい人や犬に対する攻撃性との間に関連性は認められなかった。しかし、性腺摘出された犬は、未不妊犬よりも見知らぬ人に対する攻撃性を示す確率が高かったが、これは7～12ヶ月齢で性腺摘出されたグループのみであり、著者らは攻撃性の増加は最小限であると評価した（Farhooody et al., 2018）。最近の質問票ベースの研究でも以下について確認された；計算された可能性によると、精巣摘出された雄犬が望ましくない行動（攻撃性、不安に基づく行動、極度の恐怖）を示す確率は、未不妊の雄犬、未不妊の雌犬、性腺摘出された雌犬または子宮摘出された雌犬と比較して高かった（Zink et al., 2023）。しかし、性腺が存在する時間が長くなるにつれて確率は減少しており、これはより遅い年齢で性腺摘出することの利点を示唆している可能性がある（Zink et al., 2023）。

いくつかの研究は、性成熟前の性腺摘出と不安/自信の欠如、または行動問題の増加との間に因果関係があることを示唆している（Brinkmann, 2015; McGreevy et al., 2018; Spain et al., 2004a; Zink et al., 2014）。5.1.6章で既に述べたように、これは性成熟の中樞神経系の発達に関連している可能性がある。脳の発達にはステロイドホルモンに依存しており、性成熟には神経細胞の結合が著しく増加する。ステロイドホルモン濃度の上昇は、神経伝達物質やベンゾジアゼピン-GABA-受容体複合体（Handa & Weiser, 2014; Sisk & Zehr, 2005）などに影響を及ぼす。性成熟前の性腺摘出は学習過程に悪影響を与える可能性がある（Brinkmann, 2015）。このような関連は、245頭の使役犬候補に関する研究でも確認されており、7ヶ月齢未満で性腺摘出された雄犬と雌犬は、7～11ヶ月齢で性腺摘出された犬よりも行動問題で離脱する割合が有意に高かったことが示されている

（Zlotnick et al., 2019）。ただし、この研究では信頼できる使役犬になることを妨げるすべての行動問題である、集中力不足、予測不可能性、一貫性の欠如、活動低下、反応性の低下など、いくつかの要因が含まれていた（Zlotnick et al., 2019）。後者の研究では犬種素因を報告しており、ゴールデン・レトリバーとラブラドルは他の犬種よりも訓練プログラムから離脱する可能性が低かったことを示していた。これはおそらく行動が多く、の要因に影響されるためであろう。性腺摘出が望ましくない行動に与える影響について客観的な見解を得るためには、攻撃的な行動とその潜在的な原因および交絡因子を行動専門家による評価が必要である（Bálint et al., 2017）。

長期間作用する GnRH-アゴニストの使用後に雄犬の攻撃性が増加したという報告はないが、不安定な犬においてフレアアップ期間中に一部の行動特性が短期間悪化した。ある研究では、53頭の犬のうち3頭で不安と不安定さが観察された（Goericke-Pesch et al., 2010b）；しかし、その後の研究では確認されなかった（de Gier et al., 2012）。雄犬の性腺刺激ホルモン分泌抑制または性腺摘出後の望ましくない行動の発現に関して、GnRH ア

ゴニストが性腺摘出よりも優れているかどうかを確立するためには、より多くの頭数と多様な犬種を用いたさらなる研究が必要である。

望ましくない行動は、不可逆的な性腺摘出が推奨される前に行動専門家によって評価されるべきである。攻撃的な犬の行動訓練、および飼い主の教育と訓練は、責任ある犬の飼育において基本的である。性腺摘出を行うべきかどうか、またどの年齢で行うべきかの判断は、個体別に検討すべきであり、また犬の飼育目的も考慮する必要がある (Zlotnick et al., 2019)。最後に、性腺摘出が犬や猫の集団内における行動面におよぼす可能性のある影響を予測する上で文献は役に立つかもしれないが、現在のところ、性腺摘出が特定の犬種またはミックス犬に属する個体の行動に対してどのように影響を与えるかを正確に予測するには、理解も知識も不十分である。

5.2.7 小児期の性腺摘出術

第 5.1.7 章で雌犬について説明したように、雄犬の 6～16 週齢の時期（幼若期、小児時期、早期不妊）に行う性腺摘出は、体調が悪く免疫が不十分な場合に感染症にかかりやすくなる可能性がある (Cardwell, 1993; Howe, 1997; Howe et al., 2000, 2001)。子犬は組織が非常に脆弱であるため、術中に高いリスクで組織の損傷を起こす可能性がある。性成熟前の性腺摘出は、橈骨と尺骨の成長板閉鎖を 4 ヶ月遅らせるため、12 ヶ月齢未満で性腺摘出された犬の整形外科的疾患の高い発症率に寄与している可能性がある (Hart et al., 2014, 2016, 2020; May, 1998; Spain et al., 2004a; Torres de la Riva et al., 2013; van Hagen et al., 2005; Zlotnick et al., 2019)。さらに、幼年期の子犬の性腺摘出は陰茎と包皮の発育不全を引き起こすことがあるが、悪影響として報告されていない (Olson et al., 2001; Salmeri et al., 1991a)。

小児期の性腺摘出は、保護施設や野良犬における望ましくない妊娠を防ぎ、譲渡率を高めるために有用である可能性がある。しかし、一部の個体、特に大型犬の場合は、代替手段を検討するべきである。飼育されているペットの場合、この選択肢を飼い主と話し合う際には、犬種、将来の生活環境、および犬の飼育目的を考慮して慎重に評価する必要がある。

5.3 猫

5.3.1 代謝への影響

性腺摘出は猫の肥満リスクを高め、特に雄猫において顕著である。性腺摘出された猫の肥満は、食欲の増加と代謝率およびエネルギー消費の減少によるものである (Belsito et al., 2009; Chiang et al., 2022; Iwazaki et al., 2022; Martin et al., 2001; Panciera et al., 1990; Scarlett et al., 1994)。肥満猫は、インスリン抵抗性およびレプチン抵抗性を特徴とするインスリン依存型 2 型糖尿病を発症するリスクが高く (Feldhahn et al., 1999; Niaz et al., 2018)、不妊した雄猫は特にリスクが高い

(Appleton et al., 2001)。一般的に、肥満の雄猫は雌猫よりもインスリン感受性が低く、インスリン濃度が高いため、精巣摘出された肥満雄猫における糖尿病の発症率が高い (Appleton et al., 2001; Martin et al., 2001)。しかし、運動量の増加と食物摂取量の減少は、雄猫および雌猫の肥満と糖尿病に対する効率的な予防措置となり得る (Belsito et al., 2009; Nguyen et al., 2004)。さらに、性腺摘出された肥満猫は低脂肪食を与えることで予防できる可能性がある (Backus et al., 2007; Kanchuk et al., 2002; Nguyen et al., 2004)。

性腺摘出は雄猫において肥満および糖尿病のリスクを高めるが、これは適切な運動や低脂肪食によって予防できる。

5.3.2 整形外科疾患

ある研究において、最終的な橈骨の長さは、未不妊猫と比較して性腺摘出された雌雄両方の猫で長かった。性腺摘出時の年齢（7 週齢、7 ヶ月齢との比較）は、24 ヶ月齢で測定した時、成猫の橈骨の長さに影響は認められなかった。健康に対する悪影響は認められなかった (Root et al., 1997)。これらの結果は、3 ヶ月齢で性腺摘出された雌猫に関する研究と矛盾しており、性腺摘出された雌猫とシャム処置対照群とを比較しても橈骨の長さに違いは見られなかった (Uçmak et al., 2015)；ただし、この研究では雌猫は 9 ヶ月齢までしか追跡されていない。大腿骨頭の骨端部骨折は、性腺摘出された雄猫や肥満猫に頻繁に観察される；性腺摘出による骨端閉鎖の遅れと肥満がこの問題の主要な原因であると考えられているが、証明はされていない (Craig, 2001; Fischer et al., 2004; McNicholas et al., 2002)。雌猫において、性成熟前の性腺摘出は雌犬に比べて問題が少ない (Howe, 2015)。

性成熟前の性腺摘出および骨端閉鎖の遅延は、雄猫および雌猫において骨端部骨折を引き起こす可能性がある。

5.3.3 腫瘍

最近の研究で、2000 年から 2023 年の間にさまざまな年齢で性腺摘出された 16,592 頭の猫（未不妊雄猫、不妊雄猫、未不妊雌猫、不妊雌猫）において、MCT、リンパ腫、癌、肉腫の発症率が評価された (Ferrè-Dolcet et al., 2023)。早期に性腺摘出された猫では癌の発症率が高く、遅くに性腺摘出された猫では肉腫、MCT、リンパ腫の発症率が高かった。性腺摘出された猫は、未不妊の猫と比較して、癌、リンパ腫、MCT、肉腫の発症率は、それぞれ 4.43 倍、6.24 倍、5.75 倍、6.47 倍高いという結果であった (Ferrè-Dolcet et al., 2023)。別の回顧的研究では、性腺摘出された雄猫および雌猫は、未不妊の猫と比較して下部尿路の新生物の発症率が有意に高かった (Lekcharoensuk et al., 2001)。

これらの研究は、猫における性腺摘出後の腫瘍発症リスクが過去には過小評価されていた可能性を示し、年齢やその他の要因を考慮する必要があるものの、さらなる注目に値することを示唆している。

5.3.4 下部尿路疾患

下部尿路疾患 (LUTD) という用語は、以前使用されていた猫泌尿器症候群という用語に代わるものであり、部位、原因、基礎となる形態学的変化、および病態生理学的メカニズムの説明とともに使用すべきである。そうでなければ、特発性 LUTD という用語を使用すべきである。7 週齢または 7 ヶ月齢での性腺摘出が、未不妊猫と比較して尿道の直径を減少させることはなく (Root et al., 1997)、早期不妊が LUTD の発症率に与える長期的な影響を調査したある研究では、未不妊猫と比較してリスクの増加は認められなかった (Howe et al., 2000)。さらに、性腺摘出後も尿道圧プロフィールや尿道機能に変化は認められなかった (Stubbs et al., 1996)。ある大規模な回顧的疫学研究で、膀胱、尿道、前立腺の疾患を有する猫 (米国およびカナダの獣医教育病院の患者) 22,908 頭を評価した (Lekcharoensuk et al., 2001)。LUTD のない 263,168 頭の猫のカルテを対照群とした。性腺摘出された雄猫および雌猫は、未不妊の猫と比較して、特に尿石や新生物の発症リスクが有意に高かった。性腺摘出された雄猫は、特に尿道閉塞、神経原性、術後の医原性損傷、および特発性 LUTD のリスクが増加していた。過体重 (≥ 6.8 kg) はさらなる危険因子であり、一部の猫種 (ペルシャ、マンクス、ヒマラヤン) は他の猫種よりもリスクが高かったが、これらのリスクは弱い関連として分類された。前立腺疾患は症例数が少なすぎたため評価の対象にはならなかった。この研究の結果は、過去の回顧的研究 (Willeberg & Priester, 1976) と比較可能であった。

性腺摘出は LUTD の発症に寄与する可能性がある。

5.3.5 小児期の性腺摘出術

7 週齢または 7 ヶ月齢での性腺摘出は、雄猫と雌猫ともに骨端線の閉鎖を遅延させ、未不妊の雄猫と比較して橈骨の長さが有意に長かった (Root et al., 1997; Stubbs et al., 1996)。特に不妊雄猫で骨端骨折のリスクが増加することが推測されたが (Houlton & McGlennon, 1992; McNicholas et al., 2002)、発症率に関するデータは不足している。小児期の性腺摘出術は陰茎小帯の残存を引き起こし、陰茎の突出を妨げる可能性があるが (Herron, 1972; Root et al., 1996; Stubbs et al., 1996)、臨床的な影響はまだ証明されていない。

猫は高い繁殖能力を持ち通常早期に性成熟を迎え、問題が少ないことを考慮すると、3 ~ 4 ヶ月齢での性腺摘出が推奨される。ただし、猫は良好な健康状態であり、ワクチン接種を受けている必要がある。

6 犬と猫の繁殖制御の倫理

6.1 はじめに

伴侶動物の性腺摘出は世界の多くの地域で数十年にわたり日常的に行われている。個々の動物に対する利点や欠点を考慮する必要があるだけでなく、この実践を動物の個体数制御や保護施設への収容数の観点からも重要である。性腺摘出術の利点と欠点については、本書の第4章と第5章で詳細に説明されている。性腺摘出術が動物の過剰繁殖に及ぼす影響は複雑であり、責任あるペット飼育の観点で考える必要がある。近年では、動物の権利とインフォームド・コンセントの必要性についての議論があり、この問題は討論に値する。このテーマについての見解は広く異なり、文化的および倫理的な多様性に影響される。本章では、現在報告されている文献をもとに、異なる状況に応じた最適の実践を示すことを目的としている。

6.2 過剰繁殖とシェルターへの収容

不妊化がペットの過剰繁殖や動物保護施設への収容に与える影響を明らかにする確かな研究はほとんど存在しない。分析されたデータは様々な情報源から得られており、不完全であることが多く、信ぴょう性がないことがある。保護施設の管理を最適化し、その効果を評価するための重要なステップとして、データ収集、管理、および分析を可能とする

「動物保護施設分析」の重要性が強調されている (Yadhunath, 2021)。米国では2019年に310万匹の犬が保護施設に収容され、これは住民1,000人当たり約9.4頭に相当し、そのうち住民1,000人当たり約1.2頭の犬が安楽死されている (ASPCA, 2023)。コロラド州での一連の横断的研究では、住民1,000人当たり20.1頭の犬が毎年保護施設に収容され、そのうち住民1,000人当たり1.4頭が安楽死されていた。猫については、入所率は住民1,000人当たり11.6頭、安楽死率は住民1,000人当たり1.2頭であった (Sloane et al., 2019)。米国での犬と猫の年間安楽死の推定総数は、さまざまな情報源によって異なり、92万頭 (ASPCA, 2023) から約300万頭 (PETA, 2023) におよぶ。オーストラリアでは2012年から2013年にかけて保護施設に収容された犬は住民1,000人当たり9.3頭で、合計211,655頭が収容された (Chua et al., 2017)。返還数、再譲渡数、安楽死の数は、それぞれ住民1,000人当たり4.4頭、29頭、1.9頭であった。英国ではもっと少なく、保護施設に収容された動物は住民1,000人当たり1.9頭で、そのうち約10%が安楽死されていた (Clark et al., 2012; Stavisky et al., 2012)。ただし、データ収集方法が標準化されていないため、公開された数字を比較するのは困難であることに留意すべきである

(Rodriguez et al., 2022)。保護施設に収容された動物は、野良猫・野良犬や飼い主の飼育放棄した場合もある。保護施設の動物は混血種や純血種もいる (Gunter et al., 2018)。米国動物愛護協会によると、1973年には犬の約25%が路上で放し飼いにされており、これは約1,350万頭の犬に相当した (Rowan & Williams, 1987)。ここ数十年で激減したのは、不妊手術の習慣化とペットを家族の一員としての飼い主の意識の変化によるも

のであると推測されている。これにより、ペットの管理が改善されたと考えられている (Rowan & Kartal, 2018)。低コストの不妊プログラムは、地域社会で不妊されたペットの数を増加させることが示されている。しかし、これらの措置が保護施設に収容される動物の数を直接減少させるかどうかは明確ではない (Frank & Carlisle-Frank, 2007)。地域におけるペットの放棄、野良ペットの個体数の規模、自主的な不妊率の低さ、そして地域の貧しい社会的経済的状况には正の相関関係がある (Arluke & Rowan, 2020)。持続可能なペットの個体数管理には、低所得層の地域において、信頼性、説明責任、および低コストの獣医療の提供が必要である (Decker Sparks et al., 2018)。

6.3 捕獲・不妊化・捕獲場所に戻す (TNR)

TNR プログラムは、野良動物の個体群を減少させるアプローチとして広く議論されている。動物を捕獲し、去勢または避妊手術を施された後、元の生息地または別の場所に戻す。免疫避妊、卵巣温存手術、または精管切除など、特定の状況下で他の不妊方法が考慮されることもある (第3章および第4章)。TNR プログラムは、不妊化と個体数管理に焦点を当て、動物に過度な害を与えることなく、安楽死など従来の動物数を制限する方法に代わる人道的な方法として考えられる。TNR プログラムの目的は、野良動物の繁殖率を不妊化によって減少させ、長期的に個体数を安定させることである。しかし、この点に関するデータは明確ではなく、このようなプログラムは一時的、あるいは継続的に実施される場合にのみ効果があるという報告がある。これは、動物数が減少しても、他の地域から新たな野良動物が侵入し、その地域で再繁殖し、TNR プログラムで見逃された動物もその地域で再繁殖をしてしまうからである (Boone, 2015; Gunther et al., 2022; Schmidt et al., 2009)。TNR プログラムの進展は遅々として進まないが、これは地域の“環境収容力”を考慮する必要があるからであり、環境収容力は、主に食料の入手可能性によって影響を受け、十分な食料があれば繁殖を支えられるからである。特定地域の環境収容力は「その地域の環境が平均的に支えることのできる個体数 (または密度)」として定義される

(Boone, 2015)。野生動物の個体群が確立され、安定した状態が達成された地域で TNR プログラムが成功するためには、TNR プログラムによってその野生動物の個体群から生まれる子供の総数が、安定した環境収容力に必要な数以下にまで減少させる必要がある。したがって、TNR プログラムの実施からその影響が現れるまでにはかなりのタイムラグが生じる可能性がある。個体数の減少は、成獣が死亡し若い個体によって補充されなくなるときにのみ顕著になる。この間に繁殖可能な動物がその地域に移動してくれば、効果がさらに遅れるか、逆転することもある。したがって、TNR プログラムは、地理的に隔離され、外部の動物の移動が制限、または全くない (例えば島や遠隔地) 小規模で閉鎖的な地域で最も効果的に機能し、未不妊の野良個体群の十分な割合が捕獲できず不妊することができる (Loyd & DeVore, 2010; Nogales et al., 2013)。不妊の過程で獣医療を提供することに

より、TNR プログラムは個々の動物および全体の個体群の健康と福祉を向上させることができる。

狂犬病ワクチンプログラムと TNR プログラムと同時進行することで、狂犬病を制御し人獣共通感染症の潜在的リスクを減少させる。ある研究では、狂犬病をその地域で根絶するために、犬の 30%に抗 GnRH と狂犬病の組み合わせワクチンを接種するだけで十分だと示唆している (Carroll et al., 2010)。もし狂犬病ワクチン接種と同時に繁殖制御が行われない場合、ワクチン接種率はさらに高くする必要がある (Lugelo et al., 2022; Thulke & Eisinger, 2008)。多くの TNR プログラムは地域社会の参加を促し、動物福祉団体、ボランティア、一般市民との協力を育むことによって、意識を高め、結果的に動物福祉が改善されることになる (McDonald et al., 2018)。しかし、TNR プログラムの実施には資金、人材、獣医療サービスなど多大なリソースが必要である。個体数管理の成果を維持するためには長期的な取り組みが不可欠であり、リソースが限られた団体や地域にとっては課題となる可能性がある。社会的経済的向上が達成されない限り、TNR キャンペーンの長期的効果は限定的であり、野良動物や野生動物の個体数を抑制するためには持続的なキャンペーンが必要である。TNR が安楽死の代替手段と見なされる場合、放し飼いの動物がたとえ不妊されたとしても、捕食や妨害によって地域の野生動物の個体群に脅威を与える可能性があることを考慮する必要がある (Moseby et al., 2015)。したがって、地域によっては放し飼いの動物の管理に対して安楽死を人道的な TNR プログラムに変えるという決定は、生態系に深刻な影響を与える可能性がある。また、放し飼いにされた動物は人やペットに脅威を与える可能性がある。したがって、TNR プログラムには一般の人々やその他の利害関係者からの正当な反対意見があるかもしれない。この意見に耳を傾け、野良動物や野生動物の個体数と戦うための代替方法を検討する必要がある (Crawford et al., 2019)。

結論：TNR プログラムは動物の過剰繁殖を減少させる役割を果たすことができる。TNR プログラムは、放し飼いの動物に人道的な個体数管理と福祉の向上を提供できるが、同時に課題にも直面する。特に、効果に関しては、環境（例えば開放的な個体群と閉鎖的な個体群）、リソースの需要と利用可能性、地域の野生動物への影響、さらに公衆衛生とその認識に依存することがよくある。各 TNR プログラムにおいて、利用可能なリソースとその長期的な持続可能性を慎重に検討する必要がある。全体として、TNR プログラムは特定の状況（例えば閉鎖的な個体群）では有用だが、動物の個体群を長期的に減少させるためには、TNR プログラムを責任あるペット飼育、教育、地域社会への普及活動と統合したアプローチの方が最も成功する可能性が高い。

6.4 責任あるペット飼育

責任あるペット飼育は、動物の福祉を確保するという点で重要な役割を果たすとともに、健康な人間と動物との絆を維持するためにも重要である。「責任あるペット飼育」と

いう概念は新しいものではなく、すでに 50 年前に提唱されている (Koltveit, 1973)。しかし、歴史を通じて、社会は動物管理の効果的な手段として責任あるペット飼育の重要性を認識してきた。中世以降、特にビクトリア時代には、犬や猫の飼育に対する認識が変化し、犬や猫は単なる伴侶としての価値だけでなく、ますます家族の一員として見なされるようになった (Gordon, 2016)。それ以前は、ペットは主に害獣駆除、保護、狩猟などの実用的な目的のために飼われており、特定の機能を果たすために作業動物の福祉と訓練が重要視されていた。伴侶動物の出現は責任あるペットの飼育の必要性をもたらし、世話、住居、獣医療の重要性を強調している (Serpell, 1996)。責任あるペットの飼育は動物福祉を確保する上で重要な役割を果たす。定期的な獣医師の診察は、予防接種、不妊処置、寄生虫駆除などの予防医療措置が確保され、病気の拡散を抑制し、人獣共通感染症の脅威を減少させ、保護施設の動物数を減らすことに貢献する。ペットの過剰繁殖は長年の課題であり、保護施設の過密化や多くの健康な動物の安楽死を引き起こしている。責任あるペットの飼育は、適切な不妊プログラムを通じてこの問題に取り組み、結果的に望まれない動物の繁殖を減らす。しかし、避妊や去勢の実施は責任あるペットの飼育と密接に結びついていると考えられている一方で (RSPCA, 2024)、現在ではこの見解が疑問視されており、他の不妊方法が適切と見なされることもある (Arluke & Rowan, 2020; Veterinary Record, 2023)。責任あるペットの飼育を促進するためには、ペットのニーズについての認識を高めることを目的とした教育活動が必要である。飼い主になる人に対して、しつけ、社会化、終生飼育への取り組みなど、飼い主の責任について教育することは衝動的な決定やその後のペットの放棄を防ぐのに役立つ。子供たちに動物に対する共感と尊重を教えることは、幼少期からペットに対する責任ある行動を育むことになる (Hawkins et al., 2017)。責任あるペットの飼育には、ペットが容易に識別でき、迷子になった場合には飼い主と再会できるようにすることが含まれる。マイクロチップの装着は信頼できる識別方法であり、飼い主との迅速で正確な再会が可能になる (Lord et al., 2009)。これにより、動物保護施設への負担が軽減される。

動物福祉に対する認識の高まり（倫理的な繁殖方法、ペットの福祉を優先すること等）、里親や救助活動の重視（里親推進、ペットショップで買わないキャンペーン等）、生活環境の変化（都市化等）、しつけ方法に対する見解の変化、デジタルリソースの利用可能性などの文化的変化は、責任あるペットの飼育の実践に影響を与え、新たな課題に効果的に対処するためには継続的な教育と動物管理施策の適応が必要である。効果的な動物管理と責任あるペットの飼育は、さまざまな関係者間の協力を必要とする。これには、獣医師、動物愛護団体、地方自治体、さらにはより広いコミュニティが含まれる。これらの関係者間のパートナーシップを強化することは、ペットの過剰繁殖、放棄、虐待といった課題に対処する包括的な戦略の実施を促進できる。例えば、責任あるペットの飼育を促進するために、2018 年に「Trust your Vet」というキャンペーンが英国獣医協会、獣医薬品局、英国小動物獣医協会によって立ち上げられた (Jarvis, 2018)。最初は抗菌薬の処方

に関して獣医師のアドバイスを受け入れるよう飼い主に促すことを目的としてたが、加えてペットの健康に関する他の問題や継続的なケアのために、定期的に獣医師の診察を受けることを飼い主に呼びかけ。

結論：責任あるペットの飼育は、社会的変化と動物福祉に対する一般の人々の理解の進展を反映し、時間とともに進化してきた。動物福祉の継続的な改善とペットの過剰繁殖や放棄に関連する課題を削減する上で、責任あるペットの飼育の役割は非常に重要であり、その推進は世界中の獣医師や獣医協会による継続的な取り組みが必要である。

6.5 去勢および避妊率の変動

ペットの避妊/去勢に関する倫理的な議論は多面的であり、地域による違いがある。多くの欧米諸国では、ペットの避妊/去勢は長い間標準的なケアとして見なされてきたが、スカンジナビアのような地域ではそうではない。スウェーデンでは、外を歩き回る猫に対して、医学的な理由がなくても避妊および去勢が許可されるようになったのは最近のことである (Fossati, 2022)。

考え方の違いは避妊および去勢率の違いとして反映される。米国では犬の避妊および去勢率は64%~78%、猫は82%~85%である (American Pet Products Association, 2021; Trevejo et al., 2011) が、アイルランドではペットの犬の約47%、ペットの猫の76%が避妊および去勢されていると報告されている (Downes et al., 2009)。ドイツでは犬の43%が避妊および去勢されていると報告されている (Kubinyi et al., 2009)。スウェーデンでは犬の避妊および去勢率はほぼ2%に過ぎない (Sallander et al., 2001)。これらのデータは主に飼い主への調査から得られたものであり、バイアスがかかっている可能性があり、避妊および去勢された動物の数が過大評価されている可能性がある。避妊/去勢の普及率に関する正確なデータが多くの国で不足しており、信頼性のある比較や、傾向の観察を複雑にしているだけでなく、避妊/去勢プログラムが動物全体の頭数や保護施設内の頭数に与える影響を理解していないことに注目する必要がある。

6.6 早期不妊

早期不妊 (EAD) や避妊・去勢 (小児期の性腺摘出術) は、世界中で程度の差はあるが実施されている。例えば、英国小動物獣医学会や英国獣医学会では、性成熟前の犬や16週齢を過ぎた飼い猫、8週齢以上の野良猫や保護猫に対しての避妊および去勢を推奨している (BVA, 2021)。同様に、オーストラリアの動物虐待防止協会 (RSPCA) は、子猫と保護施設の子犬に対して6週齢から16週齢未満のEADを推奨している (RSPCA, 2012)。早期不妊を実施するかどうかの決定は、リスクとベネフィットを天秤にかけて決めるべきであり、可能であれば飼い主が飼っている犬には避けるべきである (第4章および第5章)。調査によると、フランスの獣医師は猫の早期不妊を一般的に実施しておらず、日常的に行っていると回答したのはわずか2%、行ったことはないと回答したのは56%であっ

た (Gagnon et al., 2020)。英国では、調査を受けた獣医師の 28% が 12～16 週齢の猫に避妊去勢を行うことが適切であると考えており (Murray et al., 2008)、オーストラリアのある地方自治体では、43 の獣医病院のうち 13 軒がペットに EAD を提供していると報告している (Verrinder, 2011)。

保護施設に収容される動物の減少は、避妊去勢の普及と、その結果としての望まない繁殖の減少に起因している (Looney et al., 2008; Miller et al., 2014)。不妊された動物の普及率が高まれば、動物保護施設に持ち込まれる子犬や子猫の数を減少させる。これにより、保護施設に持ち込まれる動物の頭数と安楽死される動物の頭数が減少し、保護施設の負担が軽減される。最終的には、スペースやリソースがより効率的に使用され、ペットの譲渡率の向上が期待できる。しかし、以前の研究では、金銭的なインセンティブやマーケティングが不妊率を向上することを実証していたが、保護施設に持ち込まれる動物の頭数が減少したことを示すデータは得られなかった (Frank & Carlisle-Frank, 2007)。避妊および去勢の実施が保護施設収容率に与える長期的な影響を明確に示すためにはさらに多くのデータが必要である。

6.7 犬と猫の不妊手術に関する倫理的影響

ペットの繁殖を防ぐことがケアの義務を侵害するかどうかという疑問が提起されている (Wayne, 2017)。この議論の背後には、「福祉主義者 (welfarists)」と「廃止主義者 (abolitionists)」がいる (Francione & Garner, 2010)。福祉主義者の主張する目的は、動物に不必要な害を与えないことである。この見解においては、動物が人道的に扱われ、不必要な苦痛を動物に与えないのであれば、人間の動物利用は目的によっては受け入れられる。一般的に福祉主義者は、動物への総合的な害を減らす一環として不妊手術を支持する。福祉主義への批判は、日常的な不妊手術がこの見解の下では正当化されない可能性があるという概念に由来している。なぜなら、卵巣摘出や去勢が常に個々の動物の利益のために行われるとは限らないからである。むしろペットの過剰繁殖の減少や迷惑行為の減少など、人間によっての利益のために行っており、それにより譲渡をしやすくすると主張されている (Wayne, 2017)。

