

## 犬の「不妊手術・去勢手術、いつやるのが正しいか問題」を考える

鳥取大学農学部附属動物医療センター 特命助教 天羽 隆男

### はじめに

2017年に我が家に雄の黒ラブを迎え入れた。当時は今ほど不妊手術・去勢手術に関する話題は多くなかったが、たまたま不妊手術・去勢手術の潜在リスクに関して調べる機会ができ、不妊手術・去勢手術で腫瘍や関節疾患が増える可能性が噂されていることを知った。いつ去勢手術を行うのが最適なのか、頭を抱え悩んだ事を覚えている。あれから数年、犬の不妊手術においてその術式と実施の時期が見直されつつあり、2019年の全米動物病院協会ガイドラインにおいては20kg以上の大型犬の雄では9-15ヶ月齢以降での実施を、雌では5-15ヶ月齢での実施を推奨するようになった。これまでは画一的に4-6ヶ月での不妊・去勢手術が推奨されてきていたはずだが、一体いつの変わったのか、なぜ変わったのか。日本国内でもしばしば見聞きする話題ではあるが、今一度情報を整理してみようと思う。文字ばかりで読んでいて眠気を誘ってしまうかも知れないが最後までお付き合い頂ければ幸いである。



### なぜいま再考されているのか

犬の不妊・去勢手術の元来の目的が不要な繁殖

を防ぎ、殺処分数を減らすためであることは疑う余地がない。しかしながら時代の変化と共にいつしか不妊・去勢手術の目的には特定疾病の予防が含まれるようになってきた。その代表例が乳腺腫瘍の予防であろう。Schneiderらの研究により、初回発情前に不妊手術を行えば乳腺腫瘍のリスクを減らす事が出来き、手術は早ければ早い方が良い事が示された[46]。この研究に基づき4-6ヶ月齢での不妊手術が推奨され、雄では繁殖や排尿、攻撃等に関連する問題行動を回避することを基準とし手術が行われてきた[32]。不妊・去勢手術を行う犬の割合は国によって異なり、アメリカでは86%の犬が不妊・去勢手術を受けており、オーストラリアでも80%程度の犬が手術を受けている[37, 53]。一方でドイツやノルウェー、スウェーデンなどの国々では予防的な手術は一般に受け入れられていない。これらの国で不妊・去勢手術が行われるのは疾患の治療のためのみで、40%程度の犬で実施されるに留まっている[9, 25, 34]。日本においては、一般社団法人ペットフード協会の令和4年度全国犬猫飼育実態調査によると約60%の犬が不妊・去勢手術を受けており、3-6ヶ月で手術を受けた犬が13%、6-12ヶ月齢が40%、1歳以降が43%となっている[61]。また、環境省の公益社団法人日本獣医師会及び一般社団法人ペットフード協会による実態調査によると、手術を推奨しても断られる理由の約半数は「かわいそう」「痛そう」という理由であったと報告されている[62]。このように不妊・去勢手術に対する考え方はそもそも国・地域によって大きな違いがあり、選択的不妊・去勢手術の議論は地域によってその熱量には差があ

と思われる。それでもなお、ここ十数年で不妊・去勢手術実施の有無並びにそのタイミングが整形疾患や腫瘍性疾患に影響を与えるという事が多くの研究で示唆され、手術実施の至適時期に関しての議論が巻き起こっている[32]。



### 不妊・去勢手術はいつやるのが良いの？

そもそもこの論争は特定の疾患における罹患割合を不妊・去勢手術実施の有無とそのタイミングで評価する研究を受けて広まっている。なぜ論争が起こるのか、これは、この様な研究の解釈が非常に困難であるからである。これらの研究の多くは特定品種に限定した研究や、非常に多くの症例を組み込んで行った研究である。そのため研究の内容を、全ての犬種に当てはまる様に一般化する事は難しい。またこれらの研究ではどうしても様々なバイアス（交絡因子）が含まれてしまい、さらに結果の解釈を複雑にしている。例えば一部の研究は横断的なデータベースやブリードクラブでの調査を基に行われているが、データベースは二次診療施設で治療を受けた患者のみを反映しており一般化された母集団とは言い難く、ブリードクラブも一般の伴侶動物とは異なる母集団である。さらにはアメリカにおいては多くの犬が不妊・去勢手術を受けているため、未不妊・未去勢の犬は少なく、不妊・去勢手術を受けた犬で特定疾患が多く検出されている可能性も懸念される[32]。すなわち、そもそもの研究が因果関係を証明できるものではなく、相関関係が様々な事象で説明する

