

# 骨関節疾患に関連する 主な栄養学的アンバランス



## Herman HAZEWINKEL

DVM, PhD, Dipl ECVS, Dipl ECVCN

Dr. Hazewinkelはオランダのエトレヒト大学におけるコンパニオンアニマル臨床科学部の整形外科チームに勤務している。若齢犬の骨格発達に対するカルシウム摂取の影響に関する研究において博士号を授与され、その後コンパニオンアニマル外科学 (RNVA) の専門医となり、さらにヨーロッパ獣医外科学会認定専門医およびヨーロッパ獣医比較栄養学会の認定専門医となる。1998年以降はコンパニオンアニマルの骨格発達における疾患について献身的な研究を収め、骨格の発達と変形性関節症に影響を与える異なる栄養学的側面や、遺伝的および外傷性骨格疾患の調査研究について指導を行っている。

彼は、International Elbow Working Groupの会長であり、またヨーロッパ獣医整形外科外傷学会の前会長を務めており、WSAVA遺伝学委員会メンバーおよびコンパニオンアニマルの整形外科および栄養学を調査するその他の専門科グループに所属している。



## Jocelyn MOTT

DVM, Dipl ACVIM

Jocelyn Mottはカナダのウェスタンカレッジ獣医学部 (サスカチュン、サスカトゥン) にて獣医師の資格を取得した。その後、オクラホマ州立大学で小動物医インターンシップを、そしてウィスコンシン-マジンソン大学にて小動物内科学レジデンスを修了した。Dr. Mottはアメリカ獣医内科学会の認定専門医でもある。この数年はアメリカ合衆国内の個人開業専門病院にて活躍している (マサチューセッツ、テキサス、フロリダ、カリフォルニアなど)。

**発育性整形外科疾患**および**変形性骨関節症**は犬の診療で一般的にみられる問題になっており、動物病院に来院する患者の25%を占めている。骨関節障害で来院する患者のうち70%は四肢骨格の疾患によるもので、20%はおそらく栄養学的な問題から発生している。そして22%以上は1歳未満の犬に発生している (Richardson et al, 1997; Johnson et al, 1994)。大型犬が症例の大半を占めるが、どの大きさの犬でも罹患する可能性はある。

このような骨格疾患の発生は、一部には食事管理によることがある。栄養過剰や栄養欠乏は犬の骨関節障害に影響する可能性がある。多くの場合、バランスの良い食事で最適な栄養を摂取すれば、こうした疾患を予防または少なくとも疾患の程度を軽減することはできる。少数の例では、食事の修正だけでも十分に完全な骨格機能を回復できることがある。

## 1-解剖学

### ▶ 骨の組成

骨は複雑な化学的および物理的的成分から構成される特殊なタイプの結合組織である (表1)。その細胞分画と水分相は別として、骨は有機的基質と無機質相から構成されている。細胞分画には、骨芽細胞 (有機性基質形成細胞=骨を作る細胞) と破骨細胞 (石灰基質吸収細胞=骨を壊す細胞) がある。有機性基質はヒドロキシプロリンを多く含有する膠原線維が90%と、非膠原タンパクであるアミノポリリサッカライドが10%、そして少量の脂質から構成されている。無機質相は骨量の約65%を占めており、これは主にヒドロキシアパタイト結晶と無定形のリン酸カルシウムで形成されているが、更にその他の元素も少量含んでいる。体内の総体的なカルシウムとリンのうち、それぞれ99%と80%が骨格に存在している。

表1 - 骨と軟骨の組成

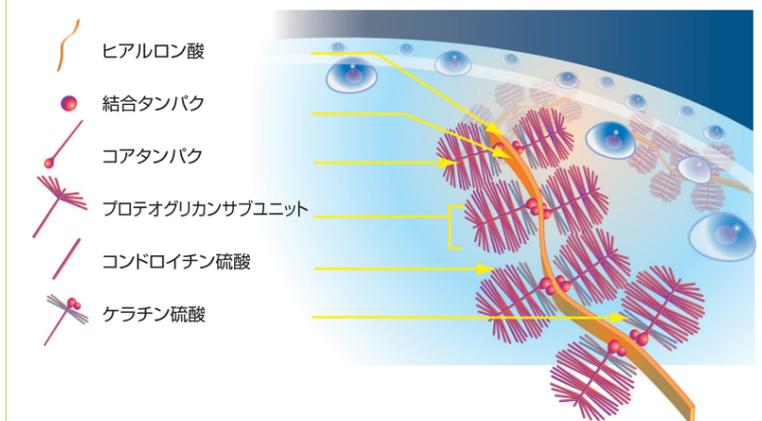
骨	軟骨
25% 水分	70% 水分
10% 細胞	30% 細胞
-骨芽細胞 (有機性基質形成細胞)	-軟骨芽細胞 (有機性基質形成細胞)
-破骨細胞 (石灰基質吸収細胞)	-軟骨吸収細胞 (有機性基質吸収細胞)
-骨細胞 (基質に囲まれた骨芽細胞)	-軟骨細胞 (軟骨芽細胞へと変化する幼若細胞)
-細胞外基質 膠原 (ヒドロキシプロリン)、アミノポリリサッカライド、脂質、 プロテオグリカン (軽量分子)	-細胞外基質 膠原、プロテオグリカン (グリコサミノグリカン、 ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、セラチン硫酸)
65% 非有機成分	
-カルシウムリン酸塩 (ヒドロキシアパタイト)	
-炭酸塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、フッ素	

### ▶ カルシウム軟骨の組成

例えば骨と軟骨のように、骨の主な構成要素でも有機成分と非有機成分では著しく違う (表1)。骨と軟骨の違いは主に柔軟性 (つまり水分含量)、無機質沈着の欠如、膠原成分における違いである。軟骨は軟骨芽細胞、プロテオグリカンそして膠原を含んでいる。後者は軟骨下骨の最頂点に位置している。

プロテオグリカンはグリコサミノグリカン (GAGs) とアグリカンと呼ばれるコアタンパクから構成されている。アグリカンはセラチン硫酸塩やコンドロイチン硫酸塩と共に軟骨の重要なプロテオグリカンであることから、最も重要なGAGsになっている。約200ものアグリカン分子が糖タンパクを介してヒアルロン分子に結合し、それが大量の細胞外液に結合する (図1)。

図1 - 関節軟骨内のアグリカンを示した図解



大きなプロテオグリカン分子は、ヒアルロン酸の長鎖に結合し、2つ以上の結合タンパクによって安定している。これが軟骨内でみられる大きいプロテオグリカン集合体を形成している。

## 2 - 栄養過剰と栄養欠乏が発育性整形外科疾患や骨関節疾患に及ぼす影響

軟骨の膠原分子には多量のヒドロキシプロリンとヒドロキシリジンが含まれている。その分子は三重らせん構造を形成して小線維に結合し、これらが線維を形作っている。軟骨には血管もリンパ管も通っていない。負荷によって、細胞外液は孔の直径が小さくなるまで圧縮されて軟骨から外に浸出し、次に陰性電荷が増加することでそれ以上水分が逃げるのを防ぎ、その一方で新鮮な水分と栄養素が軟骨に入り込む。

### 2-1 栄養過剰と栄養欠乏が発育性整形外科疾患や骨関節疾患に及ぼす影響

殆どの骨関節疾患は多要因性であるが、それぞれの疾患における病態生理は栄養による影響を受けると思われる(表2)。過剰なエネルギーやカルシウムは股関節形成不全、肘形成不全、変形性関節症の要因になっている。

#### ▶ 成長期の栄養失調

エネルギー摂取という点で食事が若干少ないと子犬の成長を遅らせる可能性はあるが、その犬の成熟時の大きさには影響しない。動物は短期間の栄養失調や病気によって成長が阻まれても、その後その年齢の平均的な速度よりもずっと早い速さで成長する。

栄養状態	影響
エネルギー欠乏	成長速度の低下
カルシウム欠乏	上皮小体機能亢進症 病的骨折
ビタミンD欠乏	くる病 脚の彎曲 病的骨折
リン欠乏	くる病様症候群(非常にまれ)
エネルギー過剰	股関節形成不全 骨軟骨症 汎骨炎 変形性関節症のリスク上昇
カルシウム過剰	骨軟骨症 汎骨炎 橈骨彎曲症候群 若齢犬のウォブラー症候群
ビタミンD過剰	骨軟骨症 橈骨彎曲症候群
カルシウムとリンの過剰	骨軟骨症 橈骨彎曲症候群

#### ▶ 成長期の栄養過剰

若い動物は成熟動物と違って、過剰なエネルギー摂取が実質的な脂肪蓄積にはつながらない。しかし、むしろ成長速度を早めることになる。適切なタンパク質と必須脂肪酸さえ供給されていれば、成長期の犬にとっては炭水化物、脂肪、タンパク質が占めるエネルギー比率はさほど問題とはならないようである。食事によって特定の栄養素を十分量供給すれば、エネルギー量がその遺伝的能力の範囲内で成長速度を調節していく(Grondalen & Hedhammar, 1982)。

#### ■ エネルギー摂取過剰による病態生理学的影響

子犬は体重増加が最大になるほど食べさせるべきではない。それは、成長期を短縮することになるからである。成長期の子犬に過剰な栄養を摂取させると、食事を正常または制限した場合よりも、骨長は急速に成長し体重も急速に増加する(Riser & Shirer, 1964; Hedhammar et al, 1974; Kasstrom, 1975; Tvedten et al, 1977; Lavelle, 1989; Meyer & Zentek, 1991; Kealy et al, 1992)。重い体重は若い子犬の骨格とその支持組織系に負担をかける。このことが、自由採食させている犬に、骨軟骨症(Hedhammar et al, 1974; Lavelle, 1989)、股関節形成不全(Hedhammar et al, 1974; Kasstrom, 1975)、鉤状突起離断または裂溝(Grondalen & Hedhammar, 1982)などの様々な多要因性疾患を発生させる一要因になっていると考えられる(図2)。



手根部の弛緩により異常姿勢を示すロットワイラーの子犬達。子犬の成長が最も早い時期に当たる1~3ヶ月齢に、手根関節の異常な角度が明らかになることがある。これはおそらく、体重増加と手根関節の支えに不一致が生じたことによるものである。10日間のバンテージ処置を行えば手根関節は再びまっすぐになり、犬の正常な姿勢に戻すことができる。

## 2 - 栄養過剰と栄養欠乏が発育性整形外科疾患や骨関節疾患に及ぼす影響



成長速度の加速は次のような若齢犬に観察されている。

- 母犬に食べさせられて育った子犬に対し、人の手で育てられた子犬
- エネルギー摂取を制限した食事ではなく、嗜好性の高い市販食を自由採食している子犬
- 食事を摂取する時間を制限せずに、エネルギーの豊富な食事を無制限に与えられている子犬

これらの研究全てが股関節の発達や状態に限って調査したわけではないが、この疾患に該当した場合は栄養過剰による有害な影響が観察されている(Riser & Shirer, 1964; Hedhammar et al, 1974; Kasstrom, 1975; Lavelle, 1989; Kealy et al, 1992)。

#### ■ エネルギー過剰摂取が大型犬種の子犬に与える臨床的影響

最初の研究は(Hedhsmmmer et al, 1974)、タンパク、カルシウム、リン、そしてエネルギーの豊富な食事で育てた12組のグレートデンで行われた。骨軟骨症や骨格構築の遅延といった骨格疾患は、自由採食をとった犬の方がより多く観察され、採食を制限していた犬(量を自由採食犬の2/3にするなど)では症状がより軽かった。

よりバランスを重視した市販食で摂取量を多くしたグレートデンの対照研究では、自由採食していた犬の方が、その60%量を給与されていた犬に比べて肩の骨軟骨症の頻度が高く観察された(Lavelle, 1989)。

別の研究では、子犬に米を豊富に含んだ基本食を自由採食させて栄養過剰にした場合と、肩の部位にサンドベルトを付けて体重を重くした場合とで、骨格への負荷を証明している(Meyer & Zentek, 1991)。6ヶ月後、自由採食した犬と負荷を与えられた犬のいずれも骨格の問題を生じた。このことから、大型犬の成長期における過剰体重は悪影響を及ぼすことが強くうかがえる(図2)。

Kealy et al (1992)は、その企画と長期的フォローアップという点では特殊な研究を行っており、7つの異なる同腹子から集めたラブラドル・レトリバー48頭を8週齢の時点で2つのグループに分けている。1つのグループにはドライドッグフードを自由に食べさせ、性別の同じ他の同腹子らにはその75%量のフードを与えた。その他の環境的影響を標準化するため、組になっている子犬は食事の15分は別として、いずれも屋外には運動場を設け同じ室内のケージで飼育された。これに匹敵する別の研究でも、給与を制限していた犬は6ヶ月齢を過ぎてから、自由採食した犬と同じ体重と身体大きさに到達したことを示している(Hedhammar et al, 1974; Lavelle, 1989)。

## 2 - 栄養過剰と栄養欠乏が発育性整形外科疾患や骨関節疾患に及ぼす影響

Kealyの研究で食事を制限していたラブラドルの子犬は30週齢時の平均体重が約20kgであり、自由採食していたペアの同腹子の78.3±5.35% (平均±SD)であった。2グループ間の平均体重の差は2歳になった時点でもやはり明らかであった。

30週齢になると、X線上のNorberg角度の測定値から、全頭の関節弛緩性に統計的に有意な差が認められた(p<0.05)。これらの違いは2歳の時点でも依然として有意であった(Kealy et al, 1992)。同じ環境条件で育てられた24組の同腹子で行われたこの長期的研究は、過剰に採食した犬のグループはそれよりも25%少なく食べていた犬に比べて、HDの発生率が著しく高かったことを証明している。

### ■ 食事のタンパク質含有量による影響

#### 成長とタンパク質

超大型犬には高タンパク食が有害になるという仮説は間違いない。タンパク質が成長や特に骨形成に対して好ましくない影響を与えるという説を支持する科学的エビデンスは何も無い(Nap et al, 1991)。反対に、食事の高タンパクは高レベルの炭水化物を含まずに、嗜好性を高め脂肪含有量を抑えるのに役立つ。

食源性タンパクの質は優れていなければならない。食事に含有される量は明らかに、その生物価とタンパク源の消化性に依存している。一般に、子犬用の食事は成犬用に比べてタンパク-カロリー比が高くなくてはならない。

高タンパク食(DMBの30%)は超大型犬において骨格異常の頻度や程度を増加させなかった(等エネルギー食を給与した対照犬と比較して)(Nap et al, 1993b)。そのため、骨格の発達に悪影響を及ぼす可能性があるのは高タンパク食ではなく、むしろ急激な成長期の過剰体重であると結論できるかもしれない。グレートデンで行われたこの研究では、タンパク含有量の正常または低い食事を与えた犬と比較しても骨軟骨症の発生や程度には全く差は認められなかった(Nap et al, 1991)。

### ▶ 成犬の栄養過剰

西欧諸国の大半において、犬の整形外科でみられる栄養関連性の臨床的問題の大多数が、正常犬に体脂肪として蓄積されるエネルギーの過剰摂取によるものである。肥満は一般的な問題になり、犬における発生率は約28~44%である(Edney & Smith, 1986)。骨関節障害は肥満と関連していることが多い。体重が増加しているかどうかは不明であるが、増加した体重が機械的影響を与えて支持構造の切断や断裂と、関節軟骨への負荷を引きこしている可能性はある。

自由採食した犬と食事制限した犬、そして変形性骨関節症(OA)との相関関係を調査した研究は少ない。ラブラドルの2つのグループで、同じ性別の同腹子をペアで給与し、1つのグループは自由採食、もう1つのグループはその75%量を給与した。食事の量以外は、飼育法、フード、環境維持は全て同じにした。その結果、自由採食した犬の平均体重は32kgになり、制限していた犬は23kgであった。5歳の時点では、自由採食した犬23頭のうち12頭、食事制限した犬23頭のうち3頭が股関節のOAを生じた。8歳までに、自由採食した犬23頭中12頭、食事制限した犬23頭中2頭に、複数の関節のOAが生じていた(Kealy et al, 1997; Kealy et al, 2000; Smith et al, 2001)。複数の関節のOAは(股関節、肘、肩を含む)、スリムな同腹子よりも体重過剰な犬でより多く認められた(Kealy et al, 1997)。

体重過剰な犬にOAが発生する背景には病態生理学として機械的な問題が考えられるが、これらの体重過剰犬には成長ホルモンレベルの低下が証明されているため、ホルモンの要素の可能性も潜んでいる。



ラブラドルの子犬では、成長期の適切な食事が成犬時の体重増加を抑えるのに役立つ。

## 2 - 栄養過剰と栄養欠乏が発育性整形外科疾患や骨関節疾患に及ぼす影響

### ▶ 不十分なカルシウム摂取

若齢動物は新たに形成された軟骨と骨の石灰化のため、カルシウムの要求量が高い。グレートデンでは骨格に沈着する1日のカルシウム量は225~900mg/kg BWにも達することがわかっている(Hazewinkel et al, 1991)。成長期のカルシウム要求量は発育段階(子犬の年齢)とその成長速度(予測される成犬時の大きさと体重)に大きく依存している。

ミニチュア・プードルでは食事1kg当たり(DMB)3.3gのカルシウム(1日当たり140mg/kg BWに相当)で全く骨格異常を起こさなかった。対照的に、同じ調査条件で食事1kg当たり(DMB)5.5gのカルシウムを摂取していたグレートデンの子犬は(1日当たり150~250mg/kg BW)離乳後すぐにその研究用食を与えたところ、病的骨折を伴う重度の骨粗しょう症を発生し(Hazewinkel et al, 1985; Nap et al, 1993)、その成長速度は食事1kg当たり(DMB)11gのカルシウムを含有するフード(1日当たり300~500mg/kg BW)を食べていた対照犬の速度を超えていた。

### ▶ 過剰なカルシウム摂取

#### ■ 臨床的観察(図3)

グレートデンで行われた一連の研究から、カルシウムの豊富な食事を毎日摂取すると、カルシトニン(CT)産生細胞の過形成を招き、破骨活性を減少させ、軟骨内骨化を妨げたことが証明された(Numez et al, 1974; Hazewinkel et al, 1986)。カルシウムの豊富な食事を自由採食したグレートデンのグループは、特にHDに素因のある犬種ではないものの、大腿骨近位の再構築低下(前方回転の遅れなど)が観察された(Hedhammer et al, 1974)。

その他には、NRC(1974)ガイドラインに沿った食事を給与されていた対照群と比較して、カルシウム含量の高い食事(乾物重量で3.3%のカルシウム)を給与していたグレートデンとプードルの双方で骨格成熟の遅延が報告されている(Voorhout & Hazewinkel, 1987a; Nap et al, 1993a)。

離乳時からカルシウムとリンのレベルを増加した食事[それぞれ3.3%と3.0%(1日に1240mg/kg BWのカルシウム)。これに対し、対照犬はそれぞれ1.1%と0.9%(1日に400mg/kg BWのカルシウム)]を与え始めたグレートデンは、橈骨および尺骨遠位の成長板における軟骨内骨化に障害が生じた。その結果、橈骨長の重度の発育障害、あるいは尺骨長の発育障害を伴う重度の橈骨彎曲症候群のいずれかにより、肘関節不適合が生じた(Hazewinkel et al, 1985; Schoenmakers et al, 2000)。後者は肘突起分離や痛みを伴う肘伸延を併発することがあり、そのため全てが肘関節のOAにつながる。