一方、廃止主義者は、動物は私有財産として扱われない権利を持っており、一般的なペットの飼育はこの考え方と矛盾していると主張する (Francione & Garner, 2010)。したがって、彼らは通常、家畜化された動物を存在させないという目標を達成する手段として不妊手術を支持している。

6.8 義務的不妊法

義務的不妊法 (MSN) は、地域社会における避妊・去勢されたペットの数を増やすことを目的として、ヨーロッパ (Fossati, 2022)、米国 (Holzer, 2008)、オーストラリア (Orr & Jones, 2019) など、世界のいくつかの地域で実施されている。この法律の効果

と倫理的影響については、さまざまな利害関係者の間で大きな議論が続いている。MSN 法は、動物関連の迷惑行為（吠え声、徘徊、犬による噛み傷、闘争など）を減らすことによって、地域社会に利益をもたらすことを目的としている。これにより、特に自由に徘徊する動物の頭数が減少することが期待される。しかし、このような個体数管理施策が、飼い主が飼育する動物や保護施設の動物に対して効果があるという確かな証拠は不足している。MSN 法は、既にペットの過剰繁殖率が低い地域で実施されることが多く、過剰繁殖率が高い地域でこの法律が重要な影響を及ぼすかどうかは不明である。現在報告されている文献では、主に全体的な不妊の普及率に基づいており、飼育者の希望に基づく処置か、義務的要件に従った処置かといった理由に関しては層別化されていないことに注意が必要である。さらに、複数の措置が同時に実施されることが多く、各措置の影響を明確にするのが難しい場合がある。例えば、費用が免除された成猫の譲渡プログラムが導入されたことにより、猫の生存率が改善した例もある (Weiss et al., 2013)。現時点では、義務的不妊法が保護施設に持ち込まれる動物の頭数に与える影響を示す確かなデータはない。さらに、MSN 法の施行にはいくつかの問題が複雑に絡んでいる。このようなプログラムを運営するには多大な公的資源が必要で、これらの資源は他の取り組みに使うことでより良い成果を生む可能性があるものの、その効果が疑問視されている (Zanowski, 2012)。未不妊動物の識別は困難であり、特に獣医療以外の動物管理官などによって行われる場合は費用がかさむ可能性がある。また、飼い主が法律に従わない、または従うことができない場合、ペットの放棄や手放しが増加し、未登録または無許可のペットが増えるなどの意図しない悪影響も考慮する必要がある。一部の飼い主は、自分のペットの健康や繁殖状態に関する決定を自由に行えないことに不満を持つかもしれない (Fallon Jr, 1994)。また、低所得層や経済的に不利な立場の人々がこれらの法律に従うための資金を持たない場合に不平等な影響を受けるため、平等性の問題としても指摘されている。低所得層の人々は、新しいペットを購入する余裕がないかもしれないが、不妊化した動物は未不妊の動物より高価である可能性がある。さらに、このような法律は個別のリスクとベネフィットの評価ができないため、不妊を決定する際に個々の動物や飼い主の状況を考慮することができない。MSN に反対する人々は、この法案がペットの過剰繁殖を減らすための効果的な解決策でないかもしれないと主張している (Levy et al., 2014)。結局のところ、放し飼いの犬の問題は、人間の人口増加、都市化、ゴミの増加と切り離せない問題であると考えられている (Jackman & Rowan, 2007)。

全体的に見ると、MSN 法の利益は明確に示されておらず、その実施には膨大な資源が必要である。これらの資源は動物管理の他の側面、例えば責任あるペットの飼育の促進や、低コストの避妊去勢プログラムの促進と実施、保護施設のリソース改善に使った方がよいという議論も成り立つ。各措置の影響を特定するためには十分に設計された前向きな研究が必要であり、動物と人間に対して利用可能な限られた資源を最も適切に使う方法について助言を行うために必要である。

結論として、近年、獣医業界は「繁殖目的でないすべての犬と猫はできるだけ早く避妊去勢すべき」という長年の信念に疑問を呈し始めている。新たな研究によって、避妊去勢が動物、飼い主、そして社会全体にとって最良であるかどうかを判断するためには、さまざまな要因を考慮する必要があることが明らかになりつつある。獣医師の役割はますます重要になっており、獣医師は飼い主や政策立案者に、個体および集団レベルでの利益とリスクについて助言する立場にある。そのために、意思決定の根拠となるエビデンスに基づいた質の高い情報が必要である。獣医師の継続的な教育は、そのような情報の普及において重要な役割を果たす。さらに、避妊去勢の利益とリスクについての質の高い正確な研究がさらに必要であり、それがこのテーマに関する世界的な統一見解につながるかもしれない。ほとんどの国では動物の総数および保護施設に収容された動物の頭数に関する信頼できるデータが存在しないため、比較や措置の影響を把握することは困難である。これはデータ収集の改善と標準化を通じて解決されるべきである。保護施設に関する分析データを得るためだけでなく、避妊去勢実践の層別リスク・ベネフィット分析の理解を深めるために、前向きで十分に設計された国際的な研究が必要である。これによりすべての関係者に最適な助言を行うことができるようになる。

6.9 さまざまな環境における犬と猫の繁殖管理に関する提言

犬や猫が避妊去勢されるべきか、または他の方法で不妊にされるべきかという決定は、いくつかの要因によって影響を受ける。気質的特徴や既存の健康状態は個々の動物に対するリスク・ベネフィット評価に影響を与えることがあるが、決定がなされる環境や動物が現在住んでいる、または今後住む可能性が高い環境についても議論することが重要である。これらの推奨事項は個別の状況に応じて変わることがあり、最終的な決定は動物の繁殖状態をどう変えるか、またはどのように変えたいかは、飼い主が獣医師と相談した上で決定する必要がある。

長期的な（多くの場合不可逆的）不妊手術に焦点を当て、異なる環境での雌犬および雌猫における様々な不妊方法をどう選択したらよいか、推奨事項を表 11 に示した。飼い主のいる犬と猫に関しては、責任あるペットの飼い主（RPO）であるかを確認することが重要である。第 5 章で述べたように、特定の品種では卵巣を残すことが推奨される場合がある。しかし、飼い主は望まない妊娠のリスクも含め、発情前/発情期の管理について認識し、同意する必要がある。さらに、例えば乳腺腫瘍のリスク増加は、獣医専門家による指導を受けた上で、飼い主は月に一度は乳腺検査することが求められる。出血を伴う膣分泌物の不便さや望まない妊娠のリスクは、子宮摘出術を行うことで排除できる。これは、妊娠防止が現実的でない状況（未去勢の雄犬がいる、多頭飼い世帯等）において最良の選択肢となる可能性がある。犬における子宮摘出術の長期的な副作用は十分に研究されていない。そのため、子宮摘出術は特にホルモン依存性の膣過形成や膣脱を起こしやすい短頭種において、膣脱のリスクを増加させる可能性があるかと仮定するのは合理的である。

現在のところ、生殖器温存術が完全に未不妊の状態と同様の利益を動物にもたらすという証拠は不十分である。なぜなら、生殖器と他の身体システムとの正確な関係はまだ包括的には研究されていないからである。この研究分野は発展途上にあり、将来的には生殖管理に関する勧告に影響を与える可能性がある。しかし現時点での知見では、責任あるペットの飼い主に飼われた犬での子宮摘出術は正当化しているように思う。

卵巣摘出術（OE）は、責任あるペットの飼育が難しい場合、すなわち定期的な乳腺チェックが実施される見込みが低いケースで考慮されるべきである。子宮病変が存在する場合はOEよりOHEが適切である可能性がある。これら2つの選択肢は野良犬にも推奨される。野良犬における子宮摘出術は、特に手術後すぐに外に放される環境では推奨されない。子宮摘出術直後の偶発的な交配は、まれではあるが、結紮した腔断端の開口を引き起こし、致命的な腹膜炎につながる可能性がある。第2章で述べたように、OEはすでに子宮病変が存在する場合を除いてほとんどの動物において十分かつ推奨される手術である。

保護施設の犬では、主な目的は永久的な不妊であるため、性腺摘出術によって悪影響を受けることが示されている犬種において子宮摘出術が最も適切な選択肢であるかもしれない。飼い主に飼育されている動物と比較して、保護施設での繁殖管理は、動物への個別のリスク・ベネフィットだけでなく、譲渡される可能性も考慮する必要がある、より広い視点が求められる。その場合、子宮摘出術は最良の選択肢ではないことがあり、OEまたは場合によってはOHEが実施されるべきである。理想的には、新しい飼い主が決まるまで決定はせず、動物が譲渡される前に適切な処置を行うべきである。

雌犬を一時的に不妊化する場合は、GnRHインプラント（長時間作用型GnRHアゴニスト）の使用が検討される。成犬の雌犬におけるGnRHインプラントの使用は、適応症には含まれていない。これは長期間の発情、卵巣嚢腫、子宮蓄膿症、乳汁分泌、行動の変化が観察されているためである（Arlt et al., 2011; Fontaine & Fontbonne, 2011; Tal & Grinberg, 2013; Romagnoli et al., 2009; Theise, 2016）。しかしながらこのような疾患の発症率は研究されておらず報告数も少ないことから、中年から高齢の雌犬におけるリスクは限定的であると考えられる。性腺摘出術された雌犬ではLHレベルが高いことに関連する疾患が発生する可能性があると思われるため（第3章で詳細に議論）、若い雌犬症例でのGnRHインプラントの慎重使用は、手術の代替または卵巣摘出後の選択肢として検討することができる。また適応症ではないが、雌猫におけるGnRHインプラントの使用は、副作用が非常に少ないことが報告されており（Romagnoli & Ferre-Dolcet, 2022）、若齢から成猫の健康な雌猫においては、手術に替わる安全な手段として考えられる。費用と飼い主のコンプライアンスの必要性以外には、生涯にわたるGnRHインプラントの使用を妨げる禁忌は報告されていない。しかし、この選択肢を検討する際には、入手可能かどうかと地域の法的影響を考慮する必要がある。

小児期の性腺摘出術は、健康への悪影響（第5章参照）から雄雌ともに推奨されず、他の選択肢がない場合に検討されるべきである。例えば、保護施設環境では動物の永久的な

不妊化が最優先されるため、性腺の温存は反対される。性腺を温存することで譲渡率を低下させる可能性があるからである。雌猫の状況は雌犬とは異なり、猫における OE は第 5 章で議論したような健康被害の数や重症度とは関連していない。家庭環境で未不妊の雌猫を管理することは困難であるため、ほとんどの雌猫においては性腺摘出術が推奨される。子宮摘出術が推奨されるのは、人間の近くに住んでいない一部の野良猫にのみ推奨される。このような地域で雌猫の卵巣を温存し雄猫の精管切除を行うと、精管切除済み雄猫は支配的であるため未不妊の雌猫と繁殖を試みるが実際には繁殖は成功しない。また、性腺摘出された雄猫を排除する可能性のある未去勢の雄猫の侵入を防ぐことにもなる。同様に、子宮摘出済みの雌猫は未去勢の雄猫の性的関心を引き付けるため、TNR で見逃されたり、その地域に新たに加わった卵巣温存の雌猫との繁殖を制限する (McCarthy et al., 2013)。ほとんどすべての他のケースでは、雌猫を永久に不妊化する方法として OE または OHE が選択されるべきである。GnRH インプラントは、手術を実施するためのインフラがない状況で野良猫を不妊化する場合に検討されるかもしれない。

意思決定時における雄犬および雄猫に対するさまざまな不妊手術の使用に関する推奨事項を表 12 に示した。上記で雌動物に関して述べたように、動物が責任あるペットの飼い主 (RPO) と共に生活しているか (または今後生活するか) を確認することが重要である。

雄犬の場合、性腺を温存するか、不妊が求められる場合には、精管切除術を検討するべきである。精管切除を受けた犬の飼い主には、犬の精巣および前立腺疾患の定期的なモニタリングを実施するよう指導を行う必要がある。飼い主がそのようなモニタリングを行わない可能性がある場合は精巣摘出術を推奨するべきである。また、複数の犬がいる家庭で、繁殖行動を避ける必要がある場合にも精巣摘出術が適切である。しかし、これらのケースで繁殖能力が一時的に不要である場合は GnRH インプラントの使用を検討してもよい。雌犬と同様に、精巣摘出を受けた雄犬にも GnRH インプラントを使用することで、内因性 LH 分泌を低下させることが可能である。また、カルシウム塩化物やグルコン酸亜鉛などを用いた精巣内注射はすべての雄犬において実行可能な不妊手段であるが、使用後 7 日間の合併症の経過観察が必要であるため、不妊手術後すぐに放つことが一般的な野良犬には適していない。特に保護施設においては、精巣内注射は外科手術の代替として魅力的な選択肢となる可能性がある。小児患者では特に精巣摘出術が推奨されない場合に精管切除術も検討されるべきである。

野良犬の管理においては、精巣摘出術がほとんどの状況で選択すべき治療である。これは、雄犬間の攻撃性や放浪行動を減少させ、それに伴う迷惑行動や放浪中の交通事故を減少させることが報告されているためである (Jackman & Rowan, 2007; Lockwood, 1995; Wright, 1991)。ただし、特定のプロジェクト、例えば閉鎖的な個体群では、集団の動態を変えないことが望まれる場合があり、そのような場合には精管切除術がより適切かもしれない。これは去勢された支配的な雄犬が引き続き雌犬と交尾を行うが、妊娠には至らな

いという付加的な利点がある。この分野はさらなる研究が求められている。雌猫も同様、ペットの雄猫を未去勢のまま飼うことは、繁殖目的で飼育される場合を除き一般的には推奨されない。ほとんどの状況で精巣摘出術が治療の選択肢となる。これは動物を不妊化するだけでなく、特定の望ましくない行動を排除するためである。雄猫を未去勢のままにしておくことによる健康上の利益は、雄犬ほど明確ではない。精巣内注射は、ホルモン関連行動を排除するのに十分なテストステロン産生を抑制しない可能性があるため、ほとんどの状況で適していない。野良猫においては、犬の場合と同様に、合併症の発生を適切に監視できないため、この方法は推奨されない。野良猫の個体群においても精巣摘出術が治療の第一選択肢となる。しかしながら、野良犬の雄の場合と同様に、精管切除術または精巣上体切除術を行うことで、社会構造を維持し、不妊化された雄が多くの雌と交尾するが妊娠はさせないため、繁殖率を低下させる可能性がある (McCarthy et al., 2013)。

犬に対する外科手術が違法である国においては、GnRH インプラントが実行可能な代替手段となる可能性がある。特に犬を未不妊のまま放置する以外の選択肢がない場合には有効である。しかし、GnRH インプラントを定期的に使用する際には飼い主の遵守が課題となり、再インプラントのために適切な時期に犬を連れてくる必要性を飼い主に強調して説明する必要がある。

飼い主のいない野良動物のカテゴリーは、状況が大きく異なるためここでは議論しない。責任あるペットの飼い主に飼われていない動物や野生化した動物に対する推奨事項は、通常このカテゴリーに適用されますが、それぞれの状況ごとに個別に考慮する必要がある。

結論：動物を一時的または永久的に不妊化するか、またどの方法にするべきなのかは多くの要因に依存する。動物個体の健康が最も重要であるべきだが、他の要因や状況により推奨されていない選択肢を状況に応じてより選択せざるをえない状況があることも認識すべきである。獣医師はリスク・ベネフィットを慎重に検討し、動物、飼い主、そして社会全体のニーズを考慮した上で、最も適切な選択肢について助言する必要がある。

表 11. 雌犬・雌猫における飼育動物、保護動物、野良動物における繁殖管理方法の推奨

	雌犬				雌猫			
	飼い主あり		飼い主なし		飼い主あり		飼い主なし	
	RPO	No RPO	保護犬	野良犬	RPO	No RPO	保護猫	野良猫
介入なし	++	-	-	-	-	-	-	-
卵巣子宮摘出	+	+	+	+	+	+	+	+
卵巣摘出	+	++	+	++	++	++	++	++
子宮摘出	+	+	+	+	-	-	-	+
GnRH イン	+	*	*	-	+	-	-	+

プラント								
RPO：責任ある飼い主（Responsible pet owner） ほとんどのケースで推奨：++ 特定の適応がある場合に推奨：+ 一般的には推奨されない：- *定期的な外科的避妊・去勢が認められていない国での選択肢								

表 12. 雄犬・雄猫における飼育動物、保護動物、野良動物における繁殖管理方法の推奨								
	雄犬				雄猫			
	飼い主あり		飼い主なし		飼い主あり		飼い主なし	
	RPO	No RPO	保護犬	野良犬	RPO	No RPO	保護猫	野良猫
介入なし	++	-	-	-	-	-	-	-
精巣摘出	+	++	++	++	++	++	++	++
精管切除	++	+	++	+	-	-	-	++
精巣上体 精管摘除術	データ なし	データ なし	データ なし	データ なし	-	-	-	++
精巣内注射	++	++	++	-	-	-	-	-
GnRH イン プラント	++	-	-	-	+	-	-	+
RPO：責任ある飼い主（Responsible pet owner） 精巣内注射：局所刺激性物質を精巣内に注射し、精巣の壊死と不妊を引き起こす方法 ほとんどのケースで推奨：++ 特定の適応がある場合に推奨：+ 一般的には推奨されない：-								

6.10 繁殖管理委員会の人工精巣インプラントに関する見解

人工精巣インプラント（偽精巣）は、精巣摘出術を受けた雄犬の摘出された精巣を置き換えるために設計された人工インプラントである。人間の医療では精巣の喪失に影響を受けた個人の生活の質を向上させるために数十年にわたり使用されてきた（Araújo et al., 2023; Hayon et al., 2020）。近年、犬への人工精巣インプラントが選択肢として登場し（Aleksiewicz et al., 2009; Itze, 2010）、飼い主、獣医師、動物福祉活動家の間で議論を引き起こしている。

人工精巣インプラントを支持する主な理由の一つは、飼い主に対する心理的利益である。精巣摘出後もペットの外見上の特徴は変わらないため、去勢による「雄らしさの喪

失」という飼い主が感じる感情的苦痛を和らげる可能性がある。人工精巣インプラントを施したペットの飼い主は、去勢手術がペットの雄らしさ、外見、健康に有害であると考え、他者からの社会的汚名を回避できる。ペットショーに関わる飼い主や、特定の美的好みを持つ飼い主にとって、人工精巣インプラントは未去勢動物の外観を維持するのに役立つ。

人工精巣インプラントは、動物の外観を維持しつつ不妊化の必要性に対応する代替解決策を提供する可能性があるが、その使用にはペットの繁殖状態について他者を誤解させるリスクも伴う。例えば、繁殖基準が確認される場合、未去勢であることが要件となっている場合にペットが虚偽に未去勢と主張される可能性がある。また、他の動物が関与する状況では、人工精巣インプラントが他の飼い主に混乱や誤解を引き起こす可能性がある。例えば、ドッグパークでは望まない繁殖や他の動物との衝突のリスクを評価することがより難しくなる。

人工精巣インプラントの埋め込みは、感染症、インプラントの拒絶反応、手術合併症のリスクを伴う。この処置には任意の麻酔と手術が含まれ、術後合併症の確率が高まりまる（第2章を参照）。このような動物に対する重大な健康被害は、人工精巣インプラントの決定前に慎重に検討すべきである。さらに、この処置が動物の最善の利益にかなっているのかという倫理的議論もある。批判者は、不妊手術は主に健康および個体数制御のために行われるものであり、美的な変更は正当化されないと主張している。焦点は、人間の美的好みを満たすことではなく、動物の全体的な幸福に置かれるべきである。

人工精巣インプラントの使用は、ペットの飼い主と獣医師の双方にとって複雑なジレンマを引き起こす。飼い主に心理的利益をもたらし、美的懸念に対処するかもしれないが、この処置には潜在的なリスクと倫理的考慮が伴う。飼い主は、インプラントのリスク・ベネフィットを慎重に比較検討しなければならない。これにはペットの健康と幸福を自らの個人的好みと比較することを含む。信頼できる獣医師との十分な情報に基づいた議論は、人工精巣インプラントやその他の選択的な美容処置に関する責任ある決定を行うために不可欠である。動物の健康と福祉は飼い主と獣医師の双方にとって最優先事項であり続けるべきである。

謝辞

本稿の編集にあたり、ブラジル、サンパウロ大学獣医学部上級生のLuiza Saad Pierucci氏にご協力いただきました。ここに深く感謝の意を表します。

著者の貢献

Stefano Romagnoli: 概念化（主担当）、研究資金獲得（主担当）、方法論（分担）、プロジェクト管理（主担当）、指導（主担当）、検証（分担）、図表作成（分担）、原稿執筆（補助）、原稿レビュー・編集（主担当）

Natali Krekeler: 概念化（分担）、データ収集・管理（分担）、データ分析（分担）、方法論（分担）、指導（分担）、検証（分担）、図表作成（分担）、原稿執筆（主担当）、原稿レビュー・編集（分担）。

Kurt de Cramer: 概念化（分担）、データ収集・管理（分担）、データ分析（分担）、方法論（分担）、検証（分担）、図表作成（分担）、原稿執筆（分担）、原稿レビュー・編集（分担）。

Michelle Kutzler: 概念化（分担）、データ収集・管理（分担）、データ分析（分担）、方法論（分担）、検証（分担）、図表作成（分担）、原稿執筆（主担当）、原稿レビュー・編集（分担）。

Robert McCarthy: 概念化（分担）、データ収集・管理（分担）、データ分析（分担）、方法論（分担）、指導（分担）、検証（分担）、図表作成（分担）、原稿執筆（主担当）、原稿レビュー・編集（分担）。

Sabine Schaefer-Somi: 概念化（分担）、データ収集・管理（分担）、データ分析（分担）、方法論（分担）、プロジェクト管理（分担）、指導（分担）、検証（分担）、図表作成（分担）、原稿執筆（主担当）、原稿レビュー・編集（分担）。

利益相反

本論文の著者には、論文の内容に不適切な影響や偏見を与える可能性のある、他のいかなる個人または組織との間にも、金銭的または個人的な関係を有する者はいない。

参考文献

- Aaron, A., Eggleton, K., Power, C. & Holt, P.E. (1996) Urethral sphincter mechanism incompetence in male dogs: a retrospective analysis of 54 cases. *Veterinary Record*, **139**, 542-546.
- Ackermann, C., Volpato, R., Destro, F., Trevisol, E., Sousa, N.R., Guaitolini, C.R.F. et al. (2012) Ovarian activity reversibility after the use of deslorelin acetate as a short-term contraceptive in domestic queens. *Theriogenology*, **78**, 817-822.
- Adachi, K., Dissen, G.A., Lomniczi, A., Xie, Q., Ojeda, S.R. & Nakai, H. (2020) Adeno-associated virus-binding antibodies detected in cats living in the northeastern United States lack neutralizing activity. *Scientific Reports*, **10**, 10073.
- Adin, C.A. (2011) Complications of ovariohysterectomy and orchiectomy in companion animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **41**, 1023-1039.
- Aertsens, A., Rincon Alvarez, J., Poncet, C.M., Beaufrère, H. & Ragetly, G.R. (2015) Comparison of the tibia plateau angle between small and large dogs with cranial cruciate ligament disease. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, **28**, 385-390.
- Agudelo, C.F. (2005) Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats. A review. *Veterinary Quarterly*, **27**, 173-182.
- Åhlberg, T.M., Salonen, H.M., Laitinen-Vapaavuori, O.M. & Mölsä, S.H. (2022) CT imaging of dogs with perineal hernia reveals large prostates with morphological and spatial abnormalities. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, **63**, 530-538.
- Ahlgren, G., Pedersen, K., Lundberg, S., Aus, G., Hugosson, J. & Abrahamsson, P.A. (2000) Regressive changes and neuroendocrine differentiation in prostate cancer after neoadjuvant hormonal treatment. *The Prostate*, **42**, 274-279.
- Akgül, Ö. & Kaya, A. (2016) Microbiological analysis of acute mastitis in a van cat. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **22**, 159-162.
- Alan, M., Cetin, Y., Sendag, S. & Eski, F. (2007) True vaginal prolapse in a bitch. *Animal Reproduction Science*, **100**, 411-414.
- Aleksiewicz, R., Adamiak, Z., Romiszewski, P., Cichecki, M. & Niedziela, D. (2009) Application of silicone implants in reconstructive surgery in dogs. Case studies. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, **53**, 547-552.
- American Pet Products Association. (2021) 2021-2022 APPA national pet owners survey. Greenwich, CT: American Pet Products Manufacturing Association.
- Anderson, L.J. & Jarrett, W.F. (1966) Mammary neoplasia in the dog and cat. II. Clinico-pathological aspects of mammary tumours in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, **7**, 697-701.
- Anderson, C. & Pratschke, K. (2011) Uterine adenocarcinoma with abdominal metastases in an ovariohysterectomised cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **13**, 44-47.
- Anfinsen, K.P., Grotmol, T., Bruland, O.S. & Jonasdottir, T.J. (2011) Breed-specific incidence rates of canine primary bone tumors - a population based survey of dogs in Norway. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **75**, 209-215.
- Angrimani, D.S.R., Brito, M.M., Rui, B.R., Nichi, M. & Vannucchi, C.I. (2020) Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs. *Scientific Reports*, **10**, 14834.
- Anyia, K.O., Oguejofor, C.F., Nnaji, T.O. & Udeani, I.J. (2020) Vaginal hyperplasia and progressive vaginal fold prolapse in a bullmastiff bitch. *Open Journal of Veterinary Medicine*, **10**, 55-63.
- Appleton, D.J., Rand, J.S. & Sunvold, G.D. (2001) Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **3**, 211-228.
- Araújo, A.S., Anacleto, S., Rodrigues, R., Tinoco, C., Cardoso, A., Oliveira, C. et al. (2023) Testicular prostheses-impact on quality of life and sexual function. *Asian Journal of Andrology*, **26**, 160-164. Available from: <https://doi.org/10.4103/aja202325>
- Arendt, M., Ambrosen, A., Fall, T., Kierczak, M., Tengvall, K., Meadows, J.R.S. et al. (2021) The *ABCC4* gene is associated with pyometra in golden retriever dogs. *Scientific Reports*, **11**, 16647.
- Arlt, S.P. & Haimert, P. (2016) Cystic ovaries and ovarian neoplasia in the female dog - a systematic review. *Reproduction in Domestic Animals*, **51**(Supplement 1), 3-11.
- Arlt, S., Spankowsky, S. & Heuwieser, W. (2011) Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. *New Zealand Veterinary Journal*, **59**, 87-91.
- Arlt, S., Wehrend, A. & Reichler, I.M. (2017) Kastration der Hündin - neue und alte Erkenntnisse zu Vor- und Nachteilen. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, **45**, 253-263.
- Arluke, A. & Rowan, A. (2020) Underdogs: pets, people, and poverty. Athens: University of Georgia Press.
- Arnold, S., Arnold, P., Hubler, M., Casal, M. & Rüsch, P. (1989) Urinary incontinence in spayed bitches: prevalence and breed disposition. *Schweizer Archiv fuer Tierheilkunde*, **131**, 259-263.
- Arnold, S., Hubler, M., Casal, M., Lott, S.G., Hauser, B. & Rusch, P. (1992) The tissue transplantation of autologous ovarian tissue in the bitch for the prevention of side effects due to spaying: a retrospective study several years after surgery. *European Journal of Companion Animal Practice*, **3**, 67-71.
- Arntz, G.-J.H.M. (2019) Transvaginal laparoscopic ovariectomy in 60 dogs: description of the technique and comparison with 2-portal-access laparoscopic ovariectomy. *Veterinary Surgery*, **48**, 726-734.
- ASPCA. (2023) *Pet statistics*. American Society for the Prevention of Cruelty to Animals.
- Augsburger, H.R. & Cruz-Orive, L.M. (1995) Stereological analysis of the urethra in sexually intact and spayed female dogs. *Acta Anatomica*, **154**, 135-142.
- Axner, E. (2010) In: England, G. & Van Heimendahl, A. (Eds.) Clinical approach to the infertile queen. BSAVA manual of canine and feline reproduction and neonatology. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 63-69.
- Backus, R.C., Cave, N.J. & Keisler, D.H. (2007) Gonadectomy and high dietary fat but not high dietary carbohydrate induces gains in body weight and fat of domestic cats. *The British Journal of Nutrition*, **98**, 641-650.
- Bakhtiari, J., Khalaj, A.R., Aminlou, E. & Niasari-Naslaji, A. (2012) Comparative evaluation of conventional and transvaginal laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Surgery*, **41**, 755-758.
- Bálint, A., Rieger, G., Miklósi, Á. & Pongrácz, P. (2017) Assessment of owner-directed aggressive behavioural tendencies of dogs in situations of possession and manipulation. *Royal Society Open Science*, **4**, 171040.
- Ball, R.L., Birchard, S.J., May, L.R., Threlfall, W.R. & Young, G.S. (2010) Ovarian remnant syndrome in dogs and cats: 21 cases (2000-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**, 548-553.
- Balogh, O., Borruat, N., Andrea Meier, A., Hartnack, S. & Reichler, I.M. (2018) The influence of spaying and its timing relative to the onset of puberty on urinary and general behaviour in Labrador Retrievers. *Reproduction in Domestic Animals*, **53**, 1184-1190.
- Banchi, P., Morello, E.M., Bertero, A., Ricci, A. & Rota, A. (2022) A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. *Veterinary and Comparative Oncology*, **20**, 172-178.
- Banfield Pet Hospital Report. (2013) State of pet health 2013 report: spaying, neutering correlate with longer lives. State of Pet Health Report.
- Banfield Pet Hospital Report. (2020) Overweight pets: let's talk before the problem gets any bigger. In: Veterinary emerging topics (Vet)TM report, pp. 1-26.
- Baran, A., Ozdas, O.B., Gulcubuk, A., Hamzaoglu, I. & Tonguc, M. (2010) Pilot study: intratesticular injection induces sterility in male cats. *Proceedings of the 4th international symposium on non-surgical methods of pet population control*, pp. 8-10.
- Barrera, J.S. & Monnet, E. (2012) Effectiveness of a bipolar vessel sealant device for sealing uterine horns and bodies from dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **73**, 302-305.
- Barsanti, J.A. & Finco, D.R. (1986) Canine prostatic diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **16**, 587-599.
- Barsanti, J.A., Edwards, P.D. & Losonsky, J. (1981) Testosterone responsive urinary incontinence in a castrated male dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **17**, 117-119.
- Bartel, C., Meyer, F., Schäfer-Somi, S. & Walter, I. (2015) Expression of steroid hormone receptors in the genital structures of a true hermaphrodite pug dog. *Reproduction in Domestic Animals*, **50**, 164-167.
- Beach, F.A. (1970) Coital behavior in dogs: VI. Long-term effects of castration upon mating in the male. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **70**, 1-32.