ことが可能であるため、結果の解釈は受け手の考え方に寄ってしまうのである。実際に筆者がこの話題に触れた時には「不妊・去勢手術実施の時期を再考すべき」との意見から、「統計学のマジックだから気にしなくても良い」という意見に至るまで、多岐に渡る意見を頂き本当に人によって捉え方が違うものだと感じたものである。

では乳腺腫瘍と不妊手術の関連に関してはなぜ広く受け入れられていたのであろうか。まず先に挙げた Schneider らの研究以外にも不妊手術を行った犬の方が乳腺腫瘍の発生率が低いことは多くの研究が示している[21, 31, 49]。ちなみに Schneider らの論文引用で「初回発情前に不妊手術を行えば、乳腺腫瘍の発生率が0.5%、2回目以降だと26%」と記載されているのを目にすることがあるが、これは大きな間違いである。Schneider らの論文を確認すると元々は「不妊手術を行っていない犬と比較した場合の相対リスク」として報告されている。この場合の相対リスクとは、[初回発情前に不妊手術を受けた犬が抱える乳腺腫瘍のリスク]を[不妊手術を行っていない犬が抱える乳腺腫瘍のリスク]で割った数値である。“リスク”で表すのであれば、この論文内では、乳腺腫瘍の発生リスクは初回発情前の手術では0.5%までに低下し、1-4回の発情後に手術を行った場合には6-8%に減少、2歳半以降では乳腺腫瘍の発生率に影響を与えないのではと考察している。話が逸れたが、乳腺腫瘍に対する不妊手術の効果を支持する報告がある一方で否定的な見解も存在している。複数の研究内容を統合し、総合的に不妊手術が乳腺腫瘍発生率に影響を与えるかを評価したメタアナライシスでは、不妊手術と乳腺腫瘍発生との関連性は否定的であると報告されている[1]。しかしメタ解析を正確に行うには膨大な量のデータが必要であり、この報告自体が統計学的な有効性を持っていない可能性も指摘されている[22, 48]。さらにはゴールデンレトリバーやジャーマンシェパード

では不妊手術の有無やそのタイミングで乳腺腫瘍の発生率は変わらないともまとめられている[32]。しかし乳腺腫瘍に関しては前向き試験での研究やホルモン投与との関連性を評価した研究でも発癌とホルモンの関連性が示されており[5, 15, 16, 24, 28]、Schneider らの論文が広く支持される一因となったのかもしれない。

乳腺腫瘍以外の疾患と不妊・去勢手術との関連性が広く認知され論争が生じてきているのは最近の事ではあるが、その様な報告は 1980 年代から確認される[38]。最近になって注目されてきたのには、長年にわたる研究の蓄積に加え、伴侶動物に対する社会の意識が変わってきた事も相まって、不妊・去勢手術の様々な疾患に対する「影響」が無視できない物となってきているのではないかと考えている。不妊・去勢手術における動物への影響としては、体重の増加や尿失禁が比較的一般的であると思われるが[4, 7, 26, 30, 42, 50]、それ以外にもこれまでに腫瘍性疾患ではリンパ腫や血管肉腫、肥満細胞腫、および骨肉腫のリスクが、整形疾患では前十字靭帯断裂、肘関節形成不全症、股関節形成不全症、椎間板ヘルニアの発症リスクが上がるのではと報告されている。特に最近発表された 35 品種におけるそれぞれのリスク評価[19]と、雑種犬における体重ごとのリスク評価の報告[20]は反響が大きいように感じている。確かに多くの品種で評価している点でこれらの論文は重要であるが、同じ犬種でもアメリカと日本では遺伝的背景が異なる可能性があることや、他の研究と同様に様々な統計学的問題が潜在している可能性があること、相反する結論を導いている論文も世の中には存在していることは念頭に置いておく必要がある。また、ゴールデンレトリバーの前十字靭帯断裂へのリスクと血管肉腫・肥満細胞腫のリスクのように、競合的で「二者択一」となっているリスクが存在することも頭を悩ませる要因ではないかと思う。手術学の観点からは身体が大