別の研究ではグレートデンにカルシウム含有量だけが違う食事を与えたところ、高カルシウムの食事を与えたグループでは、長骨の成長板と体重非負重性の領域(肋骨など)だけでなく、上腕骨近位にも骨軟骨症による重度の障害が進行していた(Hazewinkel et al, 1985)。

Weber et al(2002)は、2ヶ月齢のグレートデンに食事1kg当たり1.5gのカルシウムを含む食事(1日に830mg/kg BW)を開始したところ異常は何も認められなかった。



上腕骨近位の骨軟骨症

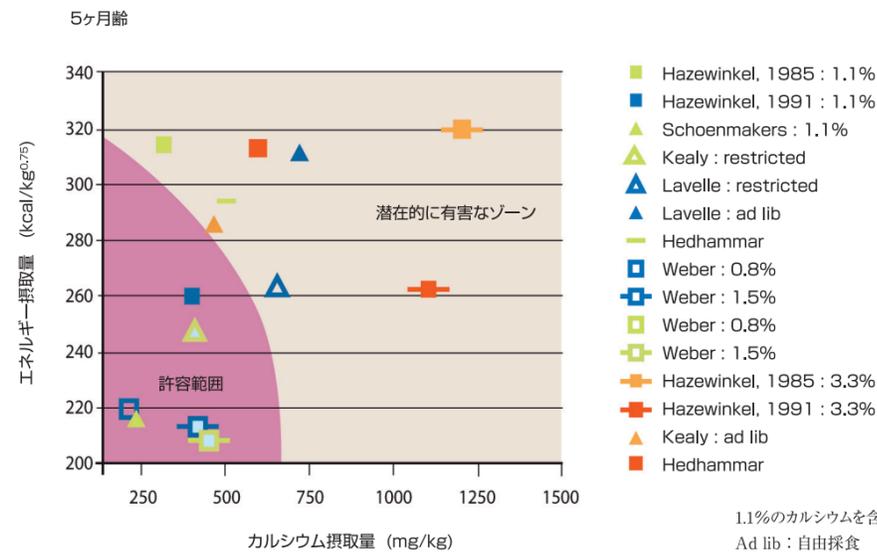
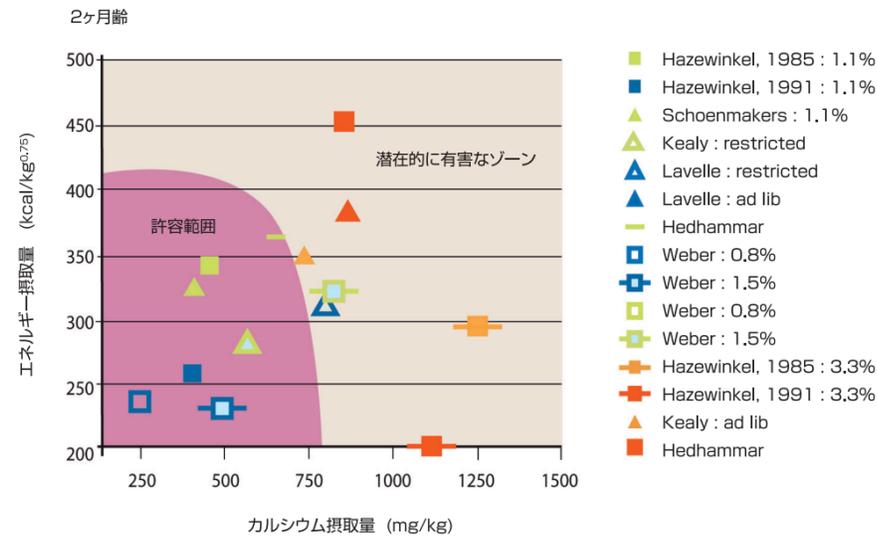
- 1 肩甲骨
- 2 上腕骨
- 3 上腕骨頭
- 4 軟骨
- 5 軟骨フラップ

図3 超大型犬種の子犬における食事の最適なカルシウム含有量に関する栄養学的リサーチ

(Hedhammar et al, 1974; Lavelle et al, 1989; Hazewinkel et al, 1985 & 1991; Kealy et al, 1992; Schoenmakers et al, 2000; Weber et al, 2000)

栄養素が大型犬および超大型犬の骨格疾患発症に与える影響について、様々な研究グループが調査している。これらのグラフは、異なる研究で2ヶ月と5ヶ月の子犬が摂取したカルシウムとエネルギー量を示している (Royal Canin, 2004)。幾つかの研究で高用量のカルシウムの摂取が特に超大型犬では骨格に有害な影響を及ぼすことを示している。

- ▲ 成長期に観察された問題
- ▲ 食事と成長期の問題には何ら関連性が認められない



1.1%のカルシウムを含む食事を使用した。  
Ad lib : 自由採食  
Restricted (制限) : 食事量を決めている

■ 過剰なカルシウムの病態生理学

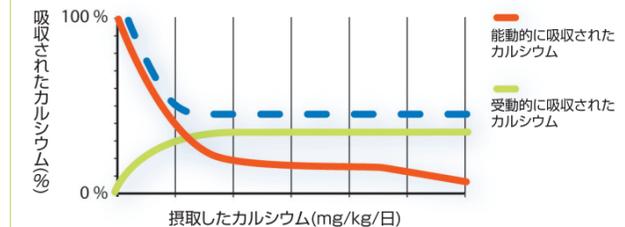
若齢犬では、カルシウム (Ca) は無調節の受動的拡散と調節された能動的吸収の双方を介して腸から吸収される。6ヶ月齢未満の子犬は過剰なカルシウムから自身を防御することができず (Tryfonidou et al, 2002b)、離乳中に少なくとも50%のカルシウムが摂取した量に関係なく吸収されてしまう (Hazewinkel et al, 1991) (図4)。NRC (1974) が推奨する食事1kg当たり (DMB) 11gのカルシウム (1日に0.5g/kg BW) に従った食事を与えたグレートデンでは、摂取したカルシウム量の45~60% (260~300mg/kg/日) が吸収されており、その3倍量を食事から摂取していた子犬は23~43% (345~645mg/kg/日) を吸収していた。従って高カルシウムの食事を与えている子犬は、たとえ吸収率が低くても著しく高いカルシウム量を吸収することになる。

食事からの摂取により、特にカルシウムは胃腸管ホルモンの放出を起し、その一部は甲状腺によるカルシトニン (CT) の放出を促す。成長期の動物では、慢性的な高カルシウムの摂取は慢性的な高カルシトニン血症を起し (Hedhammar et al, 1974; Hazewinkel et al, 1985)、骨吸収性破骨活性を減少させて骨格からのカルシウム放出を防止するため、骨格の再構築が起らなくなる。吸収されたカルシウムは、食事時の細胞外液中のカルシウム濃度に影響することなく骨格へと運ばれる。

軟骨細胞の成熟障害にはカルシウムが直接的な役割を果たしているのか、またはCTによって媒介されているのか、あるいは細胞レベルでその他のミネラルが相対的に欠乏しているためなのかは完全に解明されていないが、高用量のカルシウム摂取が軟骨内骨化に有害な影響をもたらす、その結果骨軟骨症を起こすことに疑う余地は無い。

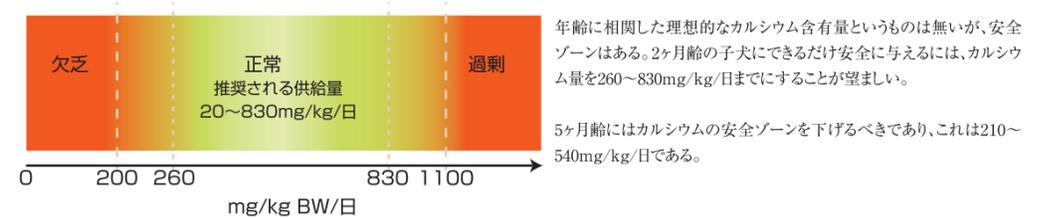
NRC 2006による成長期の子犬に許容できるカルシウムの推奨量は3.0g/1000kcal代謝エネルギー (ME) または0.5g/kg BW/日である。成長期の子犬に対するNRC 2006の最小カルシウム要求量は、2g/1000kcalまたは0.37g/kg BW/日である。これは全ての品種と大きさの犬に適切と考えられる。前述した研究結果を合わせると、カルシウム摂取量には骨関節疾患を起こさない安全ゾーンのあることが示唆される。この安全ゾーンは、2ヶ月齢の子犬なら260~830mg/kg/日である。5ヶ月齢になるとこのゾーンは若干狭くなり、210~540mg/kg/日になる (Weber et al, 2000; Royal Canin, 2004) (図5)。

図4 カルシウム摂取レベルに応じて受動的または能動的に吸収されるカルシウムフラクション (様々な品種の3ヶ月齢の子犬) (Tryfonidou et al, 2002)



犬は少量のカルシウム (例: 肉だけの食事) を摂取しても非常に大量の能動的吸収 (赤色の線) によってバランスを取っている。食事からのカルシウム含有量が多すぎると、能動的吸収は減少するが、子犬は摂取したカルシウム (緑色の線) の少なくとも30~40%を受動的に吸収し続ける。子犬に非常に高用量のカルシウム食を与えると、最終的にはカルシウムの総吸収量は摂取したカルシウムの40~50%になる (青色の線)。

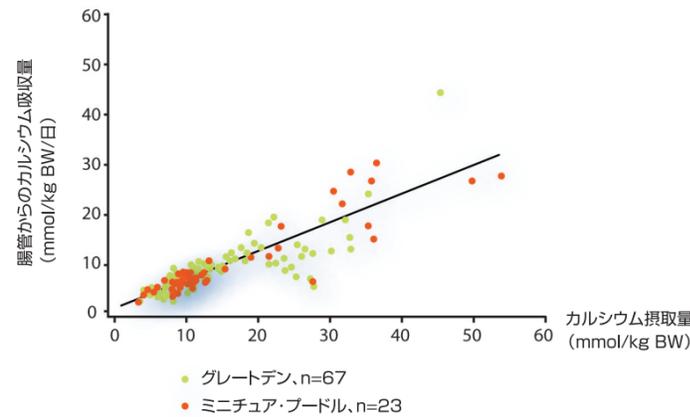
図5 2ヶ月齢の子犬に最適なカルシウム推奨量の決定に参照した研究の梗概 (Hazewinkel et al, 1985-1991; Schoenmakers et al, 2000; Weber et al, 2000)



年齢に相関した理想的なカルシウム含有量というものは無いが、安全ゾーンはある。2ヶ月齢の子犬にできるだけ安全に与えるには、カルシウム量を260~830mg/kg/日までにするのが望ましい。5ヶ月齢にはカルシウムの安全ゾーンを下げるべきであり、これは210~540mg/kg/日である。

若齢犬におけるカルシウム代謝と骨格の发育

図6 - カルシウムの直線的吸収 (Tryfonidou & coll, 2002)



成長期の若い子犬では、食事のカルシウム含有量とカルシウム摂取量 (Vi)、腸管からの真のカルシウム吸収量 (Va)の間には直線的な関係がある。食事に含まれる過剰なカルシウムは分泌されずに吸収されて骨格に貯蔵される。

1. 成犬と子犬のカルシウム吸収は、能動的メカニズムを介して行われるだけでなく、濃度勾配に依存した受動的拡散というプロセスによっても行われている(図6)。成犬の受動的拡散はごく一部の現象であるが、子犬ではこれが成犬よりも重要になる。その結果、大型犬も小型犬も、生物学的に利用能の高いカルシウムを含む食事から大量のカルシウムを吸収することになる。

2. たとえ離乳を始めたばかり(3~6週齢)でもカルシウムが過剰になるとカルシトニン産生細胞の肥大を生じ成長後にその影響を及ぼす。子犬の離乳期に高用量のカルシウムを摂取した大型犬は全て3~4ヶ月齢で内骨症を発生していた。

3. 離乳時(6週齢)におけるカルシウムとリン、およびカルシウムの過剰は、大型犬に骨軟骨症だけでなく橈骨彎曲症候群による重度の症状を引き起こした。

4. 3週齢で過剰なカルシウム摂取を開始すると、高カルシウム血症、低リン血症、上皮小体ホルモンの極度の低下を引き起こした。骨格には、成長板の拡大と薄い骨皮質など、低リン血症性くる病の症状が明らかになった。

5. カルシウム欠乏症は小型犬よりも大型犬の方が早く現れる。0.55%カルシウムDMB(カルシウム250mg/kg BW/日)では、2ヶ月齢のグレートデンに栄養性二次性上皮小体機能亢進症(NSHP)を起したが、0.33%カルシウムDMB(170mg/kg BW/日)を与えられていたミニチュアプードルは起こさなかった。プードルのNSHPは0.05%カルシウムDMB(25mg/kg BW/日)未満になると生じた。

6. カルシウム欠乏症では、能動的吸収と受動的拡散で摂取したカルシウムの比率は増加するが、それでも吸収されているカルシウムの総量が要求量を満たしていないこと

が考えられる。血漿カルシウム濃度を維持すべく脱灰のための破骨が始まる。慢性的なカルシウム欠乏はNSHPを起し、骨格からの重度のカルシウム吸収と最終的には病的骨折(若木骨折、圧迫骨折など)を招く。

7. たとえ十分なカルシウムとリンが食事に含まれていても、ビタミンDの欠乏はくる病を招くことがある。

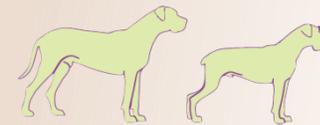
8. ビタミンDは体内で代謝的に適応するため、過剰に摂取してもすぐにカルシウム吸収の増加を引き起こすことは無い。しかし、若齢の大型犬では骨軟骨症や橈骨彎曲症候群を起す可能性がある。

2種類のカルシウムレベルが大型犬種の子犬の成長と骨格发育に及ぼす影響

異なる成長段階の雄のグレートデン



骨は主に生後2~3ヶ月の間に发育する。第二期は筋肉の発達と一致しており、成犬体重に達するまで続く。



骨関節疾患は特に大型犬と超大型犬によくみられる。カルシウムの過剰(3.3%)と欠乏(0.55%)は骨格の发育上の問題を助長させる因子として認められている。この研究の目的はこれら2種類のカルシウムレベルが及ぼす影響を、その他の成分は標準的な子犬用フードと同様にして評価することであった。

6頭の雌のグレートデン(GD)と、6頭のジャイアント・シュナウザー(GS)を9週齢から2つのグループに分けた(3GD+3GS)。これら2つのグループは同じ成分で作られた2種類のフードで育てた(C08とC15)。違いはカルシウム(0.8% vs 1.5%)とリン(0.6% vs 1.23%)の含有量だけであった(代謝エネルギー(ME)値は3800kcal/kg)。

10から40~46週齢の間に、体重、き甲までの体高、尺骨と脛骨の長さ、血清カルシウムおよびリン濃度、アルカリフォスファターゼ、IGF-1を含むパラメーターを測定した。

骨格のX線撮影と整形外科的検査も定期的実施し、脚の位置と形態の評価、そして跛行の確認を行った。

摂取エネルギーは全犬で同一であった。エネルギー摂取量は、GDでは10週齢の1400kcal ME/日から46週齢の3500kcal ME/日まで、GSでは610kcal ME/日から1800kcal ME/日まで、徐々に増加させていった。カルシウム摂取量はC15食を食べていた子犬は400mg/kg/日、C08食を食べていた子犬は200~250mg/kg/日であった。

2つの子犬のグループ間に、体重またはボディコンディションの差は観察されなかった。2つの犬種間にみられた食事別の脛骨と尺骨の違いは有意ではなかった。GD(10週齢の40cmから46週齢の77cm)またはGS(10週齢の33cmから46週齢の58cm)の大きさという点でも、グループ間に有意な違いは認められなかった。

血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼ、IGF-1の値もグループ間で変動はなかった。研究中のIGF-1中央値は、GDが

254±61から406±40ng/mLの範囲で、GSは92±43から417±82ng/mLの範囲であった。

特に健康上の問題は明らかではなかった。整形外科検査においても、犬同士に臨床的な差異は全く認められなかった。疼痛のある領域や生体力学的な問題も検出されなかった。軽度の骨軟骨症病変が2つのグループで一過性に認められた。

この研究では、超大型犬の子犬はカルシウムを0.8%または1.5%含む食事を摂取しても骨格の発達上の異常は検出されなかったと結論した。

参考文献

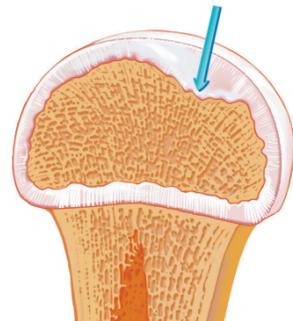
Weber M, Martin L, Dumon H et al - Calcium in large breed growing dogs: a safety range? 4th Conference of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition, April 2000; Amsterdam, The Netherlands.