- Beal, M.W., Brown, D.C. & Shofer, F.S. (2000) The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Veterinary Surgery*, **29**, 123-127.
- Beaudu-Lange, C., Larrat, S., Lange, E., Lecocq, K. & Nguyen, F. (2021) Prevalence of reproductive disorders including mammary tumors and associated mortality in female dogs. *Veterinary Sciences*, **8**, 184.
- Beauvais, W., Cardwell, J. & Brodbelt, D. (2012a) The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs-a systematic review. *Journal of Small Animal Practice*, **53**, 314-322.
- Beauvais, W., Cardwell, J.M. & Brodbelt, D.C. (2012b) The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches: a systematic review. *Journal of Small Animal Practice*, **53**, 198-204.
- Beck, P. (1977) Effect of progestins on glucose and lipid metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **286**, 434-445.
- Beijerink, N.J., Bhatti, S.F.M., Okkens, A.C., Dieleman, S.J., Mol, J.A., Duchateau, L. et al. (2007a) Adenohypophyseal function in bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *Domestic Animal Endocrinology*, **32**, 63-78.
- Beijerink, N.J., Buijtsels, J.J.C.W., Okkens, A.C., Kooistra, H.S. & Dieleman, S.J. (2007b) Basal and GnRH-induced secretion of FSH and LH in anestrus versus ovariectomized bitches. *Theriogenology*, **67**, 1039-1045.
- Belanger, J.M., Bellumori, T.P., Bannasch, D.L., Famula, T.R. & Oberbauer, A.M. (2017) Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*, **4**, 6.
- Bell, F.W., Klausner, J.S., Hayden, D.W., Feeney, D.A. & Johnston, S.D. (1991) Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **199**, 1623-1630.
- Bellah, J.R., Spencer, C.P. & Salmeri, K.R. (1989) Hemiprosthetic urethral avulsion during cryptorchid orchiectomy in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **25**, 553-556.
- Bellenger, C.R. (1980) Perineal hernia in dogs. *Australian Veterinary Journal*, **56**, 434-438.
- Bellenger, C. & Chen, J. (1990) Effect of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomized kitten. *Research in Veterinary Science*, **48**, 112-118.
- Belluzzi, E., Santos, M.A., Jifcovici, A., Redolfi, G., Di Virgilio, F., Deneuche, A. et al. (2022) Comparison of the incidence of intra-operative haemorrhage from ovarian vessels during ovariectomy and ovariohysterectomy of dogs and cats performed by inexperienced surgeons using surgeon's and constrictor knots. *New Zealand Veterinary Journal*, **70**, 88-94.
- Belsito, K.R., Vester, B.M., Keel, T., Graves, T.K. & Swanson, K.S. (2009) Impact of ovariohysterectomy and food intake on body composition, physical activity, and adipose gene expression in cats. *Journal of Animal Science*, **87**, 594-602.
- Bendas, A.J.R., Moreto, P.L.D.N., Coxo, A.B., Holguin, P.G. & do Vale Soares, D. (2022) Intra-abdominal transmissible venereal tumor in a dog: a case report. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, **44**, e001422.
- Bender, S.C., Bergman, D.L., Wenning, K.M., Miller, L.A., Slate, D., Jackson, F.R. et al. (2009) No adverse effects of simultaneous vaccination with the immunocontraceptive GonaCon™ and a commercial rabies vaccine on rabies virus neutralizing antibody production in dogs. *Vaccine*, **27**, 7210-7213.
- Benka, V.A., Scarlett, J.M., Sahrman, J., Rieke, K., Briggs, J.R., Ruple, A. et al. (2023) Age at gonadectomy, sex, and breed size affect risk of canine overweight and obese outcomes: a retrospective cohort study using data from United States primary care veterinary clinics. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **261**, 1316-1325.
- Bennett, P.F., Taylor, R. & Williamson, P. (2018) Demographic risk factors for lymphoma in Australian dogs: 6201 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **32**, 2054-2060.
- Beretta, S., Apparicio, M., Castro Moraes, P.d., Ribeiro, C.V., Estevam, M.V., Smargiassi, N.F. et al. (2023) True vaginal prolapse associated with retroflexion of the urinary bladder in a bitch. *The Canadian Veterinary Journal*, **64**, 252-256.
- Bermingham, E.N., Thomas, D.G., Cave, N.J., Morris, P.J., Butterwick, R.F. & German, A.J. (2014) Energy requirements of adult dogs: a meta-analysis. *PLoS One*, **9**, e109681.
- Berry, S.J., Strandberg, J.D., Saunders, W.J. & Coffey, D.S. (1986) Development of canine benign prostatic hyperplasia with age. *The Prostate*, **9**, 363-373.
- Bertazzolo, W., Dell'Orco, M., Bonfanti, U., DeLorenzi, D., Masserdotti, C., De Marco, B. et al. (2004) Cytological features of canine ovarian tumours: a retrospective study of 19 cases. *Journal of Small Animal Practice*, **45**, 539-545.
- Bethlehem, M. & van der Luer, R.J. (1993) Feliene fibro-epitheliale hyperplasie bij drie gecasteerde katers na behandeling met progestativa. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, **118**, 650-652.
- Bhatti, S.F., Rao, N.A., Okkens, A.C., Mol, J.A., Duchateau, L., Ducatelle, R. et al. (2007) Role of progestin-induced mammary-derived growth hormone in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia in the bitch. *Domestic Animal Endocrinology*, **33**, 294-312.
- Bianchi, M., Dahlgren, S., Massey, J., Dietschi, E., Kierczak, M., Lund-Ziener, M. et al. (2015) A multi-breed genome-wide association analysis for canine hypothyroidism identifies a shared major risk locus on CFA12. *PLoS One*, **10**, e0134720.
- Bianchi, M., Rafati, N., Karlsson, Å., Murén, E., Rubin, C.-J., Sundberg, K. et al. (2020) Whole-genome genotyping and resequencing reveal the association of a deletion in the complex interferon alpha gene cluster with hypothyroidism in dogs. *BMC Genomics*, **21**, 307.
- Biddle, D. & Macintyre, D.K. (2000) Obstetrical emergencies. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **15**, 88-93.
- Bleser, B., Brodbelt, D.C., Gregory, N.G. & Martinez, T.A. (2011) The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: a case-control study. *Veterinary Journal*, **187**, 42-47.
- Blottner, S. & Jewgenow, K. (2007) Moderate seasonality in testis function of domestic cat. *Reproduction in Domestic Animals*, **42**, 536-540.
- Blythe, L., Gannon, J. & Craig, A. (2007) Endocrine glands, hormones and the reproductive system. In: U: care of the racing and retired greyhound. Topeka, KS: Hall Commercial Printing, pp. 73-161.
- Boisclair, J. & Doré, M. (2001) Uterine angiolipoleiomyoma in a dog. *Veterinary Pathology*, **38**, 726-728.
- Boone, J.D. (2015) Better trap-neuter-return for free-roaming cats: using models and monitoring to improve population management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **17**, 800-807.
- Borchelt, P.L. (1983) Aggressive behavior of dogs kept as companion animals: classification and influence of sex, reproductive status and breed. *Applied Animal Ethology*, **10**, 45-61.
- Borges, B.N. (2022) Epigenetic alterations in canine mammary cancer. *Genetics and Molecular Biology*, **45**, e20220131.
- Borges, P., Fontaine, E., Maenhoudt, C., Payan-Carreira, R., Santos, N., Leblond, E. et al. (2015) Fertility in adult bitches previously treated with a 4.7 mg subcutaneous deslorelin implant. *Reproduction in Domestic Animals*, **50**, 965-971.
- Bowersock, T.L., Wu, C.C., Inskeep, G.A. & Chester, S.T. (2000) Prevention of bacteremia in dogs undergoing dental scaling by prior administration of oral clindamycin or chlorhexidine oral rinse. *Journal of Veterinary Dentistry*, **17**, 11-16.
- Brändli, S., Palm, J., Kowalewski, M.P. & Im, R. (2021) Long-term effect of repeated deslorelin acetate treatment in bitches for reproduction control. *Theriogenology*, **173**, 73-82.
- Brendler, C., Berry, S., Ewing, L., McCullough, A.R., Cochran, R.C., Strandberg, J.D. et al. (1983) Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle. Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. *The Journal of Clinical Investigation*, **71**, 1114-1123.
- Brent, L. (2019) Growing interest in hormone sparing dog sterilization and recommendations for standard identification methods. *Clinical Theriogenology*, **11**, 247-253.
- Brinkmann, J. (2015) Verhalten sich kastrierte Hunde anders als nicht kastrierte? Ergebnisse einer Besitzerbefragung. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover, 1-122.
- Brisot, H.N., Dupré, G.P. & Bouvy, B.M. (2004) Use of laparotomy in a staged approach for resolution of bilateral or complicated perineal hernia in 41 dogs. *Veterinary Surgery*, **33**, 412-421.
- Brodey, R.S. (1970) Canine and feline neoplasia. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, **14**, 309-354.
- Brodey, R.S. & Roszel, J.F. (1967) Neoplasms of the canine uterus, vagina, and vulva: a clinicopathologic survey of 90 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **151**, 1294-1307.
- Brodey, R.S., Goldschmidt, M.H. & Roszel, J.R. (1983) Canine mammary-gland neoplasms. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **19**, 61-90.
- Brodzki, A., Łopuszyński, W., Millan, Y., Tatar, M.R., Brodzki, P., Kulpa, K. et al. (2021) Androgen and estrogen receptor expression in different types of perianal gland tumors in male dogs. *Animals*, **11**, 875.
- Bronson, R.T. (1982) Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *American Journal of Veterinary Research*, **43**, 2057-2059.

- Brown, N.O., Patnaik, A.K. & MacEwen, E.G. (1985) Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **186**, 56-58.
- Brown, D.C., Conzemius, M.G., Shofer, F. & Swann, H. (1997) Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **210**, 1302-1306.
- Bruenger, F.W., Lloyd, R.D., Miller, S.C., Taylor, G.N., Angus, W. & Huth, D.A. (1994) Occurrence of mammary tumors in beagles given radium-226. *Radiation Research*, **138**, 423-434.
- Brunn, A. (2022) Surgical castration in dogs: does the incision approach influence postoperative recovery? *Veterinary Evidence*, **7**.
- Bryan, J.N., Keeler, M.R., Henry, C.J., Bryan, M.E., Hahn, A.W. & Caldwell, C.W. (2007) A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. *The Prostate*, **67**, 1174-1181.
- Bulman-Fleming, J. (2008) A rare case of uterine adenomyosis in a Siamese cat. *The Canadian Veterinary Journal*, **49**, 709.
- Buote, N.J. (2022) Updates in laparoscopy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **52**, 513-529.
- Burke, T.J. (1982) Pharmacologic control of estrus in bitch and queen. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, **12**, 79-84.
- Burke, T. & Reynolds, H., Jr. (1975) Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **167**, 285-287.
- Burke, T., Reynolds, H. & Sokolowski, J. (1977) A 280-day tolerance-efficacy study with mibolerone for suppression of estrus in the cat. *American Journal of Veterinary Research*, **38**, 469-477.
- Burrow, R., Batchelor, D. & Cripps, P. (2005) Complications observed during and after ovariohysterectomy of 142 bitches at a veterinary teaching hospital. *Veterinary Record*, **157**, 829-833.
- Burstyn, U. (2010) Management of mastitis and abscessation of mammary glands secondary to fibroadenomatous hyperplasia in a primiparous cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**, 326-329.
- Bushby, P. (2013) Surgical techniques for spay/neuter. In: Miller, L. & Zawistowski, S. (Eds.) *Shelter medicine for veterinarians and staff*, 2nd edition. Ames, IA: Wiley-Blackwell, pp. 625-645.
- BVA. (2021) Neutering of cats and dogs. London: British Veterinary Association.
- Byron, J.K., Graves, T.K., Becker, M.D., Cosman, J.F. & Long, E.M. (2010) Evaluation of the ratio of collagen type III to collagen type I in periurethral tissues of sexually intact and neutered female dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **71**, 697-700.
- Cafazzo, S., Bonanni, R. & Natoli, E. (2019) Neutering effects on social behaviour of urban unowned free-roaming domestic cats. *Animals*, **9**, 1105.
- Canapp, S.O. (2007) The canine stifle. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **22**, 195-205.
- Caney, S.M., Holt, P.E., Day, M.J., Rudolf, H. & Gruffydd-Jones, T.J. (1998) Prostatic carcinoma in two cats. *Journal of Small Animal Practice*, **39**, 140-143.
- Cardwell, D.L. (1993) Pros and cons associated with early-age neutering (letter). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **202**, 1788-1789.
- Carnio, A., Eleni, C., Cocumelli, C., Bartolomé Del Pino, L.E., Simeoni, S., Spallucci, V. et al. (2020) Evaluation of intrinsic and extrinsic risk factors for dog visceral hemangiosarcoma: a retrospective case-control study register-based in Lazio region, Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, **181**, 105074.
- Carr, J.G., Tobias, K.M. & Smith, L. (2014) Urethral prolapse in dogs: a retrospective study. *Veterinary Surgery*, **43**, 574-580.
- Carroll, M.J., Singer, A., Smith, G.C., Cowan, D.P. & Massei, G. (2010) The use of immunocontraception to improve rabies eradication in urban dog populations. *Wildlife Research*, **37**, 676-687.
- Cavalca, A.M.B., Brandi, A., Fonseca-Alves, R.H., Laufer-Amorim, R. & Fonseca-Alves, C.E. (2022) P-glycoprotein and androgen receptor expression reveals independence of canine prostate cancer from androgen hormone stimulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 1163.
- Cave, T.A., Hine, R., Howie, F., Thompson, H. & Argyle, D.J. (2002) Uterine carcinoma in a 10-month-old golden retriever. *Journal of Small Animal Practice*, **43**, 133-135.
- Cazzuli, G., Damián, J.P., Molina, E. & Pessina, P. (2022) Post-castration prostatic involution: a morphometric and endocrine study of healthy canines and those with benign prostatic hyperplasia. *Reproduction in Domestic Animals*, **57**, 157-164.
- Charlesworth, T.M. & Sanchez, F.T. (2019) A comparison of the rates of postoperative complications between dogs undergoing laparoscopic and open ovariectomy. *Journal of Small Animal Practice*, **60**, 218-222.
- Chastain, C., Graham, C. & Nichols, C. (1981) Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate. *American Journal of Veterinary Research*, **42**, 2029-2035.
- Chen, Z.L., Huang, X.B., Suo, J.P., Li, J. & Sun, L. (2010) The contraceptive effect of a novel filtering-type nano-copper complex/polymer composites intra-vas device on male animals. *International Journal of Andrology*, **33**, 810-817.
- Cheng, K.Y., Soh, P., Bennett, P.F. & Williamson, P. (2019) Lymphoma in Australian border collies: survey results and pedigree analyses. *Australian Veterinary Journal*, **97**, 14-22.
- Chiang, C.-F., Villaverde, C., Chang, W.-C., Fascetti, A.J. & Larsen, J.A. (2022) Prevalence, risk factors, and disease associations of overweight and obesity in cats that visited the veterinary medical teaching hospital at the University of California, Davis from January 2006 to December 2015. *Topics in Companion Animal Medicine*, **47**, 100620.
- Chisholm, H. (1993) Massive mammary enlargement in a cat. *The Canadian Veterinary Journal*, **34**, 315.
- Chua, D., Rand, J. & Morton, J. (2017) Surrendered and stray dogs in Australia—estimation of numbers entering municipal pounds, shelters and rescue groups and their outcomes. *Animals*, **7**, 50.
- Cicirelli, V., Lacalandra, G.M. & Aiudi, G.G. (2022) The effect of splash block on the need for analgesia in dogs subjected to video-assisted ovariectomy. *Veterinary Medicine and Science*, **8**, 104-108.
- Cicirelli, V., Burgo, M., Carbonari, A., Lacalandra, G.M. & Aiudi, G.G. (2023) Tissue sealing versus suture ligation in open canine ovariectomy: surgical times, intraoperative nociceptive response and frequency of complications. *Veterinary Medicine and Science*, **9**, 76-81.
- Cilip, C.M., Pierorazio, P.M., Ross, A.E., Allaf, M.E. & Fried, N.M. (2011) High-frequency ultrasound imaging of noninvasive laser coagulation of the canine vas deferens. *Lasers in Surgery and Medicine*, **43**, 838-842.
- Cimino Brown, D. (2012) Wound infection and antimicrobial use. In: Tobias, K.M. & Johnston, S.A. (Eds.) *Veterinary surgery small animal*. St. Louis: Elsevier, pp. 135-139.
- Clark, C., Gruffydd-Jones, T. & Murray, J.K. (2012) Number of cats and dogs in UK welfare organisations. *Veterinary Record*, **170**, 493.
- Classen, D.C., Evans, R.S., Pestotnik, S.L., Horn, S.D., Menlove, R.L. & Burke, J.P. (1992) The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New England Journal of Medicine*, **326**, 281-286.
- Clinton, R.L. (1972) Canine vasectomy: a modern solution to an age-old problem. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician*, **67**, 1097-1099.
- Coe, R.J., Grint, N.J., Tivers, M.S., Moore, A.H. & Holt, P.E. (2006) Comparison of flank and midline approaches to the ovariohysterectomy of cats. *Veterinary Record*, **159**, 309-313.
- Coggeshall, J.D., Franks, J.N., Wilson, D.U. & Wiley, J.L. (2012) Primary ovarian teratoma and GCT with intra-abdominal metastasis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **48**, 424-428.
- Cohen, D., Reif, J.S., Brodey, R.S. & Keiser, H. (1974) Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer Research*, **34**, 2859-2868.
- Coisman, J.G., Case, J.B., Shih, A., Harrison, K., Isaza, N. & Ellison, G. (2014) Comparison of surgical variables in cats undergoing single-incision laparoscopic ovariectomy using a LigaSure or extracorporeal suture versus open ovariectomy. *Veterinary Surgery*, **43**, 38-44.
- Coit, V.A., Gibson, I.F., Evans, N.P. & Dowell, F.J. (2008) Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs. *European Journal of Pharmacology*, **584**, 153-158.
- Coit, V.A., Dowell, F.J. & Evans, N.P. (2009) Neutering affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH-receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology*, **71**, 239-247.
- Colton, M. (1965) Progestational agents in pet practice, indications, agents and doses, precautions. *Modern Veterinary Practice*, **1965**, 53-56.
- Concannon, P.W. (1993) Biology of gonadotropin secretion in adult and prepubertal female dogs. *Journal of Reproduction and Fertility*, **47**, 3-27.
- Concannon, P. (1995) Contraception in the dog. *The Veterinary Annual*, **35**, 11.
- Concannon, P. (2013) Estrus suppression in the bitch. In: Bonagura, T.D.C. (Ed.) *Kirk's current veterinary therapy XV*. St. Louis, MO: Elsevier, pp. 984-992.
- Concannon, P.W. & Meyers-Wallen, V.N. (1991) Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **198**, 1214-1225.
- Concannon, P., Altszuler, N., Hampshire, J., Butler, W.R. & Hansel, W. (1980) Growth hormone, prolactin, and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegaly-like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology*, **106**, 1173-1177.

- Concannon, P.W., Spraker, T.R., Casey, H.W. & Hansel, W. (1981) Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertility and Sterility*, **36**, 373-387.
- Cooley, D.M., Beranek, B.C., Schlittler, D.L., Glickman, N.W., Glickman, L.T. & Waters, D.J. (2002) Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, **11**, 1434-1440.
- Cooley, D.M., Schlittler, D.L., Glickman, L.T., Hayek, M. & Waters, D.J. (2003) Exceptional longevity in pet dogs is accompanied by cancer resistance and delayed onset of major diseases. *The Journals of Gerontology. Series A*, **58**, B1078-B1084.
- Cooper, T.K., Ronnett, B.M., Ruben, D.S. & Zink, M.C. (2006) Uterine myxoid leiomyosarcoma with widespread metastases in a cat. *Veterinary Pathology*, **43**, 552-556.
- Cornell, K.K., Bostwick, D.G., Cooley, D.M., Hall, G., Harvey, H.J., Hendrick, M.J. et al. (2000) Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: a retrospective analysis of 76 cases. *The Prostate*, **45**, 173-183.
- Corrada, Y., Hermo, G., Johnson, C., Trigg, T.E. & Gobello, C. (2006) Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrous bitches. *Theriogenology*, **65**, 366-373.
- Costa, M.R., Oliveira, A.L., Ramos, R.M., de Moura Vidal, L.W., Borg, N. & Höglund, O.V. (2016) Ligation of the mesovarium in dogs with a self-locking implant of a resorbable polyglycolic based co-polymer: a study of feasibility and comparison to suture ligation. *BMC Research Notes*, **9**, 1-6.
- Cowan, L.A., Barsanti, J.A., Crowell, W. & Brown, J. (1991) Effects of castration on chronic bacterial prostatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **199**, 346-350.
- Cox, M.E., Deeble, P.D., Lakhani, S. & Parsons, S.J. (1999) Acquisition of neuroendocrine characteristics by prostate tumor cells is reversible: implications for prostate cancer progression. *Cancer Research*, **59**, 3821-3830.
- Craig, L.E. (2001) Phyeal dysplasia with slipped capital femoral epiphysis in 13 cats. *Veterinary Pathology*, **38**, 92-97.
- Crawford, H.M., Calver, M.C. & Fleming, P.A. (2019) A case of letting the cat out of the bag—why trap-neuter-return is not an ethical solution for stray cat (*Felis catus*) management. *Animals*, **9**, 171.
- Culp, W.T., Mayhew, P.D. & Brown, D.C. (2009) The effect of laparoscopic versus open ovariectomy on postsurgical activity in small dogs. *Veterinary Surgery*, **38**, 811-817.
- Cunto, M., Mariani, E., Anicito Guido, E., Ballotta, G. & Zambelli, D. (2019) Clinical approach to prostatic diseases in the dog. *Reproduction in Domestic Animals*, **54**, 815-822.
- Cunto, M., Ballotta, G. & Zambelli, D. (2022) Benign prostatic hyperplasia in the dog. *Animal Reproduction Science*, **247**, 107096.
- Da Costa, R.E., Kinsman, R.H., Owczarczak-Garstecka, S.C., Casey, R.A., Tasker, S., Knowles, T.G. et al. (2022) Age of sexual maturity and factors associated with neutering dogs in the UK and the Republic of Ireland. *Veterinary Record*, **191**, e1265.
- Dalrymple, A.M., MacDonald, L.J. & Kreisler, R.E. (2022) Ear-tipping practices for identification of cats sterilized in trap-neuter-return programs in the USA. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **24**, e302-e309.
- Daniel, S.S., Sardinas, J.C. & Montavon, P.M. (2016) Ventral midline preputial approach to the caudal abdomen in male dogs. *Veterinary Surgery*, **45**, 723-725.
- Das, M.R., Patra, R.C., Das, R.K., Rath, P.K. & Mishra, B.P. (2017) Hemato-biochemical alterations and urinalysis in dogs suffering from benign prostatic hyperplasia. *Veterinary World*, **10**, 331-335.
- Davidson, A.P. & Baker, T.W. (2009) Reproductive ultrasound of the bitch and queen. *Topics in Companion Animal Medicine*, **24**, 55-63.
- Davies, O. & Taylor, A.J. (2020) Refining the “double two-thirds” rule: genotype-based breed grouping and clinical presentation help predict the diagnosis of canine splenic mass lesions in 288 dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, **18**, 548-558.
- De Cramer, K.G.M., Joubert, K.E. & Nöthling, J.O. (2016) Hematocrit changes in healthy periparturient bitches that underwent elective cesarean section. *Theriogenology*, **86**, 1333-1340.
- De Gier, J., Kooistra, H. & Vinke, C. (2013) The effects of orchiectomy and chemical castration using deslorelin on male dog behavior (abstract). *Proceeding of EVSSAR Congress*. Toulouse.
- De Campos, C., Damasceno, K.A., Gamba, C.O., Ribeiro, A.M., Machado, C.J., Laval, G.E. et al. (2016) Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **18**, 1003-1012.
- Decker Sparks, J.L., Camacho, B., Tedeschi, P. & Morris, K.N. (2018) Race and ethnicity are not primary determinants in utilizing veterinary services in underserved communities in the United States. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, **21**, 120-129.
- DeForge, T.L. (2020) Sertoli cell tumor/mixed germ cell-stromal cell tumor as separate neoplasms in a bilaterally cryptorchid dog. *The Canadian Veterinary Journal*, **61**, 994-996.
- DeLaune, T., Matres-Lorenzo, L., Bernardé, A. & Bernard, F. (2021) Use of a T'LIFT transabdominal organ retraction device in two-portal laparoscopic ovariectomy in dogs. *Veterinary Surgery*, **50**(Supplement 1), O40-O48.
- Demirel, M.A. & Acar, D.B. (2012) Ovarian remnant syndrome and uterine stump pyometra in three queens. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **14**, 913-918.
- Demirel, M.A. & Ergin, I. (2014) Medical and surgical approach to gangrenous mastitis related to galactostasis in a cat. *Acta Scientiae Veterinariae*, **42**, 1-4.
- DeNardo, G.A., Becker, K., Brown, N.O. & Dobbins, S. (2001) Ovarian remnant syndrome: revascularization of free-floating ovarian tissue in the feline abdominal cavity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **37**, 290-296.
- DeTora, M. & McCarthy, R.J. (2011) Ovariohysterectomy versus ovariectomy for elective sterilization of female dogs and cats: is removal of the uterus necessary? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **239**, 1409-1412.
- Devereaux, K.A. & Schoolmeester, J.K. (2019) Smooth muscle tumors of the female genital tract. *Surgical Pathology Clinics*, **12**, 397-455.
- Devitt, C.M., Cox, R.E. & Hailey, J.J. (2005) Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **227**, 921-927.
- Di Sant'Agnes, P.A. (1992) Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*, **70**, 254-268.
- Di Sant'Agnes, P.A. (1998) Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology*, **51**, 121-124.
- Diez-Bru, N., Garcia-Real, I., Martinez, E.M., Rollan, E., Mayenco, A. & Llorens, P. (1998) Ultrasonographic appearance of ovarian tumors in 10 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **39**, 226-233.
- Dissen, G.A., Lomniczi, A., Boudreau, R.L., Chen, Y.H., Davidson, B.L. & Ojeda, S.R. (2012) Applying gene silencing technology to contraception. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 381-386.
- Dissen, G.A., Adachi, K., Lomniczi, A., Chatkupt, T., Davidson, B.L., Nakai, H. et al. (2017) Engineering a gene silencing viral construct that targets the cat hypothalamus to induce permanent sterility: an update. *Reproduction in Domestic Animals*, **52**, 354-358.
- Dixon, R.M. & Mooney, C.T. (1999) Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Research in Veterinary Science*, **66**, 243-246.
- Dixon, R.M., Reid, S.W. & Mooney, C.T. (1999) Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*, **145**, 481-487.
- Dobson, J.M. (2013) Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Veterinary Science*, **2013**, 941275.
- Dobson, J.M., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K. & Wood, J.L.N. (2002) Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **43**, 240-246.
- D'Onise, K., Hazel, S. & Caraguel, C. (2017) Mandatory desexing of dogs: one step in the right direction to reduce the risk of dog bite? A systematic review. *Injury Prevention: Journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, **23**, 212-218.
- Donnay, I., Raus, J. & Versteegen, J. (1994) Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Étude épidémiologique. *Annales de Médecine Veterinaires*, **138**, 109-117.
- Dorfmann, M. & Barsanti, J.A. (1995) CVT update: treatment of canine bacterial prostatitis. In: Current veterinary therapy XII. Philadelphia, PA: WB Saunders.
- Dorn, A.S. (1975) Ovariohysterectomy by the flank approach. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, **70**, 569-573.
- Dorn, M. & Seath, I.J. (2018) Neuter status as a risk factor for canine intervertebral disc herniation (IVDH) in dachshunds: a retrospective cohort study. *Canine Genetics and Epidemiology*, **5**, 1-14.
- Dorn, C.R., Taylor, D.O. & Hibbard, H.H. (1967) Epizootiologic characteristics of canine and feline leukemia and lymphoma. *American Journal of Veterinary Research*, **28**, 993-1001.
- Dorn, C.R., Taylor, D.O., Schneider, R., Hibbard, H.H. & Klauber, M.R. (1968) Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*, **40**, 307-318.