きいほど (25kg 以上で) 手術関連合併症のリスクが上がるため[14]、大型犬では身体の小さいうちに手術を済ませたいと考えるのが一般的ではないであろうか。この様に不妊・去勢手術の適正期を取り巻く環境は非常に複雑な物となっており、これまでの様に画一的に 6 ヶ月齢での手術は推奨できないが、それが悪いとも言えず、一般論としていつが最適かもわからない、というのが実情ではないかと考える。実際多くの総説や記事ではこれらの情報を基に、飼い主さんの考えや飼育環境も加味し、相談しながら個別に決定する必要があると述べている。

Hart らの報告[19, 20]を頼りにするのであれば、犬種ごとの手術実施適正期は次の通りとなる。(前述した通り、筆者は学術的にはこの報告だけを頼りとする事は妙案とは言い難く一つの目安ととらえる方が無難であると考えている。)



#### 【雄の場合】

- 手術そのものを非推奨
  - ドーベルマン
- 6-11 ヶ月齢
  - コッカースパニエル、コーギー、ラブラドルレトリバー
- 11-23 ヶ月齢
  - ビーグル、ボーダーコリー、ボストンテリア、ゴールデンレトリバー、ミニチュアプードル、ロットワイラー、20-40kg

## の雑種

- 23ヶ月齢以降での手術
  - ▶ バーニーズマウンテンドッグ、ボクサー、ジャーマンシェパード、アイリッシュウルフハウンド、スタンダードプードル、40kg以上の雑種
- 任意（手術関連でのリスク増加はなし）
  - ▶ オーストラリアンキャタルドッグ、オーストラリアンシェパード、ブルドッグ、キャバリアキングチャールスパニエル、チャウチャウ、コリー、ダックスフント、イングリッシュスプリングスパニエル、グレートデーン、ジャックラッセルテリア、マルチーズ、ミニチュアシュнауザー、ポメラニアン、トイプードル、パグ、セントバーナード、シェルティー、シーズー、ウェスティー、ヨーキー、20kg未満の雑種

### 【雌の場合】

- 手術そのものを非推奨
  - ▶ ゴールデンレトリバー
- 6-11ヶ月齢
  - ▶ オーストラリアンキャタルドッグ、ロットワイラー、セントバーナード
- 11-23ヶ月齢
  - ▶ ボーダーコリー、コリー、イングリッシュスプリングスパニエル、ラブラドルレトリバー、20kg以上の雑種犬
- 23ヶ月齢以降での手術
  - ▶ ボクサー、コッカースパニエル、ドーベルマン、ジャーマンシェパード、シェルティー、シーズー
- 任意（手術関連でのリスク増加はなし）
  - ▶ オーストラリアンシェパード、ビーグル、バーニーズマウンテンドッグ、ボストンテリア、ブルドッグ、キャバリアキング

チャールスパニエル、チャウチャウ、コーギー、ダックスフント、グレートデーン、アイリッシュウルフハウンド、ジャックラッセルテリア、マルチーズ、ミニチュアシュнауザー、ポメラニアン、トイプードル、ミニチュアプードル、スタンダードプードル、パグ、ウェスティー、ヨーキー、20kg未満の雑種



以下に不妊手術と関節疾患、腫瘍性疾患との関連性を示した代表的な論文の内容を概説する。先生方の日々の診療の一助となれば幸いである。

### 不妊・去勢手術と関節疾患との関連性

成長板閉鎖には性ホルモンが関与しており骨格が成長し終わる前に不妊・去勢手術を受けると成長板閉鎖が遅延し長骨の成長が増加することが示されている[45]。そのため不妊・去勢手術を行う時期によっては関節形成に影響が生じ、将来的な関節疾患リスクが増すこと危惧されている。ゴールデンレトリバーおよびラブラドルを対象とした研究では6ヶ月未満で不妊・去勢手術を実施すると股関節形成不全症、肘関節形成不全症もしくは前十字靭帯断裂症いずれかの疾患は発症するリスクがそれぞれ2倍と4-5倍になったと報告された[17]。また、特に1歳未満で不妊・去勢手術を行なった場合には股関節形成不全の発症率が高