### 3- 栄養過剰に伴う発育性整形外科疾患

#### ▶ 骨軟骨症

骨軟骨症は軟骨内骨化の障害で、軟骨細胞の成熟障害とそれによる軟骨石灰化の遅延を特徴としている(図7および8)。軟骨内骨化の障害が関節軟骨に生じると、結果として離断性骨軟骨炎(OCD)を生じる可能性がある。OCDでは、関節軟骨の一部が剥離すると、断片化と石灰化を起こし、更に軟骨病変の領域で関節と軟骨内の双方に炎症を伴う骨化を生じることがある。

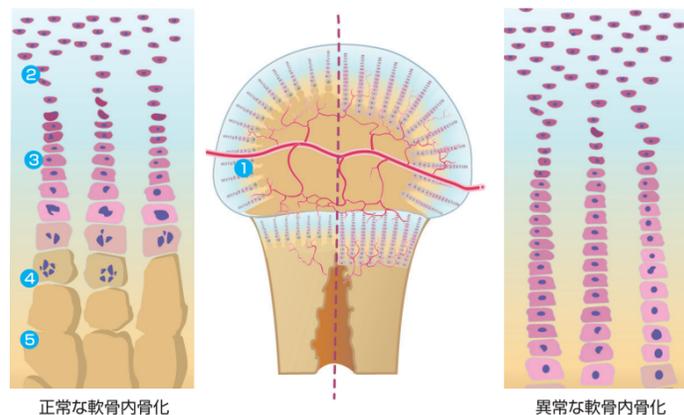
図7 骨軟骨症の病変



骨軟骨症は成長する軟骨の発育上に生じた奇形の結果である。骨化過程が変化し、軟骨の停滞と肥厚を見るようになる。(矢印は異常に肥厚した軟骨を示している。)骨軟骨症によって軟骨の断片が関節内に遊離すると離断性骨軟骨炎を発生することがある。骨軟骨症は食事の慢性的なカルシウム過剰によって刺激される。

軟骨内骨化の障害は成長板軟骨でも生じることがあり、その結果、不整形な成長板、軟骨コアの拡張、骨長の成長低下を伴う。それだけでなく、軟骨内骨化の障害は、第二次骨化中心の骨化遅延として発現することもある。成長板の障害は骨軟骨症(両側橈骨彎曲症候群、後肢の外反症など)の臨床的発現につながるが、これは超大型犬で優勢に見られる。尺骨の肘突起分離または肩甲骨の関節窩上突起分離を生じる可能性もある。

図8 成長板および成長中の関節軟骨における、軟骨内骨化の正常(左)な過程と異常(右)な過程



軟骨細胞柱の間に存在する細胞間物質は、ある一定の成熟期に達すると石灰化する。その後、軟骨細胞は栄養供給源から一切遮断され(例: 関節軟骨の滑液、成長板軟骨の骨端血管)、死んで崩壊する。今度は毛細管の内皮細胞が、軟骨細胞と崩壊した軟骨細胞小腔の間にある非石灰化水平中隔に侵入していく。

骨芽細胞は部分的に吸収されている軟骨性コアに沿って整列し類骨を沈着する。石灰化した類骨に囲まれた石灰化軟骨などの一次海綿骨は、破骨細胞による侵食を受けて海綿骨になる(軟骨性コアではなく類骨線維に向けて行われる)。それが成長している骨の骨幹端領域に存在すると、局所的な侵食を受けて骨髓腔になることがある。

軟骨細胞の成熟障害によって起こる骨軟骨症では、細胞間物質の石灰化が遅れる。従って、軟骨細胞の死、毛細管侵入、骨芽細胞配列、骨形成といった一連のカスケードが展開されない。このことが関節軟骨はもろな成長板軟骨における、軟骨柱の延長を引き起こす。こうして肥厚した軟骨は微細損傷を負いやすくなる。

#### ■ 診断

骨軟骨症であっても軟骨剥離を伴わない犬は臨床的にわからない。しかし、OCDを伴うと、犬は跛行、罹患関節の過剰伸展および屈曲時の痛み、関節の滲出液貯留を発現することがある。最も罹患することの多い関節は、肩、肘、膝、飛節である。成長板の骨軟骨症の犬も、停滞している軟骨コアが小さく一過性であれば、臨床的に発現しないことがある。グレートデンの尺骨遠位成長板をX線学的に調べた縦断研究では、5ヶ月齢で軽度の平坦化もしくは陥入を見ることができた。しかし、骨幹端領域に重度の平坦化が発生したり、あるいは深い軟骨コアが認められた場合は、橈骨と尺骨の長さに成長障害を生じることが予測される(図9)。これによって橈骨彎曲症候群(短い尺骨、彎曲した橈骨、脚の外反変形)をきたす可能性がある。

臨床的にOCDが疑われる場合、殆どの症例では徹底した臨床検査とX線検査で十分に診断できる。X線検査では、関節面の陥入と境界をなす軟骨下硬化が判明することがある。症例によっては、確定診断するためには追加的な診断検査として、関節穿刺、関節造影、関節鏡、その他の画像検査、関節の試験的手術などが必要になるかもしれない。

#### ■ 疫学

骨軟骨症は主に大型犬でみられ(例:体重が25kgを超える犬)、特に雄犬と成長の早い雌犬に多くみられる。様々な犬種で発生するが、グレートデン、ラブラドル、ゴールデンレトリバー、ニューファンドランド、ロットワイラーは特に最もリスクの高い犬種になっている(Milton, 1983; Slater et al, 1991; Van Bree, 1991)。

骨軟骨症は各犬種によって特異的な部位に発生する傾向があると思われる。OCDが最も一般的に発生する部位は、

- グレートデンの肩関節と膝関節
- ラブラドルレトリバーとゴールデンレトリバーの肩、肘、飛節関節
- ニューファンドランドの肘関節
- ロットワイラーの肩関節と飛節関節(Slater et al, 1991)

ある研究ではOCDの犬の66%は1つ以上の関節に罹患していた。そのうち5%は3ヶ所の関節が冒されていた(Slater et al, 1991)。肋骨のように体重を負重しない成長板の骨軟骨症は組織学的に診断できることもあるが、離断性骨軟骨症は凸面の体重負荷を受ける面で最も生じているという事実から結論できる通り、裂溝を生じるには微細損傷が大きな役割を果たしている可能性がある。

#### ■ 病態生理学

骨軟骨症は大型犬種に一般的な多要因性の疾患であり、これには遺伝と栄養が重要な役割を果たしている。骨軟骨症の発現に対して栄養が果たす役割を解明するために様々な研究が実施されている(表2)。これらの研究は、過剰なエネルギーまたはカルシウムの豊富な食事を慢性的に摂取することが、その他の栄養成分の変化に関わりなく、大型犬では骨軟骨症の発生と発現に重要な役割を持つという結論を裏付けている。また、臨床的異議は無いものの、軟骨内骨化の軽度な変化がカルシウムを多く含有する食事で育ったミニチュアプードルでも証明されている。詳細については、「成長期の栄養過剰」および「過剰なカルシウム摂取」の項を参照いただきたい。



図9 軽度の軟骨コアの停滞は自然に消失することがある。

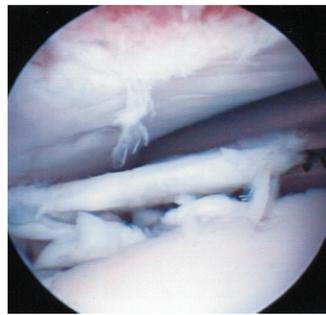


図10 — 関節鏡を用いて軟骨フラップを上腕骨頭から除去しているところ

■ 治療

早い段階で食事の修正を行うと、軟骨内骨化障害の自然消滅に好影響を及ぼす可能性がある(Voorhout & Hazewinkel, 1987a)。軟骨と成長板の骨軟骨症は消失する可能性があるが、重度の軟骨剥離や、より重度な橈骨彎曲が存在しているOCDでは食事を修正しても正常化することはない(Olsson, 1982)。そのような症例の大半には外科的な整備が適応される(図10)。

食事の修正は必然的に、摂取するエネルギー、カルシウム、ビタミンを犬に推奨されるレベルまで下げることになる。成長の早い子犬は、その成長をモニターするために頻繁(2~4週間毎)に体重とボディ・コンディション・スコアを評価すべきである。子犬が急速に成長し過ぎていたり、体重過剰になっている場合は、その犬のエネルギー摂取量を他の栄養素のバランスを崩さないように減らすことが必要である。栄養管理をサポートする薬理学的な物質や薬剤は知られていない。

骨軟骨症の全ての症例がOCDに進行するわけではない。両側の肩関節をX線で調べた対照研究によると、45~65%の犬がX線学的に検出可能な形態異常を上腕骨頭に認められたが、臨床的に両側の肩が罹患していたのはわずか3~5%であった(Van Bree, 1991)。剥離を生じた場合は、外科的または関節鏡の治療によって、跛行する期間を短縮し、おそらく二次的な関節の変化も大半は最小限に抑えることができる。

▶ 肘関節形成不全(ED)

肘関節形成不全は異なる病態として、肘突起癒合不全(UAP)、鉤状突起離断(FCP)、上腕骨内側顆の離断性骨軟骨炎(OCD)、肘関節不適合(INC)などに分けることができる。

■ 診断

EDに罹患する典型的な年齢は4~10ヶ月齢であるが、3歳を越えると肘の痛み(X線ではOAの徴候を全く伴わない)を示す犬の頻度が更に増えている。身体検査では症例のほぼ50%で、罹患している肢の足先が外側に回転し、やや外反している。肘の触診では、しばしば滲出液が触知される。進行した例では肘関節の可動域(ROM)が減少することがある。どの初期段階でも微妙な関節摩擦音が観察される。UAPでは肘関節の強い過剰伸展によって摩擦音と疼痛が認められる。FCPやOCDでは、過剰伸展を延長させると、特に橈骨と尺骨を同時に外側に回転させると関節摩擦音と疼痛反応を誘発できる(回外など)。

EDの診断はX線検査で確定できる。肘突起と肘頭の骨癒合は16~20週齢で完了しなければならない(Sjostrom et al, 1995)。年齢がそれより進んでいてもX線透過性領域が観察された場合は、UAPのように癒合していない肘突起を示唆している。これは肘突起と肘頭との間の軟骨に部分的または完全な分離が生じたため、X線の中側屈曲像で優先的に証明できる。後期になると、骨折部位の硬化と関節縁の骨棘を観察できるようになる。肘関節のOAをグレード分けする場合はInternational Elbow Working Groupのウェブサイト(www.iewg-vet.org)を参照いただきたい。

図11 — 肘関節に重度の変形性関節症(OA)がある8ヶ月齢のバーニーズ・マウンテン・ドッグ

- A) 橈骨頭、肘突起、上腕骨内側顆の骨棘と、半月切痕の骨硬化に注目。
- B) 頭尾側の像で橈骨頭は上腕骨遠位と平行に走っておらず、鉤状突起離断(FCP)だけでなく肘の不適合をも示している。最終診断：肘不適合および重度のOAを伴うFCP

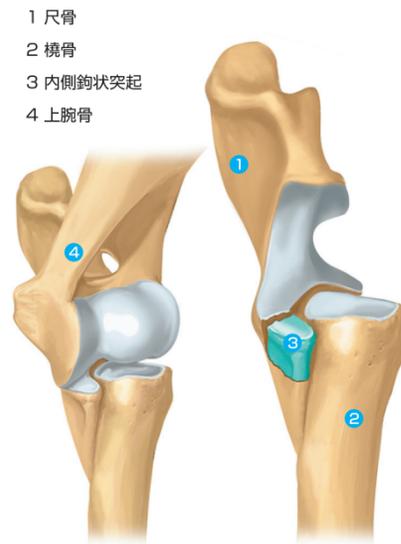


A



B

鉤状突起の内側部位における離断



- 1 尺骨
- 2 橈骨
- 3 内側鉤状突起
- 4 上腕骨

上腕骨内側顆のOCDは前後内側斜位(APMO)像で評価するのが最も良い(Voorhout & Hazewinkel, 1987b)。少数例では内側顆の陥入の近くに位置する石灰化したフラップを見ることができる。FCPでは鉤状突起を頭側に変位した時の高品質フィルムでなければ断片を見つけることはできない(バーニーズ・マウンテン・ドッグのように)が、尺骨を内側顆の位置で頭側に整列させると断片の徴候を見つけられることがある。半月切痕の骨棘や硬化のような二次病変は臨床診断の確定に役立つ。小さい骨棘は特に屈曲した肘関節の中側像で肘突起の背側縁に見ることができる。伸展像も橈骨頭の骨棘を視覚化するのに役立つ。AP像では尺骨だけでなく上腕骨内側の不整形を証明できる(図11)。

殆どのEDにおいて、症例の30~70%が両側に発生している。そのため、たとえ症例が片側性の跛行を呈していても、両側の肘を評価すべきである。臨床的に跛行しているがX線検査では何ら異常が認められず、前肢に跛行を生じるその他の原因を全て除外できている犬では(汎骨炎、肩関節のOCD、種子骨骨折、二頭筋腱の疼痛など)、コンピューター断層撮影、骨シンチグラフィ、関節鏡などの高度画像検査を行う価値がある。

■ 疫学

特定の犬種はEDのリスクが高いと思われる(表3)。それぞれの準母集団や調査方法にもよるが、肘関節形成不全はロットワイラーの46~50%、バーニーズ・マウンテン・ドッグの36~70%、ラブラドルの12~14%、ゴールデンレトリバーの15~20%、ニューファンランドの30%、ジャーマンシェパードの18~21%で認められている(Swenson et al, 1997; Remy et al, 2004)。しかし、グレートデン、セントバーナード、アイリッシュ・ウルフハウンド、ピレニアン・マウンテン・ドッグ、ブラッド・ハウンド、プービー、チャウチャウ、そして軟骨形成異常犬種でも発生している(Hazewinkel et al, 1988b; Sjostrom et al, 1995)。Orthopedic Foundation for Animals(OFA)の統計調査によると、1974年1月から2003年12月の間に少なくとも100回の評価を受けた犬種において、肘関節形成不全としてUSAに登録された犬種を多い順から挙げると、チャウチャウ、ロットワイラー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、チャイニーズ・シャーペイ、ニューファンランド、フィラブラジリロ、ジャーマンシェパードであった。OFAのウェブサイト(www.offa.org)には肘形成不全の発生頻度に従って64犬種がランク付けされている。

表3 — 肘関節形成不全のリスクが高い犬種

肘関節形成不全	リスクの高い犬種
鉤状突起離断(FCP)	ラブラドル、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ロットワイラー、ジャーマンシェパード
上腕骨内側顆のOCD	レトリバー、ニューファンランド
肘関節不適合(INC)	バーニーズ・マウンテン・ドッグ、軟骨形成異常犬種
肘突起癒合不全(UAP)	ジャーマンシェパード、ブラッドハウンド、バセットハウンド、セントバーナード、グレートデン

■ 外科療法

跛行している犬の関節の将来的な予後は、早期の外科的介入によって最もよくなるのが期待できる。ある研究では、若齢時に手術を行った64頭のレトリバー(雄が67.8%)における0.5~8年(平均2.7年)のフォローアップ期間中の成功率が78%であった。FCPで保存的治療を受けた犬(体重の減量と運動制限を行い、手術は実施しない)のうち跛行していなかったのは33%だけであった(Meij et al, 1996)。このことから、早期の診断と外科治療の重要性が強調される。関節鏡は装置が利用可能かどうか、また術者の熟練度にも依存するが、同等の成果が得られている。

### 3 - 栄養過剰に伴う発育性整形外科疾患

短い橈骨による肘関節不適合 (INC) はバーニーズ・マウンテン・ドッグ (BMD) にしばしば見られるが、その他の犬種 (レトリバー、ナポリタン・マスタフ) やミネラルを補給した食事であった犬でも罹患することがある。オランダのBMDを調査したある無作為研究では、72%の犬がINCであったことが判明した (Hazewinkel et al, 1995)。短い橈骨の症例において、上腕骨を支える関節表面は減少している。これは残る関節表面への負荷を増す結果となる (例：外側および内側鉤状突起)。同様のFCPの外科療法によって、適合性は回復する。

#### EDにおける栄養の役割

FCPとOCDの組み合わせは軟骨内骨化の障害としてOlsson (1993) が解説しており、表現自体は同じ疾患を指している。骨軟骨症は特定の犬種と準母集団でより多く認められており、過剰な食事摂取量と過剰なカルシウム摂取 (Hazewinkel, 1993)、そしてバランスの良い食事にビタミンDを過剰補給することによっても、悪化する可能性がある (Tryfonidou et al, 2002a)。詳細については、「成長期の栄養過剰」および「過剰なカルシウム摂取」の項を参照していただきたい。従って、骨軟骨症の頻度と程度は食事管理によって予防することができる。それには、カルシウムとエネルギー比が十分に適切な食事を与え、摂取する食事の量を制限し、バランスの取れている食事にビタミンDを補給しないことが挙げられる。

#### ▶ 股関節形成不全 (HD)

股関節形成不全は一般的にみられる遺伝性の発育性整形外科疾患である。研究から、形成不全の犬は正常な股関節で生まれてくるが、その後、股関節の骨部分の発育とそれを支える軟部組織 (靭帯、関節囊、筋肉) の不均衡によってHDを発生させることが示されている (Alexander, 1992)。これは、弾力性に限界はあるものの、組織がまだ柔らかくて柔軟性のある生後6ヶ月の時期に始まる。

#### ■ 診断

HDの診断は病歴と臨床症状を基に下す。これには、昇降時の硬直した歩様“うさぎ跳び”、後肢の痛みと跛行、股関節を操作した時の疼痛反応や摩擦音が含まれる。犬は臨床的には、HDが発生している様々な段階で痛みを示すことがある。未熟な犬では関節囊の伸展と軟骨の微細骨折によって痛みが誘発されるが、成熟犬では炎症を起こしている関節を使いすぎると関節症の一般的な症状を現すことになる。そのような症状には、昇降時の疼痛、運動中の改善 (始めはぎこちないが、歩くうちに改善する)、関節可動域の減少、激しい運動で休息した後の症状悪化などがある (Hazewinkel, 1992)。股関節の弛緩性は、好ましくは体重をかけないポジションで大腿骨近位を外転させることで調べられる。

- (1) 犬を横臥させ、片手を支点にして大腿骨近位の内側と膝関節の内側に圧を加える。
- (2) 犬を背側臥位にし、大腿骨を診察台に対して垂直にして膝を外転させる (バーデンサイン) (Hazewinkel, 1992)。股関節の垂脱臼は大転子に向けて内側から圧を加えることで診断できる。

伸展時のX線 (図12) だけでなく、寛骨臼縁 (Slocum & Slocum, 1992) または股関節弛緩 (Smith et al, 1990) に対するより特異的な像によって、関節の弛緩、不一致、軟骨下硬化、骨棘形成の診断を確定できる。

ロットワイラー、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 (写真上から下) は寛骨大腿関節形成不全の素因犬種である。これらは、この疾患のスクリーニング検査を最も受けることのできる犬種でもある。



### 3 - 栄養過剰に伴う発育性整形外科疾患

#### ■ 疫学

HDは特定の犬種 (セントバーナード、ロットワイラー、ニューファンランド、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ジャーマンシェパード、ラブラドル、ゴールデンレトリバー) で一般的にみられる遺伝的異常であり、まれにはその他の犬種 (アフガン・ハウンド、シェットランド・シープドッグ、マラミュート、ハスキー) にも認められる。

Orthopedic Foundation for Animals (OFA) のウェブサイト (www.offa.org) における股関節形成不全の頻度により136の犬種がランク付けされている。これらの犬種は1974年1月から2003年12月の間に少なくとも100回の評価を受けている。OFAのデータをもとに行われた回顧的研究の結果、アメリカの犬では股関節表現型に改善がみられていることが証明されている。ある犬種では、股関節表現型が優秀と分類された犬の比率が増加し、HDであると分類された犬の比率が低下していることが示された。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、ロットワイラーでは股関節表現型が優秀と分類された犬の比率が最も大きく増加しており、またスクリーニング検査率が最も高かったことも示されている。ロットワイラーでの改善率が最も大きかった (Morgan et al, 2000)。このような数値は、最適な股関節が公的な判定を受け、良くない股関節は提出しない傾向にあるという偏りがあるにしても、繁殖ストックとして最良の股関節をもつ最良の犬だけを用いるために役立つだろう。

HDの発生に影響すると考えられる環境因子は、まだ明確にされていない。研究により食事はその量と質の双方においてHDの発生に重大な影響を及ぼすことが示されている (Kealy et al, 1992)。食事はHDを完治させるわけではなく、この問題を抱える子孫の遺伝的状況を変えることも無い。しかし、潜在的にリスクをもつこれらの動物の股関節発育を最適化することによって、HDの表現型発現に影響を与えることは可能である。また、食事は既にHDを発症している犬の保存療法においても役割を果たすことができる。体重の良好な管理が臨床症状を緩和することになる。