- Dow, C. (1960) Ovarian abnormalities in the bitch. *Journal of Comparative Pathology*, **70**, 59-69.
- Dow, C. (1962) Testicular tumours in the dog. *Journal of Comparative Pathology*, **72**, 247-265.
- Downes, S.J. (1969) Vasectomy of a tom cat. *The Veterinary Record*, **84**, 672.
- Downes, M., Canty, M.J. & More, S.J. (2009) Demography of the pet dog and cat population on the Island of Ireland and human factors influencing pet ownership. *Preventive Veterinary Medicine*, **92**, 140-149.
- Downes, M.J., Devitt, C., Downes, M.T. & More, S.J. (2015) Neutering of cats and dogs in Ireland; pet owner self-reported perceptions of enabling and disabling factors in the decision to neuter. *PeerJ*, **3**, e1196.
- Doxsee, A.L., Yager, J.A., Best, S.J. & Foster, R.A. (2006) Extratesticular interstitial and Sertoli cell tumors in previously neutered dogs and cats: a report of 17 cases. *The Canadian Veterinary Journal*, **47**, 763-766.
- Druce, J.D., Robinson, W.F., Locarnini, S.A., Kyaw-Tanner, M.T., Sommerlad, S.F. & Birch, C.J. (1997) Transmission of human and feline immunodeficiency viruses via reused suture material. *Journal of Medical Virology*, **53**, 13-18.
- Dube, D., Assaf, A., Pelletier, G. & Labrie, F. (1987) Morphological study of the effects of an GnRH agonist on the canine testis after 4 months of treatment and recovery. *Acta Endocrinologica*, **116**, 413-417.
- Duerr, F.M., Duncan, C.G., Savicky, R.S., Park, R.D., Egger, E.L. & Palmer, R.H. (2007) Risk factors for excessive tibial plateau angle in large-breed dogs with cranial cruciate ligament disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **231**, 1688-1691.
- Duval, J., Budsberg, S., Flo, G. & Sammarco, J.L. (1999) Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **215**, 811-814.
- Edmunds, G.L., Smalley, M.J., Beck, S., Errington, R.J., Gould, S., Winter, H. et al. (2021) Dog breeds and body conformations with predisposition to osteosarcoma in the UK: a case-control study. *Canine Genet Epidemiol*, **8**, 2.
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, B.N., Hedhammar, A., Olson, P. & Lagerstedt, A.S. (2001) Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **15**, 530-538.
- Egenvall, A., Bonnett, B.N., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A. & von Euler, H. (2005) Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*, **69**, 109-127.
- Egenvall, A., Nødtvedt, A. & Euler, H.v. (2007) Bone tumors in a population of 400 000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **71**, 292-299.
- Egenvall, A., Bonnett, B.N., Häggström, J., Holst, B.S., Möller, L. & Nødtvedt, A. (2010) Morbidity of insured Swedish cats during 1999-2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **12**, 948-959.
- Ehrhardt, C., Odunayo, A., Pascutti, K., Carvajal, J., Ham, K. & Harris, A.N. (2023) Stump pyometra in a spayed female dog secondary to tamoxifen. *Veterinary Medicine and Science*, **9**, 47-52.
- Eigenmann, J.E., Eigenmann, R.Y. & Rijnberk, A. (1983) Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinologica*, **104**, 167-176.
- Elbahi, A.M., Mahgiubi, S.A.M. & Gaja, A.O. (2022) Ovarian granulosa cell tumor in a Persian cat: Case report from Tripoli, Libya. *Open Veterinary Journal*, **12**, 519-524.
- Ellis, C. (1975) Oral progestogens in cats. *The Veterinary Record*, **96**, 513-514.
- Enginler, S. & Senunver, A. (2011) The effects of progesterone hormone applications used for suppression of estrus on mammary glands in queens. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **17**, 277-284.
- England, G. (1997) Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **51**, 123-138.
- Erickson, A.K., Fox-Alvarez, W.A., Regier, P.J. & Case, J.B. (2020) In vitro holding strength of the laparoscopic Miller's knot compared with open Miller's knot, open surgeon's throw, and laparoscopic surgeon's throw in a vascular pedicle model. *Veterinary Surgery*, **49**, 1563-1570.
- Ettinger, A.M., Gust, S.K. & Kutzler, M.A. (2019) Luteinizing hormone receptor expression by nonneoplastic and neoplastic canine lymphocytes. *American Journal of Veterinary Research*, **80**, 572-577.
- Eugster, S., Schawalder, P., Gaschen, F. & Boerlin, P. (2004) A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. *Veterinary Surgery*, **33**, 542-550.
- Evans, J. & Sutton, D. (1989) The use of hormones, especially progestagens, to control oestrus in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **39**, 163-173.
- Evci, E.C., Aslan, S., Schäfer-Somi, S., Ergene, O., Sayiner, S., Darbaz, I. et al. (2023) Monitoring of canine pregnancy by considering anti-Müllerian hormone, C-reactive protein, progesterone and complete blood count in pregnant and non-pregnant dogs. *Theriogenology*, **195**, 69-76.
- Faggella, A.M. & Aronson, M.G. (1994) Evaluation of anesthetic protocols for neutering 6- to 14-week-old pups. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **205**, 308-314.
- Fagundes, A.K.F., Oliveira, E.C., Tenorio, B.M., Melo, C.C.S., Nery, L.T.B., Santos, F.A.B. et al. (2014) Injection of a chemical castration agent, zinc gluconate, into the testes of cats results in the impairment of spermatogenesis: a potentially irreversible contraceptive approach for this species? *Theriogenology*, **81**, 230-236.
- Fahim, M., Fahim, Z., Harman, J., Thompson, I., Montie, J. & Hall, D.G. (1977) Ultrasound as a new method of male contraception. *Fertility and Sterility*, **28**, 823-831.
- Fahim, M., Wang, M., Sutcu, M., Fahim, Z. & Youngquist, R.S. (1993) Sterilization of dogs with intra-epididymal injection of zinc arginine. *Contraception*, **47**, 107-122.
- Fall, T., Hamlin, H.H., Hedhammar, A., Kämpe, O. & Egenvall, A. (2007) Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **21**, 1209-1216.
- Fall, T., Hedhammar, A., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K.M., Hamlin, H.H. et al. (2010) Diabetes mellitus in elkhounds is associated with diestrus and pregnancy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **24**, 1322-1328.
- Fallon, R.H., Jr. (1994) Two senses of autonomy. *Stanford Law Review*, (APR 1), 875-905.
- Famula, T.R., Belanger, J.M. & Oberbauer, A.M. (2003) Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *Journal of Small Animal Practice*, **44**, 8-12.
- Farhoo, P., Mallawaarachchi, I., Tarwater, P.M., Serpell, J.A., Duffy, D.L. & Zink, C. (2018) Aggression toward familiar people, strangers, and conspecifics in gonadectomized and intact dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, **5**, 18.
- Faro, T.A.S. & Oliveira, E.H.C.d. (2023) Canine transmissible venereal tumor - from general to molecular characteristics: a review. *Animal Genetics*, **54**, 82-89.
- Farris, G.M. & Benjamin, S.A. (1993) Inhibition of myelopoiesis by conditioned medium from cultured canine thymic cells exposed to estrogen. *American Journal of Veterinary Research*, **54**, 1366-1373.
- Faya, M., Carranza, A., Priotto, M., Graiff, D., Zurbruggen, G., Diaz, J.D. et al. (2011) Long-term melatonin treatment prolongs interestrus, but does not delay puberty, in domestic cats. *Theriogenology*, **75**, 1750-1754.
- Faya, M., Marchetti, C., Priotto, M., Grisolia, M., D'Francisco, F. & Gobello, C. (2018) Postponement of canine puberty by neonatal administration of a long term release GnRH superagonist. *Theriogenology*, **118**, 190-195.
- Feldhahn, J.R., Rand, J.S. & Martin, G. (1999) Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **1**, 107-115.
- Ferré-Dolcet, L., Carniello, L., Ferro, S., Cattai, A., Romagnoli, S. & Mollo, A. (2020a) Interval between removal of a 4.7 mg deslorelin implant after a 3-, 6-, and 9-month treatment and restoration of testicular function in tomcats. *Animals*, **10**, 1559.
- Ferré-Dolcet, L., Romagnoli, S., Banzato, T., Cavicchioli, L., Di Maggio, R., Cattai, A. et al. (2020b) Progesterone-responsive vaginal leiomyoma and hyperprogesteronemia due to ovarian luteoma in an older bitch. *BMC Veterinary Research*, **16**, 284.
- Ferré-Dolcet, L., Ferro, S., Contiero, B., Andretta, F., Cattai, A., Fontaine, C. et al. (2022) Resumption of ovarian activity following removal of a 4.7 mg deslorelin implant in queens. *Reproduction in Domestic Animals*, **57**, 3-9.
- Ferré-Dolcet, L., Ventura, L. & Marchiori, A. (2023) Long term effect of neutering on cancer development in cats: can we compare it to the dog? Submitted. *Proceedings 1st European Veterinary Reproduction Congress*, Nantes, France, 21-23 September.
- Fink, R.L., Caridis, D.T., Chmiel, R. & Ryan, G. (1980) Renal impairment and its reversibility following variable periods of complete ureteric obstruction. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, **50**, 77-83.
- Fischer, H.R., Norton, J., Kobluk, C.N., Reed, A.L., Rooks, R.L. & Borostyankoi, F. (2004) Surgical reduction and stabilization for repair of femoral capital physal fractures in cats: 13 cases (1998-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **224**, 1478-1482.

- Fischer, A., Benka, V.A., Briggs, J.R., Driancourt, M.-A., Maki, J., Mora, D.S. et al. (2018) Effectiveness of GonaCon as an immunocontraceptive in colony-housed cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **20**, 786-792.
- Fontaine, E. & Fontbonne, A. (2011) Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reproduction in Domestic Animals*, **46**, 344-353.
- Fontaine, E., Maenhoudt, C., Mir, F., Navarro, C. & Fontbonne, A. (2012) Postponement of puberty using GnRH agonist implants in bitches of different breeds. *Proceedings of the 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*, Whistler, BC, Canada. pp. 26-29.
- Fontes, G.S. & McCarthy, R.J. (2020) Ovarian remnant syndrome in a cat with ovarian tissue in the omentum. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **257**, 631-634.
- Forzán, M., Garde, E., Perez, G. & Vanderstichel, R.V. (2014) Necrosuppurative orchitis and scrotal necrotizing dermatitis following intratesticular administration of zinc gluconate neutralized with arginine (EsterilSol) in 2 mixed-breed dogs. *Veterinary Pathology*, **51**, 820-823.
- Fossati, P. (2022) Spay/neuter laws as a debated approach to stabilizing the populations of dogs and cats: an overview of the European legal framework and remarks. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, **27**, 281-293. Available from: <https://doi.org/10.1080/10888705.2022.2081807>
- Foster, R.A., Caswell, J.L. & Rinkardt, N. (1996) Chronic fibrinous and necrotic orchitis in a cat. *The Canadian Veterinary Journal=La revue veterinaire canadienne*, **37**, 681-682.
- Francione, G.L. & Garner, R. (2010) The animal rights debate: abolition or regulation? New York: Columbia University Press.
- Frank, J.M. & Carlisle-Frank, P.L. (2007) Analysis of programs to reduce overpopulation of companion animals: do adoption and low-cost spay/neuter programs merely cause substitution of sources? *Ecological Economics*, **62**, 740-746.
- Fransson, B.A. (2017) Ovaries and uterus. In: Johnston, S.A. & Tobias, K.M. (Eds.) *Veterinary surgery: small Animal expert consult*, 2nd edition. St. Louis, MO: Elsevier, pp. 2109-2130.
- Fransson, B.A. & Mayhew, P.D. (2015) *Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- Fraser, H. (1988) 9 LHRH analogues: their clinical physiology and delivery systems. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, **2**, 639-658.
- Frenette, M.D., Dooley, M.P. & Pineda, M.H. (1986) Effect of flushing the vasa deferentia at the time of vasectomy on the rate of clearance of spermatozoa from the ejaculates of dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, **47**, 463-470.
- Freshman, J., Olson, P., Amann, R., Carlson, E.D., Twedt, D.C. & Bowen, R.A. (1990) The effects of methyltestosterone on reproductive function in male greyhounds. *Theriogenology*, **33**, 1057-1073.
- Frey, E., Costin, M., Granick, J., Kornya, M. & Weese, J.S. (2022) 2022 AAEP/AAHA antimicrobial stewardship guidelines. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **58**, 1-5.
- Fried, N.M., Roberts, W.W., Sinelnikov, Y.D., Wright, E.J. & Solomon, S.B. (2002) Focused ultrasound ablation of the epididymis with use of thermal measurements in a canine model. *Fertility and Sterility*, **78**, 609-613.
- Fudge, J.M., Lee, I., Page, B. & Jeffery, U. (2022) Comparison of preoperative to postoperative blood glucose in puppies undergoing elective surgical neutering. *The Veterinary Journal*, **281**, 105811.
- Furthner, E., Roos, J., Niewiadomska, Z., Maenhoudt, C. & Fontbonne, A. (2020) Contraceptive implants used by cat breeders in France: a study of 140 purebred cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **22**, 984-992.
- Furthner, E., Fabian, R., Kipar, A., Schuler, G., Janett, F., Nudelmann, N. et al. (2023) Epididymectomy as a novel surgical procedure; application in the domestic cat. *Theriogenology*, **200**, 168-178.
- Gagnon, A.C., Langlade, C., Rosset, E. & Buff, S. (2020) French veterinarians' opinions and practices regarding early neutering of cats: a convenience sampling survey interpreted in an international context. *Veterinary Record*, **187**, e120.
- Gamlem, H., Nordstoga, K. & Arnesen, K. (2008) Canine vascular neoplasia - a population-based clinicopathologic study of 439 tumours and tumour-like lesions in 420 dogs. *APMIS. Supplementum*, **125**, 41-54.
- Ganguly, B., Das, U. & Das, A.K. (2016) Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, **14**, 1-12.
- Gannon, J. (1976) Clinical aspects of the oestrus cycle in the greyhound. *Racing Greyhound*, **1**, 12-22.
- Ganz, S., Wehrend, A. & Georgiev, P. (2020) Chirurgisches Vorgehen bei einem Vaginalfaltenvorfall in der Läufigkeit bei einer Deutschen Dogge. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, **48**, 39-43.
- García Romero, G., Fernández, P., Gimeno, E., Barbeito, C. & Gobello, C. (2012) Effects of the GnRH antagonist acyline on the testis of the domestic cat (*Felis catus*). *The Veterinary Journal*, **193**, 279-282.
- Garde, E., Pérez, G., Vanderstichel, R., Villa, P.F.D. & Serpell, J.A. (2016) Effects of surgical and chemical sterilization on the behavior of free-roaming male dogs in Puerto Natales, Chile. *Preventive Veterinary Medicine*, **123**, 106-120.
- Gaunt, S.D. & Pierce, K.R. (1986) Effects of estradiol on hematopoietic and marrow adherent cells of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **47**, 906-909.
- Gazin, A.A., Vatikov, Y.A., Sturov, N.V., Kulikov, E.V., Grishin, V., Krotova, E.A. et al. (2022) Canine testicular tumors: an 11-year retrospective study of 358 cases in Moscow Region, Russia. *Veterinary World*, **15**, 483-487.
- Gedon, J., Wehrend, A., Failing, K. & Kessler, M. (2021a) Canine mammary tumours: size matters - a progression from low to highly malignant subtypes. *Veterinary and Comparative Oncology*, **19**, 707-713.
- Gedon, J., Wehrend, A. & Kessler, M. (2021b) Ovariectomy reduces the risk of tumour development and influences the histologic continuum in canine mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, **20**, 476-483.
- Gelberg, H.B. & McEntee, K. (1984) Hyperplastic endometrial polyps in the dog and cat. *Veterinary Pathology*, **21**, 570-573.
- Gelberg, H.B. & McEntee, K. (1985) Feline ovarian neoplasms. *Veterinary Pathology*, **22**, 572-576.
- German, A.J. (2006) The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*, **136**, 1940S-1946S.
- German, A.J., Blackwell, E., Evans, M. & Westgarth, C. (2017) Overweight dogs are more likely to display undesirable behaviours: results of a large online survey of dog owners in the UK. *Journal of Nutritional Science*, **6**, e14.
- Ghaffari, M.S. (2008) Iatrogenic hyperlipidemia associated with lipid-laden aqueous humor in a cat following administration of megestrol acetate. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, **32**, 399-401.
- de Gier, J., Buijtel, J.J.C.W.M., Albers-Wolthers, C.H.J., Oei, C.H.Y., Kooistra, H.S. & Okkens, A.C. (2012) Behaviour and the pituitary-testicular axis in dogs before and after surgical or chemical castration with the GnRH agonist deslorelin. *7th Quadrennial International Symposium on Canine and Feline Reproduction*.
- Gill, S.S. & Barstad, R.D. (2018) A review of the surgical management of perineal hernias in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **54**, 179-187.
- Gilson, S.A. (2016) Cesarean section. In: Aronson, L.R. (Ed.) *Small animal surgical emergencies*. Ames, IA: Wiley Blackwell, pp. 391-396.
- Gimenez, F., Stornelli, M., Tittarelli, C., Savignone, C.A., Dorna, I.V., de la Sota, R.L. et al. (2009) Suppression of estrus in cats with melatonin implants. *Theriogenology*, **72**, 493-499.
- Gionfriddo, J.P., Denicola, A.J., Miller, L.A. & Fagerstone, K.A. (2011) Efficacy of GnRH immunocontraception of wild white-tailed deer in New Jersey. *Wildlife Society Bulletin*, **35**, 142-148.
- Glickman, L.T., Schofer, F.S., McKee, L.J., Reif, J.S. & Goldschmidt, M.H. (1989) Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **28**, 407-414.
- Gobello, C. (2021) Revisiting canine pseudocyesis. *Theriogenology*, **167**, 94-98.
- Gobello, C., La Sota, R.L.D. & Goya, R.G. (2001) A review of canine pseudocyesis. *Reproduction in Domestic Animals*, **36**, 283-288.
- Goddard, M. & Beilharz, R. (1986) Early prediction of adult behaviour in potential guide dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, **15**, 247-260.
- Goericke-Pesch, S. (2017) Long-term effects of GnRH agonists on fertility and behaviour. *Reproduction in Domestic Animals*, **52**, 336-347.
- Goericke-Pesch, S., Wilhelm, E. & Hoffmann, B. (2010a) Hormonal downregulation of testicular function in the dog and cat - a retrospective study. *Praktischer Tierarzt*, **91**, 563.
- Goericke-Pesch, S., Wilhelm, E., Ludwig, C., Desmoulins, P.O., Driancourt, M.A. & Hoffmann, B. (2010b) Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog. *Theriogenology*, **73**, 920-926.
- Goericke-Pesch, S., Georgiev, P., Antonov, A., Albouy, M. & Wehrend, A. (2011) Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin®, regarding suppression of reproductive function in tomcats. *Theriogenology*, **75**, 803-810.
- Goericke-Pesch, S., Georgiev, P., Atanasov, A., Albouy, M., Navarro, C. & Wehrend, A. (2013) Treatment of queens in estrus and after estrus with a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin; hormonal response, duration of efficacy, and reversibility. *Theriogenology*, **79**, 640-646.

- Goericke-Pesch, S., Georgiev, P., Antonov, A., Vodenicharov, A., Navarro, C. & Wehrend, A. (2014) Reversibility of germinative and endocrine testicular function after long-term contraception with a GnRH-agonist implant in the tom—a follow-up study. *Theriogenology*, **81**, 941-946.
- Golden, T. (2014) Calcium chloride as a non-surgical sterilant for male dogs and cats: a history and summary of research. Review of the Alliance for Contraception in dogs and cats, November 2014, 1-18. Available from: https://static1.squarespace.com/static/60106baf6eab30c510d352a/t/60821e4e0cb433204656917b/1619140175242/accd_cacl_review-nov2014.pdf [Accessed 22nd July 2023].
- Gontier, A., Youala, M., Fontaine, C., Raibon, E., Fournel, S., Briantais, P. et al. (2022) Efficacy and safety of 4.7 mg deslorelin acetate implants in suppressing oestrus cycle in prepubertal female dogs. *Animals*, **12**, 3504.
- Gonzalez-Gasch, E. & Monnet, E. (2015) Comparison of single port access versus multiple port access systems in elective laparoscopy: 98 dogs (2005-2014). *Veterinary Surgery*, **44**, 895-899.
- Gordon, R. (2016) From pests to pets: social and cultural perceptions of animals in post-medieval urban centres in England (AD1500-1900). *Papers from the Institute of Archaeology*, **27**, 1-9.
- Gorman, S.P., Levy, J.K., Hampton, A.L., Collante, W.R., Harris, A.L. & Brown, R.G. (2002) Evaluation of a porcine zona pellucida vaccine for the immunocontraception of domestic kittens (*Felis catus*). *Theriogenology*, **58**, 135-149.
- Gouletsoou, P.G., Galatos, A.D., Apostolidis, K. & Sideri, A.I. (2009) Vaginal fold prolapse during the last third of pregnancy, followed by normal parturition, in a bitch. *Animal Reproduction Science*, **112**, 371-376.
- Graham, L., Swanson, W., Wildt, D. & Brown, J.L. (2004) Influence of oral melatonin on natural and gonadotropin-induced ovarian function in the domestic cat. *Theriogenology*, **61**, 1061-1076.
- Greenfield, C.L., Johnson, A.L. & Schaeffer, D.J. (2004) Frequency of use of various procedures, skills, and areas of knowledge among veterinarians in private small animal exclusive or predominant practice and proficiency expected of new veterinary school graduates. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **224**, 1780-1787.
- Greenlee, P.G. & Patnaik, A.K. (1985) Canine ovarian tumors of germ cell origin. *Veterinary Pathology*, **22**, 117-122.
- Greer, K.A., Canterberry, S.C. & Murphy, K.E. (2007) Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog. *Research in Veterinary Science*, **82**, 208-214.
- Gregory, S.P., Parkinson, T.J. & Holt, P.E. (1992) Urethral conformation and position in relation to urinary incontinence in the bitch. *Veterinary Record*, **131**, 167-170.
- Grieco, V., Riccardi, E., Greppi, G.F., Teruzzi, F., Iermanò, V. & Finazzi, M. (2008) Canine testicular tumours: a study on 232 dogs. *Journal of Comparative Pathology*, **138**, 86-89.
- Griffin, B., Heath, A., Young, D. & Wright, J. (2001) Effects of melatonin implants on ovarian function in the domestic cat. *Proceedings of the 19th Congress of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)*, Denver, CO, USA.
- Griffin, B., Henry, B., Elizabeth, W., Miller, L. & Fagerstone, K. (2004) Response of dogs to a GnRH-KLH conjugate contraceptive vaccine adjuvanted with adjuvac. *Proceedings of the 2004 ACC&D 2nd International Symposium on Surgical Methods for Pet Population Control*, 185-186.
- Griffin, B., Bushby, P.A., McCobb, E., White, S.C., Rigdon-Brestle, Y.K., Appel, L.D. et al. (2016) The association of shelter veterinarians' 2016 veterinary medical care guidelines for spay-neuter programs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **249**, 165-188.
- Griffin, B., Bohling, M. & Brestle, W. (2020) Tattoo and ear tipping techniques for identification of surgically sterilized dogs and cats. In: White, S. (Ed.) *High-quality-high-volume spay and neuter and other shelter surgeries*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, pp. 325-338.
- Griffin, M.A., Culp, W.T.N. & Rebhun, R.B. (2021) Canine and feline haemangiosarcoma. *The Veterinary Record*, **189**, e585.
- Grint, N.J., Murison, P.J., Coe, R.J. & Waterman Pearson, A.E. (2006) Assessment of the influence of surgical technique on postoperative pain and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **8**, 15-21.
- Grüntzig, K., Graf, R., Hässig, M., Welle, M., Meier, D., Lott, G. et al. (2015) The Swiss canine cancer registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *Journal of Comparative Pathology*, **152**, 161-171.
- Grüntzig, K., Graf, R., Boo, G., Guscetti, F., Hässig, M., Axhausen, K.W. et al. (2016) Swiss canine cancer registry 1955-2008: occurrence of the most common tumour diagnoses and influence of age, breed, body size, sex and neutering status on tumour development. *Journal of Comparative Pathology*, **155**, 156-170.
- Guest, K.E., Ellerbrock, R.E., Adams, D.J., Reed, R.A. & Grimes, J.A. (2023) Performing an ovariohysterectomy at the time of c-section does not pose an increase in risk of mortality, intra- or postoperative complications, or decreased mothering ability of the bitch. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **261**, 837-843.
- Gültiken, N., Aslan, S., Ay, S.S., Gülbahar, M.Y., Thuróczy, J., Koldaş, E. et al. (2017) Effect of deslorelin on testicular function, serum dihydrotestosterone and oestradiol concentrations during and after suppression of sexual activity in tom cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **19**, 123-131.
- Gunter, L.M., Barber, R.T. & Wynne, C.D. (2018) A canine identity crisis: genetic breed heritage testing of shelter dogs. *PLoS One*, **13**, e0202633.
- Günther, I., Hawlena, H., Azriel, L. & Klement, E. (2022) Reduction of free-roaming cat population requires high-intensity neutering in spatial contiguity to mitigate compensatory effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119**, e2119000119.
- Gupta, K. (2012) Epidemiological studies on canine mammary tumour and its relevance for breast cancer studies. *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*, **2**, 322-333.
- Gupta, S.K., Toor, S., Minhas, V., Chaudhary, P., Raman, M., Anoop, S. et al. (2022) Contraceptive efficacy of recombinant porcine zona proteins and fusion protein encompassing canine ZP3 fragment and GnRH in female beagle dogs. *American Journal of Reproductive Immunology*, **87**, e13536.
- Guptill, L., Glickman, L. & Glickman, N. (2003) Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *The Veterinary Journal*, **165**, 240-247.
- Haakensen, V.D., Bjørø, T., Lüders, T., Riis, M., Bukholm, I.K., Kristensen, V.N. et al. (2011) Serum estradiol levels associated with specific gene expression patterns in normal breast tissue and in breast carcinomas. *BMC Cancer*, **11**, 332.
- van Hagen, M.A., Ducro, B.J., Broek, J.v. & Knol, B.W. (2005) Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers. *American Journal of Veterinary Research*, **66**, 307-312.
- Hagman, R. (2018) Pyometra in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, **48**, 639-661.
- Hagman, R. (2022) Pyometra in small animals 2.0. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, **52**, 631-657.
- Hagman, R. (2023) Pyometra in small animals 3.0. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, **53**, 1223-1254.
- Hagman, R., Ström Holst, B., Möller, L. & Egenvall, A. (2014) Incidence of pyometra in Swedish insured cats. *Theriogenology*, **82**, 114-120.
- Hall, J.L., Owen, L., Riddell, A., Church, D.B., Brodbelt, D.C. & O'Neill, D.G. (2019) Urinary incontinence in male dogs under primary veterinary care in England: prevalence and risk factors. *Journal of Small Animal Practice*, **60**, 86-95.
- Hamilton, K.H., Henderson, E.R., Toscano, M. & Chanoit, G.P. (2014) Comparison of postoperative complications in healthy dogs undergoing open and closed orchidectomy. *Journal of Small Animal Practice*, **55**, 521-526.
- Hancock, R.B., Lanz, O.I., Waldron, D.R., Duncan, R.B., Broadstone, R.V. & Hendrix, P.K. (2005) Comparison of postoperative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel-assisted laparoscopy compared with median celiotomy and ligation in dogs. *Veterinary Surgery*, **34**, 273-282.
- Handa, R.J. & Weiser, M.J. (2014) Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **35**, 197-220.
- Hanyu, S., Iwanaga, T., Kano, K. & Fujita, T. (1987) Distribution of serotonin-immunoreactive paraneurons in the lower urinary tract of dogs. *The American Journal of Anatomy*, **180**, 349-356.
- Hardie, E.M. & Kyles, A.E. (2004) Management of ureteral obstruction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **34**, 989-1010.
- Harris, T. & Wolchuk, N. (1963) The suppression of estrus in the dog and cat with long-term administration of synthetic progestational steroids. *American Journal of Veterinary Research*, **24**, 1003-1006.
- Hart, B.L. & Cooper, L. (1984) Factors relating to urine spraying and fighting in prepubertally gonadectomized cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **184**, 1255-1258.
- Hart, B.L., Hart, L.A., Thigpen, A.P. & Willits, N.H. (2014) Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador retrievers with Golden retrievers. *PLoS One*, **9**, e102241.
- Hart, B.L., Hart, L.A., Thigpen, A.P. & Willits, N.H. (2016) Neutering of German shepherd dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. *Veterinary Medicine and Science*, **2**, 191-199.
- Hart, B.L., Hart, L.A., Thigpen, A.P. & Willits, N.H. (2020) Assisting decision-making on age of neutering for 35 breeds of dogs: associated joint disorders, cancers, and urinary incontinence. *Frontiers in Veterinary Science*, **7**, 388.
- Hassan, B.B., Elshafae, S.M., Supsavhad, W., Simmons, J.K., Dirksen, W.P., Sokkar, S.M. et al. (2017) Feline mammary cancer. *Veterinary Pathology*, **54**, 32-43.