くなつたと報告されている[17]。ジャーマンシェパードでは1歳前に不妊・去勢手術を行うと雌雄共に関節疾患（主に前十字靭帯断裂症）の発生率が3倍程度に上がると報告されており[18]、ボクサーの去勢雄は未去勢雄と比較し股関節形成不全を発症するリスクが1.5倍高かったと報告されている[54]。股関節形成不全に関しては犬種非特異的な研究によって雄の去勢手術でリスクが増加することが示されている[59]。関節疾患と不妊・去勢手術との関連においては、手術による体重やボディコンディションスコアの増加が関係しているのではと考えられるが、この報告では独立因子となっている可能性が示唆されている[59]。一方で、股関節形成不全症や肘関節形成不全症は不妊・去勢手術で発症リスクに変化はないとの報告も見受けられるが[2]、この報告で不妊・去勢手術実施時期は考慮されていない。前十字靭帯断裂に関しては犬種非特異的な研究にて、雌雄共に不妊・去勢手術にて有病率の上昇やリスクの増加が報告されている[2, 12, 47, 58, 59]。また前十字靭帯断裂に関しては成長期における不妊・去勢手術によって、前十字靭帯断裂のリスク因子となる脛骨公平部角が大きくなることが示されている[11, 13]。

本邦においては小型犬が多く、股関節形成不全よりも膝蓋骨脱臼の方が馴染み深いですが、アメリカからの報告では不妊・去勢手術で膝蓋骨脱臼のリスク増加は認められなかったと報告されている[2]。しかし、非好発犬種ではリスクとなる可能性が示唆されており[2]、イギリスからの報告では雌雄共に不妊・去勢手術によって膝蓋骨脱臼のリスクが2倍程度増加すると報告されている[35]。

椎間板ヘルニアに関しては犬種非特異的な調査にて雌でのみ不妊手術によるリスク増加が示されている[2]。ダックスフンドのみを対象とした犬種特異的な研究では12ヶ月未満での不妊・去勢手術にてリスクが上昇するとの報告や[10]、リスク上昇は認められないとの報告がある[19]。

不妊・去勢手術によって関節疾患のリスクが上昇する原因としてホルモンによる影響ではないかとの説が提唱されている。Kutzlerらは不妊・去勢手術によって性腺が摘出されると、下垂体と視床下部へのエストロゲン・テストステロンによるフィードバックが抑制され、黄体形成ホルモン濃度が持続的に高値となり、靭帯の弛緩が生じているのではないかと考察している[27]。



### 不妊・去勢手術と腫瘍性疾患との関連性

乳腺腫瘍に関しては上述した通りである。乳腺腫瘍以外の生殖器腫瘍に関しては不妊・去勢手術によって卵巣腫瘍および精巣腫瘍の発生を抑えることができる。卵巣腫瘍の発生率は未不妊雌の0.5-1.2%と報告されているが、精巣腫瘍は未去勢雄の6-27%で発生すると報告されている[29, 44]。また不妊手術により子宮および膣の平滑筋腫の発生リスクが低下すると考えられている[3, 39, 51]。

生殖器腫瘍以外の腫瘍に関してはリンパ腫、肥満細胞腫、血管肉腫、骨肉腫への影響が広く研究されている。アメリカの大学病院を受診した犬9万頭を対象とした調査によると、不妊・去勢手術によってリンパ腫、肥満細胞腫、血管肉腫、骨肉腫のどのリスクも上がると報告されている[2]。リンパ腫に関しては様々な犬種を組み込んだ大規模調査では不妊・去勢手術でリスクが2倍ほど上がることが示されている[2, 55]。特定犬種のみで検討した報告によると、ビズラではどの時期（6か月齢以前、6-12か月齢、1歳以降）での不妊・去勢