#### ■ 病態生理学

犬の股関節は、大腿骨頭と寛骨臼も生後には主に軟骨から成っている。骨形成と大腿骨幹に対する大腿骨頭の位置の変化が、それぞれ軟骨内骨化と破骨活性を経て始まる。HDでは、関節弛緩により股関節の不一致を生じるため、歩行中体重のほぼ半分を支えている間に大腿骨頭の背内側部分と寛骨臼縁が接触する。このことが寛骨臼縁の微細骨折と変形、軟骨のびらん、軟骨下骨の変形を引き起こす (Fox et al, 1987)。関連する病理的変化は関節滲出、関節囊と円靭帯の伸展と肥厚、骨棘形成が挙げられる。

股関節発育と股関節への過負荷はどちらも犬のHDにおいて臨床的な意義を持つが、これらに影響している食事性因子が幾つかある。過剰なエネルギー摂取については前述している。重い体重は股関節も含めた軟骨骨格に過剰な負担をかける。これは重要な因子である可能性があり、体重過剰の犬でHDの頻度と重症度が増加していることを説明付けるのに役立つと考えられる。

カルシウムの過剰摂取についても前述した。カルシウムの過剰摂取は股関節形成の成熟を遅らせ、同様に骨格の軟骨鋳型を傷つきやすくすることが結論付けられる。

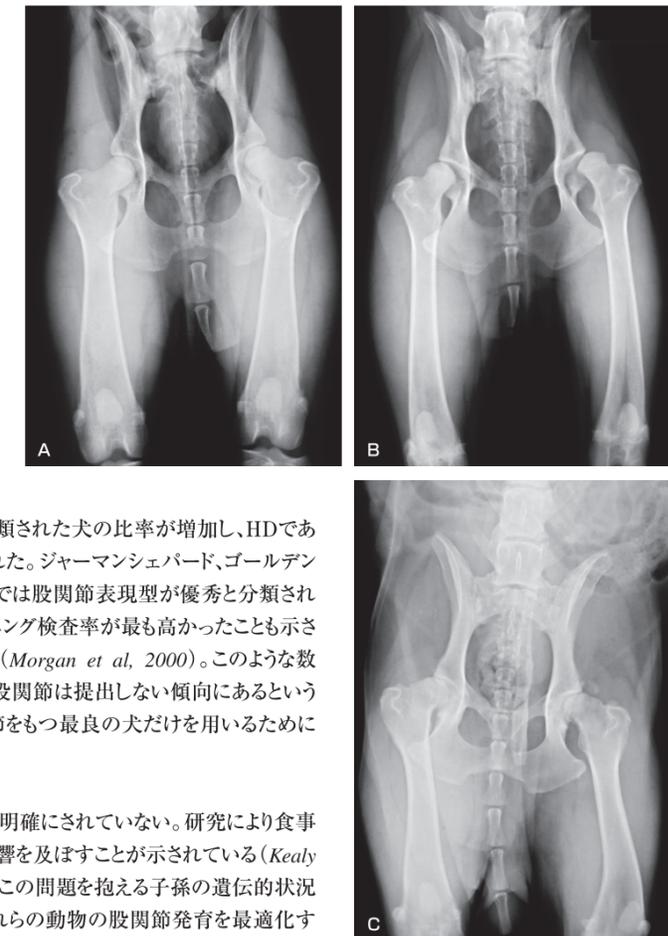


図12 — 異なる3頭の犬の股関節を撮影したX線写真  
A) 正常な股関節  
B) 垂脱臼と大腿骨頭の平坦化  
C) 大腿骨頭周囲の重度の骨棘と寛骨臼の平坦化



このことは発育上、その犬の年齢と大きさにしてはあまりにも未熟な股関節に対する過負荷と一致しており、それが早い年齢で股関節の変形を生じることに関与している可能性がある。

犬の栄養学という分野では現在のところ、診療の中で通常遭遇するレベルの栄養という範囲の中で骨格異常の発生を決定するのは、カルシウムとリンの比率ではなく、毎日の食事に含まれるカルシウムの絶対量であることを示唆する科学的エビデンスが十分に存在する(Hazewinkel et al, 1991; Nap, 1993)。食事に含まれる高用量のリンは腸管内でより多くのカルシウムと結合し非吸収性の複合体を形成するかもしれないが、これはおそらく非吸収性フィチン酸塩の場合だけである。吸収性の高い塩分(ボーンミールに含まれているような)も過剰なカルシウム単独と同様の影響を骨格に与える(Hazewinkel et al, 1991)。

電解質は滑液も含めた体液の中に存在する。循環中のカチオン(Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>)とアニオン(Cl<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, アミノ酸に存在するSO<sub>4</sub><sup>-</sup>)の差は酸塩基平衡に影響する。体液の浸透圧や酸塩基平衡に及ぼす電解質の影響は若齢犬のHD発生に役割を果たしていることが考えられる。

正常な股関節から採取された滑液の平均浸透圧は形成不全のレトリバーから採取したものよりも遥かに低い(Olsewski et al, 1983)。この違いが関節弛緩の原因を反映しているのか、あるいは炎症を起こした関節の関節嚢に滲出過剰が生じた結果であるのかは明らかにしていく必要がある。

別の研究では(Kealy et al, 1993)、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>イオンの含有量が異なる食事を27の同腹子から成る5犬種(セントバーナード、ジャーマンシェパード、クーンハウンド、イングリッシュ・ポインター、ラブラドルレトリバー)の3つのグループ(n=177)で調査した。これらの犬を30週齢および105週齢で撮影したX線フィルムでNorberg角を測定したところ関節の弛緩が観察された。しかし、体液の酸塩基平衡および電解質濃度は測定していなかった。低Na(0.32~0.43%)、低K(0.39~0.70%)、高Cl(0.66~0.81%)を含有するドライドッグフード(水分<10%)を与えた犬では他のグループに比べて、Norberg角に若干ではあるが統計的に有意な改善がみられた。食事に関係なく股関節のNorberg角が低かったのはレトリバーだけであった。食事の最適な電解質含有量を確立する前に、これらの所見の臨床的意義、X線撮影の感度と再現性(Smith et al, 1990; Heyman et al, 1993)、酸塩基平衡と浸透圧に関わるその他の電解質の影響(Lemann & Lennon, 1972)の全てについて更に研究を重ねる必要がある。ただし、長期的な食事誘発性アシドーシスが骨格のミネラル成分に有害な影響を及ぼすことから(Ching et al, 1989)、この分野での更なる研究が有益であることは暗示される。

研究では証明されていないが、ビタミンDもHDの発生に関与している可能性が考えられる。ビタミンDの摂取を増加してもカルシウムの吸収は増加しないが(ビタミンDの項を参照)、ビタミンD過剰症は軟骨内骨化に悪影響を及ぼす(Tryfonidou et al, 2003b)ため、股関節の発育と発達にも同様のことが考えられる。軟骨の分化障害は関節への物理的負荷に対する軟骨の抵抗性を弱め、大腿骨頭と寛骨臼縁双方の変形につながる可能性がある。

研究では証明されていないが、ビタミンDもHDの発生に関与している可能性が考えられる。ビタミンDの摂取を増加してもカルシウムの吸収は増加しないが(ビタミンDの項を参照)、ビタミンD過剰症は軟骨内骨化に悪影響を及ぼす(Tryfonidou et al, 2003b)ため、股関節の発育と発達にも同様のことが考えられる。軟骨の分化障害は関節への物理的負荷に対する軟骨の抵抗性を弱め、大腿骨頭と寛骨臼縁双方の変形につながる可能性がある。

食事を過剰に摂取している若い犬では、比較的活動を制限している条件下でもHDを発生する可能性がある。これは殆どの場合、関節周囲組織の弾力性に過剰なストレスが掛かるため、その結果軟骨と軟骨下骨に病的な変化を生じる。

### 治療

犬のエネルギー要求量に見合う食事給与をすることで栄養過剰を防止すべきである。エネルギー摂取量は、年齢や犬種、体重や活動性に影響を受けるペットごとの要求量を基に決定すべきである。カルシウムの過剰摂取は股関節の発育に有害となり得るため、子犬にはその大きさと年齢に適切なカルシウムレベルを含む食事を給与すべきである。成長速度の速い子犬の特別なエネルギーおよびカルシウム要求量を満たす、バランスの良い市販食が入手可能である。これらの食事にビタミンやミネラルを追加すると過剰症を起こすことがあるので、絶対に補給すべきではない。

3ヶ月のケージレストを行う前後で調べた力板の測定値でも観察されたように、安静自体や減量は若齢犬および成犬のHDによる臨床症状を改善することがある(Hazewinkel, 1992)。

選別された症例によっては、成長期にある若齢犬の股関節発育は外科的に最適化することができる。ある研究者らは8~13週齢の犬に恥骨結合癒合術を提唱している。彼らによると、骨盤底部は幅が成長しないが、寛骨臼蓋を含む背側面の成長は阻まないとしている。その結果、恥骨骨盤の熱凝固処置を行った後は大腿骨頭の被蓋が改善されることになる。恥骨筋が拘縮して後肢同士が近づくと足先が内転している場合にはこれらの筋の切除が適応される。これは若い成犬で見られることがある。短期的な成果は目覚ましいものがあるが、OAの発生に対する長期的有効性は不明である。



HDに外科的な治療を行わない場合は、食事療法と運動制限を採用すべきである。

表4 - 股関節形成不全の異なるステージ別の予防と治療

HDのステージ	治療法
予防	-HD陰性の犬同士を繁殖する -肥満の予防 -関節の過度の使用を避ける、バランスのとれている食事には何も補給しない、軟骨保護剤(恥骨癒合)
若齢犬の治療	適切な生活スタイルと体重の維持、NSAIDs、軟骨保護剤、3点骨盤骨切術または筋切除術
成犬の治療	適切な生活スタイルと体重の維持、NSAIDs、軟骨保護剤、筋切除術、股関節補綴術、切除による関節形成術

適応であれば実施できるその他の手術には(表4)、3点骨盤骨切術(TPO)、股関節補綴術、そして関節形成術(大腿骨頭と頸の切除など)がある。TPOは、股関節に重度の弛緩はあるが、骨頭とソケットに変形が起こっていない犬に実施できる。重度の形成不全または、OAや外傷により骨頭や寛骨臼に重度の変形を生じている犬は股関節補綴術の適応となる可能性がある。切除による関節形成術は関節に重度の変形と疼痛がある症例に適応される。手術の成果は主に、大腿骨と寛骨臼の間に平滑な表面を形成できるかどうか、犬の体重(<20kg)、犬の筋肉の状態(筋萎縮があると結果は悪くなる)、早期のトレーニング(水泳など)に依存してくる。

### 3 - 栄養過剰に伴う発育性整形外科疾患

#### ▶ 骨格の再構築低下による整形外科疾患

骨格の再構築低下は2つの病態として発生することがある。犬のウォブラー症候群および内骨症で、これらは単独または骨軟骨症と共に発症することがある。

#### ■ 診断

後肢の運動失調、不協調性歩様、固有感覚反射の遅延、頸部伸展時の疼痛反応、これらは全て犬のウォブラー症候群をもつ大型若齢犬にみられる症状である。これらの症状は6ヶ月齢で現れるため、ドーベルマン・ピンシャーの6歳ほどで発現する関連のない運動失調とは異なる。症候特有性ではないものの、交差伸展反応がある場合は診断をつける有力な助けになる。神経学的検査におけるその他の所見は病変部の位置によって異なる。

2歳未満の犬の移動性跛行は内骨症を示唆する(好酸球性汎骨炎)。これは全ての長骨が冒される事によって生じるが、痛みの程度はその時々によって変動する。



図13 — 脊椎腔の不均一な拡張が脊髄を圧迫している。

最初に行う診断検査はX線撮影である。犬のウォブラー症候群では病変部の正確な位置を確定するために、脊椎造影やCTのように追加の画像診断検査がしばしば必要になる(図13)。骨の深部触診による疼痛反応の発現と、栄養孔付近から生じる骨髓腔の不透過性領域が共に認められる場合は内骨症と断定できる。

#### ■ 疫学

犬のウォブラー症候群はグレートデン、マスティフ、アイリッシュ・ウルフハウンドにおける発生率が増加しており、高齢のドーベルマン・ピンシャーにみられる脊椎すべり症とそれによる靭帯肥大とは関連していない。内骨症は特にジャーマン・シェパードを含めた様々な犬種の若齢犬に発生している。

#### ■ 病態生理学

病因はおそらく多要因性であるが、急速に成長する大型犬種では食事による影響が証明されている(Hedhammar et al, 1974; Hazewinkel et al, 1985)。骨格は2つの方法で成長する。それは長さの成長と形の再構築である。後者には身体の大きさ、筋肉による牽引、体重などの変化に対する適応が含まれる。ヒドロキシアパタイト結晶による負荷が電子の移動を起し、これが骨芽および破骨活性に影響を与える可能性がある。この事とその他の未解明のメカニズムが、「骨はそれが必要とされる場所に横たわる」というヴォルフの法則の基礎を形作っているのかもしれない。しかし、骨格の完全性はカルシウム恒常性に従属しており、これには細胞外液のカルシウム濃度に対する厳密な調節も含まれている。

カルシウムの過剰摂取で述べたように、カルシウムの慢性的な過剰摂取は特に大型犬の若齢犬に大量のカルシウム吸収を引き起こす(図6)。カルシウムは尿や内因性の糞便経路からはさほど排泄されない。しかし、これらの犬ではカルシウムが主に骨に運ばれる。栄養性カルシトニン過剰症誘発性の破骨活性低下は高用量のカルシウム摂取と共に生じ、骨の再構築が低下する。その結果、孔径は骨髓と血管の均整のとれた成長への適応が遅れ、ウォブラー症候群または内骨症の特定の形態が発生すると考えられる。

カルシウムを多く含有する食事(推奨される量の2~3倍)を与えられたグレートデンは、脊髄が成長する比率に対して頸椎の椎間腔拡張が遅れが認められた。脊髄の圧迫が上行および下行経路の双方でミエリンの変性を起し、それは臨床的および画像検査上にみられる徴候の重症度に関連するほど

### 4 - 栄養欠乏による発育性整形外科疾患(栄養性二次性上皮小体機能亢進症、くる病)

である(Hedhammar et al, 1974; Hazewinkel et al, 1985)。

高カルシウム食を給与された犬では、新たな骨膜骨形成の増加を伴う骨内破骨性吸収の低下が観察されている(Hedhammar et al, 1974)。栄養腔および皮質孔の形態はしばしば異常である。これは浮腫の形成と最終的には骨髓腔の線維化を引き起こすことがある。浮腫は骨皮質および骨膜下面にも広がることもあり、それによって骨膜の付着の緩みと過剰な層板骨の形成を引き起こす(図14)。

内骨症は、部分的に離乳している(3~6週齢)時期にカルシウム含有量を増加した粥状離乳食と母犬のミルクで育てた、3~4ヶ月齢の研究用動物でX線学的に立証されている。一方、対照の子犬はまず粥状離乳食(3~6週齢)から始まり(1% Ca DMBの食事)、最終的にはドッグフードだけで育てられたが、臨床的にもX線学的にも内骨症の徴候はどの犬にも認められなかった(Hazewinkel et al, 2000)。

#### ■ 治療

早期の食事修正は骨格の不均一な再構築という過程に歯止めを掛けることが期待できる。その犬の体重と年齢に合った適切なカルシウム量とエネルギー量を供給できる市販食の給与を始めるべきである。

犬のウォブラー症候群では脊髄の減圧によりそれ以降の変性を防止できることがある。内骨症は非常に疼痛があり再発性でもある。非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)を処方すると良い。内骨症は長期的な影響を与えずに自然治癒するが、犬が2歳になるまでは再発することがある。



図14 — 内骨症  
この8ヶ月齢のラブラドルは移動性跛行があり、右橈骨を含めた長骨の深部触診で疼痛反応が明らかになった。X線検査により橈骨の骨髓腔に内骨症に典型的な石灰化と尺骨の背側皮質にはわずかな肥厚が認められる。

### 4 — 栄養欠乏による発育性整形外科疾患(栄養性二次性上皮小体機能亢進症、くる病)

皮質骨の髮形成、海綿骨棘の圧迫、扁平骨の変形を含めた病的骨折は、栄養的なカルシウム欠乏(栄養性二次性上皮小体機能亢進症 NSHP)またはビタミンD欠乏症(若齢犬のくる病および成犬の骨軟化症)から二次的に生じる可能性がある。病的骨折の他に、くる病やビタミンD欠乏症でまれに見られるその他の臨床症状は、元気消失、筋肉虚弱、橈尺骨および肋骨の骨幹端領域の膨隆がある。NSHPの結果として、慢性的に進行する骨格の脱灰により歯の脱落、病的または圧迫骨折を招く。同様に、骨盤、踵骨、肩甲骨、隆起しているその他の骨が筋肉によって持続的に牽引されると、虚弱な骨は変形する可能性がある。部位によっては、これらは視診または触診で検出できる。

#### ▶ 診断

栄養欠乏による二次性の発育性整形外科疾患は、食事歴や身体検査所見から疑われることがある。最も実用的で費用のかからない診断法は長骨と軸骨格のX線検査である(Riser & Shirer, 1964; Voorhout & Hazewinkel, 1987a)。まだ標準化されていない状態ではあるが、NSHP病変がX線学的に検出され、若木骨折や圧迫骨折による異常な配列と持続的な牽引による骨の彎曲が明らかになるには、少なくとも30%のミネラル分が喪失しなくてはならない。それだけでなく、成長板の幅は正常であり、骨幹端領域は通常、骨のその他の部位よりも不透過性が強くなる(図15)。橈骨と尺骨のX線学的変化はくる病の診断に有効である。典型的な所見は薄い骨皮質、骨髓腔径の拡大、長骨の彎曲、成長板の幅の増加である(図16)。



図15 — 栄養性二次性上皮小体機能亢進症  
栄養性上皮小体機能亢進症に罹患している犬のX線写真。薄い骨皮質、若木骨折、白色の骨幹端領域で境界を作る正常な成長板を示している。



図16 — ビタミンD低下症(くる病)  
 A) 薄い皮質、大きい骨髄腔径、成長板の幅の拡大はビタミンD低下症(くる病)の典型的な所見である。  
 B) 6週間後のX線では、皮質骨と成長板のいずれも良好に石灰化している。

また、ビタミンD代謝物と上皮小体ホルモン(PTH)の測定によっても診断を裏付けることができる。くる病では、ビタミンD、25-OHビタミンD、24,25-OH<sub>2</sub>ビタミンDは低下するが、1,25OH<sub>2</sub>ビタミンD代謝物は低値から正常範囲内である。対照的に、NSHPではPTHの上昇、1,25OH<sub>2</sub>ビタミンDの増加、25-OHビタミンDの低下を生じることがある。これらの疾患では血清生化学パネルにおいても何らかの異常を示すことがある。血清リンは栄養的摂取に強く影響を受けるため、この因子は解釈に値するとみなすべきである。アルカリフォスファターゼは骨芽細胞と肝細胞に豊富に存在するが、骨細胞の活性が高まれば(成長も含む)必ず顕著な上昇を示す。食事によるカルシウムの摂取が低下していても、血清カルシウム濃度は一定に維持することができる。しかし、ビタミンD欠乏症になると、血清カルシウム濃度は低値から正常範囲内になり、血清リン濃度は低く同時に尿中へのリン排泄が増加する。後者は、尿細管によるリンの最大再吸収を低下させる、低カルシウム血症誘発性の上皮小体機能亢進症によって説明することができる。