- Hawkins, R.D., Williams, J.M. & Animals, S. (2017) Childhood attachment to pets: associations between pet attachment, attitudes to animals, compassion, and humane behaviour. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **14**, 490.
- Hayden, D., Johnston, S., Kiang, D., Johnson, K.H. & Barnes, D.M. (1981) Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects. *American Journal of Veterinary Research*, **42**, 1699-1703.
- Hayden, D., Barnes, D. & Johnson, K. (1989) Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: a retrospective study. *Veterinary Pathology*, **26**, 104-113.
- Hayes, A.A. & Mooney, S. (1985) Feline mammary tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **15**, 513-520.
- Hayes, H.M. & Wilson, G.P. (1977) Hormone-dependent neoplasms of the canine perianal gland. *Cancer Research*, **37**, 2068-2071.
- Hayes, H.M. & Young, J.L. (1978) Epidemiologic features of canine ovarian neoplasms. *Gynecologic Oncology*, **6**, 348-353.
- Hayes, H.M., Milne, K.L. & Mandell, C.P. (1981) Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *Veterinary Record*, **108**, 476-479.
- Hayes, H.M., Wilson, G.P. & Pendergrass, T.W. (1985) Canine cryptorchidism and subsequent testicular neoplasia: case-control study with epidemiologic update. *Teratology*, **32**, 51-56.
- Hayon, S., Michael, J. & Coward, R.M. (2020) The modern testicular prosthesis: patient selection and counseling, surgical technique, and outcomes. *Asian Journal of Andrology*, **22**, 64.
- Hazenfield, K.M. & Smeak, D.D. (2014) In vitro holding security of six friction knots used as a first throw in the creation of a vascular ligation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **245**, 571-577.
- Heber, D., Dodson, R., Swerdloff, R., Channabasavaiah, K. & Stewart, J.M. (1982) Pituitary receptor site blockade by a gonadotropin-releasing hormone antagonist in vivo: mechanism of action. *Science*, **216**, 420-421.
- Hedlund, C. (2002) Surgery of the reproductive tract. In: Fossum, T.W. (Ed.) *Small animal surgery*, 2nd edition. Philadelphia, PA: Mosby, pp. 610-673.
- Heidenberger, E. & Unshelm, J. (1990) Verhaltensänderungen von Hunden nach Kastration. *Tierärztliche Praxis*, **18**, 69-75.
- Henderson, W. (1951) Cryptorchidism in the adult cat. *North American Veterinarian*, **32**, 634-636.
- Herbst, K.L. (2003) Gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Current Opinion in Pharmacology*, **3**, 660-666.
- Hernandez, F.J., Fernandez, B.B., Chertack, M. & Gage, P.A. (1975) Feline mammary carcinoma and progestogens. *Feline Practice*, **5**, 45-48.
- Herron, M.A. (1972) The effect of prepubertal castration on the penile urethra of the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **160**, 208-211.
- Herron, M. (1983) Tumors of the canine genital system. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **19**, 981-994.
- Herron, M.A. & Herron, M.R. (1972) Vasectomy in the cat. *Modern Veterinary Practice*, **53**, 41-43.
- Herron, M.A. & Stern, B. (1980) Prognosis and management of feline infertility. In: Kirk, R.W. (Ed.) *Current veterinary therapy VII*. Philadelphia, PA: WB Saunders, pp. 1231-1235.
- Hinton, M. & Gaskell, C. (1977) Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy. *The Veterinary Record*, **100**, 277-280.
- Hoad, J.G. (2018) Spaying bitches: why, when, how? *The Veterinary Nurse*, **9**, 418-421.
- Hobday, F.T.G. (1924) *Surgical diseases of the dog and cat*, 3rd edition. London: Bailliere, Tindall and Cox.
- Hoffman, J.M., Creevy, K.E. & Promislow, D.E.L. (2013) Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs. *PLoS One*, **8**, e61082.
- Hoffman, J.M., Lourenço, B.N., Promislow, D.E.L. & Creevy, K.E. (2018) Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*, **59**, 681-690.
- Hollinshead, F. & Krekeler, N. (2016) Pyometra in the queen: to spay or not to spay? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **18**, 21-33.
- Holst, B.S. (2022) Feline breeding and pregnancy management: what is normal and when to intervene. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **24**, 221-231.
- Holst, B.S. & Nilsson, S. (2023) Age, weight and circulating concentrations of total testosterone are associated with the relative prostatic size in adult intact male dogs. *Theriogenology*, **198**, 356-360.
- Holt, P.E. (1990) Urinary incontinence in dogs and cats. *Veterinary Record*, **127**, 347-350.
- Holt, P.E. & Thrusfield, M.V. (1993) Association in bitches between breed, size, neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to incompetence of the urethral sphincter mechanism. *Veterinary Record*, **133**, 177-180.
- Holzer, H.M. (2008) The policy, law and morality of mandatory spay/neuter. *International Society for Animal Rights*, 1-125. Available from: <https://store.payloadz.com/details/784061-other-files-documents-and-forms-the-policy-law-and-morality-of-mandatory-spayneuter.html> [Accessed 22nd July 2023].
- Hopkins, S.G., Schubert, T.A. & Hart, B.L. (1976) Castration of adult male dogs: effects on roaming, aggression, urine marking, and mounting. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **168**, 1108-1110.
- Hornbuckle, W.E., MacCoy, D.M., Allan, G.S. & Gunther, R. (1978) Prostatic disease in the dog. *The Cornell Veterinarian*, **68**, 284-305.
- Horwitz, D.F. (2019) Common feline problem behaviors: urine spraying. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **21**, 209-219.
- Hosgood, G., Hedlund, C.S., Pechman, R.D. & Dean, P.W. (1995) Perineal herniorrhaphy: perioperative data from 100 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **31**, 331-342.
- Houdeshell, J. & Hennessey, P. (1977) Megestrol acetate for control of estrus in the cat. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician: VM, SAC*, **72**, 1013-1017.
- Houlton, J.E. & McGlennon, N.J. (1992) Castration and physeal closure in the cat. *Veterinary Record*, **131**, 466-467.
- Haupt, K.A., Haupt, T.R. & Pond, W.G. (1979) The pig as a model for the study of obesity and of control of food intake: a review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, **52**, 307-329.
- Howard, P.E. & Bjorling, D.E. (1989) The intersexual animal. Associated problems. *Problems in Veterinary Medicine*, **1**, 74-84.
- Howe, L.M. (1997) Short-term results and complications of prepubertal gonadectomy in cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **211**, 57-62.
- Howe, L.M. (2006) Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, **66**, 500-509.
- Howe, L.M. (2015) Current perspectives on the optimal age to spay/castrate dogs and cats. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*, **6**, 171-180.
- Howe, L.M., Slater, M.R., Boothe, H.W., Hobson, H.P., Fossum, T.W., Spann, A.C. et al. (2000) Long-term outcome of gonadectomy performed at an early age or traditional age in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **217**, 1661-1665.
- Howe, L.M., Slater, M.R., Boothe, H.W., Hobson, H.P., Holcom, J.L. & Spann, A.C. (2001) Long-term outcome of gonadectomy performed at an early age or traditional age in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**, 217-221.
- Hsu, T.H., Huang, J.K., Ho, D.M., Liu, R.S., Chen, M.T. & Chang, L.S. (1993) Role of the spermatic artery in spermatogenesis and sex hormone synthesis. *Archives of Andrology*, **31**, 191-197.
- Hsueh, C., Giuffrida, M., Mayhew, P.D., Case, J.B., Singh, A., Monnet, E. et al. (2018) Evaluation of pet owner preferences for operative sterilization techniques in female dogs within the veterinary community. *Veterinary Surgery*, **47**, 015-025.
- Hughes, A.M., Nelson, R.W., Famula, T.R. & Bannasch, D.L. (2007) Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia duck tolling retrievers: 25 cases (1994-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **231**, 407-412.
- Immegart, H.M. & Threlfall, W.R. (2000) Evaluation of intratesticular injection of glycerol for nonsurgical sterilization of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **61**, 544-549.
- Isitor, G.N. & Weinman, D.E. (1979) Origin and early development of canine circumanal glands. *American Journal of Veterinary Research*, **40**, 487-492.
- Ismail, H.R.A., Landry, F., Aprikian, A.G. & Chevalier, S. (2002) Androgen ablation promotes neuroendocrine cell differentiation in dog and human prostate. *The Prostate*, **51**, 117-125.
- Itze, L. (2010) Silicon prosthesis Neuticles as a testicle substitution in a dog. *Veterinářství*, **60**, 404-405.
- Iwazaki, E., Lee, A.H., Kruis, A.M., Phungvivatnikul, T., Valentine, H., Arend, L.S. et al. (2022) Effects of a high-protein, high-fiber diet rich in antioxidants and l-carnitine on body weight, body composition, metabolic status, and physical activity levels of cats after spay surgery. *Journal of Animal Science*, **100**, 1-9.
- Jackman, J. & Rowan, A.N. (2007) Free-roaming dogs in developing countries: the benefits of capture, neuter, and return programs. In: Salem, D.J. & Rowan, A.N. (Eds.) *The state of the animals 2007*. Washington, DC: Humane Society Press, pp. 55-78.
- Jacobs, J.A., Coe, J.B., Pearl, D.L., Widowski, T.M. & Niel, L. (2018a) Factors associated with canine resource guarding behaviour in the presence of people: A cross-sectional survey of dog owners. *Preventive Veterinary Medicine*, **161**, 143-153.
- Jacobs, J.A., Coe, J.B., Pearl, D.L., Widowski, T.M. & Niel, L. (2018b) Factors associated with canine resource guarding behaviour in the presence of dogs: A cross-sectional survey of dog owners. *Preventive Veterinary Medicine*, **161**, 134-142.

- Jacobs, T.M., Hoppe, B.R., Poehlmann, C.E., Ferracone, J.D. & Sorenmo, K.U. (2010) Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **12**, 169-174.
- Jagoe, J.A. & Serpell, J.A. (1988) Optimum time for neutering (letter). *The Veterinary Record*, **122**, 447.
- Jana, K. & Samanta, P.K. (2011) Clinical evaluation of non-surgical sterilization of male cats with single intra-testicular injection of calcium chloride. *BMC Veterinary Research*, **7**, 1-16.
- Jana, K., Samanta, P. & Ghosh, D. (2005) Evaluation of single intratesticular injection of calcium chloride for nonsurgical sterilization of male Black Bengal goats (*Capra hircus*): a dose-dependent study. *Animal Reproduction Science*, **86**, 89-108.
- Jänne, O., Kontula, K., Vihko, R., Feil, P.D. & Bardin, C.W. (1978) Progesterone receptor and regulation of progestin action in mammalian tissues. *Medical Biology*, **56**, 225-248.
- Janssens, L.A.A. & Janssens, G.H.R.R. (1991) Bilateral flank ovariectomy in the dog- surgical technique and sequelae in 72 animals. *Journal of Small Animal Practice*, **32**, 249-252.
- Jarvis, S. (2018) Encouraging responsible pet ownership. *The Veterinary Record*, **182**, 389.
- Javadi, D., Ganie, S.Y., Hajam, Y.A. & Reshi, M.S. (2022) CRISPR/Cas9 system: a reliable and facile genome editing tool in modern biology. *Molecular Biology Reports*, **49**, 12133-12150.
- Jergens, A.E. & Shaw, D.P. (1987) Tumors of the canine ovary. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **9**, 489-495.
- Jessen, L.R., Damborg, P.P., Spohr, A., Goericke-Pesch, S., Langhorn, R., Houser, G. et al. (2019) Antibiotic use guidelines for companion Animal practice, 2nd edition. Frederiksberg: The Danish Small Animal Veterinary Medical Association.
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O.V., Petterson, A. & Egenvall, A. (2012) Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**(Supplement 6), 347-350.
- Johnston, S.D. (1986) Pseudopregnancy in the bitch. In: Morrow, D.A. (Ed.) Current therapy in theriogenology, vol. 2. Philadelphia: Saunders, pp. 490-491.
- Johnston, S.D. (1989) Vaginal prolapse. In: Kirk, R.W. (Ed.) Current veterinary therapy X. Philadelphia: Saunders, pp. 1302-1305.
- Johnston, S.D., Root Kustritz, M.V. & Olson, P.N. (2001) Disorders of the canine prostate. In: Canine and feline theriogenology. Philadelphia: Saunders, pp. 337-356.
- Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R. & Olson, P.N.S. (2001a) Canine and feline theriogenology. Philadelphia: W B Saunders, pp. 16-31.
- Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R. & Olson, P.N. (2001b) Disorders of canine vagina, vestibule and vulva. In: Canine and feline theriogenology. Philadelphia: Saunders, pp. 225-242.
- Joone, C.J. & Kononov, D.A. (2023) The effect of neuter status on longevity in the Rottweiler dog. *Scientific Reports*, **13**, 17845-17851.
- Jordan, A. (1994) Toxicology of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*, **49**, 189-201.
- Joshua, J.O. (1965) The spaying of bitches. *Veterinary Record*, **77**, 642-647.
- Junaidi, A., Williamson, P., Cummins, J., Martin, G.B., Blackberry, M.A. & Trigg, T.E. (2003) Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reproduction, Fertility and Development*, **15**, 317-322.
- Junaidi, A., Williamson, P., Martin, G., Blackberry, M.A., Cummins, J.M. & Trigg, T.E. (2009a) Dose-response studies for pituitary and testicular function in male dogs treated with the GnRH superagonist, deslorelin. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 725-734.
- Junaidi, A., Williamson, P.E., Trigg, T.E., Cummins, J.M. & Martin, G.B. (2009b) Morphological study of the effects of the GnRH superagonist deslorelin on the canine testis and prostate gland. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 757-763.
- Jung, M.J., Moon, Y.C., Cho, I.H., Yeh, J.-Y., Kim, S.-E., Chang, W.-S. et al. (2005) Induction of castration by immunization of male dogs with recombinant gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-canine distemper virus (CDV) T helper cell epitope p35. *Journal of Veterinary Science*, **6**, 21-24.
- Jurka, P. & Max, A. (2009) Treatment of fibroadenomatosis in 14 cats with aglepristone - changes in blood parameters and follow-up. *The Veterinary Record*, **165**, 657-660.
- Kamel, C. & McGahan, L. (2011) In: Information, N.C.B. (Ed.) Classification of surgical wounds. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Kanca, H. & Yaman, C. (2022) Use of a bipolar vessel sealing device in canine orchiectomy. *Reproduction in Domestic Animals*, **57**, 48.
- Kanchuk, M.L., Backus, R.C., Calvert, C.C., Morris, J.G. & Rogers, Q.R. (2002) Neutering induces changes in food intake, body weight, plasma insulin and leptin concentrations in normal and lipoprotein lipase-deficient male cats. *The Journal of Nutrition*, **132**, 1730S-1732S.
- Kawabata, W., Suzuki, T., Moriya, T., Fujimori, K., Naganuma, H., Inoue, S. et al. (2003) Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, **16**, 437-444.
- Kaya, D., Aslan, S., Kaya, S. & Kuru, M. (2013) Clinical and endocrine short-term effects of GnRH analogue Deslorelin in Prepubertal bitches: does a "flare-up" occur? *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **19**, 299-304.
- Kaya, D., Schäfer-Somi, S., Kurt, B., Kuru, M., Kaya, S., Kaçar, C. et al. (2015) Clinical use of deslorelin implants for the long-term contraception in prepubertal bitches: effects on epiphyseal closure, body development, and time to puberty. *Theriogenology*, **83**, 1147-1153.
- Kemppainen, R.J. & Clark, T.P. (1994) Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **24**, 467-476.
- Kengeri, S.S., Maras, A.H., Suckow, C.L., Chiang, E.C. & Waters, D.J. (2013) Exceptional longevity in female Rottweiler dogs is not encumbered by investment in reproduction. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, **35**, 2503-2513.
- Kent, M.S., Burton, J.H., Dank, G., Bannasch, D.L. & Rebhun, R.B. (2018) Association of cancer-related mortality, age and gonadectomy in golden retriever dogs at a veterinary academic center (1989-2016). *PLoS One*, **13**, e0192578.
- Keskin, A., Yilmazbas, G., Yilmaz, R., Ozyigit, M.O. & Gumen, A. (2009) Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 518-521.
- Khalaj, A., Bakhtiari, J. & Niasari-Naslaji, A. (2012) Comparison between single and three portal laparoscopic splenectomy in dogs. *BMC Veterinary Research*, **8**, 161.
- Kiefel, C.A. & Kutzler, M.A. (2020) Assessment of luteinizing hormone receptor expression in structural support tissues of canine hip and femorotibial joints. *American Journal of Veterinary Research*, **81**, 565-571.
- Kim, K.S. & Kim, O. (2005) Cystic endometrial hyperplasia and endometritis in a dog following prolonged treatment of medroxyprogesterone acetate. *Journal of Veterinary Science*, **6**, 81-82.
- Kim, H.-H., Yeon, S.-C., Houpt, K.-A., Lee, H.-C., Chang, H.-H. & Lee, H.-J. (2005) Acoustic feature of barks of ovariectomized and intact German shepherd bitches. *The Journal of Veterinary Medical Science*, **67**, 281-285.
- Kim, H.H., Yeon, S.C., Houpt, K.A., Lee, H.C., Chang, H.H. & Lee, H.J. (2006) Effects of ovariectomy on reactivity in German shepherd dogs. *The Veterinary Journal*, **172**, 154-159.
- Kim, J.-H., Graef, A.J., Dickerson, E.B. & Modiano, J.F. (2015) Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: research advances and future perspectives. *Veterinary Sciences*, **2**, 388-405.
- Kim, I.-H., Choi, J.-Y., Hwang, D.-Y. & Kang, H.-G. (2019) Remission of progesterone-induced diabetes mellitus after ovariectomy in an intact female dog. *Journal of Veterinary Clinics*, **36**, 74-77.
- Kirby, F.D. (1980) A technique for castrating the cryptorchid dog or cat. *Veterinary Medicine (London)*, **75**, 632.
- Knapp, D.W., Glickman, N.W., DeNicola, D.B., Bonney, P.L., Lin, T.L. & Glickman, L.T. (2000) Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urologic Oncology*, **5**, 47-59.
- Knol, B.W. & Egberink-Alink, S.T. (1989) Treatment of problem behaviour in dogs and cats by castration and progestagen administration: a review. *The Veterinary Quarterly*, **11**, 102-107.
- Koger, L. (1978) Calcium chloride castration. *Modern Veterinary Practice*, **59**, 119-121.
- Kolata, R.J. & Freeman, L.J. (1999) Access, port placement, and basic endosurgical skills. In: Freeman, L.J. (Ed.) Veterinary endosurgery. St. Louis, MO: Mosby, pp. 44-60.
- Koltveit, A. (1973) Toward more responsible pet ownership. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **162**, 434.
- Körber, H., Wehrend, A., Hoffmann, B. & Goericke-Pesch, S. (2013) The use of Suprelorin® for estrus suppression in the bitch. *Reproductive Biology*, **13**, 30-31.
- Kowaleski, M.P., Boudrieau, R.J. & Pozzi, A. (2018) Stifle joint. In: Johnston, S.A. & Tobias, K.M. (Eds.) Veterinary Surgery: Small Animal, 2nd edition. St. Louis, MO, USA: Elsevier, pp. 1071-1167.
- Kraft, W. (1998) Geriatrics in canine and feline internal medicine. *European Journal of Medical Research*, **3**, 31-41.
- Krawiec, D. & Heflin, D. (1992) Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **200**, 1119-1122.

- Krijnen, J.L., Bogdanowicz, J.F., Seldenrijk, C.A., Mulder, P.G. & van der Kwast, T.H. (1997) The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *The Journal of Urology*, **158**, 171-174.
- Kristiansen, V.M., Nødtvedt, A., Breen, A.M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M. et al. (2013) Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**, 935-942.
- Kristiansen, V.M., Peña, L., Díez Córdova, L., Illera, J.C., Skjerve, E., Breen, A.M. et al. (2016) Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: a randomized controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**, 230-241.
- Krzaczynski, J. (1974) The flank approach to feline ovariohysterectomy (an alternate technique). *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician*, **69**, 572-574.
- Krzyżewska-Młodawska, A., Max, A. & Bartyzel, B.J. (2014) Influence of gonadectomy on serum fT4 concentrations in male and female dogs. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*, **17**, 1.
- Kubinyi, E., Turcsán, B. & Miklósi, Á. (2009) Dog and owner demographic characteristics and dog personality trait associations. *Behavioural Processes*, **81**, 392-401.
- Kudo, T., Kamiie, J., Aihara, N., Doi, M., Sumi, A., Omachi, T. et al. (2019) Malignant Leydig cell tumor in dogs: two cases and a review of the literature. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, **31**, 557-561.
- Kuhne, F. (2012) Kastration von Hunden aus Sicht der Tierverhaltenstherapie. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, **40**, 140-145.
- Kumar, D., Kumar, A., Kumar, P., Yadava, C.L. & Yadav, S.P. (2019) Follicular cyst in bitches. *Journal of Animal Health and Production*, **7**, 38-42.
- Kunar, R.V., Ramakrishna, O. & Sreeraman, P.K. (1995) Leiomyoma uteri in a bitch. *The Canadian Veterinary Journal*, **36**, 185.
- Kustritz, M.V. (1999) Early spay-neuter in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **29**, 935-943, vii.
- Kustritz, M.V.R. (2002) Early spay-neuter: clinical considerations. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **17**, 124-128.
- Kustritz, M.V.R. (2007) Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **231**, 1665-1675.
- Kustritz, M.V. & Rudolph, K.D. (2001) Theriogenology question of the month. Functional ovarian remnant containing estrogen-secreting follicles or ovarian remnant containing an estrogen-secreting neoplasm. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **219**, 1065-1066.
- Kutzler, M.A. (2020a) Possible relationship between long-term adverse health effects of gonad-removing surgical sterilization and luteinizing hormone in dogs. *Animals*, **10**, 599.
- Kutzler, M.A. (2020b) Gonad-sparing surgical sterilization in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, **7**, 342.
- Kutzler, M.A. (2023) Understanding the effects of sustained supraphysiologic concentrations of luteinizing hormone in gonadectomized dogs: what we know and what we still need to learn. *Theriogenology*, **196**, 270-274.
- Kutzler, M.V., Moccia, V., Zwiada, K. & Löhr, C.V. (2022) Luteinizing hormone receptor expression in neoplastic mast cells is increased in spayed and neutered dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **58**, 271-276.
- Kydd, D.M. & Burnie, A.G. (1986) Vaginal neoplasia in the bitch: a review of forty clinical cases. *Journal of Small Animal Practice*, **27**, 255-263.
- L'Abée-Lund, T.M., Heiene, R., Friis, N.F., Ahrens, P. & Sørum, H. (2003) *Mycoplasma canis* and urogenital disease in dogs in Norway. *Veterinary Record*, **153**, 231-235.
- Lacoste, D., Dubé, D., Trudel, C., Bélanger, A. & Labrie, F. (1989) Normal gonadal functions and fertility after 23 months of treatment of prepubertal male and female dogs with the GnRh agonist [D-Trp⁶, des-Gly-NH²10] GnRH ethylamide. *Journal of Andrology*, **10**, 456-465.
- Ladd, A., Tsong, Y.-Y., Walfield, A. & Thau, R. (1994) Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone. *Biology of Reproduction*, **51**, 1076-1083.
- Lai, C.-L., van den Ham, R., van Leenders, G., van der Lugt, J., Mol, J.A. & Teske, E. (2008) Histopathological and immunohistochemical characterization of canine prostate cancer. *The Prostate*, **68**, 477-488.
- van Lanen, K. & Sande, A. (2014) Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, **29**, 88-95.
- Lang, S.H., Hyde, C., Reid, I.N., Hitchcock, I.S., Hart, C.A., Bryden, A.A.G. et al. (2002) Enhanced expression of vimentin in motile prostate cell lines and in poorly differentiated and metastatic prostate carcinoma. *The Prostate*, **52**, 253-263.
- Lapshin, A. & Kondratova, I. (2015) Prostatic adenocarcinoma in tomcat. Clinical case report. *Vetpharma*.
- Larsson, B., Åström, G., Einarsson, S., Rydén, L., Granberg-Ohman, I. & Lindhe, B.A. (1981a) The possible risks of a copper and an inert intrauterine device situated in the abdominal cavity: an experimental study in pigs and dogs. *Fertility and Sterility*, **36**, 229-231.
- Larsson, B., Åström, G., Rydén, L., Einarsson, S., Granberg-Ohman, I. & Lindhe, B.A. (1981b) Investigation of the mechanism of perforation of an intrauterine device in pigs and dogs. *Fertility and Sterility*, **36**, 225-228.
- Lauber, B., Molitor, V., Meury, S., Doherr, M.G., Favrot, C., Tengvall, K. et al. (2012) Total IgE and allergen-specific IgE and IgG antibody levels in sera of atopic dermatitis affected and non-affected Labrador- and Golden retrievers. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **149**, 112-118.
- Lawler, D.F., Johnston, S.D., Keltner, D.G., Ballam, J.M., Kealy, R.D., Bunte, T. et al. (1999) Influence of restricted food intake on estrous cycles and pseudopregnancies in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **60**, 820-825.
- Le Roux, P.H. (1983) Thyroid status, oestradiol level, work performance and body mass of ovariectomised bitches and bitches bearing ovarian autotransplants in the stomach wall. *Journal of the South African Veterinary Association*, **54**, 115-117.
- Le Roux, P.H. & Van Der Walt, L.A. (1977) Ovarian autograft as an alternative to ovariectomy in bitches. *Journal of the South African Veterinary Association*, **48**, 117-123.
- Lea, C., Walker, D., Blazquez, C., Zaghloul, O., Tappin, S. & Kelly, D. (2022) Prostatitis and prostatic abscessation in dogs: retrospective study of 82 cases. *Australian Veterinary Journal*, **100**, 223-229.
- Leav, I., Schelling, K.H., Adams, J.Y., Merk, F.B. & Alroy, J. (2001) Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. *The Prostate*, **48**, 210-224.
- Lefebvre, S.L., Yang, M., Wang, M., Elliott, D.A., Buff, P.R. & Lund, E.M. (2013) Effect of age at gonadectomy on the probability of dogs becoming overweight. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **243**, 236-243.
- Lehner, M. & von Reinhardt, C. (2013) Kastration und Sterilisation beim Hund. Bernau, Germany: Animal Learn Verlag.
- Leidinger, E., Hooijberg, E., Sick, K., Reinelt, B. & Kirtz, G. (2011) Fibroepithelial hyperplasia in an entire male cat: cytologic and histopathological features. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, **39**, 198-202.
- Leitch, B.J., Bray, J.P., Kim, N.J.G., Cann, B. & Lopez-Vilalobos, N. (2012) Pedicle ligation in ovariohysterectomy: an in vitro study of ligation techniques. *Journal of Small Animal Practice*, **53**, 592-598.
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C.A. & Lulich, J.P. (2001) Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**, 1429-1435.
- Leoci, R., Aiudi, G., Silvestre, F., Lissner, E.A. & Lacalandra, G.M. (2014a) Alcohol diluent provides the optimal formulation for calcium chloride non-surgical sterilization in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **56**, 1-7.
- Leoci, R., Aiudi, G., Silvestre, F., Lissner, E.A., Marino, F. & Lacalandra, G.M. (2014b) A dose-finding, long-term study on the use of calcium chloride in saline solution as a method of nonsurgical sterilization in dogs: evaluation of the most effective concentration with the lowest risk. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **56**, 1-8.
- Leoci, R., Aiudi, G., Silvestre, F., Lissner, E.A., Marino, F. & Lacalandra, G.M. (2015) Therapeutic ultrasound as a potential male dog contraceptive: determination of the most effective application protocol. *Reproduction in Domestic Animals*, **50**, 712-718.
- Leoci, R., Aiudi, G., Cicielli, V., Brent, L., Iaria, C. & Lacalandra, G.M. (2019) Effects of intratesticular vs intraepididymal calcium chloride sterilant on testicular morphology and fertility in dogs. *Theriogenology*, **127**, 153-160.
- LeRoy, B.E. & Lech, M.E. (2004) Prostatic carcinoma causing urethral obstruction and obstipation in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **6**, 397-400.
- LeRoy, B.E. & Northrup, N. (2009) Prostate cancer in dogs: comparative and clinical aspects. *The Veterinary Journal*, **180**, 149-162.
- LeRoy, B.E., Sellers, R.S. & Rosol, T.J. (2004) Canine prostate stimulates osteoblast function using the endothelin receptors. *The Prostate*, **59**, 148-156.
- Leslie, T.A., Illing, R.O., McCormick, R., Guillebaud, J. & Cranston, D.W. (2007) The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU International*, **100**, 1330-1333.
- Levy, J. (2010) Current contraceptive approaches for feral cats. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control.
- Levy, J.K., Miller, L.A., Crawford, P.C., Ritchey, J.W., Ross, M.K. & Fagerstone, K.A. (2004) GnRH immunocontraception of male cats. *Theriogenology*, **62**, 1116-1130.
- Levy, J.K., Mansour, M., Crawford, P.C., Pohajdak, B. & Brown, R.G. (2005) Survey of zona pellucida antigens for immunocontraception of cats. *Theriogenology*, **63**, 1334-1341.
- Levy, J.K., Friary, J.A., Miller, L.A., Tucker, S.J. & Fagerstone, K.A. (2011) Long-term fertility control in female cats with GonaCon™, a GnRH immunocontraceptive. *Theriogenology*, **76**, 1517-1525.