手術でもリスクが3-5倍高くなると報告されている[60]。ゴールデンレトリバーにおいては6-11か月齢時で不妊・去勢手術を行うとリスクは3-5倍になると報告されている[17]。一方でラブラドルレトリバーやジャーマンシェパードではどのタイミングで手術を行ってもリスクは変わらないと報告されている[17, 18]。

肥満細胞腫に関しては、犬種を無作為に組み入れた報告で不妊・去勢手術によって雌では3-4倍、雄では1.2-1.3倍リスクが高くなることが報告されている[2, 57]。犬種ごとの報告によると、ビズラではどの時期での不妊・去勢手術でもリスクは増加し、手術によって3.5倍リスクが増加すると報告されている[60]。メスのゴールデンレトリバーではリスクが増加する可能性があり、特に1歳以降で不妊手術を実施した場合に大きくリスクが増加する様であった(未不妊雌での発症がなかったため統計解析は不可であった)[17]。一方で、ジャーマンシェパードやラブラドルレトリバー、雄のゴールデンレトリバーではリスクに影響を与えなかった。

血管肉腫に関しては、血管肉腫と診断された犬を対象とした研究では不妊・去勢手術によって雌では1.7倍、雄では1.1倍、もしくは雌で3.2倍、雄で1.4倍ほどリスクが上がると報告されている[2, 41]。心臓血管肉腫に限定した研究には、不妊・去勢手術によりリスクは変わらないという報告と[40]、雌雄共に4-5倍程度リスクが上がるという報告がある[56]。脾臓血管肉腫に限定した場合には雌でのみ不妊手術でリスクが2倍程度増加したと報告されている[38]。犬種ごとの報告によると、ビズラにおいては1歳以降での不妊・去勢手術によってリスクが雌で11倍、雄で5倍に増加し、雌では12ヶ月未満での不妊手術でも(6-12ヶ月に手術を実施した)6倍リスクが高くなると報告されている[60]。ゴールデンレトリバーにおいては1歳以降での不妊手術を行なった雌でリスク

が増加すると報告されたが[52]、後の追跡研究にてゴールデンレトリバーおよびラブラドルレトリバーは不妊手術・去勢手術実施の有無で血管肉腫のリスクは変わらないことが示された[17]。また、ジャーマンシェパードにおいても雌雄共にリスクが変わらないことが示されている[18]。

骨肉腫に関しては、犬種非特異的な研究では不妊・去勢手術によって全体でリスクが2倍に増加し[43]、雌雄それぞれでは雌ではリスクが2.5倍、雄では1.6倍になると報告されている[2]。犬種特異的な報告によれば、ロットワイラーにおいては雌雄ともに1歳以前に不妊・去勢手術を受けると骨肉腫発症リスクが雄で3.8倍、雌で3.1倍高くなると報告されている[6]。この報告では多変量解析によって、骨肉腫のリスクは性別や身体の大きさ、体重の影響は受けず、不妊・去勢手術が行われるまでの期間に関連し、手術が遅いほどリスクが下がる(不妊手術の実施を1ヶ月遅くすると骨肉腫の発生リスクが1.4%減少する)と報告されている。一方で、ジャーマンシェパードでは不妊・去勢手術でリスクは変化しないと報告されている[18]。

なぜ、不妊・去勢手術によって発癌リスクが上がるのか。膀胱および尿道移行上皮癌の発癌リスクを多因子で評価した報告によれば、移行上皮癌のリスク因子には特定の品種(スコティッシュテリア、シェルティ、ウェスティ)であること、雌であること、不妊手術を受けていることがリスク因子であった。さらに非リスク犬種であれば不妊手術は発癌リスクにならないが、スコティッシュテリア等のリスク犬種では未不妊雌よりも不妊雌で加齢に伴いリスクが上昇していくと報告されている[8]。Oberbauerらは自身の総説にて、不妊・去勢手術でリスクが上昇する腫瘍は遺伝的素因が示唆されているものが多いため、不妊・去勢手術で発癌リスクが上昇する原因は、性腺除去により癌細胞への犬種特異的な免疫寛容性が拡大してい