▶ 疫学

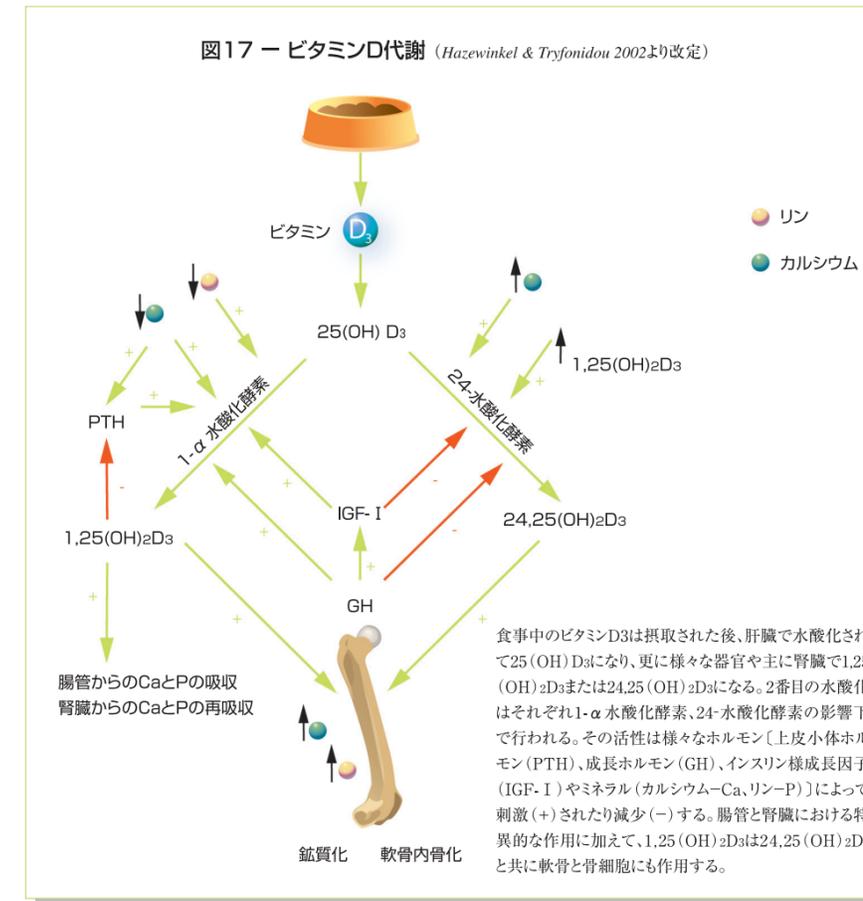
これらの疾患を発生する主要な危険因子は食事であると思われる。子犬に稀に見られるくる病やビタミンD欠乏症は、犬を離乳直後から赤身の肉だけで育てた場合に生じる可能性がある。肉を主体としたホームメイド食で、特に心臓や骨格筋を使っている場合はリンとカルシウムの欠乏が生じてNSHPとなる可能性がある。更に、食事がその他に必要な栄養素を全て満たしていてもカルシウムだけが欠乏しているとNSHPとなることがあり、そのため骨格の適切な石灰化を維持することができない。フィチン酸塩やシュウ酸塩のような複合形態によってカルシウムの利用率が悪い場合や、食事のリンの含有量が高い、不十分なビタミンDなども同じ症状の原因になる。

その他の危険因子は犬種とその大きさである。実験的な状況下では、極度にカルシウム含有量の少ない食事を与えれば小型犬でも病的骨折を生じることがある。一方、グレートデンは推奨量の50%のカルシウムを含む食事を与えた場合に病的骨折を発現する。成犬では、*Krook et al (1971)* がビーグルの成犬に1kg当たり1.2gのカルシウムを含む食事(DMB)を与えたところ重度の上皮小体機能亢進症を認めたが、ゴールデンレトリバーの成犬に食事1kg当たり1gのカルシウムを含むフードを与え(*Hedhammar et al, 1980*)、雑種の成犬には食事1kg当たりカルシウム1.3gのフードを食べさせたところ骨粗鬆症の臨床症状は発現しなかった(*Gershoff et al, 1958*)。

▶ 病態生理学

長期的にカルシウム欠乏の食事を食べさせると、摂取されたカルシウムの95%までが吸収される(*Gershoff et al, 1958; Hazewinkel et al, 1991*)。このような吸収効率の増加は、最も活性の高いビタミンD代謝物の生成を増加させることで達成される。この代謝物はPTHの影響下で腎臓内にて形成される(図17)。

カルシウム摂取が低下するとPTHの合成と分泌を刺激する。上昇したビタミンD3レベルと上皮小体機能亢進症の両者が、骨吸収性破骨細胞の数と活性を高める(*Hazewinkel et al, 1987a*)。破骨は、若い成長中の骨で破骨細胞が正常に活動している部位で増強される。それは例えば、皮質骨の骨髄面と海綿骨棘の辺縁などである。循環中のカルシウムレベルは一定に維持され、新たに形成された成長板軟骨の石灰化など、体内で起こるその他の過程を障害しないほど十分に存在する。



ビタミンD代謝物は腸管におけるカルシウムとリンの吸収、腎尿細管による再吸収、そして同様に破骨を刺激し、新たに形成された類骨と軟骨の石灰化に必要である。ビタミンDは脂溶性ビタミンの1つとして腸管から吸収され肝臓に運ばれて水酸化される。その後さらに腎臓で水酸化されて24,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンDまたは1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンDになる(*Fraser, 1980*)。犬は草食動物やその他の雑食動物と異なり、皮膚にB波長紫外線を当てても十分なビタミンDを合成できないことが証明されている(表5)。実験的状況下では、カルシウム、リン、その他の成分はNRC 1974ガイドラインに従い、ビタミンDだけを欠乏した食事を若齢犬に食べさせるとくる病の症状を発現した。毎日、B波長紫外線を浴びてもビタミンD低下症を予防または治癒しなかった(*Hazewinkel et al, 1987b*)。

表5 — 犬の栄養におけるビタミンDの役割

全般	犬は紫外線を浴びても皮膚で十分なビタミンDを合成できないため、全ての犬にとって食事のビタミンDは必要である。バランスの良いドッグフードには、犬のビタミンD低下症を治療(と予防)するのに十分な量のビタミンDが含まれている。
若齢犬	ビタミンD欠乏症(たとえ食事のカルシウムとリンの量が適切でも)は、くる病(彎曲した脚、成長板の幅拡大、薄い骨皮質)の原因になる。 過剰なビタミンD(推奨量の500IU/kg食事の100倍)は腸管からのカルシウムとリンの吸収を増加させないが、軟骨内骨化を著しく障害する(骨軟骨症)。
成犬	ビタミンD中毒は吸収と骨吸収の増加を引き起こすため、リンとカルシウムの血中レベルを上昇させ、肺と腎臓に石灰沈着を生じ、最終的には死に至る。

4 - 栄養欠乏による発育性整形外科疾患 (栄養性二次性上皮小体機能亢進症、くる病)

表6 - ビタミンD の主な天然供給源		
原料	ビタミンD3 (IU/100g)	ビタミンD3 ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )
魚肝油	8000~24000	200~600
魚	200~4000	5~100
肝臓	80~200	2~5
バター	100	2.5
卵黄	160~280	4~7
牛乳	4~8	0.1~0.2
成長期の推奨量* (NRC 2006)	55	1.38

\* エネルギー密度は4000kcal/kg乾燥重量 (DM)

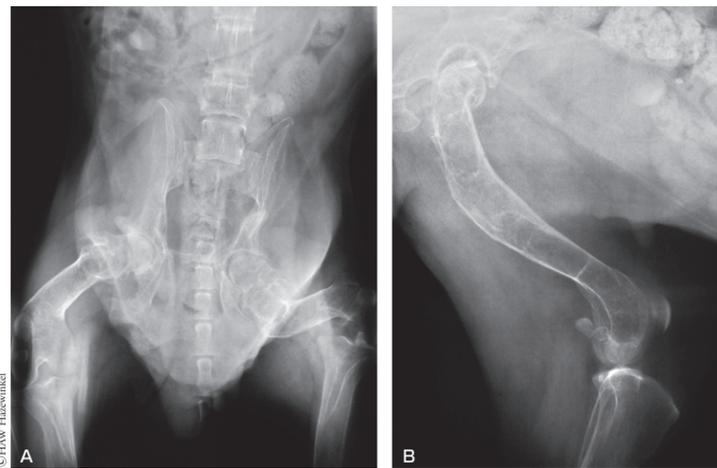


図18 - 若木骨折  
 A) 鶏肉を主体にしたホームメイド食で育てた7ヶ月齢の雑種犬の骨盤と大腿骨のVD像。長骨と骨盤の變形と第6腰椎の圧迫骨折が認められる。  
 B) 左大腿骨の中外側像では、異常な配列、薄い骨皮質、拡大した骨髓、そして周囲の組織と比較してコントラストの不良が観察される。

要求を満たす食事の給与を行い、カルシウムやビタミンDの注射は行わない。市販のドッグフードは年齢と大きさをみて選択したのであれば適切であり、十分な量のカルシウムを含んでいる。カルシウムの必要量は、安全に注射できる量の1000倍を超えている。1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンDのレベルは上昇することが予測されるため、ビタミンDの注射は有益ではない(図18)。

急性期では罹患骨はスプリントやギプスの負荷に耐えられないため、本来の骨折線のすぐ近位に新たな若木骨折を形成することになる。脊髄圧迫を伴う椎骨への圧迫は、特に腰椎領域の重度の症例では後肢麻痺を生じる可能性がある。

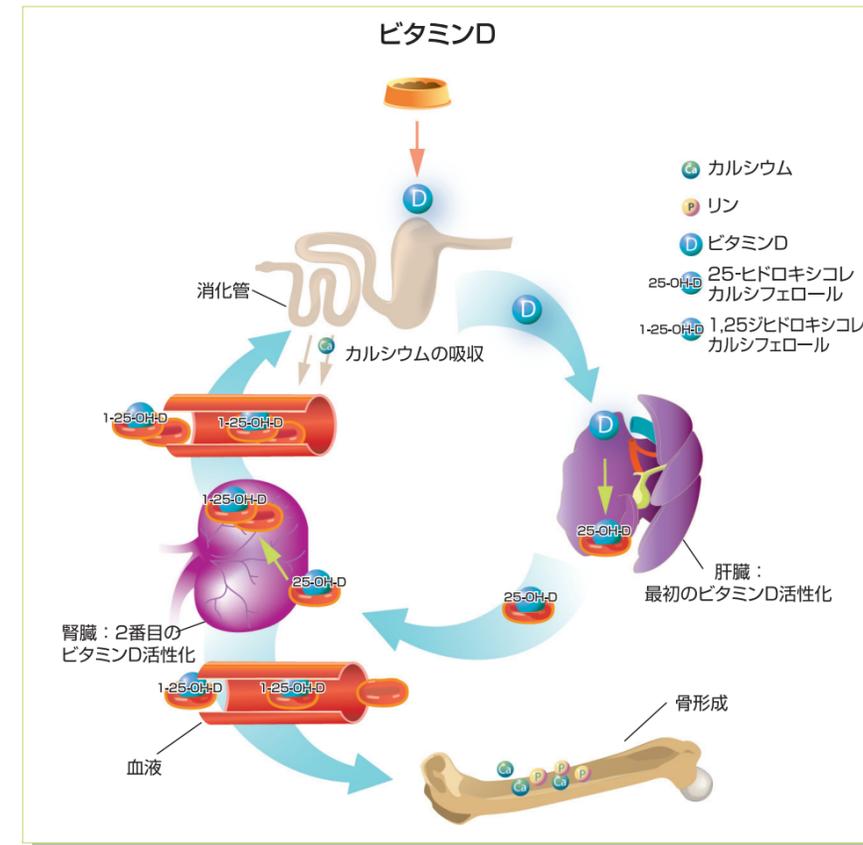
従って、犬がその要求量を満たすには、肝臓、魚、卵、牛乳などの食品や市販のドッグフードに頼らねばならない(表6)。最も活性の高い代謝物[1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD]の合成は、PTHによる影響、血清カルシウムおよびリンレベルの低下によって、また成長期、妊娠期、授乳期に刺激される。

▶ 栄養学的療法

栄養欠乏による二次的な発育性整形外科疾患は栄養学的介入に非常によく反応する。栄養療法は直ちに開始すべきであり、通常は市販のドッグフードを食べさせる。市販のドッグフードには十分な量のカルシウムとリンが含まれており、ビタミンD推奨量を十分に上回っている(例: 3.4 $\mu\text{g}$ または136IU/1000kcal-NRC 2006)。ビタミンD低下症では食事療法の3週間後にはほぼ常に成長板の石灰化が認められるはずであり、骨皮質や海綿骨の石灰化による改善はもちろん、病的骨折周囲の仮骨形成も生じているはずである。石灰化は更に数週間経てば完全に終わる。最初の3週間で石灰化に改善が無ければ診断を再評価すべきである(骨形成不全やビタミンD代謝物の水酸化能力の欠如を考慮すべきである)。ビタミンDの注射は過剰投与の危険があるため、食事療法を採用しているのであれば推奨しない(Hazewinkel et al, 1987b)。整復手術は骨格の石灰化が完了するまで延長するべきである。

NSHPの急性期では、治療として適切な看護と、その犬の年齢と大きさに見合った栄養

4 - 栄養欠乏による発育性整形外科疾患 (栄養性二次性上皮小体機能亢進症、くる病)



子犬におけるビタミンD摂取増加の影響

ビタミンD3の摂取が500~1000IU/kgの正常範囲であれば、小型犬における血漿中の24,25(OH)ビタミンD3濃度は同年齢の大型犬の10倍も高い(70 $\mu\text{g}/\text{L}$  VS 7 $\mu\text{g}/\text{L}$ )が、これは大型犬の過剰な成長ホルモン(GH)とインスリン様成長因子(IGF-1)によるものである(Hazewinkel & Tryfonidou, 2002)。同じ食事で育てた場合の1,25(OH)ビタミンD3の血漿濃度は、大型犬の方が小型犬よりも高く(250pmol/L VS 200pmol/L)、これは主に大型犬の24-水酸化酵素活性が低いためである(Tryfonidou et al, 2002a)。

しかし、ビタミンD3の摂取量が増加すると、肝臓で25(OH)ビタミンD3への変換を行う水酸化酵素の増加が起こる。血漿中の25(OH)ビタミンD3濃度の上昇は24-水酸化酵素および1 $\alpha$ 水酸化酵素活性の両者を

刺激する。その結果、より多くの1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD3が合成されるが、それが直ちに水酸化を受け、更に1,24,25(OH)トリヒドロキシビタミンD3とその他の酸化産物へと変換される。この結果、血漿の24,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD3濃度が上昇し、1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD3濃度は低下する(Tryfonidou et al, 2002)。これらの変化がカルシウムやリンの吸収率を変えることはないが、6ヶ月齢未満のグレートデンでは骨軟骨症として知られている軟骨成熟の重度の障害を引き起こされる。前者はおそらく、成長板における24,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD3と、利用可能な1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD3のアンバランスによって生じている。

従って、長期にわたる過剰なビタミンD摂取は若齢犬の軟骨発育に有害な影響を及ぼす可能性があるため、避けるべきである(表5)。

一部のドッグフードは、標準的なビタミンDとミネラル量にあらかじめ追加混合したり、原材料によってビタミンDレベルが高いことがある(Kallfelz & Dzams, 1989)。

ビタミンDの過剰供給によるビタミンD中毒やコレカルシフェロール中毒はカルシウム再吸収と破骨活性の増加によって血清カルシウムレベルを上昇させる。

血清カルシウムの増加によって、PTHレベルは低下する。リン酸の閾値は破骨由来のリンと相まって上昇する。ビタミンD中毒ではリンの血漿レベル上昇も認められる。リン酸カルシウムは胃、肺、腎臓に沈着し深刻な臨床的結果を招くことになる。

異常に変形している長骨を正常に使えるようにするには、石灰化の完了後に外科的整復が必要である。予後は要注意であるが、外科的治療の2週間後には後駆麻痺は消失することがある。骨盤骨の異常な配列は反復性の重度の便秘を生じることがあり、これは骨格の石灰化が回復した後も持続する。骨折の治療や整復的な骨切り術は骨格の石灰化が確実に完了するまで延長しなければならない。

## 5-変形性関節症

変形性関節症(OA)はコンパニオンアニマルの整形外科疾患では最も重要な問題になっている。それは、全てではないにしても殆どの関節疾患が最終的にはOAに至り、OAは整形外科において安楽死の主要な原因になっているためである。

### ▶ 診断

OAの臨床症状には、患肢の体重負重低下、昇降時の疼痛、運動中の改善(始めはごこちない動きが歩行と共に改善する)、激しい運動の休息後の症状悪化などがある。身体検査では触診で腫脹と時に痛みを伴う関節や、OAの慢性経過によっては摩擦音と可動域減少が観察される。OAはしばしば加齢に伴う一次性と、発育障害や外傷、感染性または非感染性骨関節炎などの原発原因(表7)による二次性に分けられる。

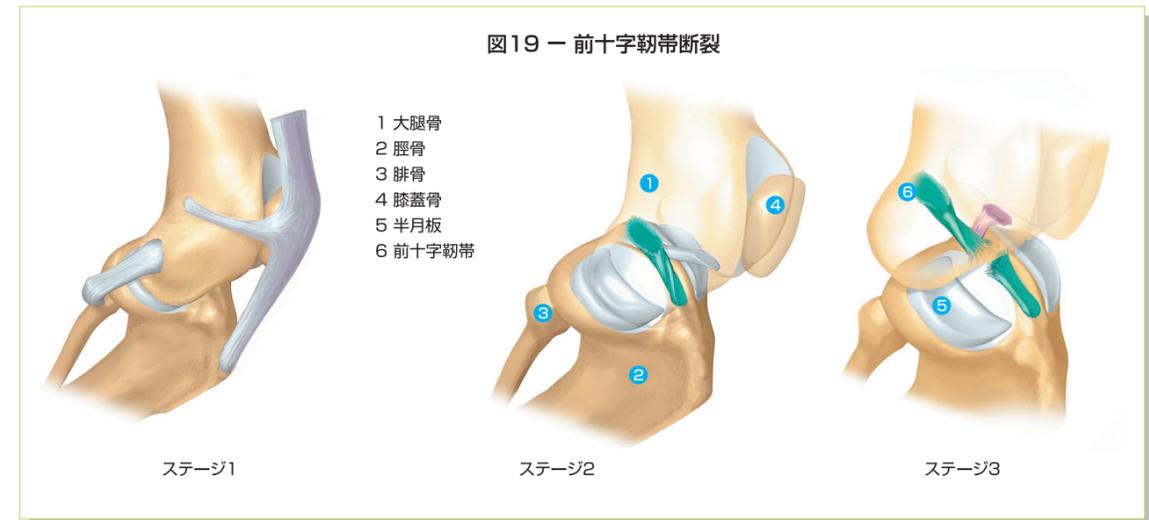
表7 - 犬の二次性変形性関節症の主な原因

前肢の変形性関節症	後肢の変形性関節症
<b>肩関節</b> -離断性骨軟骨炎(OCD) <b>肘関節</b> -肘形成不全(OCD, UAP, FCP, INC) -脱臼 -骨折 <b>手根関節</b> -靭帯断裂を伴う過剰伸展 -免疫介在性疾患 <b>指関節(前肢と後肢)</b> -種子骨骨折 -外傷(亜脱臼、剥離骨折)	<b>股関節</b> -股関節形成不全 -無血管性大腿骨頭壊死 -外傷(脱臼、骨折) <b>膝関節</b> -前十字靭帯断裂(図19)(内側半月板損傷を伴う) -OCD -軟骨損傷を伴う膝蓋骨脱臼 -外傷(その他の靭帯の断裂、骨折) <b>飛節関節</b> -OCD -免疫介在性疾患 -外傷(不安定症)