- Levy, J., Isaza, N. & Scott, K. (2014) Effect of high-impact targeted trap-neuter-return and adoption of community cats on cat intake to a shelter. *The Veterinary Journal*, **201**, 269-274.
- Lévy, X., Nizański, W., Von Heimendahl, A. & Mimouni, P. (2014) Diagnosis of common prostatic conditions in dogs: an update. *Reproduction in Domestic Animals*, **49**, 50-57.
- Leyva, H., Madley, T. & Stabenfeldt, G. (1989a) Effect of light manipulation on ovarian activity and melatonin and prolactin secretion in the domestic cat. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **39**, 125-133.
- Leyva, H., Madley, T. & Stabenfeldt, G. (1989b) Effect of melatonin on photoperiod responses, ovarian secretion of oestrogen, and coital responses in the domestic cat. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **39**, 135-142.
- Li, P., Boenzli, E., Hofmann-Lehmann, R. & Helfer-Hungerbuehler, A.K. (2019) Pre-existing antibodies to candidate gene therapy vectors (adeno-associated vector serotypes) in domestic cats. *PLoS One*, **14**, e0212811.
- Liao, A.T., Chu, P.-Y., Yeh, L.-S., Lin, C.-T. & Liu, C.-H. (2009) A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *The Journal of Veterinary Medical Science*, **71**, 919-923.
- Lincoln, G.A., Johnston, J.D., Andersson, H., Wagner, G. & Hazlerigg, D.G. (2005) Photorefractoriness in mammals: dissociating a seasonal timer from the circadian-based photoperiod response. *Endocrinology*, **146**, 3782-3790.
- Lockwood, R. (1995) The ethology and epidemiology of canine aggression. In: *The domestic dog: its evolution, behavior, and interactions with people*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Long, R. (1972) Pyometritis in spayed cats. *The Veterinary Record*, **91**, 105-106.
- Looney, A.L., Bohling, M.W., Bushby, P.A., Howe, L.M., Griffin, B., Levy, J.K. et al. (2008) The Association of Shelter Veterinarians veterinary medical care guidelines for spay-neuter programs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **233**, 74-86.
- Lopate, C. & Foster, R. (2010) Ovarian disease in the dog: perspectives and treatment options. *Clinical Theriogenology*, **2**, 169-176.
- Lord, L.K., Ingwersen, W., Gray, J.L. & Wintz, D.J. (2009) Characterization of animals with microchips entering animal shelters. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **235**, 160-167.
- Loretto, A.P., da Silva Ilha, M.R., Ordás, J. & de las Mulas, J.M. (2005) Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **7**, 43-52.
- Loyd, K.A.T. & DeVore, J.L. (2010) An evaluation of feral cat management options using a decision analysis network. *Ecology and Society*, **15**, 10.
- Lugelo, A., Hampson, K., Ferguson, E.A., Czupryna, A., Bigambo, M., Duamor, C.T. et al. (2022) Development of dog vaccination strategies to maintain herd immunity against rabies. *Viruses*, **14**, 830.
- Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirk, C.A. & Klausner, J.S. (2006) Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, **4**, 177.
- Lunn, S.A., Fraser, A., Thompson, A. & Moses, P.A. (2009) Uterine rupture secondary to traumatic mating in a recently spayed bitch. *Australian Veterinary Practitioner*, **39**, 141-143.
- Lutz, K.-M., Hartnack, S. & Reichler, I.M. (2020) Do prevalence rates and severity of acquired urinary incontinence differ between dogs spayed by laparoscopy or laparotomy? Comparing apples with apples with a matched-pair cohort study. *Veterinary Surgery*, **49**(Supplement 1), O112-O119.
- Maarschalkerweerd, R.J., Endenburg, N., Kirpensteijn, J. & Knol, B.W. (1997) Influence of orchiectomy on canine behaviour. *Veterinary Record*, **140**, 617-619.
- MacDougall, L.D. (2003) Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. *The Canadian Veterinary Journal*, **44**, 227.
- MacVean, D.W., Monlux, A.W., Anderson, P.S., Silberg, S.L. & Roszel, J.F. (1978) Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Veterinary Pathology*, **15**, 700-715.
- Macy, D.W., Withrow, S.J. & Hoopes, J. (1983) Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide administration. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **19**, 965-969.
- Madbouly, H., Korany, R., El-Shahat, K., Eissa, H. & Fathi, M. (2021) Efficacy of intratesticular glycerol injection as male cat contraception in comparison with two surgical approaches. *Topics in Companion Animal Medicine*, **42**, 100493.
- Maenhoudt, C., Santos, N., Fontaine, E., Mir, F., Reynaud, K., Navarro, C. et al. (2012) Results of Gn RH agonist implants in oestrous induction and oestrous suppression in bitches and queens. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 393-397.
- Maenhoudt, C., Santos, N.R. & Fontbonne, A. (2014) Suppression of fertility in adult dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, **49**(Supplement 2), 58-63.
- Mahi-Brown, C.A., Huang, T.T., Jr. & Yanagimachi, R. (1982) Infertility in bitches induced by active immunization with porcine zona pellucida. *Journal of Experimental Zoology*, **222**, 89-95.
- Mahi-Brown, C.A., Yanagimachi, R., Nelson, M., Yanagimachi, H. & Palumbo, N. (1988) Ovarian histopathology of bitches immunized with porcine zona pellucida. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, **18**, 94-103.
- Manothaiudom, K. & Johnston, S.D. (1991) Approach to vaginal/vestibular masses in the bitch. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **21**, 509-521.
- Mantzziaras, G., Alonge, S., Faustini, M. & Luvoni, G.C. (2017) Assessment of the age for a preventive ultrasonographic examination of the prostate in the dog. *Theriogenology*, **100**, 114-119.
- Mared, M., Catchpole, B., Kämpe, O. & Fall, T. (2012) Evaluation of circulating concentrations of glucose homeostasis biomarkers, progesterone, and growth hormone in healthy elk hounds during anestrus and diestrus. *American Journal of Veterinary Research*, **73**, 242-247.
- Marino, G., Quartuccio, M., Cristarella, S., Nicotina, P.A. & Zanghi, A. (2007) Adenoma of the uterine tube in the bitch: two case reports. *Veterinary Research Communications*, **31**(Supplement 1), 173-175.
- Martin, L., Siliart, B., Dumon, H., Backus, R., Biourge, V. & Nguyen, P. (2001) Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **85**, 195-199.
- Masson, S., Medam, T., Raibon, E., Fontaine, C. & Levy, X. (2021) Double-blind, placebo-controlled trial of cyproterone acetate to prevent flare-up effect on dogs implanted with deslorelin. *Frontiers in Veterinary Science*, **8**, 714154.
- Mathon, D.H., Paliere, S., Meynaud-Collard, P., Layssol-Lamour, C., Dulaurent-Ferrieres, A., Colson, A. et al. (2011) Laparoscopic-assisted colopexy and sterilization in male dogs: short-term results and physiologic consequences. *Veterinary Surgery*, **40**, 500-508.
- Matsunami, T. (2022) Laparoscopic ovariohysterectomy for dogs under 5 kg body weight. *Veterinary Surgery*, **51**(Supplement 1), O92-o97.
- May, C. (1998) Orthopaedic effects of prepubertal neutering in dogs. *Veterinary Record*, **142**, 71-72.
- Mayayo, S.L., Bo, S. & Pisu, M.C. (2018) Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a male cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, **4**, 1-5.
- Mayenco Aquirre, A.M., Garcia Fernandez, P. & Sanchez Muela, M. (1996) Sperm granuloma in the dog: complication of vasectomy. *Journal of Small Animal Practice*, **37**, 392-393.
- Mayhew, P.D. & Brown, D.C. (2007) Comparison of three techniques for ovarian pedicle hemostasis during laparoscopic-assisted ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, **36**, 541-547.
- McCann, J.P., Altszuler, N., Hampshire, J. & Concannon, P.W. (1987) Growth hormone, insulin, glucose, cortisol, luteinizing hormone, and diabetes in beagle bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *European Journal of Endocrinology*, **116**, 73-80.
- McCarthy, R. (2019) Traditional surgical and laparoscopic vasectomy in dogs and cats. *Clinical Theriogenology*, **11**, 243-246.
- McCarthy, R.J., Levine, S.H. & Reed, J.M. (2013) Estimation of effectiveness of three methods of feral cat population control by use of a simulation model. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **243**, 502-511.
- McDonald, R.K. (1989) Urethral prolapse in a Yorkshire terrier. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **11**, 682-683.
- McDonald, J.L., Farnworth, M.J. & Clements, J. (2018) Integrating trap-neuter-return campaigns into a social framework: developing long-term positive behavior change toward unowned cats in urban areas. *Frontiers in Veterinary Science*, **258**, 1-10.
- McEntee, K. (1990) Cysts in and around the ovary. In: *Reproductive pathology of domestic mammals*. San Diego, CA: Academic Press, pp. 52-68.
- McEntee, M.C. (2002) Reproductive oncology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **17**, 133-149.
- McGrath, H., Hardie, R.J. & Davis, E.D. (2004) The lateral flank approach for ovariohysterectomy in small animals. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **26**, 922-930.
- McGreevy, P.D., Wilson, B., Starling, M.J. & Serpell, J.A. (2018) Behavioural risks in male dogs with minimal lifetime exposure to gonadal hormones may complicate population-control benefits of desexing. *PLoS One*, **5**, e0196284.
- McNicholas, W.T., Wilkens, B.E., Blevins, W.E., Snyder, P.W., McCabe, G.P., Applewhite, A.A. et al. (2002) Spontaneous femoral capital physal fractures in adult cats: 26 cases (1996-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **221**, 1731-1736.

- Meakin, L.B., Murrell, J.C., Doran, I.C.P., Knowles, T.G., Tivers, M.S. & Chanoit, G.P.A. (2017) Electrosurgery reduces blood loss and immediate postoperative inflammation compared to cold instruments for midline celiotomy in dogs: a randomized controlled trial. *Veterinary Surgery*, **46**, 515-519.
- Meisl, D., Hubler, M. & Arnold, S. (2003) Der Progesteronantagonist Aglépristone (Alizine) zur Behandlung der fibroepithelialen Hyperplasie der Mamma bei der Katze. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, **145**, 130-136.
- Mejia, S., Duncan, C., Iodence, A., Monnet, E., Wheeler, R. & Duerr, F. (2020) Evaluation of completeness of resection of the glandular portion of the uterus with hysterectomy in dogs - a pilot study. *Animal Reproduction Science*, **219**, 106527.
- Memon, M.A., Pavletic, M.M. & Kumar, M.S. (1993) Chronic vaginal prolapse during pregnancy in a bitch. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **202**, 295-297.
- Mendes-de-Almeida, F., Faria, M., Landau-Remy, G. & Branco, A.S. (2006) The impact of hysterectomy in an urban colony of domestic cats (*Felis catus* Linnaeus, 1758). *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, **4**, 134.
- Mendes-de-Almeida, F., Remy, G.L., Gershony, L.C., Rodrigues, D.P., Chame, M. & Labarthe, N.V. (2011) Reduction of feral cat (*Felis catus* Linnaeus 1758) colony size following hysterectomy of adult female cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **13**, 436-440.
- Merlin, T., Cinti, F. & Charlesworth, T.M. (2022) Healthy nonobese bitches maintain acceptable spontaneous ventilation during laparoscopic ovariectomies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **260**, 1489-1495.
- Meyers-Wallen, V.N. (2012) Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. *Sexual Development: Genetics, Molecular Biology, Evolution, Endocrinology, Embryology, and Pathology of Sex Determination and Differentiation*, **6**, 46-60.
- Meyers-Wallen, V.N. & Patterson, D.F. (1989) Sexual differentiation and inherited disorders of sexual development in the dog. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **39**, 57-64.
- Michell, A.R. (1999) Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. *Veterinary Record*, **145**, 625-629.
- Middleton, D. & Watson, A. (1985) Glucose intolerance in cats given short-term therapies of prednisolone and megestrol acetate. *American Journal of Veterinary Research*, **46**, 2623-2625.
- Middleton, D.J., Watson, A., Howe, C. & Caterson, I.D. (1987) Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **51**, 60.
- Mielo, M.R., Amirian, E.S. & Levy, J.K. (2022) Identification of spayed and neutered cats and dogs: veterinary training and compliance with practice guidelines. *The Veterinary Journal*, **285**, 105856.
- Millanta, F., Calandrella, M., Bari, G., Niccolini, M., Vannozzi, I. & Poli, A. (2005) Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Research in Veterinary Science*, **79**, 225-232.
- Miller, D.M. (1995) Ovarian remnant syndrome in dogs and cats: 46 cases (1988-1992). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, **7**, 572-574.
- Miller, M.A., Ramos-Vara, J.A., Dickerson, M.F., Johnson, G.C., Pace, L.W., Kreeger, J.M. et al. (2003) Uterine neoplasia in 13 cats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, **15**, 515-522.
- Miller, M.A., Hartnett, S.E. & Ramos-Vara, J.A. (2007) Interstitial cell tumor and Sertoli cell tumor in the testis of a cat. *Veterinary Pathology*, **44**, 394-397.
- Miller, G.S., Slater, M.R. & Weiss, E. (2014) Effects of a geographically-targeted intervention and creative outreach to reduce shelter intake in Portland, Oregon. *Open Journal of Animal Sciences*, **4**, 165-174.
- Miller, K.P., Rekers, W.L., DeTar, L.G., Blanchette, J.M. & Milovancev, M. (2018) Evaluation of sutureless scrotal castration for pediatric and juvenile dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **253**, 1589-1593.
- Millis, D.L., Hauptman, J.G. & Johnson, C.A. (1992) Cryptorchidism and monorchidism in cats: 25 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **200**, 1128-1130.
- Milne, K.L. & Hayes, H.M. (1981) Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *The Cornell Veterinarian*, **71**, 3-14.
- Mirosevich, J., Bentel, J.M., Zeps, N., Redmond, S.L., D'Antuono, M.F. & Dawkins, H.J. (1999) Androgen receptor expression of proliferating basal and luminal cells in adult murine ventral prostate. *The Journal of Endocrinology*, **162**, 341-350.
- Misdorp, W. (1988) Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *The Veterinary Quarterly*, **10**, 26-33.
- Misdorp, W. (2004) Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *The Veterinary Quarterly*, **26**, 156-169.
- Misdorp, W., Romijn, A. & Hart, A.A. (1991) Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Research*, **11**, 1793-1797.
- Modiano, J.F., Kokai, Y., Weiner, D.B., Pykett, M.J., Nowell, P.C. & Lyttle, C.R. (1991) Progesterone augments proliferation induced by epidermal growth factor in a feline mammary adenocarcinoma cell line. *Journal of Cellular Biochemistry*, **45**, 196-206.
- Mohammed, S.I., Utturkar, S., Lee, M., Yang, H.H., Cui, Z., Lanman, N.A. et al. (2020) Ductal carcinoma in situ progression in dog model of breast cancer. *Cancers*, **12**, 418.
- Mohr, A., Lüder Ripoli, F., Hammer, S.C., Willenbrock, S., Hewicker-Trautwein, M., Kielbowicz, Z. et al. (2016) Hormone receptor expression analyses in neoplastic and non-neoplastic canine mammary tissue by a bead based multiplex branched DNA assay: a gene expression study in fresh frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded samples. *PLoS one*, **11**, e0163311.
- Moise, N. & Reimers, T. (1983) Insulin therapy in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **182**, 158-164.
- Mol, J.A., van Garderen, E., Rutteman, G.R. & Rijnberk, A. (1996) New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and humans. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **57**, 67-71.
- Montoya, M., Morrison, J.A., Arrignon, F., Spofford, N., Charles, H., Hours, M.-A. et al. (2023) Life expectancy tables for dogs and cats derived from clinical data. *Frontiers in Veterinary Science*, **10**, 1082102.
- Moore, G.E., Burkman, K.D., Carter, M.N. & Peterson, M.R. (2001) Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **219**, 209-214.
- Morey, K.L. (2006) Acute peritonitis secondary to traumatic breeding in the bitch. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **16**, 128-130.
- Morrison, S., Singh, A., Rousseau, J. & Weese, J.S. (2016) Adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* to suture materials commonly used in small animal surgery. *American Journal of Veterinary Research*, **77**, 194-198.
- Moseby, K., Peacock, D. & Read, J. (2015) Catastrophic cat predation: a call for predator profiling in wildlife protection programs. *Biological Conservation*, **191**, 331-340.
- Moulton, J.E., Taylor, D.O.N., Dorn, C.R. & Andersen, A.C. (1970) Canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, **7**, 289-320.
- Moxon, R., Whiteside, H. & England, G.C.W. (2016) Prevalence of ultrasound-determined cystic endometrial hyperplasia and the relationship with age in dogs. *Theriogenology*, **86**, 976-980.
- Moxon, R., Freeman, S., Payne, R., Corr, S. & England, G.C.W. (2022) A prospective cohort study investigating the behavioural development of bitches in a guide dog training programme neutered prepubertally or post-pubertally. *Frontiers in Veterinary Science*, **9**, 902775.
- Moxon, R., Freeman, S.L., Payne, R., Corr, S. & England, G.C.W. (2023) Effect of neutering timing in relation to puberty on female dog behaviour-a scoping review. *The Veterinary Record*, **193**, e2882.
- Munif, M.R., Safawat, M.S. & Hannan, A. (2022) Left lateral flank approach for spaying in cats. *Open Veterinary Journal*, **12**, 540-550.
- Munson, L., Bauman, J., Asa, C., Jöchle, W. & Trigg, T.E. (2001) Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **57**, 269-273.
- Murakami, Y., Uchida, K., Yamaguchi, R. & Tateyama, S. (2001) Diffuse bilateral hemangiosarcoma of the uterus in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, **63**, 191-193.
- Muraro, L. & White, R.S. (2014) Complications of ovariohysterectomy procedures performed in 1880 dogs. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere*, **42**, 297-302.
- Murray, J., Skillings, E. & Gruffydd-Jones, T. (2008) Opinions of veterinarians about the age at which kittens should be neutered. *Veterinary Record*, **163**, 381-385.
- Mutsaers, A.J., Widmer, W.R. & Knapp, D.W. (2003) Canine transitional cell carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17**, 136.
- Nascimento, C. & Ferreira, F. (2021) Tumor microenvironment of human breast cancer, and feline mammary carcinoma as a potential study model. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, **1876**, 188587.
- Neilson, J.C., Eckstein, R.A. & Hart, B.L. (1997) Effects of castration on problem behaviors in male dogs with reference to age and duration of behavior. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **211**, 180-182.

- Nelson, L., Weikel, J., Jr. & Reno, F. (1973) Mammary nodules in dogs during four years' treatment with megestrol acetate or chlormadinone acetate. *Journal of the National Cancer Institute*, **51**, 1303-1311.
- Newell, S.M., Mahaffey, M.B., Binhazim, A. & Greene, C.E. (1992) Paraprostatic cyst in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, **33**, 399-401.
- Newman, R.H. (1979) Pyometra and a Sertoli cell tumor in a hermaphroditic dog. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician: VM, SAC*, **74**, 1757.
- Nguyen, P.G., Dumon, H.J., Siliart, B.S., Martin, L.J., Sergheraert, R. & Biourge, V.C. (2004) Effects of dietary fat and energy on body weight and composition after gonadectomy in cats. *American Journal of Veterinary Research*, **65**, 1708-1713.
- Niaz, K., Maqbool, F., Khan, F., Hassan, F.I., Momtaz, S. & Abdollahi, M. (2018) Comparative occurrence of diabetes in canine, feline, and few wild animals and their association with pancreatic diseases and ketoacidosis with therapeutic approach. *Veterinary World*, **11**, 410-422.
- Nielsen, S.W., Misdorp, W. & McEntee, K. (1976) Tumours of the ovary. *Bulletin of the World Health Organization*, **53**, 203-215.
- Nieves, M.A., Hartwig, P., Kinyon, J.M. & Riedesel, D.H. (1997) Bacterial isolates from plaque and from blood during and after routine dental procedures in dogs. *Veterinary Surgery*, **26**, 26-32.
- Nizański, W., Levy, X., Ochota, M. & Pasikowska, J. (2014) Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. *Reproduction in Domestic Animals*, **49**(Supplement 2), 8-15.
- Nizański, W., Ochota, M., Fontaine, C. & Pasikowska, J. (2020) Comparison of clinical effectiveness of deslorelin acetate and osaterone acetate in dogs with benign prostatic hyperplasia. *Animals*, **10**, 1936.
- Noakes, D.E., Dhaliwal, G.K. & England, G.C. (2001) Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **57**, 395-406.
- Nogales, M., Vidal, E., Medina, F.M., Bonnau, E., Tershy, B., Campbell, K.J. et al. (2013) Feral cats and biodiversity conservation: the urgent prioritization of Island management. *Bioscience*, **63**, 804-810.
- Norrdin, R.W. & Baum, A.C. (1970) A male pseudohermaphrodite dog with a Sertoli's cell tumor, mucometra, and vaginal glands. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **156**, 204-207.
- Norris, H.J., Garner, F.M. & Taylor, H.B. (1969) Pathology of feline ovarian neoplasms. *The Journal of Pathology*, **97**, 138-143.
- Norris, H.J., Garner, F.M. & Taylor, H.B. (1970) Comparative pathology of ovarian neoplasms. IV. Gonadal stromal tumours of canine species. *Journal of Comparative Pathology*, **80**, 399-405.
- Norris, A.M., Laing, E.J., Valli, V.E., Withrow, S.J., Macy, D.W., Ogilvie, G.K. et al. (1992) Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **6**, 145-153.
- Norsworthy, G.D. (1975) Alternative surgical procedures for feline birth control. *Feline Practice*, 24-27.
- Notari, L., Cannas, S., Di Sotto, Y.A. & Palestini, C. (2020) A retrospective analysis of dog-dog and dog-human cases of aggression in northern Italy. *Animals*, **10**, 1662.
- Novak, S., Yakobson, B., Sorek, S., Morgan, L., Tal, S., Nivy, R. et al. (2021) Short term safety, immunogenicity, and reproductive effects of combined vaccination with anti-GnRH (Gonacon) and rabies vaccines in female feral cats. *Frontiers in Veterinary Science*, **8**, 650291.
- Novotny, R., Cizek, P., Vitasek, R., Bartoskova, A., Prinosilova, P. & Janosovska, M. (2012) Reversible suppression of sexual activity in tomcats with deslorelin implant. *Theriogenology*, **78**, 848-857.
- Novotny, R., Vitasek, R., Bartoskova, A., Cizek, P., Prinosilova, P. & Novakova, K. (2015) Azoospermia with variable testicular histology after 7 months of treatment with a deslorelin implant in toms. *Theriogenology*, **83**, 1188-1193.
- Nueangphuet, P., Tanabe, M., Izzati, U.Z., Fuke, N., Hirai, T. & Yamaguchi, R. (2022) Adenomyomatous uterine polyp in a miniature pinscher: histologic, immunohistochemical, and clinical aspects. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, **34**, 102-106.
- Núñez-Favre, R., Bonaura, M., Tittarelli, C., Mansilla-Hermann, D., de la Sota, R.L. & Stornelli, M.A. (2012) Effect of natural photoperiod on epididymal sperm quality and testosterone serum concentration in domestic cat (*Felis silvestris catus*). *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 232-234.
- Núñez-Favre, R., Bonaura, M.C., Praderio, R., Stornelli, M.C., de la Sota, R.L. & Stornelli, M.A. (2014) Effect of melatonin implants on spermatogenesis in the domestic cat (*Felis silvestris catus*). *Theriogenology*, **82**, 851-856.
- Oberbauer, A.M., Benemann, K.S., Belanger, J.M., Wagner, D.R., Ward, J.H. & Famula, T.R. (2002) Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies. *American Journal of Veterinary Research*, **63**, 643-647.
- Ochoa, J.S., Favre, R.N., García, M.F., Stornelli, M.C., Sangache, W.C., Rearte, R. et al. (2023) Immunoneutralization of male domestic cats using GnRH vaccine Improvac. *Theriogenology*, **198**, 211-216.
- O'Connell, K. & Thomson, M. (2013) Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, **11**, 51-62.
- Oen, E. (1977) The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats. *Nordisk Veterinærmedicin*, **29**, 287-291.
- O'Farrell, V. & Peachey, E. (1990) Behavioural effects of ovariectomy on bitches. *Journal of Small Animal Practice*, **31**, 595-598.
- Okkens, A., Kooistra, H. & Nickel, R. (1997) Comparison of long-term effects of ovariectomy versus ovariectomy in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplements*, **51**, 227-232.
- Oliveira, E., Fagundes, A., Melo, C., Nery, L.T.B., Rêvored, R.G., Andrade, T.F.G. et al. (2013) Intratesticular injection of a zinc-based solution for contraception of domestic cats: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *The Veterinary Journal*, **197**, 307-310.
- Oliveira, M.P.d., Barni, B.S., Heinen Schuster, L.A., Gerardi, D.G., Contesini, E.A., Alievi, M.M. et al. (2019) Feline prostatic carcinoma. *Acta Scientiae Veterinariae*, **47**, 1-7.
- Oliveira, L.C., Fernandes, M.E.D.S.L., Peixoto, A.J.R., da Camara Barros, F.F.P., Coelho, C.M.M., de Assunção Nogueira, V. et al. (2022) Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, **44**, e000722.
- Oliveira-Martins, M., Portugal, M., Cardoso, L. & Martins-Bessa, A. (2023) The impact of pediatric neutering in dogs and cats - a retrospective study. *Animals*, **13**, 2487.
- Olson, P.N., Nett, T.M. & Bowen, R.A. (1986) A need for sterilization, contraceptives, and abortifacients: abandoned and unwanted pets. I. Current methods of sterilizing pets. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, **8**, 87-92.
- Olson, P.N., Root-Kustritz, M.V. & Johnston, S.D. (2001) Early-age neutering of dogs and cats in the United States (a review). *Journal of Reproduction and Fertility*, **57**, 223-232.
- O'Neill, D.G., Church, D.B., McGreevy, P.D., Thomson, P.C. & Brodbelt, D.C. (2013) Longevity and mortality of owned dogs in England. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, **198**, 638-643.
- O'Neill, D.G., Scudder, C., Faire, J.M., Church, D.B., McGreevy, P.D., Thomson, P.C. et al. (2016) Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *Journal of Small Animal Practice*, **57**, 365-373.
- O'Neill, D.G., Riddell, A., Church, D.B., Owen, L., Brodbelt, D.C. & Hall, J.L. (2017) Urinary incontinence in bitches under primary veterinary care in England: prevalence and risk factors. *Journal of Small Animal Practice*, **58**, 685-693.
- Orhan, U. (1972) Pyometritis in spayed cats. *The Veterinary Record*, **91**, 77.
- Orr, B. & Jones, B. (2019) A survey of veterinarian attitudes toward prepubertal desexing of dogs and cats in the Australian Capital Territory. *Frontiers in Veterinary Science*, **6**, 272.
- Osborne, C.A. & Sanderson, S.L. (1995) Medical management of urethral prolapse in male dogs. In: Kirk's current veterinary therapy XII, small animal practice. London: IntechOpen Limited, pp. 1027-1029.
- Overall, K.L. & Love, M. (2001) Dog bites to humans - demography, epidemiology, injury, and risk. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**, 1923-1934.
- Overley, B., Shofer, F.S., Goldschmidt, M.H., Sherer, D. & Sorenmo, K.U. (2005) Association between ovariohysterectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**, 560.
- Padley, R.J., Dixon, D.B. & Wu-Wong, J.R. (2002) Effect of castration on endothelin receptors. *Clinical Science (London, England: 1979)*, **103**(Supplement 48), 442S-445S.
- Palerm, J.-S., Mazepa, A., Hutchins, R.G., Ziglioli, V. & Vaden, S.L. (2017) Clinical response and side effects associated with testosterone cypionate for urinary incontinence in male dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **53**, 285-290.
- Palerm, J.-S., Zellner, E., Leonard, S., Viall, A.K. & Berger, D.J. (2021) Characterization of recessed vulvas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **259**, 744-748.