るのではないかという説を提唱している[36]。また、多くの研究において不妊・去勢手術を受けた犬は未不妊・未去勢の犬よりも寿命が長く、雌で26.3%、雄で13.8%延長すると報告されている[21, 33, 42]。さらに、不妊・去勢手術と腫瘍発生リスクとの関連が示唆されているゴールデンレトリバーの剖検記録を基にした研究では、65%が腫瘍で死亡しており不妊手術・去勢手術実施の有無は死亡のリスク因子とはなっておらず、高齢化が癌に関連した死亡の独立したリスク因子であることを明らかとしている[23]。そのため不妊・去勢手術によって寿命が延長し、その結果として腫瘍のリスク(発生)が増えた可能性も示唆されている。

#### [参考文献]

1. Beauvais, W., Cardwell, J. M. and Brodbelt, D. C. 2012. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs--a systematic review. *J Small Anim Pract* **53**: 314-322.
2. Belanger, J. M., Bellumori, T. P., Bannasch, D. L., Famula, T. R. and Oberbauer, A. M. 2017. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genet Epidemiol* **4**: 6.
3. Brodey, R. S. and Roszel, J. F. 1967. Neoplasms of the canine uterus, vagina, and vulva: a clinicopathologic survey of 90 cases. *J Am Vet Med Assoc* **151**: 1294-1307.
4. Byron, J. K., Taylor, K. H., Phillips, G. S. and Stahl, M. S. 2017. Urethral Sphincter Mechanism Incompetence in 163 Neutered Female Dogs: Diagnosis, Treatment, and Relationship of Weight and Age at Neuter to Development of Disease. *J Vet Intern Med* **31**: 442-448.
5. Concannon, P. W., Spraker, T. R., Casey, H. W. and Hansel, W. 1981. Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertil Steril* **36**: 373-387.
6. Cooley, D. M., Beranek, B. C., Schlittler, D. L., Glickman, N. W., Glickman, L. T. and Waters, D. J. 2002. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **11**: 1434-1440.
7. de Bleser, B., Brodbelt, D. C., Gregory, N. G. and Martinez, T. A. 2011. The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: a case-control study. *Vet J* **187**: 42-47.
8. de Brot, S., Robinson, B. D., Scase, T., Grau-Roma, L., Wilkinson, E., Boorjian, S. A., Gardner, D. and Mongan, N. P. 2018. The dog as an animal model for bladder and urethral urothelial carcinoma: Comparative epidemiology and histology. *Oncol Lett* **16**: 1641-1649.
9. Di Nardo, A., Candeloro, L., Budke, C. M. and Slater, M. R. 2007. Modeling the effect of sterilization rate on owned dog population size in central Italy. *Prev Vet Med* **82**: 308-313.
10. Dorn, M. and Seath, I. J. 2018. Neuter status as a risk factor for canine intervertebral disc herniation (IVDH) in dachshunds: a retrospective cohort study. *Canine Genet Epidemiol* **5**: 11.
11. Duerr, F. M., Duncan, C. G., Savicky, R. S., Park, R. D., Egger, E. L. and Palmer, R. H. 2007. Risk factors for excessive tibial plateau angle in large-breed dogs with cranial cruciate ligament disease. *J Am Vet Med Assoc* **231**: 1688-1691.
12. Duval, J. M., Budsberg, S. C., Flo, G. L. and Sammarco, J. L. 1999. Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. *J Am Vet Med Assoc* **215**:

- 811-814.
13. Fox, E. A., Dycus, D. L., Leasure, C. S., Fox, H. A. and Canapp, S. O. 2020. Average Tibial Plateau Angle of 3,922 Stifles Undergoing Surgical Stabilization for Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Vet Comp Orthop Traumatol* **33**: 167-173.
14. Fransson, B. A. 2018. Ovaries and Uters. pp. 2109-2130. In: *Veterinary surgery : small animal*, (Johnston, S. A. and Tobias, K. M. eds.), Elsevier, St. Louis, Missouri
15. Geil, R. G. and Lamar, J. K. 1977. FDA studies of estrogen, progestogens, and estrogen/progestogen combinations in the dog and monkey. *J Toxicol Environ Health* **3**: 179-193.
16. Giles, R. C., Kwapien, R. P., Geil, R. G. and Casey, H. W. 1978. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. *J Natl Cancer Inst* **60**: 1351-1364.
17. Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P. and Willits, N. H. 2014. Long-Term Health Effects of Neutering Dogs: Comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *Plos One* **9**.
18. Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P. and Willits, N. H. 2016. Neutering of German Shepherd Dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. *Vet Med Sci* **2**: 191-199.
19. Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P. and 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**.
20. Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P. and Willits, N. H. 2020. Assisting Decision-Making on Age of Neutering for Mixed Breed Dogs of Five Weight Categories: Associated Joint Disorders and Cancers. *Front Vet Sci* **7**: 472.
21. Hoffman, J. M., Creevy, K. E. and Promislow, D. E. 2013. Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs. *PLoS One* **8**: e61082.
22. Houlihan, K. E. 2017. A literature review on the welfare implications of gonadectomy of dogs. *J Am Vet Med Assoc* **250**: 1155-1166.
23. Kent, M. S., Burton, J. H., Dank, G., Bannasch, D. L. and 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**.
24. Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottir, T. J., Grotmol, T. and Sørensen, K. 2013. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* **27**: 935-942.
25. Kubinyi, E., Turcsán, B. and Miklósi, A. 2009. Dog and owner demographic characteristics and dog personality trait associations. *Behav Processes* **81**: 392-401.
26. Kustritz, M. V. 2007. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* **231**: 1665-1675.
27. Kutzler, M. A. 2020. Possible Relationship between Long-Term Adverse Health Effects of Gonad-Removing Surgical Sterilization and Luteinizing Hormone in Dogs. *Animals (Basel)* **10**.
28. Kwapien, R. P., Giles, R. C., Geil, R. G. and Casey, H. W. 1980. Malignant mammary tumors in beagle dogs dosed with investigational oral contraceptive steroids. *J Natl Cancer Inst* **65**: 137-144.
29. Lawrence, J. A. and Saba, C. F. 2020. Tumors of the Male Reproductive System pp. 626-644. In: *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology, Sixth edition ed.* (Vail, D. M., Thamm, D. H. and Liptak, J. M. eds.), Elsevier, Edinburgh ; New York.
30. Lefebvre, S. L., Yang, M., Wang, M., Elliott, D. A., Buff, P. R. and Lund, E. M. 2013. Effect of age at gonadectomy on the probability of dogs becoming overweight. *J Am Vet Med Assoc* **243**: 236-243.
31. MacVean, D. W., Monlux, A. W., Anderson, P. S., Silberg, S. L. and Roszel, J. F. 1978. Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet Pathol* **15**: 700-715.
32. Marvel, S. J. 2022. Concepts in Sterilization. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **52**: 419-436.
33. Moore, G. E., Burkman, K. D., Carter, M. N. and Peterson, M. R. 2001. Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996). *J Am Vet Med Assoc* **219**: 209-214.