OAの病歴と臨床所見は典型的であるため、病的な関節の位置がほぼ診断につながるが、その他の可能性の低い原因を除外するためにもX線検査を実施すべきである。主なX線所見は、関節滲出、関節縁における骨棘形成、軟骨下骨の硬化である。OCDでは関節腔の狭小化や石灰化フラップのような特異的所見が、十字靭帯断裂の場合には脛骨の前方変位(図19)やその他の所見が観察されることがある。症例によっては追加の診断検査として関節穿刺、血液検査、その他の画像検査法が必要になることがある(表8)。

表8 - 変形性関節症を診断するための検査

病歴	昇降時の疼痛、一般健康状態は正常
身体検査と触診	関節の腫脹、関節周囲に新たな組織の形成
受動的可動性	各疾患に特異的 例:ドロワーサイン、バーデンサイン
X線検査	2方向の単純撮影、関節の腫脹、骨棘、助軟骨下硬化、融解病変は無し
関節穿刺	特定の症例には関節穿刺のような追加検査が必要になる一細胞診による関節炎の分類-細菌の培養と同定検査
ラボラトリー検査	血清検査、CBC、生化学パネルなどの追加検査が必要になる-白血球数、総タンパク、タンパク電気泳動、特異的抗体(ANA, SLE)、感染病原体の血清抗体価
追加的な画像検査	骨シンチグラフィ、MRI、CTスキャン、関節鏡、関節切開術



### ▶ 疫学

一次性OAが発生する年齢は犬種によって違う。例えば、平均年齢はロットワイラーの3.5歳からミニチュア・プードルの9.3歳と、犬種によって開きがある(Patronek et al, 1997)。

亜脱臼や断裂または裂傷損傷、剥離骨折や疲労骨折などの原発原因が無くても、犬の活動性(ソリを引く、レースで走る、警察犬訓練のようにフェンスを飛び越えるなど)が関節軟骨の変性を進行させる可能性がある。証明されていないが、一部の犬種は他に比べてOAを生じやすい傾向がある。著者の経験では、レトリバーはロットワイラーよりもOAに罹りやすく、ある犬種(シャーペイ、ボクサー)は他よりも免疫介在性OAに罹患している。

二次性OAでは性別も危険因子になっている。OAの性差は原発原因と関連している。例えば鉤状突起断裂は雄と雌の比が3:1であるため、二次性OAも同様になる。他には、前十字靭帯断裂は避妊した雌の方が他よりも頻繁に見られるので(おそらく肥満による)、膝関節の二次性OAも同様である。

肥満や過度の使用による関節への過剰な負担は、OAの犬の診察が増える主要な原因である。犬の遺伝子型の因子は飼い主には調節できないが、発現型(OAに罹患すること)には部分的に影響を与える可能性がある。食事摂取量の増加(Hedhammar et al, 1974; Kasstrom, 1975; Lavelle, 1989; Kealy et al, 2000)とカルシウム摂取量の増加(Hazewinkel et al, 1985; Schoenmakers et al, 2000)は、個々の高齢犬でOAの頻度と重症度を増加させる可能性がある。

これらの犬では血漿中の成長ホルモンとインスリン様成長因子の濃度における不一致が証明されており、OAをもつヒトの患者に類似している(Hazewinkel et al, 1999)。過去に炎症を起こしている関節から回収されたが未確認であったホルモン性因子は、in vitro および in vivoでOAの原因となる可能性が確認されている(Wastacott et al, 1997; van Bilsen et al, 2002)。



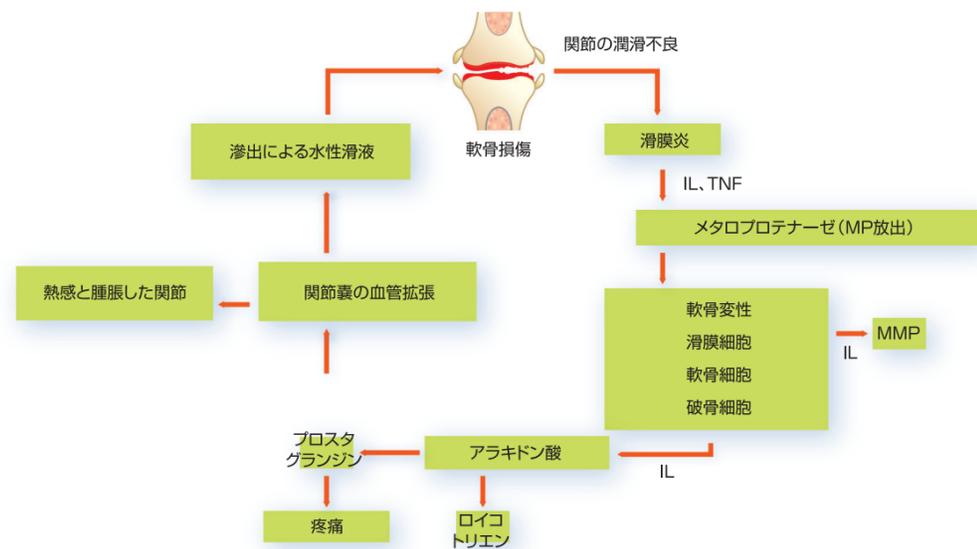
大型犬は一般に、小型犬よりも早い年齢に変形性関節症の症状を発現する。

▶ 病態生理学

変形性関節症(OA)は悪循環を招く。軟骨の損傷が(一次性または二次性)滑膜炎を起こし、インターロイキン(IL)と腫瘍壊死因子(TNF)などの炎症性メディエーターを放出する。するとこれらはマトロプロテナーゼ(MMPs)を放出することで更に軟骨を変性させる(図20)。その結果、アラキドン酸が代謝されてプロスタグランジンとロイコトリエンに変わり、疼痛閾値の低下、関節嚢の血管拡張、そして関節の腫脹と熱感を引き起こす。

これらの要素はOAに特徴的である。関節は潤滑されなくなり、軟骨は十分な栄養を受け取れないため、それが更に軟骨の損傷を増すことになる。このような悪循環を断ち切るには、原因を排除し、アラキドン酸の分解経路を変え、炎症性メディエーターの影響を軽減し、軟骨の再生力を増強させるべきである。

図20 - 骨関節炎の悪循環



軟骨の損傷により滑膜炎を生じて様々な酵素が放出されると、更に軟骨と滑膜細胞の変性が進む。細胞壁の破壊がアラキドン酸を遊離させ、これが酵素によってロイコトリエンやプロスタグランジンに分解される(図21参照)。そのため、関節の疼痛、熱感、腫脹など変形性関節症の臨床症状を引き起こす。関節にはムチンが少なく血漿成分の多い滲出液が生じるため、結果として軟骨の潤滑と栄養は不良になり損傷が更に悪化する。

加齢に伴いGAGsの長さやプロテオグリカンの含有量は減少する。そのため、負荷に対抗する軟骨の水分含量と柔軟性も失われる。活性酸素種(ROS)、フリーラジカル、外傷、感染、放射線照射もGAGsを損傷することがある。マトロプロテナーゼ(MMPs)やリソソーム酵素を含むタンパク融解酵素は軟骨を変性させる。微細な損傷であれば、損傷していない軟骨細胞の増殖によってプロテオグリカンとコラーゲンが新たに合成され、再生できる。重度の細胞性傷害は細胞を伴わない線維性軟骨癒着を形成する。

正常な状況下では、MMPsは組織阻害物質(TIMPs)によって抑制される。しかしOAの場合は、滑膜細胞や単球、マクロファージ、T細胞によって放出されたサイトカイン、インターロイキン-1(IL-1)、腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )の影響下で、肥満細胞と滑膜細胞がMMPsを形成する。これらのサイトカインは周囲の軟骨が破壊されると直ちに軟骨細胞と破骨細胞を刺激してMMPsを産生する。更に、IL-1は軟骨細胞と滑膜によるPGE<sub>2</sub>やロイコトリエンB<sub>4</sub>などのアラキドン酸代謝物の放出を刺激する。

IL-1、TNF- $\alpha$ 、シクロオキシゲナーゼ(COX<sub>2</sub>)の発現と活性はオメガ3脂肪酸の存在によって低減できる。魚油の補給は、軟骨細胞の遺伝子転写に関わる調節メカニズムに対して特異的に影響を与えることができる(Curtis et al, 2000)。

▶ 治療

体重過剰の犬は減量し、運動制限中に増えた余分な体重を落とすことを治療の主な目標にすべきである。Impelliseri et al (2002)によると、HDの犬では体重を11~18%減量した後に著しい改善がみられたことを報告している。減量プロトコルは第1章で述べている。

■ ライフスタイル

運動量と活動の種類は、関節炎の程度と罹患している関節によって調節が必要になる。例えば、前十字靭帯断裂の犬なら、野原をジグザグに歩かせて不安定な関節を回転させるような運動ではなく、リードをつけて歩く方がずっと良い。水泳は関節症のある体重過剰の犬には最適な運動になる。HDの犬にはジャンプや登る運動は避けるべきである。運動量は、週に1回、まとめてたくさん運動をする(例:週末)のではなく、週に数回の歩行運動に分けて行うべきである。犬が運動して休んだあとに跛行を示したら、運動量は減少させねばならない。



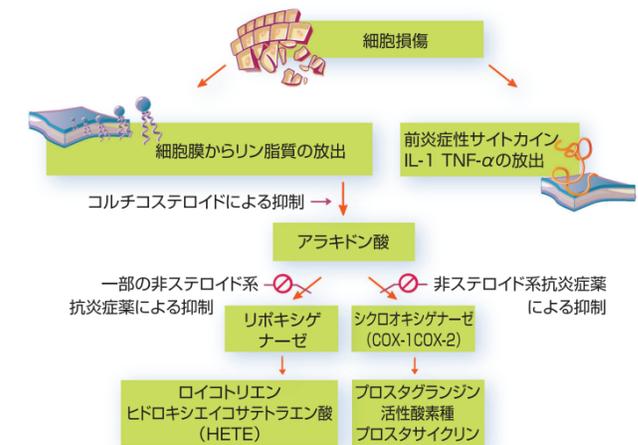
水泳は変形性関節症のある肥満犬に適した運動である。

■ 内科療法

非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)はシクロオキシゲナーゼ(COX)という酵素を抑制する。COX<sub>1</sub>は身体を防御するプロスタグランジン(PGs)の産生を刺激し、COX<sub>2</sub>は疼痛や充血などの臨床症状(関節の熱感、関節液の過剰産生)を引き起こすプロスタグランジンPGE<sub>2</sub>の産生を刺激する(図21)。NSAIDsはしばしばOAに対して長期的に処方されるが、これは疼痛を隠すためではなく病的な関節の代謝状態を改善させるためである。

コルチコステロイドはフォスホリパーゼ活性を抑制し(図21)、その結果血管壁とリソソームを安定させる。臨床的に関節の痛みは減少し滑液の産生も低下する。軟骨の再生はコルチコステロイドの影響下で減少するため、コルチコステロイドの長期的あるいは反復的な使用は、特に関節内投与や高用量では禁忌である。

図21 - 骨関節炎における代表的な抗炎症管理



骨格

骨格

■ 栄養療法

食事性サプリメントはOAの管理に取り入れることのできるもう1つの方法である(表9)。軟骨保護剤は軟骨細胞と滑膜細胞の代謝を促進し、分解酵素や炎症性メディエーターを抑制し、血管の血栓形成を防止することによって、軟骨を変性から守る(Beale, 2004; Bui & Taylor, 2000)。一部の軟骨保護剤は栄養剤として分類されている。NAVNC(北米獣医栄養剤委員会)による定義には、栄養剤とは「精製または抽出された形態で産生され、患者に経口給与することで正常な体構造および機能に必要な物質を供給し、動物の健康と福祉を向上させる目的で給与するもの」と定められている。犬およびヒトのOA管理に使われているこれらの食事性サプリメントには様々な種類がある(グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多価不飽和脂肪酸、抗酸化物質、緑イ貝産物)。しかし、これらの製品の多くは犬における有効性を証明するための対照臨床試験が行われていない。

表9 - 骨関節炎の治療に使われている食事性サプリメント

サプリメント	特性	関節への効果
グルコサミン	グリコサミノグリカンの主な前駆物質(ヒアルロン酸成分の50%を占める)	-軟骨再生のを促進(合成の刺激) -コラーゲン合成の増加(間接的な刺激) -軟骨細胞活性の増加(プロテオグリカンとヒアルロン酸合成) -変形性関節症の進行を遅延(遅延作用性分子)
コンドロイチン硫酸	軟骨成分に不可欠な主要グリコサミノグリカンの一種	-軟骨細胞の活性を促進(グリコサミノグリカンの合成) -軟骨破壊の起源となる分解酵素の作用を抑制
EPAとDHA	長鎖オメガ3脂肪酸(それぞれ、C20/5、C22/6)	-炎症性の弱いエイコサノイドの産生を刺激して炎症を調整する -軟骨細胞の遺伝子転写に関わる調節メカニズムに影響を与える
抗酸化物質	ビタミンEとC、ルテイン、ポリフェノール...	-細胞をフリーラジカルの攻撃から守る
緑イ貝(GLM)	<i>Perna Canaliculi</i> の抽出物(ニュージーランド)	抗炎症性特性

関節軟骨では軟骨細胞によって合成される主なGAGsの1つがコンドロイチン硫酸である。コンドロイチン硫酸は *in vitro* でプロテオグリカンの産生を増加させるため、軟骨の再生も促すとされている(Basler et al, 1998)。また、コンドロイチン硫酸はマトリックスメタロプロテナーゼの産生を低減または抑制することも示されている。これらの酵素は軟骨の変性を起こすことが知られている。ウサギにコンドロイチン硫酸を予防的に給与すると、IL-3によるMMPsの合成を防止し、それによって軟骨の損傷を抑えることが示されている。

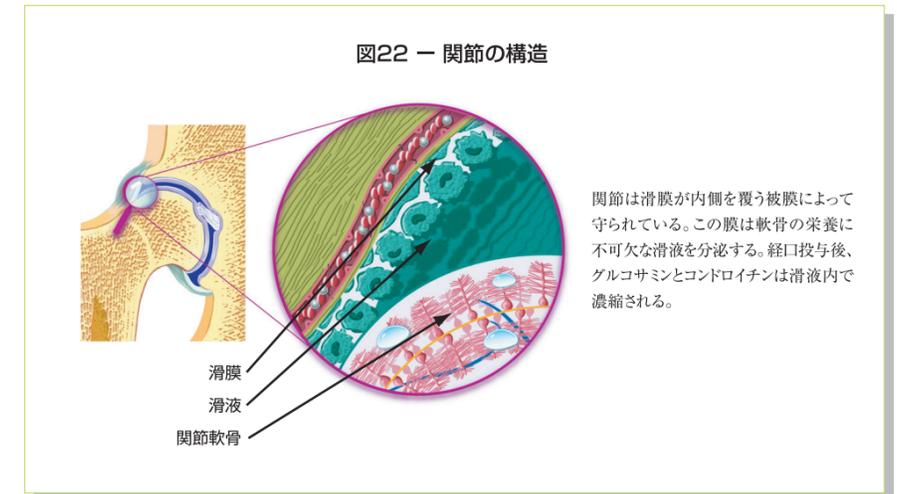
コンドロイチン硫酸は部分的に消化されてから吸収されるが、経口給与での効果が認められている(Bui & Taylor, 2000)。

グルコサミンはGAGsの前駆物質であり、*in vitro* において軟骨細胞によるGAGs、プロスタグランジン、コラーゲンの合成を刺激する(Bassler et al, 1992)。正常な軟骨細胞はグルコサミンを合成できるが、GAGsとプロテオグリカンの産生は律速段階の過程である(Bui & Taylor, 2000)。同様に、骨関節炎を起こしている軟骨細胞はグルコサミンの合成能力が低下していると考えられる(Beale, 2004)。従ってグルコサミンの外因性投与は軟骨保護に有益な可能性がある。経口投与されたグルコサミンは消化管からほぼ完全に吸収される(摂取量の87%) (Semikar et al, 1986; Bui & Taylor, 2000)。グルコサミンは軟骨保護作用に加えて軽度の抗炎症作用を持つことが示されている(Semikar et al, 1991; Bui & Taylor, 2000)。

その使用に関しては、犬とその他の動物種で行われた幾つかの臨床試験と *in vitro* 試験で支持されている。軟骨細胞培地におけるグルコサミンの代替物質がアグリカンのmRNA含有量の増加と、MMPsの減少、そしてプロテオグリカンの合成増加を生じた(Reginster et al, 2001)。

前十字靭帯断裂のウサギでは、120mg/kg BWのグルコサミンを予防的に給与したところ対照動物に比べて軟骨病疾患の量が減少した(Conrozier, 1998)。モデルを使った前十字靭帯(CCL)断裂の研究によると、Altman et al (1989) CCL断裂の4週間後から犬に多価硫酸グリコサミノグリカン(GAGPS)を4mg/kg BWで1週間に2回の注射を4~8週間行ったところ、軟骨の腫脹、マトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)の総量と活性、病理的スコアがいずれも少なかったことを証明している。GAGPSは軟骨細胞のプロテオグリカン合成を増加するよりも、むしろMMPによるプロテオグリカンの分解を抑制したか、あるいは軟骨内のMMPを直接的に抑制したことが示唆された(Altman et al, 1989)。

別の研究では、股関節形成不全の犬に4.4mg/kgのGAGPS(3~5日毎にIM)で治療した二重盲検プラセボ対照臨床試験により、プラセボグループの犬ではごくわずかな改善しか見られなかったが治療グループでは破行スコア、可動範囲、関節の疼痛が副作用を伴わずに改善していた(De Haan et al, 1994)。



コンドロイチン硫酸とグルコサミンは作用機序がそれぞれ異なるため、併用によって相乗効果をもたらすことが考えられる(Bui & Taylor, 2000) (図22)。Hulse (1998)はOAの犬にこれらを併用したところ、主観的ではあるが無治療の対照犬と比べて運動性や関節の動きがより正常に近づいたことを報告している。同様にこの組み合わせで予防的に治療して関節炎を誘発したところ、CCL断裂の犬で証明されたように(Johnson et al, 2001)、おそらく関節軟骨の代謝を調整することによって炎症が軽減された(Canapp et al, 1999)。