- Palestrini, C., Mazzola, S.M., Caione, B., Groppetti, D., Pecile, A.M., Minero, M. et al. (2021) Influence of gonadectomy on canine behavior. *Animals*, **11**, 553.
- Palm, J. & Reichler, I.M. (2012) Der Einsatz von Deslorelinazetat (Suprelorin®) in der Kleintiermedizin. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, **154**, 7-12.
- Palmieri, C., Fonseca-Alves, C.E. & Laufer-Amorim, R. (2022) A review on canine and feline prostate pathology. *Frontiers in Veterinary Science*, **9**, 881232.
- Panciera, D.L. (1994) Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **204**, 761-767.
- Panciera, D.L., Thomas, C.B., Eicker, S.W. & Atkins, C.E. (1990) Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **197**, 1504-1508.
- Paramo, R., Renton, J., Ferguson, J. & Concannon, P.W. (1993) Effects of medroxyprogesterone acetate or gonadotrophin-releasing hormone agonist on suppression of spermatogenesis in the dog (*Canis familiaris*). *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **47**, 387-397.
- Park, M.-S., Kim, Y., Kang, M.-S., Oh, S.-Y., Cho, D.-Y., Shin, N.-S. et al. (2006) Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, **18**, 130-133.
- Parker, K. & Snead, E. (2014) Atypical presentation of ovarian remnant syndrome in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **50**, e1-e5.
- Partier, M., Thomson, C.B., Rendahl, A., Strelchik, A., Baldo, C., Eckman, S.K. et al. (2024) Prospective, randomized, clinical trial on the effects of laparoscopic insufflation pressures on portal pressures in dogs. *Veterinary Surgery*, **53**, 613-619.
- Pastor, N., Caballé, N.C., Santella, M., Ezquerro, L.J., Tarazona, R. & Duran, E. (2018) Epidemiological study of canine mammary tumors: age, breed, size and malignancy. *Australian Journal of Veterinary Sciences*, **50**, 143-147.
- Patnaik, A.K. & Greenlee, P.G. (1987) Canine ovarian neoplasms: a clinicopathologic study of 71 cases, including histology of 12 granulosa cell tumors. *Veterinary Pathology*, **24**, 509-514.
- Payan-Carreira, R. (2013) Feline mammary fibroepithelial hyperplasia: a clinical approach. In: Payan-Carreira, R. (Ed.) *Insights from veterinary medicine*, 1st edition. London: IntechOpen Limited, pp. 215-232. Available from: <https://doi.org/10.5772/55550>
- Payne-Johnson, C.E., Kelly, D.F. & Davies, P.T. (1986) Endometrial carcinoma in a young dog. *Journal of Comparative Pathology*, **96**, 463-467.
- Pearson, H. (1973) The complications of ovariohysterectomy in the bitch. *Journal of Small Animal Practice*, **14**, 257-266.
- Pecile, A., Groppetti, D., Pizzi, G., Banco, B., Bronzo, V., Giudice, C. et al. (2021) Immunohistochemical insights into a hidden pathology: canine cryptorchidism. *Theriogenology*, **176**, 43-53.
- Pegram, C., Brodbelt, D.C., Church, D.B., Hall, J., Owen, L., Chang, Y.-M. et al. (2019) Associations between neutering and early-onset urinary incontinence in UK bitches under primary veterinary care. *Journal of Small Animal Practice*, **60**, 723-733.
- Pegram, C., Raffan, E., White, E., Ashworth, A.H., Brodbelt, D.C., Church, D.B. et al. (2021) Frequency, breed predisposition and demographic risk factors for overweight status in dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, **62**, 521-530.
- Pelican, K., Brown, J., Wildt, D., Ottinger, M.A. & Howard, J.G. (2005) Short term suppression of follicular recruitment and spontaneous ovulation in the cat using levonorgestrel versus a GnRH antagonist. *General and Comparative Endocrinology*, **144**, 110-121.
- Pena, F.J., Gines, J.A., Duque, J., Vieitez, V., Martinez-Pérez, R., Madejón, L. et al. (2006) Endometrial adenocarcinoma and mucometra in a 6-year-old Alaska malamute dog. *Reproduction in Domestic Animals*, **41**, 189-190.
- Pendergrass, T.W. & Hays, H.M. (1975) Cryptorchidism and related defects in dogs: epidemiologic comparisons with man. *Teratology*, **12**, 51-55.
- Percival, A., Singh, A., Zur Linden, R.A., Watrous, G., Patten, S., Valverde, A. et al. (2018) Massive uterine lipoleiomyoma and leiomyoma in a miniature poodle bitch. *The Canadian Veterinary Journal*, **59**, 845-850.
- Pérez Alenza, D., Rutteman, G.R., Peña, L., Beynen, A.C. & Cuesta, P. (1998) Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **12**, 132-139.
- Pérez-Alenza, M.D., Jiménez, A., Nieto, A.I. & Peña, L. (2004) First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Research*, **6**, R300-R307.
- Perez-Marin, C.C., Lopez, R., Dominguez, J.M. & Zafra, R. (2006) Clinical and pathological findings in testis, epididymis, deferens duct and prostate following vasectomy in a dog. *Reproduction in Domestic Animals*, **41**, 169-174.
- Pessina, P., Castillo, V., Araújo, M., Carriquiry, M. & Meikle, A. (2012) Expression of thyroid-specific transcription factors in thyroid carcinoma, contralateral thyroid lobe and healthy thyroid gland in dogs. *Research in Veterinary Science*, **93**, 108-113.
- Pesteanu-Somogyi, L.D., Radzai, C. & Pressler, B.M. (2006) Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **8**, 1-5.
- PETA. (2023) Euthanasia. In: People for the ethical treatment of animals. Available from: <https://www.peta.org/issues/animal-companion-issues/overpopulation/euthanasia/> [Accessed 22nd July 2023].
- Peterson, M. (1987) Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. *Research in Veterinary Science*, **42**, 354-357.
- Peterson, M.E., Kintzer, P.P. & Kass, P.H. (1996) Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **208**, 85-91.
- Peycke, L.E. (2015) Facilitation of soft tissue surgery: surgical staplers and vessel sealing devices. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **45**, 451-461.
- Philibert, J.C., Snyder, P.W., Glickman, N., Glickman, L.T., Knapp, D.W. & Waters, D.J. (2003) Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17**, 102-106.
- Pickard Price, P., Stell, A., O'Neill, D., Church, D. & Brodbelt, D. (2023) Epidemiology and risk factors for mammary tumours in female cats. *Journal of Small Animal Practice*, **64**, 313-320.
- Pineda, M. & Dooley, M.P. (1984) Surgical and chemical vasectomy in the cat. *American Journal of Veterinary Research*, **45**, 291-300.
- Pineda, M.H., Reimers, T.J. & Faulkner, L.C. (1976) Disappearance of spermatozoa from the ejaculates of vasectomized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **168**, 502-503.
- Pineda, M., Reimers, T., Faulkner, L., Hopwood, M.L. & Seidel, G.E., Jr. (1977) Azoospermia in dogs induced by injection of sclerosing agents into the caudae of the epididymides. *American Journal of Veterinary Research*, **38**, 831-838.
- Pires, M.A., Seixas, F., Palmeira, C. & Payan-Carreira, R. (2010) Histopathologic and immunohistochemical exam in one case of canine endometrial adenocarcinoma. *Reproduction in Domestic Animals*, **45**, 545-549.
- Pisani, G., Millanta, F., Lorenzi, D., Vannozzi, I. & Poli, A. (2006) Androgen receptor expression in normal, hyperplastic and neoplastic hepatoid glands in the dog. *Research in Veterinary Science*, **81**, 231-236.
- Plater, B.L. & Lipscomb, V.J. (2020) Treatment and outcomes of ureter injuries due to ovariohysterectomy complications in cats and dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **61**, 170-176.
- Polisca, A., Orlandi, R., Troisi, A., Brecchia, G., Zerani, M., Boiti, C. et al. (2013) Clinical efficacy of the GnRH agonist (deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound. *Reproduction in Domestic Animals*, **48**, 673-680.
- Polisca, A., Troisi, A., Fontaine, E., Menchetti, L. & Fontbonne, A. (2016) A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort Veterinary College in France. *Theriogenology*, **85**, 835-840.
- Pöppel, Á.G., Lopes, J.L.X., Nogueira, T.B., da Silva, D.I. & Machado, B.d.S. (2024) Progesterone-related diabetes mellitus in the bitch: current knowledge, the role of pyometra, and relevance in practice. *Animals*, **14**, 890.
- Pöppel, Á.G., Mottin, T.S. & González, F.H.D. (2013) Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*, **94**, 471-473.
- Porters, N., Polis, I., Moons, C.P.H., Van de Maele, I., Ducatelle, R., Goethals, K. et al. (2015) Relationship between age at gonadectomy and health problems in kittens adopted from shelters. *The Veterinary Record*, **176**, 572.
- Post, K., van Haften, B. & Okkens, A.C. (1991) Vaginal hyperplasia in the bitch: literature review and commentary. *The Canadian Veterinary Journal*, **32**, 35-37.
- Power, S.C., Eggleston, K.E., Aaron, A.J., Holt, P.E. & Cripps, P.J. (1998) Urethral sphincter mechanism incompetence in the male dog: importance of bladder neck position, proximal urethral length and castration. *Journal of Small Animal Practice*, **39**, 69-72.
- Prener, A., Engholm, G. & Jensen, O.M. (1996) Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology*, **7**, 14-19.
- Priester, W.A. (1979) Occurrence of mammary neoplasms in bitches in relation to breed, age, tumour type, and geographical region from which reported. *Journal of Small Animal Practice*, **20**, 1-11.
- Probst, C.W. & Webb, A.I. (1983) Postural influence on systemic blood pressure, gas exchange, and acid/base status in the term-pregnant bitch during general anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*, **44**, 1963-1965.

- Probst, C.W., Broadstone, R.V. & Evans, A.T. (1987) Postural influence on systemic blood pressure in large full-term pregnant bitches during general anesthesia. *Veterinary Surgery: The official journal of the American College of Veterinary Surgeons*, **16**, 471-473.
- Proctor-Brown, L.A., Cheong, S.H. & Diel de Amorim, M. (2019) Impact of decision to delivery time of fetal mortality in canine caesarean section in a referral population. *Veterinary Medicine and Science*, **5**, 336-344.
- Prymak, C., McKee, L.J., Goldschmidt, M.H. & Glickman, L.T. (1988) Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **193**, 706-712.
- Pukay, B. & Stevenson, D. (1983) Mammary hypertrophy in an ovariohysterectomized cat. *The Canadian Veterinary Journal*, **24**, 143.
- Pulley, L.T. (1979) Sertoli cell tumor. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, **9**, 145-150.
- Quartuccio, M., Marino, G., Garufi, G., Cristarella, S. & Zanghi, A. (2012) Sertoli cell tumors associated with feminizing syndrome and spermatic cord torsion in two cryptorchid dogs. *Journal of Veterinary Science*, **13**, 207-209.
- Rafatmah, D., Mogheiseh, A. & Eshghi, D. (2019) Chemical sterilization with intratesticular administration of zinc gluconate in adult dogs: a preliminary report. *Basic and Clinical Andrology*, **29**, 1-9.
- Ragni, R.A. (2007) Urethral prolapse in three male Yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice*, **48**, 180.
- Rand, J.S., Fleeman, L.M., Farrow, H.A., Appleton, D.J. & Lederer, R. (2004) Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *The Journal of Nutrition*, **134**, 2072S-2080S.
- Rao, M.S., Khandpur, R.S., Chakravarti, R.N., Bapna, B.C., Subramanian, T.R. & Vaidyanathan, S. (1980) Use of a portable battery-operated apparatus for occlusive intraluminal vas fulguration in dogs. *Indian Journal of Medical Research*, **72**, 665-669.
- Read, R.A. & Bryden, S. (1995) Urethral bleeding as a presenting sign of benign prostatic hyperplasia in the dog: a retrospective study (1979-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association*, **31**, 261-267.
- Read, J.L., Dickman, C.R., Boardman, W.S. & Lepczyk, C.A. (2020) Reply to Wolf et al.: why trap-neuter-return (TNR) is not an ethical solution for stray cat management. *Animals*, **10**, 1525.
- Reece, J.F., Nimesh, M.K., Wyllie, R.E., Jones, A.K. & Dennison, A.W. (2012) Description and evaluation of a right flank, mini-laparotomy approach to canine ovariohysterectomy. *Veterinary Record*, **171**, 248.
- Reece, J.F., Chawla, S.K. & Hiby, A.R. (2013) Decline in human dog-bite cases during a street dog sterilisation programme in Jaipur, India. *The Veterinary Record*, **172**, 473.
- Reed, L.T., Balog, K.A., Boes, K.M., Messick, J.B. & Miller, M.A. (2010) Pathology in practice. Granulomatous pneumonia, prostatitis and uveitis with intralesional yeasts consistent with *Blastomycetes*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**, 411-413.
- Reed, L.T., Knapp, D.W. & Miller, M.A. (2013) Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma in 12 dogs. *Veterinary Pathology*, **50**, 676-681.
- Regier, P.J., Smeak, D.D., Coleman, K. & McGilvray, K.C. (2015) Comparison of volume, security, and biomechanical strength of square and Aberdeen termination knots tied with 4-0 polyglyconate and used for termination of intradermal closures in canine cadavers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **247**, 260-266.
- Reichler, I.M. (2009) Gonadectomy in cats and dogs: a review of risks and benefits. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 29-35.
- Reichler, I.M. (2010) Vor- und Nachteile der Kastration von Kätzinnen und Katern. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, **152**, 273-278.
- Reichler, I.M. & Hubler, M. (2014) Urinary incontinence in the bitch: an update. *Reproduction in Domestic Animals*, **49**(Supplement 2), 75-80.
- Reichler, I.M., Hung, E., Jöchle, W., Piché, C.A., Roos, M., Hubler, M. et al. (2005) FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. *Theriogenology*, **63**, 2164-2180.
- Reisner, I.R., Houpt, K.A. & Shofer, F.S. (2005) National survey of owner-directed aggression in English springer spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **227**, 1594-1603.
- Reiter, R.J. (1991) Neuroendocrine effects of light. *International Journal of Biometeorology*, **35**, 169-175.
- Remfry, J. (1978) Control of feral cat populations by long-term administration of megestrol acetate. *The Veterinary Record*, **103**, 403-404.
- Repasy, A.B., Selmic, L.E. & Kisseberth, W.C. (2022) Canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma: a review. *Topics in Companion Animal Medicine*, **50**, 100682.
- Richards, H.G., McNeil, P.E., Thompson, H. & Reid, S.W. (2001) An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. *Preventive Veterinary Medicine*, **51**, 125-136.
- Richardson, E.F. & Mullen, H. (1993) Cryptorchidism in cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **15**, 1342-1369.
- Rigdon-Brestle, K., Accornero, V.H., Amtower, M. & Slater, M.R. (2022) Retrospective review reveals few complications of ovarian pedicle tie in 15,927 cats undergoing ovariohysterectomy at a large HQHVSN clinic and training facility in the United States: 2017-2018. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **260**, S28-S35.
- van Rijssel, E.J., Brand, R., Admiraal, C., Smit, I. & Trimbos, J.B. (1989) Tissue reaction and surgical knots: the effect of suture size, knot configuration, and knot volume. *Obstetrics & Gynecology*, **74**, 64-68.
- Risso, A., Valiente, C., Corrada, Y., Romero, G.G., Blanco, P.G., de la Sota, P.E. et al. (2010) The GnRH antagonist acyline prevented ovulation, but did not affect ovarian follicular development or gestational corpora lutea in the domestic cat. *Theriogenology*, **73**, 984-987.
- Risso, A., Corrada, Y., Barbeito, C., Diaz, J.D. & Gobello, C. (2012) Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 936-938.
- Robbins, M.A. & Mullen, H.S. (1994) En bloc ovariohysterectomy as a treatment for dystocia in dogs and cats. *Veterinary Surgery*, **23**, 48-52.
- Roberts, W.W., Chan, D.Y., Fried, N.M., Wright, E.J., Nicol, T., Jarrett, T.W. et al. (2002a) High intensity focused ultrasound ablation of the vas deferens in a canine model. *The Journal of Urology*, **167**, 2613-2617.
- Roberts, W.W., Wright, E.J., Fried, N.M., Nicol, T., Jarrett, T.W., Kavoussi, L.R. et al. (2002b) High-intensity focused ultrasound ablation of the epididymis in a canine model: a potential alternative to vasectomy. *Journal of Endourology*, **16**, 621-625.
- Rodriguez, J.R., Davis, J., Hill, S., Wolf, P.J., Hawes, S.M. & Morris, K.N. (2022) Trends in intake and outcome data from US animal shelters from 2016 to 2020. *Frontiers in Veterinary Science*, **9**, 863990.
- Rohrbach, B.W., Legendre, A.M., Baldwin, C.A., Lein, D.H., Reed, W.M. & Wilson, R.B. (2001) Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**, 1111-1115.
- Romagnoli, S.E. (1991) Canine cryptorchidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **21**, 533-544.
- Romagnoli, S. (2015) Progestins to control feline reproduction: historical abuse of high doses and potentially safe use of low doses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **17**, 743-752.
- Romagnoli, S. & Ferre-Dolcet, L. (2022) Reversible control of reproduction in queens: mastering the use of reproductive drugs to manipulate cyclicity. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **24**, 853-870.
- Romagnoli, S. & Lopate, C. (2017) Reproductive endocrinology and breeding husbandry of the bitch. In: Textbook of veterinary internal medicine. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, pp. 4459-4601.
- Romagnoli, S. & Schlafer, D.H. (2006) Disorders of sexual differentiation in puppies and kittens: a diagnostic and clinical approach. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **36**, 573-606, vii.
- Romagnoli, S., Stelletta, C., Milani, C., Gelli, D., Falomo, M.E. & Mollo, A. (2009) Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 36-39.
- Romagnoli, S., Siminica, A., Sontas, B., Milani, C., Mollo, A. & Stelletta, C. (2012) Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7-mg deslorelin implant in adult male dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 389-392.
- Romagnoli, S., Baldan, A., Righetti, C., Milani, C., Mollo, A. & Stelletta, C. (2017) Semen quality and interval to sterility in tom cats treated with a 9.4 mg deslorelin implant. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **19**, 194-199.
- Romagnoli, S., Baldan, A., Ferro, S., Righetti, C., Scenna, L., Gabai, G. et al. (2019) Length of efficacy and effect of implant location in adult tom cats treated with a 9.4 mg deslorelin subcutaneous implant. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **21**, 507-519.
- Romagnoli, S., Diana, A., Ferré-Dolcet, L., Fontaine, C. & Milani, C. (2023) Chronic use of deslorelin in dogs: six cases (2005-2022). *Animals*, **13**, 265.
- Root, M.V., Johnston, S.D., Johnston, G.R. & Olson, P.N. (1996) The effect of prepuberal and postpuberal gonadectomy on penile extrusion and urethral diameter in the domestic cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **37**, 363-366.
- Root, M.V., Johnston, S.D. & Olson, P.N. (1997) The effect of prepuberal and postpuberal gonadectomy on radial physeal closure in male and female domestic cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, **38**, 42-47.

- Root, A.L., Parkin, T.D., Hutchison, P., Warnes, C. & Yam, P.S. (2018) Canine pseudopregnancy: an evaluation of prevalence and current treatment protocols in the UK. *BMC Veterinary Research*, **14**, 170.
- Rowan, A. & Kartal, T. (2018) Dog population & dog sheltering trends in The United States of America. *Animals*, **8**, 68.
- Rowan, A.N. & Williams, J. (1987) The success of companion animal management programs: a review. *Anthrozoös*, **1**, 110-122.
- RSPCA. (2012) Early-age desexing of cats and dogs. Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals, pp. 1-19. Available from: <https://kb.rspca.org.au/wp-content/uploads/2019/01/Early-age-desexing-of-cats-and-dogs-%E2%80%93-RSPCA-Research-Report-Aug-2012.pdf> [Accessed 22nd July 2023].
- RSPCA. (2024) Preventing unwanted/unplanned pregnancies through desexing is an essential part of responsible companion animal ownership. Available from: <https://www.rspca.org.au/take-action/responsible-pet-ownership/desexing> #: ~:text=%22Desexing%20your%20pet%20is%20part,a%20vet%20clinic%20near%20you [Accessed 11th February 2024].
- Ru, G., Terracini, B. & Glickman, L.T. (1998) Host related risk factors for canine osteosarcoma. *The Veterinary Journal*, **156**, 31-39.
- Rubin, L.D. (1977) A technique for vasectomy in dogs. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, **72**, 579-581.
- Rubion, S., Desmoulins, P., Rivière-Godet, E., Kinziger, M., Salavert, F., Rutten, F. et al. (2006) Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology*, **66**, 1651-1654.
- Ruettgen, H., Wehber, M., Murphy, M., Cole, C., Sandhu, S., Oakes, S. et al. (2021) A retrospective review of canine benign prostatic hyperplasia with and without prostatitis. *Clinical Theriogenology*, **13**, 360-366.
- Saba, C.F. & Lawrence, J.A. (2020) Tumors of the female reproductive system. In: Vail, D.M., Thamm, D.H. & Liptak, J.M. (Eds.) *Withrow and MacEwen's small Animal clinical oncology*, 6th edition. Amsterdam: Elsevier Inc., pp. 597-603.
- Sackman, J.E. (2012) Surgical modalities: laser, radiofrequency, ultrasonic, and Electrosurgery. In: Tobias, K.M. & Johnston, S.A. (Eds.) *Veterinary surgery small animal*. St. Louis, MO: Elsevier, pp. 180-186.
- Salas, Y., Márquez, A., Díaz, D. & Romero, L. (2015) Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. *PLoS One*, **10**, e0127381.
- Salkin, M.S. (1978) Pyometra in a male pseudohermaphrodite dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **172**, 913.
- Sallander, M., Hedhammar, Å., Rundgren, M. & Lindberg, J.E. (2001) Demographic data of a population of insured Swedish dogs measured in a questionnaire study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **42**, 1-10.
- Salmeri, K.R., Bloomberg, M.S., Scruggs, S.L. & Shille, V. (1991a) Gonadectomy in immature dogs: effects on skeletal, physical, and behavioral development. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **198**, 1193-1203.
- Salmeri, K.R., Olson, P.N. & Bloomberg, M.S. (1991b) Elective gonadectomy in dogs: a review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **198**, 1183-1192.
- Salt, C., Morris, P.J., Wilson, D., Lund, E.M. & German, A.J. (2019) Association between life span and body condition in neutered client-owned dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **33**, 89-99.
- Sarrfzadeh-Rezaei, F., Saifzadeh, S., Mazaheri, R. & Behfar, M. (2008) First report of vaginal prolapse in a bitch treated with oestrogen. *Animal Reproduction Science*, **106**, 194-199.
- Sathya, S. & Linn, K. (2014) Regression of a vaginal leiomyoma after ovariohysterectomy in a dog: a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **50**, 424-428.
- Scarlett, J.M., Donoghue, S., Saidla, J. & Wills, J. (1994) Overweight cats: prevalence and risk factors. *International Journal of Obesity*, **18**(Supplement 1), 22-28.
- Schäfer-Somi, S. (2017) Effect of melatonin on the reproductive cycle in female cats: a review of clinical experiences and previous studies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **19**, 5-12.
- Schäfer-Somi, S. (2022) Diseases of the canine prostate gland. In: Eduardo Fonseca-Alves, C. (Ed.) *Recent advances in canine medicine*. London: InTechOpen Limited, pp. 1-35.
- Schäfer-Somi, S., Kaya, D., Gültiken, N. & Aslan, S. (2014) Suppression of fertility in pre-pubertal dogs and cats. *Reproduction in Domestic Animals*, **49**, 21-27.
- Schäfer-Somi, S., Kaya, D. & Aslan, S. (2022) Prepubertal use of long-term GnRH agonists in dogs: current knowledge and recommendations. *Animals*, **12**, 2267-2282.
- Schiff, J.D., Li, P.S., Schlegel, P.N. & Goldstein, M. (2003) Rapid disappearance of spermatozoa after vasal occlusion in the dog. *Journal of Andrology*, **24**, 361-363.
- Schindler, A., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J.R., Schweppe, K.W. et al. (2003) Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, **46**, S7-S16.
- Schlafer, D.H. & Gifford, A.T. (2008) Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placental endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology*, **70**, 349-358.
- Schlein, L.J. & Thamm, D.H. (2022) Review: NF-κB activation in canine cancer. *Veterinary Pathology*, **59**, 724-732.
- Schmidt, P.M., Swannack, T.M., Lopez, R.R. & Slater, M.R. (2009) Evaluation of euthanasia and trap-neuter-return (TNR) programs in managing free-roaming cat populations. *Wildlife Research*, **36**, 117-125.
- Schneider, R., Dorn, C.R. & Taylor, D.O.N. (1969) Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute*, **43**, 1249-1261.
- Schrank, M. & Romagnoli, S. (2020) Prostatic neoplasia in the intact and castrated dog: how dangerous is castration? *Animals*, **10**, 85.
- Schultheiss, P.C. (2004) A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, **16**, 522-526.
- Schultz, K.S., Waldron, D.R., Smith, M.M., Henderson, R.A. & Howe, L.M. (1996) Inadvertent prostatectomy as a complication of cryptorchidectomy in four dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **32**, 211-214.
- Schutte, A. (1967) Vaginal prolapse in the bitch. *Journal of the South African Veterinary Association*, **38**, 197-202.
- Selman, P.J., Wolfswinkel, J. & Mol, J.A. (1996) Binding specificity of medroxyprogesterone acetate and proligestone for the progesterone and glucocorticoid receptor in the dog. *Steroids*, **61**, 133-137.
- Serpell, J. (1996) *In the company of animals: a study of human-animal relationships*. Cambridge: Cambridge University Press (Canto).
- Sforza, M., Brachelente, C., Lepri, E. & Mechelli, L. (2003) Canine ovarian tumours: a retrospective study of 49 cases. *Veterinary Research Communications*, **27**, 359-361.
- Shidaifat, F., Daradka, M. & Al-Omari, R. (2004) Effect of androgen ablation on prostatic cell differentiation in dogs. *Endocrine Research*, **30**, 327-334.
- Shivley, J.M., Richardson, J.M., Woodruff, K.A., Brookshire, W.C., Meyer, R.E. & Smith, D.R. (2019) Sharp transection of the suspensory ligament as an alternative to digital strumming during canine ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, **48**, 216-221.
- Shoop, S.J., Marlow, S., Church, D.B., English, K., McGreevy, P.D., Stell, A.J. et al. (2015) Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genetics and Epidemiology*, **2**, 1.
- Sigurdardóttir, O.G., Kolbjørnsen, O. & Lutz, H. (2001) Orchitis in a cat associated with coronavirus infection. *Journal of Comparative Pathology*, **124**, 219-222.
- Silva, L.D., Onclin, K., Donnay, I. & Verstegen, J.P. (1993) Laparoscopic vasectomy in the male dog. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **47**, 399-401.
- Silva, R.C., Paranzini, C.S., Franco, L.G., Miguel, M.P., Honsho, C.S. & Souza, F.F. (2018) Calcium chloride combined with dimethyl sulphoxide for the chemical sterilization of dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, **53**, 1320-1338.
- Simpson, M., Albright, S., Wolfe, B., Searfoss, E., Street, K., Diehl, K. et al. (2019) Age at gonadectomy and risk of overweight/obesity and orthopedic injury in a cohort of Golden retrievers. *PLoS One*, **14**, e0209131.
- Singer, M.K., Lutz, K.M., Hartnack, S. & Reichler, I.M. (2021) Prevalence of incontinence and mammary tumors in early and late spayed female dogs - a retrospective, matched-pair cohort study. Master thesis, Small Animal Reproduction, Vetsuisse Faculty Zurich, Ch, 1-19.
- Sinibaldi, K.R. & Greene, R.W. (1973) Surgical correction of prolapse of the male urethra in three English bulldogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **9**, 450-453.
- Sirinarumit, K., Johnston, S.D., Kustritz, M.V., Johnston, G.R., Sarkar, D.K. & Memon, M.A. (2001) Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**, 1275-1280.
- Sirivaidyapong, S., Mehl, N. & Trigg, T. (2012) Delay of puberty and reproductive performance in male dogs following the implantation of 4.7 and 9.4 mg GnRH-agonist deslorelin at an early pre-pubertal age. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**, 400-402.
- Sisk, C.L. & Zehr, J.L. (2005) Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **26**, 163-174.
- Skerritt, G. (1975) Oral progestagens and pyometra in the cat. *The Veterinary Record*, **96**, 573.
- Slatter, D.H. (2003) In: Slatter, D. (Ed.) *Textbook of small animal surgery*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Saunders.