34. O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C. and Brodbelt, D. C. 2014. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *PLoS One* **9**: e90501.
35. O'Neill, D. G., Meeson, R. L., Sheridan, A., Church, D. B. and Brodbelt, D. C. 2016. The epidemiology of patellar luxation in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *Canine Genet Epidemiol* **3**: 4.
36. Oberbauer, A. M., Belanger, J. M. and Famula, T. R. 2019. A Review of the Impact of Neuter Status on Expression of Inherited Conditions in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* **6**.
37. Paul, D. M. a. A. M. M. 2008. Risk factors for separation-related distress and feed-related aggression in dogs: Additional findings from a survey of Australian dog owners. *Applied Animal Behaviour Science* **109**: 320-328.
38. Prymak, C., McKee, L. J., Goldschmidt, M. H. and Glickman, L. T. 1988. Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *J Am Vet Med Assoc* **193**: 706-712.
39. Reichler, I. M. 2009. Gonadectomy in cats and dogs: a review of risks and benefits. *Reprod Domest Anim* **44 Suppl 2**: 29-35.
40. Robinson, K. L., Bryan, M. E., Atkinson, E. S., Keeler, M. R., Hahn, A. W. and Bryan, J. N. 2020. Neutering is associated with developing hemangiosarcoma in dogs in the Veterinary Medical Database: An age and time-period matched case-control study (1964-2003). *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne* **61**: 499-504.
41. Robinson, K. L., Bryan, M. E., Atkinson, E. S., Keeler, M. R., Hahn, A. W. and Bryan, J. N. 2020. Neutering is associated with developing hemangiosarcoma in dogs in the Veterinary Medical Database: An age and time-period matched case-control study (1964-2003). *Can Vet J* **61**: 499-504.
42. Root Kustritz, M. V. 2012. Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society. *Reprod Domest Anim* **47 Suppl 4**: 214-222.
43. Ru, G., Terracini, B. and Glickman, L. T. 1998. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J* **156**: 31-39.
44. Saba, C. F. and Lawrence, J. A. 2020. Tumors of the Female Reproductive System. pp. 597-603. In: Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology, Sixth edition ed. (Vail, D. M., Thamm, D. H. and Liptak, J. M. eds.), Elsevier, Edinburgh ; New York
45. Salmeri, K. R., Bloomberg, M. S., Scruggs, S. L. and Shille, V. 1991. Gonadectomy in immature dogs: effects on skeletal, physical, and behavioral development. *J Am Vet Med Assoc* **198**: 1193-1203.
46. Schneider, R., Dorn, C. R. and Taylor, D. O. 1969. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst* **43**: 1249-1261.
47. Slauterbeck, J. R., Pankratz, K., Xu, K. T., Bozeman, S. C. and Hardy, D. M. 2004. Canine ovariohysterectomy and orchietomy increases the prevalence of ACL injury. *Clin Orthop Relat Res*: 301-305.
48. Smith, A. N. 2014. The role of neutering in cancer development. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **44**: 965-975.
49. Sonnenschein, E. G., Glickman, L. T., Goldschmidt, M. H. and McKee, L. J. 1991. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am J Epidemiol* **133**: 694-703.
50. Spain, C. V., Scarlett, J. M. and Houpt, K. A. 2004. Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* **224**: 380-387.
51. Thacher, C. and Bradley, R. L. 1983. Vulvar and vaginal tumors in the dog: a retrospective study. *J Am Vet Med Assoc* **183**: 690-692.
52. Torres de la Riva, G., Hart, B. L., Farver, T. B., Oberbauer, A. M., Messam, L. L., Willits, N. and Hart, L. A. 2013. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PLoS One* **8**: e55937.
53. Trevejo, R., Yang, M. and Lund, E. M. 2011. Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States. *J Am Vet Med Assoc* **238**: 898-904.
54. van Hagen, M. A., Ducro, B. J., van den Broek, J. and Knol, B. W. 2005. Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers. *Am J Vet Res* **66**: 307-312.
55. Villamil, J. A., Henry, C. J., Hahn, A. W., Bryan, J. N., Tyler, J. W. and Caldwell, C. W. 2009. Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *J Cancer Epidemiol* **2009**: 591753.
56. Ware, W. A. and Hopper, D. L. 1999. Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. *J Vet Intern Med* **13**: 95-103.
57. White, C. R., Hohenhaus, A. E., Kelsey, J. and Procter-Gray, E. 2011. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* **47**: 210-216.
58. Whitehair, J. G., Vasseur, P. B. and Willits, N. H. 1993. Epidemiology of cranial cruciate ligament rupture in dogs. *J Am Vet Med Assoc* **203**: 1016-1019.
59. Witsberger, T. H., Villamil, J. A., Schultz, L. G., Hahn, A. W. and Cook, J. L. 2008. Prevalence of and risk factors for hip dysplasia and cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *J Am Vet Med Assoc* **232**: 1818-1824.
60. Zink, M. C., Farhody, P., Elser, S. E., Ruffini, L. D., Gibbons, T. A. and Rieger, R. H. 2014. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* **244**: 309-319.
61. ペットフード協会, 一. 令和 4 年 全国犬猫飼育実態調査. <https://petfood.or.jp/data/chart2022/index.html> [accessed on 21/8].
62. 環境省. 公益社団法人日本獣医師会及び一般社団法人ペットフード協会による実態調査. [https://www.env.go.jp/council/content/i\\_10/900435241.pdf](https://www.env.go.jp/council/content/i_10/900435241.pdf) [accessed on 22/8].