多価不飽和脂肪酸(PUFA)はよく食事に添加されたり経口的に与えることで、OAの管理に役立てられている。オメガ6およびオメガ3脂肪酸前駆体は脱飽和化されて、それぞれアラキドン酸(AA, 20:4n-6)とエイコサペンタエン酸(EPA, 20:5n-3)になり、細胞膜リン脂質への取り込みで競合する。細胞損傷により細胞膜からAAとEPAが放出されるとプロスタグランジンとロイコトリエンに分解される。AAはプロスタグランジンE<sub>2</sub>とロイコトリエンB<sub>4</sub>を含む前炎症経路の2エイコサノイドを形成する。EPAは変換されてプロスタグランジンE<sub>3</sub>とロイコトリエンB<sub>5</sub>を含む抗炎症性または炎症性の弱い3エイコサノイドになる。食事から摂取するオメガ6とオメガ3脂肪酸の量を変えることによって、抗炎症性メディエーターの

産生に好都合になる。γリノレン酸 (GLA) はオメガ6の食事性PUFAで、抗炎症性または炎症性の弱いメディエーターに変換する (Bui & Taylor, 2000)。

*in vitro* では、インターロイキン1で処理された関節軟骨細胞の異化作用がオメガ3脂肪酸の補給によって影響される。オメガ6脂肪酸の補給では同様の結果は得られていない (Curtis et al, 2002)。

OAのある関節ではLTB<sub>4</sub>の含有量が増加している (Herlin et al, 1990)。滑膜炎を実験的に誘発させた犬にLTB<sub>4</sub>の生成と作用を抑制する物質を与えたところ、特に関節滲出液のような臨床症状が減少した (Hansen et al, 1990)。これらの研究からOAに冒されている関節のLTB<sub>4</sub>による影響が証明されている。

EDによって肘関節にOAのある犬36頭で行われた二重盲検効性の研究では、オメガ3脂肪酸を増加させた食事 (オメガ3は4%、オメガ6は20%)、またはオメガ6脂肪酸を増加させた食事 (オメガ3は0.8%、オメガ6は38%) を与えた。オメガ3 (オメガ3は4%、オメガ6は20%) の含有量が高い食事を与えた犬では血漿LTB<sub>5</sub>の濃度が有意に上昇したが、地面反力には両グループで差は認められなかった (Hazewinkel et al, 1998)。

フリーラジカルと有毒な酸素ラジカルは理論的にOAの病態発生に影響するとされている。抗酸化物質の補給はラジカル酸素の除去によって滑膜細胞の損傷を軽減する可能性がある。ヒトの研究ではビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、セレンウム、亜鉛の補給が、関節炎の進行するリスクの軽減や関節炎の管理に有益であることを示唆するエビデンスが幾つか挙げられている (Bui & Taylor, 2000)。マンガン、シリコン、ピリドキシンも正常な軟骨形成に寄与しているため補給はOAに有益な可能性がある。

### ■ ニュージーランドの緑イ貝がもつ役割

ニュージーランドの緑イ貝 (*Perna canaliculus*) には抗炎症成分と関節の健康を促進すると考えられるその他の栄養素が含まれている (Bui & Taylor, 2000; Bui & Bierer, 2001; Bierer & Bui, 2002)。緑イ貝 (GLM) の粉末 (殻を除いて) に含まれている脂肪酸の含有量は34.6%が飽和、18.4%が一価不飽和、47%が多価不飽和である。後者の41%はオメガ3であり [主にエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA)]、それに少量のエイコサテトラエン酸 (ETA, 0.3%) と5.2%のオメガ6が含まれ、オメガ6とオメガ3の比は1:10になっている。ETAはリポキシゲナーゼおよびシクロキゲナーゼ経路の二重阻害物質であるため、炎症性メディエーターの産生を減少させる (Bui & Taylor, 2000; Bui &

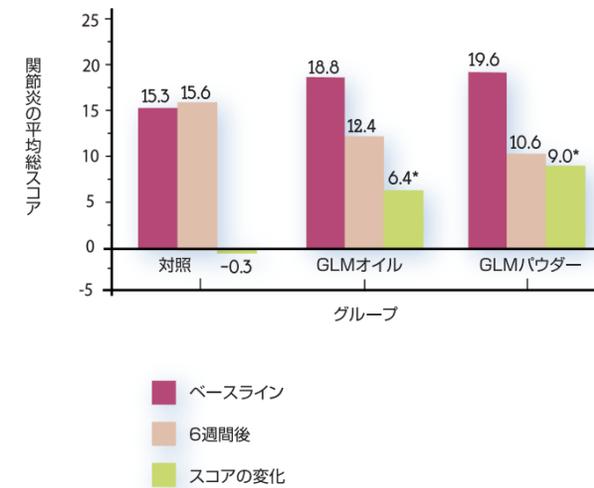
Bierer, 2001; Bierer & Bui, 2002)。更に、GLMはコンドロイチンとグルタミン (グリコサミノグリカンの前駆体) をそれぞれ6.9%、0.0005%の濃度で含んでいる。オメガ3不飽和脂肪酸、GAGsコンドロイチン、前駆体のグルタミンの組み合わせに抗酸化微量栄養素 (亜鉛、銅、セレンウム) が加わることで、OAの進行を抑える相乗力をもつと考えられる。

ニュージーランドの緑イ貝 (*Perna canaliculi*)



図23 - GLMが給与6週間後の犬の関節炎総スコアに及ぼす影響

(Bierer & Bui, 2002)



GLMの抽出物が給与6週間後の犬の関節炎総スコアに与える影響。棒グラフは各時点における各グループのスコア平均値とスコアが変化した平均値を表している。スコア変化のグラフが陽性に表れているのは改善を意味している。陰性は悪化を示している。

GLM主体の食事を与えた犬14頭のグループのうち、7頭 (50%) は、関節炎総スコアが30%以上減少し、そのうち給与の6週間後に40%以上の改善を示したのが4頭 (29%) で、50%以上の改善を示したのは1頭 (7%) であった。対照グループでは、6週間後に30%以上の改善を示した犬はいなかった。

\*P<0.05で、対照グループと比較して平均の変化に有意な差が認められたことを表している。  
対照 n=15、GLMオイル n=15、GLMパウダー n=17

Bierer & Bui (2002) は、二重盲検無作為対照試験で彼らの所見を報告している。この研究では全てOAのある犬で、17頭にはGLMパウダーサプリメントを、15頭にはGLMサプリメントオイルを与え (双方とも、1日量は体重>34kgが1000mg、25~34kgでは750mg、<25kgが450mg)、対照犬15頭と比較している。関節炎の症状スコアは主観的に症状無しから重度の症状までグレード分けし、給与開始前と給与6週間の時点で、全ての主要な関節ごとに病状に合わせて判定を行った。対照グループに比べてGLMパウダー補給グループでは腫脹、疼痛、摩擦音が改善したと報告された。GLMオイルを補給したグループでスコアが有意に改善したのは関節痛と摩擦音だけであった (図23)。

GLMの最も強い抗炎症活性が、おそらくCOXとリポキシゲナーゼ経路を共に遮断したことによるETAに含まれる、多価不飽和脂肪酸分画で見つかっている。GLMを使った *in vivo* の研究では胃毒性や血小板凝集といった問題は見つかっていない。そのため、COX<sub>1</sub>に対する作用はCOX<sub>2</sub>への作用よりも弱いと考えられる。GLMのGAGsは軟骨再生や、プロテオグリカン分解の減少に役立っているようである (Altman et al, 1989)。

## 栄養と整形外科疾患

Q	A
成長の早い子犬にはタンパク含有量の少ない成犬用ドッグフードを与えたほうが良いのか?	違う。高タンパク食は大型犬の子犬の成長期における骨関節疾患の原因とは関連していない。成長の急速な若齢犬は新しい組織の形成と免疫系の発達のため、タンパク要求量が成犬よりもずっと高い。そのため、毎日の食事には質と量の高いタンパクが必要である。成犬用の食事を食べることで子犬はタンパク要求量を満たせなくなる。タンパク欠乏の徴候として、体構造の不良と感染への感受性増加を生じる可能性がある。
骨を丈夫にするためミネラルを余分に補給しても良いか?	良くない。バランスの良い市販のドッグフード(総合栄養食)には何も補給してはいけな。フードにミネラルを追加するとアンバランスな食事を生み、犬に過剰摂取させることになる。6ヶ月齢未満の子犬は過剰なカルシウムから自身を防御することができない。離乳期には、摂取した量に関わらず少なくとも50%のカルシウムが吸収される。このカルシウムの過剰摂取が骨格の構築を妨げ(内骨症、ウォブラー症候群、おそらくHD)、骨軟骨症(OCD、橈骨彎曲症候群、肘関節不適合)を招くことになる。発育中にカルシウムの不良な環境で育った犬は、過剰なカルシウム摂取に対して自己防御するシステムを発達させなかった。
子犬が体重不足のときはフードに脂肪を加えるよう飼い主にアドバイスしても良いか?	食事に脂肪を加えるとカロリー密度は高くなる。しかし、その食事が既にバランスの取れている成長期の子犬用フードであれば、脂肪の追加が食事のアンバランスを招き、栄養欠乏を起こす可能性がある。そのため子犬はアンバランスな食事を摂取することになり、時間と共に栄養欠乏の症状を示すかもしれない。代わりに、飼い主にはより嗜好性が高く、エネルギー密度の高い子犬用フードを、子犬の成長段階と大きさに見合う要求量に調節して与えるようアドバイスする。
内骨症は高カルシウム摂取によって生じ得るため、飼い主には子犬に成犬用フードを食べさせるようアドバイスすべきか?	違う。成犬用フードは子犬用フードに比べてエネルギー当たりのカルシウム含有量が高く、カロリー密度は一般に低い。子犬というのは自分のエネルギー要求が満たされるまで食べる。従って、子犬は自分のエネルギー要求量を満たすには、成犬用フードをより多く摂取することが必要になり、その過程でカルシウムも多く摂取してしまう。成犬用ドッグフードはタンパクやその他の栄養素に関して成長中の子犬の要求量を満たしていない。最適な選択肢は成長の早い犬の栄養要求に合わせて調整された食事を推奨することである。
私の病院では肘関節にOCDのある犬の多くが同じブリーダーからきている。飼い主に食事を変更するようアドバイスすべきか?	OCDは極めて遺伝性の強い疾患である。このような遺伝性疾患の発生を抑えるには、ブリーダーが自分の犬の選択的繁殖について相談をすべきである。リスクの高い動物でOCDの発症を抑えるには、その犬のライフステージと品種に合わせて調整された適切な食事を与える。毎日与える食事の質と量が共に最適であれば食事を変更する必要は無い。
予防的手術の他に、股関節形成不全を発生しやすい若齢犬の飼い主には何を推奨すれば良いか?	研究により、食事の量と質が共にHDの発生に大きな影響を与えていることが示されている。HDのリスクがある子犬の飼い主は、その犬種と年齢に合ったエネルギーとカルシウムを十分に含む良質な食事を与え、過剰なエネルギー、カルシウム、ミネラルを避けるべきである。摂取する食事の量は子犬のエネルギー要求量に合わせて制限し、それ以上与えない。加えて、トレーニングや運動スケジュールは若齢犬の骨格が傷害を受けやすいことに合わせて調整すべきである。手術は、HDが臨床的な疾患として発症するのを防ぐために、関節の弛緩性と形態など厳しい基準をもとに特定の症例では適応されることがあるかもしれない。

Alexander JW - The pathogenesis of canine hip dysplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 503-511.

Altman RD, Dean DD, Muniz OE et al. - Therapeutic treatment of canine OA with glucosaminoglycan polysulfuric acid ester. *Arthritis Rheum* 1989; 32(10): 1300-7.

Audell L - Heredity of elbow dysplasia: can elbow dysplasia be controlled by judicious breeding? In: *Proceedings of the 57th meeting of Amer Anim Hosp Assoc* 1990: 730-733.

Bardet JF - Arthroscopy of the elbow joint to diagnose and treat FCP and OCD in dogs. *Meeting Int Elbow Working Group* 2002; Granada, Spain ([www.iewg-vet.org](http://www.iewg-vet.org)).

Bassler C, Rovati L, Franchimont P - Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(6): 427-34.

Bauer JE - The potential for dietary polyunsaturated fatty acids in domestic animals. *Aust Vet Journ* 1994; 71: 342-345.

Beale BS - Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 271-289.

Belfield WO - Chronic subclinical scurvy and canine hip dysplasia. *Vet Med Small Anim Clin* 1976; 71(10): 1399-1403.

Bienz HA - Klinische und Radiologische Untersuchungen über den Fragmentierten Processus Coronoideus Medialis Im Ellenbogengelenk des Berner Sennenhundes und der andere Sennenhunde Rassen. *Inaug Dissertation Zurich (Switzerland)*, 1985.

Bierer TL, Bui LM - Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *J Nutr* 2002; 132, 6(Suppl 2): 1634S-1636S.

Boyan BD, Sylvia VL, Dean DD et al. - 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> regulates cartilage and bone via autocrine and endocrine mechanisms. *Steroids* 2001; 66: 363-374.

Bui LM, Bierer TL - The influence of green lipped mussels (*Perna canaliculus*). *Vet Ther* 2001; 2: 101-111.

Bui LM, Taylor F - Nutritional management of arthritis in dogs. *Waltham Focus - Advances in clinical nutrition* 2000; 10: 64-69.

Canapp SO Jr, McLaughlin RM Jr, Hoskinson JJ et al. - Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate. *Am J Vet Res* 1999; 60(12): 1552-7.

Ching SV, Fettman MJ, Hamar DW et al. - The effect of chronic dietary acidification using ammonium chloride on acid-base and mineral metabolism in the adult cat. *J Nutr* 1989; 119: 902-915.

Conrozier T - Anti-arthritis treatments: efficacy and tolerance of chondroitin sulfates (CS 4&6). *Presse Med* 1998; 21, 27(36): 1862-5.

Corley EA - Role of orthopedic foundation for animals in the control of canine hip dysplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 579-593.

Curtis HL, Hughes CE, Flannery CR et al. - n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem* 2000; 275 (2): 721-724.

Curtis CL, Rees SG, Cramp J et al. - Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proc Nutr Soc* 2002; 61 (3): 381-389.

De Haan JJ, Goring RL, Beale BS - Controlled double-blinded clinical study of polysulfated GAGs (Adequan) for treatment of hip dysplasia in adult dogs. *Vet Comp Orthop Traum* 1994; 7: 58.

Edney ATB, Smith PB - Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *Vet Rec* 1986; 118: 391-6.

Fox SM, Burns J, Burt J - Canine hip dysplasia. *Veterinary Medicine: Small Animal Clinic* 1987; 82: 683-693.

Fraser DR - Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiological Reviews* 1980; 60: 551-613.

Gershoff SN, Legg MA, Hegsted DM - Adaptation to different calcium intakes in dogs. *J Nutr* 1958; 64: 303-312.

Goedegebuure SA, Hazewinkel HAW - Nutrition and bone metabolism. *Tijdschr Diergeneesk* 1981; 106: 234-242.

Greenwald RA - Oxygen radicals, inflammation and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Rheum* 1991; 20: 219-240.

Grondalen J, Hedhammar Å - Nutrition of the rapidly growing dog with special reference to skeletal disease. In: *Nutrition and Behaviour in dogs and cats* (1982); Anderson RS Ed, Pergamon Press: 81-88.

Hansen ES, Fogh K, Hjortdal VE et al. - Synovitis reduced by inhibition of leukotriene B<sub>4</sub>. Carrageenan-induced gonarthrosis studied in dogs. *Acta Orthop Scand* 1990; 61: 207-212.

Hazewinkel HAW - Diagnosis and conservative treatment of hip dysplasia in young dogs. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 1992; S117: 33-34.

Hazewinkel HAW - Nutrition in orthopedics. In: *Disease Mechanisms in Small Animal Surgery* (1993); Bojrab MS ed (2nd ed). Lea & Febiger, Philadelphia (USA): 1117-1128.

Hazewinkel HAW, Goedegebuure SA, Poulos PW et al. - Influences of chronic calcium excess on the skeletal development of growing Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985; 21: 337-391.

Hazewinkel HAW, Hackeng, WHL, Bosch R et al. - Influences of different calcium intakes on calciotropic hormones and skeletal development in young growing dogs. *Front Horm Res* 1987a; 17: 221-232.

Hazewinkel HAW, How KL, Bosch R et al. - Inadequate photosynthesis of vitamin D in dogs. In: *Nutrition, malnutrition and dietetics in the dog and cat* (1987b); Edney ATB Ed, Waltham Centre Press: 66-68.

Hazewinkel HAW, Kantor A, Meij BP - Fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the medial humeral condyle. *Tijdschrift Diergeneesk* 1988; 113: 41S-47S.

Hazewinkel HAW, Kantor A, Meij BP (b) - Loose anconal process. *Tijdschrift voor Diergeneesk* 1988; 113: 47S-49S.

Hazewinkel HAW, Kealy RD, Mol JA et al. - Change in GH-IGF-1 axis in obese dogs with possible consequences for osteoarthritis. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1999; 21: 51.

Hazewinkel HAW, Meij BP, Nap RC et al. - Radiographic views for elbow dysplasia screening in Bernese Mountain Dogs. *Annual Meeting International Elbow Working Group, Konstanz (Germany)* 1995, 29-32.

Hazewinkel HAW, Nap RC, Schoenmakers I et al. - Dietary influence on development of enostosis in young dogs *Vet Surg* 2000; 29 (3): 279.

Hazewinkel HAW, Theyse LFH, Wolvekamp WTh et al. - The influence of dietary omega-6: omega -3 ratio on lameness in dogs with osteoarthritis of the elbow joint. In: *1998 Iams Nutrition Symposium Proceedings, Recent Advances in Canine and Feline Nutrition vol II* (ed G.A. Reinhart & D.P. Carey) Orange Frazer Press, Wilmington (OH), 1998: 325-336.

Hazewinkel HAW, Tryfonidou MA - Vitamin D3 metabolism in dogs. *Molecular and cellular endocrinology* 2002; 197: 23-33.

Hazewinkel HAW, Van den Brom WE, Van 't Klooster ATH et al. - Calcium metabolism in Great Dane dogs fed diets with various calcium and phosphorus levels. *J Nutr* 1991; 112: S99-S106

Hazewinkel HAW, Van den Brom WE, Theijse LFH et al. - Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Vet Rec* 2003; 152: 11-14.

Hedhammar A, Krook L, Schryver H et al. - Calcium balance in the dog. In: *Nutrition of the dog and cat* (1980); Anderson A Ed, Pergamon Press (Oxford): 119-127.

Hedhammar A, Wu F, Krook L et al. - Overnutrition and skeletal disease; an experimental study in growing Great Dane dogs. *Cornell Vet* 1974; 64 (Suppl 5), 1: 59.

Herlin T, Fogh K, Hansen ES et al. - 15-HETE inhibits leukotriene B4 formation and synovial cell proliferation in experimental arthritis. *Agents Actions* 1990; 29: 52-3.