- Slauterbeck, J.R., Pankratz, K., Xu, K.T., Bozeman, S.C. & Hardy, D.M. (2004) Canine ovariohysterectomy and orchiectomy increases the prevalence of ACL injury. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **429**, 301-305.
- Slaviero, M., Almeida, B.A.d., da Silva, E.M.S., Konflanz, C., Zitelli, L.C., Siqueira, F.M. et al. (2023) *Streptococcus canis* prostatitis and endocarditis with thromboembolism in a dog with sertoli cell tumour in a cryptic testis and prostatic squamous metaplasia. *Veterinary Research Communications*, **47**, 1759-1766.
- Sloane, M.H.B., Tedeschi, P. & Morris, K.N. (2019) Trends in intake and outcome data for Colorado animal shelters and rescues from 2000 through 2015. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **254**, 363-372.
- Smeak, D.D. (2019) Keys to secure ligation of large pedicles; learn the rules. Toronto: World Small Animal Veterinary Congress.
- Smith, J. (2008) Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*, **70**, 375-383.
- Soderberg, S.F. (1986) Vaginal disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **16**, 543-559.
- Sojka, N.J. (1980) The male reproductive system. In: Morrow, D.W. (Ed.) *Current therapy in theriogenology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, pp. 865-869.
- Sokolowski, J. & Geng, S. (1977) Biological evaluation of mibolerone in the female beagle. *American Journal of Veterinary Research*, **38**, 1371-1376.
- Sonnenschein, E.G., Glickman, L.T., Goldschmidt, M.H. & McKee, L.J. (1991) Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, **133**, 694-703.
- Sontas, B.H., Turna, Ö., Ucmak, M. & Ekici, H. (2008) What is your diagnosis? *Journal of Small Animal Practice*, **49**, 545-547.
- Sontas, H.B., Dokuzeylu, B., Turna, O. & Ekici, H. (2009) Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: a review. *The Canadian Veterinary Journal*, **50**, 1054.
- Sontas, H.B., Ekici, H. & Romagnoli, S. (2010) Canine vaginal fold prolapse: a comprehensive literature review. *The European Journal of Companion Animal Practice (EJCAP)*, **20**, 127.
- Sorenmo, K. (2003) Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **33**, 573-596.
- Sorenmo, K.U., Goldschmidt, M., Shofer, F., Goldkamp, C. & Ferracone, J. (2003) Immunohistochemical characterization of canine prostatic carcinoma and correlation with castration status and castration time. *Veterinary and Comparative Oncology*, **1**, 48-56.
- Sorenmo, K.U., Durham, A.C., Radaelli, E., Kristiansen, V., Peña, L., Goldschmidt, M.H. et al. (2019) The estrogen effect; clinical and histopathological evidence of dichotomous influences in dogs with spontaneous mammary carcinomas. *PLoS One*, **14**, e0224504.
- Sorenmo, K.U., Kristiansen, V.M., Cofone, M.A., Shofer, F.S., Breen, A.M., Langeland, M. et al. (2009) Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, **7**, 162-172.
- Spain, C.V., Scarlett, J.M. & Houpt, K.A. (2004a) Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **224**, 380-387.
- Spain, C.V., Scarlett, J.M. & Houpt, K.A. (2004b) Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **224**, 372-379.
- Spangler, W.L. & Culbertson, M.R. (1992) Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **200**, 829-834.
- Srebnik, N. & Appleby, E.C. (1991) Breed prevalence and sites of haemangioma and haemangiosarcoma in dogs. *Veterinary Record*, **129**, 408-409.
- Srivastava, N., Santhanam, R., Sheela, P., Mukund, S., Thakral, S.S., Malik, B.S. et al. (2002) Evaluation of the immunocontraceptive potential of *Escherichia coli*-expressed recombinant dog ZP2 and ZP3 in a homologous animal model. *Reproduction*, **123**, 847-857.
- Staples, J.E., Gasiewicz, T.A., Fiore, N.C., Lubahn, D.B., Korach, K.S. & Silverstone, A.E. (1999) Estrogen receptor alpha is necessary in thymic development and estradiol-induced thymic alterations. *Journal of Immunology*, **163**, 4168-4174.
- Starling, M.J., Branson, N., Thomson, P.C. & McGreevy, P.D. (2013) Age, sex and reproductive status affect boldness in dogs. *The Veterinary Journal*, **197**, 868-872.
- Stavisky, J., Brennan, M.L., Downes, M. & Dean, R. (2012) Demographics and economic burden of un-owned cats and dogs in the UK: results of a 2010 census. *BMC Veterinary Research*, **8**, 1-10.
- Stegall, P.V.M., Benito, J., Monteiro, B., Lascelles, D., Kronen, P.W., Murrell, J.C. et al. (2020) Intraperitoneal and incisional analgesia in small animals: simple, cost-effective techniques. *Journal of Small Animal Practice*, **61**, 19-23.
- Stempel, S., Körber, H., Reifarth, L., Schuler, G. & Goericke-Pesch, S. (2022a) What happens in male dogs after treatment with a 4.7 mg deslorelin implant? I. Flare up and downregulation. *Animals*, **12**, 2379. Available from: <https://doi.org/10.3390/ani12182379>
- Stempel, S., Körber, H., Reifarth, L., Schuler, G. & Goericke-Pesch, S. (2022b) What happens in male dogs after treatment with a 4.7 mg deslorelin implant? II. Recovery of testicular function after implant removal. *Animals*, **12**, 2545. Available from: <https://doi.org/10.3390/ani12192545>
- Sterman, A.A., Mankin, K.T. & Barton, C.L. (2019) Stump pyometra secondary to human topical estrogen hormone exposure in a spayed female Chihuahua. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **55**, e55604.
- Stöcklin-Gautschi, N., Hässig, M., Reichler, I., Hubler, M. & Arnold, S. (2001) The relationship of urinary incontinence to early spaying in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **57**, 233-236.
- Stornelli, M., Reyna, J., Stornelli, M., Favre, R.N., Savignone, C.A., Tittarelli, C.M. et al. (2009) Seasonal changes in testicular cell morphology in domestic male cats (*Felis catus*). *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 287-290.
- Strafuss, A.C. & Dean, M.J. (1975) Neoplasms of the canine urinary bladder. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **166**, 1161-1163.
- Strakova, A. & Murchison, E.P. (2014) The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Veterinary Research*, **10**, 168.
- Strakova, A. & Murchison, E.P. (2015) The cancer which survived: insights from the genome of an 11000 year-old cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, **30**, 49-55.
- Stubbs, W.P., Bloomberg, M.S., Scruggs, S.L., Shille, V.M. & Lane, T.J. (1996) Effects of prepubertal gonadectomy on physical and behavioral development in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **209**, 1864-1871.
- Su, L., Townsend, K.L., Au, J. & Wittum, T.E. (2015) Comparison of tibial plateau angles in small and large breed dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, **56**, 610-614.
- Sumner, S.M., Grimes, J.A., Wallace, M.L. & Schmiedt, C.W. (2018) Os clitoris in dogs: 17 cases (2009-2017). *The Canadian Veterinary Journal*, **59**, 606-610.
- Sundburg, C.R., Belanger, J.M., Bannasch, D.L., Famula, T.R. & Oberbauer, A.M. (2016) Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. *BMC Veterinary Research*, **12**, 278.
- Sung, M., Armour, A. & Wright, P. (2006) The influence of exogenous progestin on the occurrence of proestrous or estrous signs, plasma concentrations of luteinizing hormone and estradiol in deslorelin (GnRH agonist) treated anestrous bitches. *Theriogenology*, **66**, 1513-1517.
- Swaffield, M.J., Molloy, S.L. & Lipscomb, V.J. (2019) Prospective comparison of perioperative wound and pain score parameters in cats undergoing flank vs midline ovariectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **22**, 168-177.
- Switoski, M. (2014) Dog as a model in studies on human hereditary diseases and their gene therapy. *Reproductive Biology*, **14**, 44-50.
- Szczerbal, I., Nizanski, W., Dzimira, S., Nowacka-Woszek, J., Stachecka, J., Biezynski, J. et al. (2021) Chromosome abnormalities in dogs with disorders of sex development (DSD). *Animal Reproduction Science*, **230**, 106771.
- Tal, S. & Grinberg, N. (2013) Pyometra in a bitch following placement of a deslorelin implant. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, **68**, 128-131.
- Tarvin, G., Patnaik, A. & Greene, R. (1978) Primary urethral tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **172**, 931-933.
- Tavares, I.T., Barreno, R.R., Sales-Luis, J.P., Vaudano, C.G. & Jaber, J.R. (2021) Laparoscopic castration using bipolar forceps vs. orchiectomy in dogs: a comparison of two techniques. *Animals*, **11**, 3041.
- Taylor, G.N., Shabestari, L., Williams, J., Mays, C.W., Angus, W. & McFarland, S. (1976) Mammary neoplasia in a closed beagle colony. *Cancer Research*, **36**, 2740-2743.
- Teale, M. (1972) Pyometritis in spayed cats. *The Veterinary Record*, **91**, 129.
- Teske, E., Naan, E.C., Van Dijk, E., Van Garderen, E. & Schalken, J.A. (2002) Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **197**, 251-255.
- Thacher, C. & Bradley, R.L. (1983) Vulvar and vaginal tumors in the dog: a retrospective study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **183**, 690-692.
- Theise, B. (2016) Cystic endometrial hyperplasia and leiomyoma following perennial treatment of a bitch with deslorelin implant. *Kleintierpraxis*, **61**, 614-621.
- Thompson, A.L., Scott-Moncrieff, J.C. & Anderson, J.D. (2007) Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230**, 1190-1194.
- Thornton, D. & Kear, M. (1967) Uterine cystic hyperplasia in a Siamese cat following treatment with medroxyprogesterone. *The Veterinary Record*, **80**, 380-381.
- Thrusfield, M.V., Holt, P.E. & Muirhead, R.H. (1998) Acquired urinary incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices. *Journal of Small Animal Practice*, **39**, 559-566.
- Thulke, H. & Eisinger, D. (2008) The strength of 70%: revision of a standard threshold of rabies control. *Developments in Biologicals*, **131**, 291-298.

- Timmermans-Sprang, E.P.M., Gracanic, A. & Mol, J.A. (2017) Molecular signaling of progesterone, growth hormone, Wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. *Frontiers in Veterinary Science*, **4**, 53.
- Torres de la Riva, G., Hart, B.L., Farver, T.B., Oberbauer, A.M., McV Messam, L.L., Willits, N. et al. (2013) Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden retrievers. *PLoS One*, **8**, e55937.
- Toydemir, T., Kılıçarslan, M. & Olgaç, V. (2012) Effects of the GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Theriogenology*, **77**, 662-674.
- Travis, B.M., Hayes, G.M., Vissio, K., Harvey, H.J., Flanders, J.A. & Sumner, J.P. (2018) A quilting subcutaneous suture pattern to reduce seroma formation and pain 24 hours after midline celiotomy in dogs: a randomized controlled trial. *Veterinary Surgery*, **47**, 204-211.
- Trejejo, R., Yang, M. & Lund, E.M. (2011) Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **238**, 898-904.
- Trigg, T., Wright, P., Armour, A., Williamson, P.E., Junaidi, A., Martin, G.B. et al. (2001) Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **57**, 255-261.
- Trigg, T.E., Doyle, A.G., Walsh, J.D. & Swangchan-uthai, T. (2006) A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology*, **66**, 1507-1512.
- Troisi, A., Orlandi, R., Vallesi, E., Pastore, S., Sforza, M., Quartuccio, M. et al. (2023) Clinical and ultrasonographic findings of ovarian tumours in bitches: a retrospective study. *Theriogenology*, **210**, 227-233.
- Tsutsui, T., Onodera, F., Oba, H., Mizutani, T. & Hori, T. (2009) Plasma hormone levels and semen quality in male cats during non-breeding and breeding seasons. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 291-293.
- Tucker, A.R. & Smith, J.R. (2008) Prostatic squamous metaplasia in a cat with interstitial cell neoplasia in a retained testis. *Veterinary Pathology*, **45**, 905-909.
- Tuxhorn, J.A., Ayala, G.E., Smith, M.J., Smith, V.C., Dang, T.D. & Rowley, D.R. (2002) Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **8**, 2912-2923.
- Uçmak, M., Yılmaz, Ö.T., Gündüz, M.C., Uçmak, Z.G., Duzgun, O., Eskiuyurt, N. et al. (2015) Osteoporotic risk and physeal closure in prepubertal ovariectomized cats. *Animal Reproduction Science*, **161**, 146-151.
- Urfer, S.R. & Kaerberlein, M. (2019) Desexing dogs: a review of the current literature. *Animals*, **9**, 1086.
- Urfer, S.R., Wang, M., Yang, M., Lund, E.M. & Lefebvre, S.L. (2019) Risk factors associated with lifespan in pet dogs evaluated in primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **55**, 130-137.
- Valdez, V. (2022) High volume spay and neuter. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 140.
- Valiente, C., Corrada, Y., De La Sota, P.E., Blanco, P.G., Arias, D. & Gobello, C. (2009a) Comparison of two doses of the GnRH antagonist, acylene, for pregnancy termination in bitches. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**, 156-159.
- Valiente, C., Diaz, J., Rosa, D., Mattioli, G., Romero, G.G. & Gobello, C. (2009b) Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrous bitches. *Theriogenology*, **72**, 926-929.
- Van den Broek, A. & O'Farrell, V. (1994) Suppression of adrenocortical function in dogs receiving therapeutic doses of megestrol acetate. *Journal of Small Animal Practice*, **35**, 285-288.
- Van Goethem, B.E., Rosenveldt, K.W. & Kirpensteijn, J. (2003) Monopolar versus bipolar electrocoagulation in canine laparoscopic ovariectomy: a nonrandomized, prospective, clinical trial. *Veterinary Surgery*, **32**, 464-470.
- Van Goethem, B., Schaefer-Okkens, A.C. & Kirpensteijn, J. (2006) Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery*, **35**, 136-143.
- Vanderstichel, R., Forzán, M., Pérez, G., Serpell, J.A. & Garde, E. (2015) Changes in blood testosterone concentrations after surgical and chemical sterilization of male free-roaming dogs in southern Chile. *Theriogenology*, **83**, 1021-1027.
- Vannucchi, C.I., Angrimani, D.R., Eyherabide, A.R., Mazzei, C.P., Lucio, C.F., Maiorka, P.C. et al. (2015) Effects of intratesticular administration of zinc gluconate and dimethyl sulfoxide on clinical, endocrinological, and reproductive parameters in dogs. *Theriogenology*, **84**, 1103-1110.
- Vansandt, L., Kutzler, M., Fischer, A., Morris, K.N. & Swanson, W.F. (2017) Safety and effectiveness of a single and repeat intramuscular injection of a GnRH vaccine (GonaCon™) in adult female domestic cats. *Reproduction in Domestic Animals*, **52**, 348-353.
- Vansandt, L.M., Meinsohn, M.-C., Godin, P., Nagykeri, N., Sicher, N., Kano, M. et al. (2023) Durable contraception in the female domestic cat using viral-vectored delivery of a feline anti-Müllerian hormone transgene. *Nature Communications*, **14**, 3140.
- Vargas-Pino, F., Gutiérrez-Cedillo, V., Canales-Vargas, E.J., Gress-Ortega, L.R., Miller, L.A., Rupprecht, C.E. et al. (2013) Concomitant administration of GonaCon™ and rabies vaccine in female dogs (*Canis familiaris*) in Mexico. *Vaccine*, **31**, 4442-4447.
- Varney, D., O'Neill, D., O'Neill, M., Church, D., Stell, A., Beck, S. et al. (2023) Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016. *The Veterinary Record*, **193**, e3054.
- Vasseur, P.B., Levy, J., Dowd, E. & Eliot, J. (1988) Surgical wound infection rates in dogs and cats. Data from a teaching hospital. *Veterinary Surgery*, **17**, 60-64.
- Vaughan, E.D., Jr. & Gillenwater, J.Y. (1971) Recovery following complete chronic unilateral ureteral occlusion: functional, radiographic and pathologic alterations. *Journal of Urology*, **106**, 27-35.
- Vaughan, E.D., Jr., Sweet, R.E. & Gillenwater, J.Y. (1973) Unilateral ureteral occlusion: pattern of nephron repair and compensatory response. *Journal of Urology*, **109**, 979-982.
- Veiga, A.P.M., Price, C.A., de Oliveira, S.T., Dos Santos, A.P., Campos, R., Barbosa, P.R. et al. (2008) Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, **20**, 224-228.
- Veronesi, M.C., Riccardi, E., Rota, A. & Grieco, V. (2009) Characteristics of cryptic/ectopic and contralateral scrotal testes in dogs between 1 and 2 years of age. *Theriogenology*, **72**, 969-977.
- Verrinder, J. (2011) Report on the availability of early age desexing in Gold Coast City in 2010. Available from: <https://www.g2z.org.au/pdf/Whatproportionofvetclinicsofferearlyagedesexing-Researchinonelargecity.pdf> [Accessed 22nd July 2023].
- Vet Record. (2023) Neutering is no longer the hallmark of responsible pet ownership. *Veterinary Record*, **193**, 3-4.
- Vickery, B.H. (1985) Comparisons of the potential utility of LHRH agonists and antagonists for fertility control. *Journal of Steroid Biochemistry*, **23**, 779-791.
- Villamil, J.A., Henry, C.J., Hahn, A.W., Bryan, J.N., Tyler, J.W. & Caldwell, C.W. (2009) Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *Journal of Cancer Epidemiology*, **2009**, 1-7.
- Villamil, J.A., Henry, C.J., Bryan, J.N., Ellersieck, M., Schultz, L., Tyler, J.W. et al. (2011) Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **239**, 960-965.
- Voith, V.L. & Borchelt, P.L. (1982) Diagnosis and treatment of dominance aggression in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **12**, 655-663.
- Volpe, P., Izzo, B., Russo, M. & Iannetti, L. (2001) Intrauterine device for contraception in dogs. *The Veterinary Record*, **149**, 77-79.
- Walker, D. (1968) Mammary adenomas in a male dog - probable oestrogenic neoplasms. *Journal of Small Animal Practice*, **9**, 15-20.
- Walker, C. (1975) Oral progestagens in cats. *The Veterinary Record*, **96**, 458.
- Wallace, M.S. (1991) The ovarian remnant syndrome in the bitch and queen. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, **21**, 501-507.
- Wang, M. (2002) Neuters: intratesticular injection induces sterility in dogs. *International Symposium on non-surgical methods for pet population control*. pp. 62-65.
- Ware, W.A. & Hopper, D.L. (1999) Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **13**, 95-103.
- Warland, J., Constantino-Casas, F. & Dobson, J. (2011) Hyperoestrogenism and mammary adenosis associated with a metastatic Sertoli cell tumour in a male Pekingese dog. *Veterinary Quarterly*, **31**, 211-214.
- Waters, D.J., Hayden, D.W. & Walter, P.A. (1989) Intracranial lesions in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **3**, 222-230.
- Waters, D.J., Kenger, S.S., Clever, B., Booth, J.A., Maras, A.H., Schlittler, D.L. et al. (2009) Exploring mechanisms of sex differences in longevity: lifetime ovary exposure and exceptional longevity in dogs. *Aging Cell*, **8**, 752-755.
- Waters, D.J., Kenger, S.S., Maras, A.H., Suckow, C.L. & Chiang, E.C. (2017) Life course analysis of the impact of mammary cancer and pyometra on age-anchored life expectancy in female Rottweilers: implications for envisioning ovary conservation as a strategy to promote healthy longevity in pet dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, **224**, 25-37.
- Watson, A., Church, D., Emslie, D. & Middleton, D.J. (1989) Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats. *Research in Veterinary Science*, **47**, 374-376.

- Watts, J. (2018) The uses of bipolar electrosurgical forceps for haemostasis in open surgical ovariectomy of bitches and queens and castration of dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **59**, 465-473.
- Wayne, K. (2017) Does preventing reproduction make for bad care? In: Overall, C. (Ed.) *Pets and people: the ethics of our relationships with companion animals*. Oxford: Oxford Scholarship One, pp. 127-142.
- Weaver, A.D. (1981) Fifteen cases of prostatic carcinoma in the dog. *Veterinary Record*, **109**, 71-75.
- Wehrend, A., Hospes, R. & Gruber, A.D. (2001) Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone-antagonist. *Veterinary Record*, **148**, 346-347.
- Weikel, J.H. & Nelson, L.W. (1977) Problems in evaluating chronic toxicity of contraceptive steroids in dogs. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **3**, 167-177.
- Weikel, J., Nelson, L. & Reno, F. (1975) A four-year evaluation of the chronic toxicity of megestrol acetate in dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **33**, 414-426.
- Weinkle, T.K., Center, S.A., Randolph, J.F., Warner, K.L., Barr, S.C. & Erb, H.N. (2005) Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **226**, 1869-1880.
- Weiss, E., Patronek, G., Slater, M., Garrison, L. & Medicus, K. (2013) Community partnering as a tool for improving live release rate in animal shelters in the United States. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, **16**, 221-238.
- Weissman, A., Jiménez, D., Torres, B., Cornell, K. & Holmes, S.P. (2013) Canine vaginal leiomyoma diagnosed by CT vaginourethrography. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **49**, 394-397.
- Wejdmarm, A.-K., Bonnett, B., Hedhammar, A. & Fall, T. (2011) Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds - a case-control study. *Journal of Small Animal Practice*, **52**, 240-245.
- Welborn, L.V., Devries, J.B., Ford, R., Franklin, R.T., Hurley, K.F., McClure, K.D. et al. (2011) The 2011 AAHA canine vaccination guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **47**, 1-42.
- Weller, R.E., Wold, A.M. & Dyjido, A. (1979) Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **5**, 733-736.
- Wenzlow, N., Tivers, M.S., Selmic, L.E., Scurrall, E.J., Baines, S.J. & Smith, K.C. (2009) Haemangiosarcoma in the uterine remnant of a spayed female dog. *Journal of Small Animal Practice*, **50**, 488-491.
- Werhahn Beining, F., Urhausen, C., Wolf, K., Schmicke, M., Rohn, K., Schuler, G. et al. (2020) Rhodesian ridgebacks have an increased risk to develop benign prostatic hyperplasia. *Reproduction in Domestic Animals*, **55**, 283-292.
- Werner, R.E., Straughan, A.J. & Vezin, D. (1992) Nylon cable band reactions in ovari hysterectomized bitches. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **200**, 64-66.
- Wernham, B.G.J. & Jerram, R.M. (2006) Male pseudohermaphroditism in a Labrador retriever, and a review of mammalian sexual differentiation. *New Zealand Veterinary Journal*, **54**, 248-252.
- White, C.R., Hohenhaus, A.E., Kelsey, J. & Procter-Gray, E. (2011) Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **47**, 210-216.
- Whitehair, J., Vasseur, P. & Willits, N. (1993) Epidemiology of cranial cruciate ligament rupture in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **203**, 1016-1019.
- Wiebe, V.J. & Howard, J.P. (2009) Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, **24**, 71-99.
- Wildt, D.E., Kinney, G.M. & Seager, S.W.J. (1977) Reproduction control in the dog and cat: an examination and evaluation of current and proposed methods [contraception]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **13**, 223-231.
- Wildt, D., Chan, S., Seager, S. & Chakraborty, P.K. (1981) Ovarian activity, circulating hormones, and sexual behavior in the cat. I. Relationships during the coitus-induced luteal phase and the estrous period without mating. *Biology of Reproduction*, **25**, 15-28.
- Wilkins, D. (1972) Pyometritis in a spayed cat. *The Veterinary Record*, **91**, 24.
- Willeberg, P. & Priester, W.A. (1976) Feline urological syndrome: associations with some time, space, and individual patient factors. *American Journal of Veterinary Research*, **37**, 975-978.
- Williams, K., Parker, S. & MacDonald-Dickinson, V. (2023) Risk factors for appendicular osteosarcoma occurrence in large and giant breed dogs in western Canada. *The Canadian Veterinary Journal*, **64**, 167-173.
- Williams, L.E., Gliatto, J.M., Dodge, R.K., Johnson, J.L., Gamblin, R.M., Thamm, D.H. et al. (2003) Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **223**, 825-831.
- Wilson, C.R. (2013) Feline gangrenous mastitis. *The Canadian Veterinary Journal*, **54**, 292-294.
- Wilson, G.P. & Hayes, H.M., Jr. (1979) Castration for treatment of perianal gland neoplasms in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **174**, 1301-1303.
- Witsberger, T.H., Villamil, J.A., Schultz, L.G., Hahn, A.W. & Cook, J.L. (2008) Prevalence of and risk factors for hip dysplasia and cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **232**, 1818-1824.
- Wolf, K., Kayacelebi, H., Urhausen, C., Piechotta, M., Mischke, R., Kramer, S. et al. (2012) Testicular steroids, prolactin, relaxin and prostate gland markers in peripheral blood and seminal plasma of normal dogs and dogs with prostatic hyperplasia. *Reproduction in Domestic Animals*, **47**(Supplement 6), 243-246.
- Wolf, P.J., Rand, J., Swarbrick, H., Spehar, D.D. & Norris, J. (2019) Reply to Crawford et al.: why trap-neuter-return (TNR) is an ethical solution for stray cat management. *Animals*, **9**, 689.
- Woodruff, K., Rigdon-Brestle, K., Bushby, P.A. & Wills, R. (2015) Scrotal castration versus prescrotal castration in dogs. *Veterinary Medicine and Science*, **110**, 131-135.
- Wright, C. & Nesselrothe, M.S. (1987) Classification of behavior problems in dogs: Distributions of age, breed, sex and reproductive status. *Applied Animal Behaviour Science*, **19**, 169-178.
- Wright, J.C. (1991) Canine aggression toward people: bite scenarios and prevention. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **21**, 299-314.
- Wright, P., Verstegen, J., Onclin, K., Jöchle, W., Armour, A.F., Martin, G.B. et al. (2001) Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **57**, 263-268.
- Yadhunath, R. (2021) Saving Animal lives with data. Towards Data Science. Available from: <https://towardsdatascience.com/saving-animal-lives-with-data-d815c6e854eb> [Accessed 12th June 2023].
- Yam, P.S., Butowski, C.F., Chitty, J.L., Naughton, G., Wiseman-Orr, M.L., Parkin, T. et al. (2016) Impact of canine overweight and obesity on health-related quality of life. *Preventive Veterinary Medicine*, **127**, 64-69.
- Yordy, J., Kraus, C., Hayward, J.J., White, M.E., Shannon, L.M., Creevy, K.E. et al. (2020) Body size, inbreeding, and lifespan in domestic dogs. *Conservation Genetics*, **21**, 137-148.
- Zambelli, D., Bini, C., Küster, D.G., Molari, V. & Cunto, M. (2015) First deliveries after estrus induction using deslorelin and endoscopic transcervical insemination in the queen. *Theriogenology*, **84**, 773-778.
- Zanowski, G.N. (2012) A fresh look at spay/neuter legislation: the journey to a middle ground. *Journal of Public Health Management and Practice*, **18**, E24-E33.
- Zatloukal, J., Lorenzová, J., Tichý, F., Nečas, A., Kecová, H. & Kohout, P. (2005) Breed and age as risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, **74**, 103-109.
- Zink, M.C., Farhoo, P., Elser, S.E., Ruffini, L.D., Gibbons, T.A. & Rieger, R.H. (2014) Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **244**, 309-319.
- Zink, C., Delgado, M.M. & Stella, J.L. (2023) Vasectomy and ovary-sparing spay in dogs: comparison of health and behavior outcomes with gonadectomized and sexually intact dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **1**, 1-9.
- Zlotnick, M., Corrigan, V., Griffin, E., Alayon, M. & Hungerford, L. (2019) Incidence of health and behavior problems in service dog candidates neutered at various ages. *Frontiers in Veterinary Science*, **6**, 334.
- Zwida, K.H. & Kutzler, M.A. (2019) Luteinizing hormone receptor is immunoprecipitated within the canine thyroid. *Clinical Theriogenology*, **11**, 23-29.
- Zwida, K.H. & Kutzler, M.A. (2022) Canine splenic hemangiosarcoma cells express and activate luteinizing hormone receptors in vitro. *American Journal of Veterinary Research*, **83**, 1-5.