Heyman SJ, Smith GK, Cofone MA - Biomechanical study of the effect of coxofemoral positioning on passive hip joint laxity in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 210-215.

Hulse D - Treatment methods for pain in the osteoarthritic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28(2): 361-75.

Impellizeri JA, Tetric MA, Muir P - Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1089-1091.

Johnson JA, Austin C, Breur GJ - Incidence of canine appendicular musculoskeletal disorders in 16 veterinary teaching hospitals from 1980-1989. *Vet Comp Orthop Trauma* 1994; 7: 56-69.

Johnson KA, Hulse DA, Hart RC et al. - Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulphate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulphate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transaction model of OA. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 14-21.

Kallfelz FA, Dzanis DA - Overnutrition: an epidemic problem in pet animal practice? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989; 19: 433-446.

Kasstrom H - Nutrition, weight gain and development of hip dysplasia. *Acta Radiol* 1975; Suppl 344: 135.

Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM et al. - Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 222-225.

Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM et al. - Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1678-80.

Kealy RD, Lawler DF, Monti KL et al. - Effects of dietary electrolyte balance on subluxation of the femoral heads in growing dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 555-562.

Kealy RD, Olsson SE, Monti KL et al. - Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 857-863.

Krook L, Lutwak L, Henrikson F et al. - Reversibility of nutritional osteoporosis: physicochemical data on bones from an experimental study in dogs. *J Nutr* 1971; 101: 233-246.

Kurz B, Jost B, Schunke M - Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidant enzymes in the knee joint of mice. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 119-126.

Lafond E, Breur GJ, Austin CC - Breed susceptibility for developmental orthopedic diseases in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38(5): 467-77.

Lavelle RB - The effect of the overfeeding of a balanced complete commercial diet to a young group of Great Danes. In: *Nutrition of the dog and cat* (1989); Burger IH & Rivers JPW Ed, Cambridge Univ Press: 303-315.

Lemann J, Lennon EJ - Role of diet, gastrointestinal tract and bone in acid-base homeostasis. *Kidney Int* 1972; 1: 275-27.

Meij BP, Geertsens KMK, Hazewinkel HAW - Results of FCP treatment in Retrievers: a follow-up study at the Utrecht University Small Animal Clinic. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 1996; 9(2): 64-65.

Meyer-Lindenberg A, Staszyc C, Gasse H et al. - Caudomedial approach for removal of an ununited anconeal process and assessment of the medial coronoid process of the ulna. *J Vet Med* 2002 A. 49, 277-280.

Meyer-Lindenberg A, Fehr M, Nolte I - Der isolierte Processus anconeus des Hundes - Vorkommen, Behandlung und Ergebnisse. *Kleintierpraxis* 1991; 36, 671-679.

Meyer H, Zentek J - Energy requirements of growing Great Danes. *J Nutr* 1991; 121: S35-S36.

Milton JL - Osteochondritis dissecans in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1983; 13: 117-134.

Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH et al. - Clinical evaluation of a neutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis *Vet Rec* 2003; 152: 323-329.

Morgan JP, Wind A, Davidson AP - Hereditary bone and joint diseases in the dog. *Schlütersche Verlag, Hannover*, 2000.

Nap RC - Nutritional influences on growth and skeletal development in the dog. *Thesis University Utrecht* 1993: 1-144.

Nap RC, Hazewinkel HAW, Van den Brom WE - Ca<sup>45</sup> kinetics in growing miniature Poodles challenged by four different levels of calcium. *J Nutr* 1993; 123: 1826-1833.

Nap RC, Hazewinkel HAW, Voorhout G et al. - Growth and skeletal development in Great Dane pups fed different levels of protein intake. *J Nutr* 1991; 121: S107-113.

National Research Council of the National Academies (NRC) - Nutrient requirements of dogs (1974). *The National Academies Press, Washington D.C.*

National Research Council of the National Academies - Nutrient requirements of dogs and cats (June 2006). *The National Academies Press, Washington D.C.*

Nunez EA, Hedhammar A, Wu FM et al. - Ultrastructure of the parafollicular (C)-cells and the parathyroid cells in growing dogs on a high calcium diet. *Lab Invest* 1974; 31: 96-108.

Olsewski JM, Lust GL, Rendano VT et al. - Degenerative joint disease: multiple joint involvement in young and mature dogs. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1300-1308.

Olsson SE - Pathophysiology, morphology, and clinical signs of osteochondrosis in the dog. In: *Disease Mechanisms in Small Animal Surgery* 1993; Bojrab MS Ed. *Lea & Febiger, Philadelphia (USA)*: 777-796.

Patronek GJ, Waters DJ, Glickman LT - Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: B171-178.

Piermattei D, Greely RG - An atlas of surgical approaches to the bones of the dog and cat (1979); WB Saunders, Philadelphia (USA).

Read RA, Armstrong SJ, Black AP et al. - Relationship between physical signs of elbow dysplasia and radiography score in growing Rottweilers. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1427-1430.

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. - Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-256.

Remy D, Neuhart L, Fau D et al. - Canine elbow dysplasia and primary lesions in German shepherd dogs in France. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 244-248.

Richardson DC, Toll PW - Relationship of nutrition to developmental skeletal disease in young dogs. *Vet Clin Nutr* 1997; 4: 6-13.

Riser WH, Shirer JF - Radiographic differential diagnosis of skeletal diseases of young dogs. *J Am Vet Radiol Soc* 1964; 5: 15-27.

Roy RG - A retrospective long-term evaluation of ununited anconeal process excision on the canine elbow. *Vet Comp Orthop Traumat* 1979; 7: 94-97.

Royal Canin - The growth of large breed and giant breed puppies. *Latest nutritional breakthroughs. Aniwa publishing (Ed)*; 2004: 19.

Schoenmakers I, Hazewinkel HAW, Voorhout G et al. - Effect of diets with different calcium and phosphorus contents on the skeletal development and blood chemistry of growing Great Danes. *Vet Rec* 2000; 147: 652-660.

Setnikar I, Giachetti C, Zanolo G - Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and man. *Arzneimittel-Forschung* 1986; 36: 729-735.

Setnikar I, Pacinic MA, Revel L - Antiarthritic effects of glucosamine sulphate studied on animal models. *Arzneimittel-Forschung* 1991; 41: 542-545.

Sjöström L, Käsström H, Källberg M - Ununited anconeal process in the dog. *Pathogenesis and treatment by osteotomy of the ulna. Vet Comp Orthop Traumat* 1995; 8: 170-176.

Slater MR, Scarlett JM, Kaderley RE et al. - Breed, gender and age as risk factors for canine osteochondritis dissecans. *Vet Comp Ortho Trauma* 1991; 4: 100-106.

Slocum B, Slocum TD - Pelvic osteotomy for axial rotation of the acetabular segment in dogs with hip dysplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 682-5.

Slocumb B, Devine T - Pelvic osteotomy. In: *Canine orthopedics 2nd ed.*, Whittick WG ed. *Lea & Febiger, Philadelphia* 1990: 471-480.

Smith GK, Biery DN, Gregor TP - New concepts of coxofemoral stability and the development of a clinical stress-radiographic method for quantitating hip joint laxity in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 59-70.

Smith GK, Mathew PD, Kapatkin AS et al. - Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip dysplasia in German Shepherd Dogs, Golden Retrievers, Labrador Retrievers, and Rottweilers. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219(12): 1719-24.

Swenson L, Audell L, Hedhammar A - Prevalence and inheritance of and selection for elbow arthrosis in Bernese Mountain Dogs and Rottweilers in Sweden and benefit:cost analysis of a screening and control programme. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 215-221.

Tryfonidou MA, Oosterlaken-Dijksterhuis MA, Mol JA et al - 24-hydroxylase: potential key regulator in hypervitaminosis D3 in growing dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003a; 284: E505-E513.

Tryfonidou MA, Steinhagen JJ, Buurman CJ et al. - Dietary 135-fold cholecalciferol supplementation severely disturbs the endochondral ossification in growing dogs. *Domest Anim Endocrinol* 2003b; 24(4): 265-85.

Tryfonidou MA, Van den Broek J, Van den Brom WE et al. - Intestinal calcium absorption in growing dogs is influenced by calcium intake and age but not by growth rate. *J Nutr* 2002; 132: 3363-3368.

Toedten HW, Carrig CB, Flo GL - Incidence of hip dysplasia in Beagle dogs fed different amounts of protein and carbohydrate. *J Am Anim Hosp Assoc* 1977; 13: S95-98.

Ubbink GJ, Hazewinkel HAW, Wolvekamp WTC et al. - Preliminary results of the genetic analysis of the ED (elbow dysplasia) program of the Dutch seeing eyes dog. *VCOT* 1998; 11: 76-79.

Van Bilsen JH, Wagenaar-Hilbers JP, Boot EP et al. - Searching for the cartilage-associated mimicry epitope in adjuvant arthritis. *Autoimmunity* 2002; 35(3): 201-10.

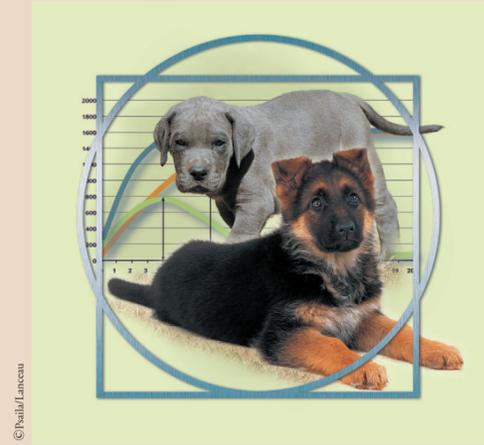
Van Bree HJJ - Positive shoulder arthrography in the dog: the application in osteochondrosis lesions compared with other diagnostic imaging techniques. *Thesis University Utrecht* 1991: 1-173.

Voorhout G, Hazewinkel HAW - A radiographic study on the development of the antebrachium in Great Dane pups on different calcium intakes. *Vet Radiol* 1987a; 28: 152-157.

Voorhout G, Hazewinkel HAW - Radiographic evaluation of the canine elbow joint with special reference to the medial humeral condyle and the medial coronoid process. *Vet Radiol* 1987b; 28(5): 158-165.

Weber M, Martin L, Dumon H - Growth and skeletal development in two large breeds fed 2 calcium levels. *J Vet Intern Med* 2000; 388.

Wind AP - Elbow incongruity and developmental elbow diseases in the dog; part 2. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986; 22: 711-724.



大型犬と超大型犬の子犬にとって成長期は重要な時期である。子犬は2歳になる前に出生後の体重の80~100倍に増える。骨の成長の殆どは生後数ヶ月の間に生じる。

## キーポイント

### 骨関節疾患における栄養の役割

• 大型犬の子犬では毎日の体重増加が3~5ヶ月齢で最大になるが、その速さは8ヶ月まで続く。5ヶ月齢の体重が、推定される成犬時の体重の50%を越えてはならないため、子犬の体重増加は綿密にモニターすることが賢明である。仮にそうなった場合は、1日の食事量を減らすことが必要になり、あるいはエネルギー密度の低い食事を選択する必要がある。エネルギーの過剰摂取と骨関節疾患の発生増加には重大な相関性がある。

• 6ヶ月齢までは、子犬は過剰なカルシウム摂取から自身を守ることができない。摂取したカルシウムの少なくとも50%が受動的に吸収される。フードのカルシウム含有量はエネルギー密度を基に比較できる。体重kg当たりのカルシウム摂取量だけが信頼性のある数値である。ある年齢に対する理想的なカルシウム含有量というものは無いが、安全ゾーンはある。5ヶ月齢の大型犬の子犬に最適なカルシウム含有量は210~540mg/kg/日である。過剰なカルシウムは骨軟骨症を助長する因子である。

• 子犬が成長期に合わせたバランスのよい食事を食べている場合にはビタミンDのサプリメントを与えてはならない。過剰なビタミンDは骨格の成長を促進しないどころか、骨吸収を高めて軟骨成熟に重度の異常を来し、骨軟骨症のリスクを高める。

• グルコサミンとコンドロイチンはグリコサミノグリカン(GAGs)系に属す天然の軟骨成分である。経口給与後にこれらの分子は滑液中で濃縮する。これらの役割は軟骨の再生を促進し、軟骨の酵素的な分解を遅延させることである。グルコサミンとコンドロイチンはショックアブゾーバーとして必要不可欠な、軟骨の水分吸収能の維持に関わっている。

• 緑イ貝抽出物(GLM)は関節疾患の予防と治療の面で興味深い特性を現している。

これは炎症を抑え、軟骨の完全性を維持し、酸化傷害に対抗するのに役立つ。

有効性は、GLMの持つ様々な成分による相乗効果によるものと思われる。それらには、GAGs、オメガ3脂肪酸、グルタミン、抗酸化物質、微量元素が含まれる。幾つかの臨床試験において、関節炎の犬にGLMを給与すると疼痛が軽減し関節の運動性が改善したことが示されている。

オメガ3脂肪酸の補給は軟骨細胞の代謝における分解を減少させることで、変性性関節疾患に有益な効果をもたらしている可能性がある。



### 緑イ貝抽出物(GLM)

な2つのPUFAはエイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)であり、PUFAの35%を占めている。

ニュージーランド海岸で採取される貝は、海洋の潮流によって運ばれてくる海の栄養素が常に新しく供給され続けることで恩恵を受けている。貝は海水のふるとして働くため、必須栄養素を獲得する傾向にある。GLMが潜在的に関節炎と戦う活性を持つ物質を大量に含んでいるのはそのためである。

• グリコサミノグリカン(GAG)  
(例：コンドロイチン)

軟骨と滑液の天然成分は関節の潤滑作用と軟骨の完全性を維持する働きを持つ。

• エイコサテトラエン酸(ETA)

オメガ3脂肪酸はもっぱらGLMに認め

GLMパウダーの成分	
水分	6.1%
タンパク	40.7%
脂肪	10.7% PUFAを47%含む
ミネラル	16.1% 以下を含む -カルシウム 0.98% -リン 0.62% -ナトリウム 3.5%

られ、アラキドン酸の炎症特性に関わる代謝産物のカスケードを抑制することができる。

• グルタミン(アミノ酸)

グルタミンはグルコサミン(GAG)の前駆体である。

• 抗酸化物質(ビタミンEとC)

これらのビタミンにはフリーラジカルによる酸化ストレスに対抗する働きがある。

#### 疫学的根拠

ニュージーランドの貝は伝統的に、沿岸に住むマオリ族の基本食の一部として欠かせないものになっている。何代にも渡り新鮮な生の貝を食べている住民よりも島の内側に住む住民の方が関節疾患の症例数が多いということは長い間知られている。

1970年にアメリカの研究者らがこの疑問について研究し始めると、貝が抗炎症特性を持つことがすぐに判明した。また、貝の身を収穫して加工する条件も極めて重要であることが明らかになった。脂質成分は酸化に対して非常に敏感であるため、クオリティーを落とさないためには厳しい注意が必要である。

ニュージーランドの緑イ貝は今では世界中で広く使用されている。

#### 由来と成分

ロイヤルカナンで使用しているGLMパウダーは *Perna Canaliculi* (ニュージーランド緑イ貝) の抽出物である。抽出は成分の質を壊さないよう低温(<30℃)で取り出した貝の身から採取されている。

オーストラリアの王立メルボルン工科大学(RMIT大学)は脂肪酸を分離するために *Perna Canaliculi* の脂質分画を15年間研究し続けている。海洋由来のステロールは8~10種類存在し、同様に10種類もの異なる必須脂肪酸がある。

GLMは一部の炎症性メディエーターを抑制するオメガ3脂肪酸の濃縮された供給源である。オメガ6脂肪酸は多価不飽和脂肪酸(PUFA)の5.2%を占めており、オメガ3脂肪酸は41%である。そのため、オメガ6/オメガ3の比は0.1になる。長鎖オメガ3シリーズの代表的

#### 参考文献

Couch RA, Ormrod DJ, Miller TE et al - Anti-inflammatory activity in fractionated extracts of the green-lipped mussel. N Z Med J 1982; 95(720): 803-6.

Miller TE, Ormrod D - The anti-inflammatory activity of *Perna canaliculus* (NZ green lipped mussel). N Z Med J 1980; 92(667): 187-93.

**多施設試験**

ロイヤルカナンは最近、変形性関節症の犬に対するGLM含有食の有効性を確認するための研究を開始した。

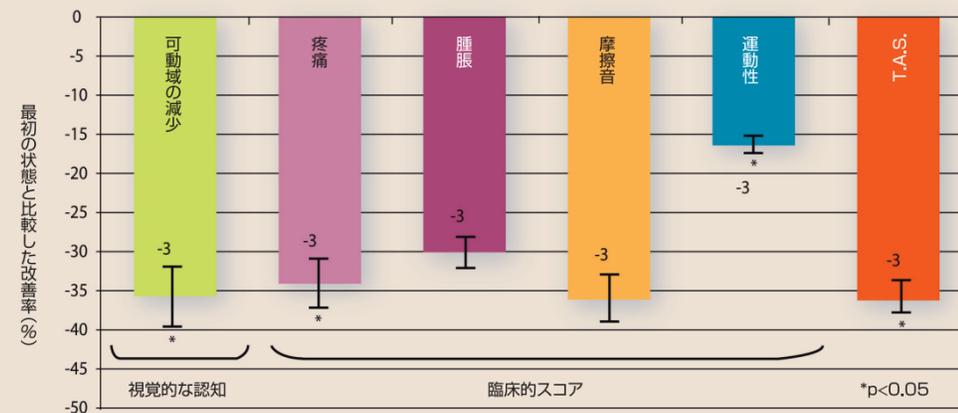
25ヶ所の動物病院を訪れた、臨床的に関節炎であることが確定している飼い犬85頭で多施設試験が行われた。犬は全ての大きさの種類を用いた〔超大型犬(>45kg)7頭、大型犬(26~45kg)46頭、中型犬(11~25kg)20頭、小型犬(<10kg)12頭〕。

どの犬もその他の併発疾患は無く、体重過剰ではなかった。

犬にGLM食を50日間食べさせた。変形性関節炎の症状を第0日(ベースライン)と第50日に獣医師が評価した。全てのパラメーターに0から3のスコアをつけた(0:症状なし、1:軽度、2:中程度、3:重度)。最初のスコアは、犬の歩行時、速歩時、階段昇降時における全般的な可動性を判定した。

各肢の関節ごとに、疼痛の程度、腫脹、摩擦音、可動域減少の臨床スコアをつけた。犬ごとに判定した各スコアを集約して総合関節炎スコア(TAS)を求めた。最初と最後の関節炎の状態に統計学的比較を反復測定ANOVA試験によって行った。

GLM食の給与から50日後(犬、n=85)における関節炎の症状の変化率(平均±SEM)



研究終了時には、運動性の改善、摩擦音、総合関節炎スコア(TAS)の視覚的評価が最初の状態に比べて36%と有意に軽減している(p<0.05)。

骨格

**参考文献**

Serret E, Marniquet P, Biourge V - Dietary intervention can improve clinical signs in osteoarthritic dogs. Proceedings of Waltham International Nutritional Sciences Symposium, Washington 2005; Innovations in Companion Animal Nutrition: 41.