軟骨下骨の欠損を伴う骨軟骨症の黒毛和種子牛の一例

岡田らん¹⁾ 今井直人¹⁾ 安藤貴朗¹⁾ 小比類巻正幸²⁾
大塚浩通¹⁾ 渡辺大作¹⁾ 及川正明¹⁾

¹⁾北里大学獣医学部獣医学科, ²⁾小比類巻家畜診療サービス

Osteochondrosis with subchondral bone deficit in a Japanese black calf

R. Okada¹⁾, N. Imai¹⁾, T. Ando^{1*)}, M. Kohiruimaki²⁾,
H. Ohtsuka¹⁾, D. Watanabe¹⁾ and M. Oikawa¹⁾

¹⁾School of Veterinary Medicine, Kitasato University

²⁾Kohiruimaki Animal Medical Service

要 約 軟骨下骨の欠損を伴う骨軟骨症の黒毛和種子牛について、その検査と治療の概要について報告した。症例は41日齢で、来院時には右前肢腕節に疼痛、腫脹、熱感がみられ、右前肢に負重は認められなかった。X線検査では、右前肢第三中手骨近位端に直径約1cmの嚢胞状のX線透過性亢進像がみられた。関節液は白濁していたが細菌培養検査は陰性であった。これらの結果より骨軟骨症と診断し、入院3日目から関節内の洗浄および消炎剤の関節内投与を行ったが、症状の改善はみられなかった。39日目のX線検査で病変部の拡大が認められたため、関節鏡手術により病変部全体を搔爬、洗浄し、ヒアルロン酸ナトリウムを1週間ごとに4回、関節内に投与した。術後は徐々に症状が改善し、67日目のX線検査では病変部の縮小と骨組織の充実が認められ、跛行を示さなくなった。本症例では消炎剤投与による治療では、病態の良化は認められなかったことから、病変部の骨、軟骨の壊死により疼痛を生じていたと考えられた。関節鏡を用いた壊死病変の搔爬とヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与は、疼痛の改善、関節軟骨の修復や保護、粘弾性の回復などにより牛の骨軟骨症に有効な治療法だと考えられた。
——キーワード：関節鏡視下手術、ヒアルロン酸ナトリウム、黒毛和種子牛、骨軟骨症

家畜臨床誌 31(3):154-159, 2008

ABSTRACT We reported on the examination and treatment of osteochondrosis with subchondral bone deficit in a Japanese black calf. The 41-day-old calf had severe pain, swelling and heat sensation in the right forelimb carpus, and it could not bear weight on the limb. The calf showed a radiolucent area of diameter about 1cm from the proximal end of the third metacarpal bone of the right forelimb in X-ray examination. The synovial fluid was turbid, but bacteria were not observed. Based on these results, we diagnosed osteochondrosis with subchondral bone deficit. On Day 3 after admission, the joint was washed with saline solution, and an anti-inflammatory drug was injected into the joint, but this did not alleviate the symptoms. As an enlarged lesion was observed in X-ray examination on Day 39, curettage and washing were performed through arthroscopic surgery, and intra-articular weekly injections of hyaluronate sodium were administered for 1 month. After the arthroscopic surgery, there was gradual improvement in the symptoms, and repair and osteogenesis in the lesion were seen in X-ray examination on Day 67.

Received 21 August 2008/ Accepted 17 September 2008

* Correspondence to : T. Ando, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582, Modori-machi, Bunkyo-dai, Ebetsu, 069-8501, Japan (〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582 酪農学園大学獣医学部獣医学科)

E-mail : ando@rakuno.ac.jp

Weight-bearing by the right forelimb improved. As the anti-inflammatory drug had no effect on remission of the symptoms, it appeared that the severe pain was caused by necrosis of bone and cartilage. Curettage and washing through arthroscopic surgery to remove the lesion and intra-articular injection of hyaluronate sodium contributed to the elimination of pain, the repair and conservation of articular cartilage, and the restoration of synovial fluid.

—Key Words : arthroscopic surgery, hyaluronate sodium, Japanese black calf, osteochondrosis
.....Jpn. J. Vet. Clinics 31(3):154-159, 2008

緒 言

骨軟骨症は、ヒトや多くの動物において関節・骨端軟骨複合体（成長中の長骨端を覆っている未成熟な関節軟骨）および成長板の双方に起こる多中心性の骨端軟骨の疾患である。ヒト、若齢馬では骨軟骨症についての報告は多いが〔2, 11, 12〕、牛での報告は少ない。牛において発症年齢は15～18ヶ月齢での報告例が多いが〔8〕、1～10ヶ月齢においても散発している〔7, 13, 15〕。発症部位は膝関節、肘関節で多く、肩関節、球節における病変も報告されている〔7, 8, 13, 15〕。発症初期には関節の腫脹がみられ、病状が進行すると跛行を示す〔7, 13〕。病理所見としては、骨、軟骨の変性、壊死、欠損、関節包の線維化、滑膜の絨毛の肥大などが報告されている〔8〕。今回、軟骨下骨の欠損が生じた骨軟骨症の黒毛和種子牛の症例に遭遇したため、その検査所見および治療、経過について報告する。

症 例

症例は41日齢の黒毛和種雄子牛で、右前肢腕節部が腫脹し跛行が認められたため、2008年2月26日に本学大動物診療センターに来院した。来院前には臨床検査以外に治療は行われていなかった。

来院時の体重は45kg、体温は39.2℃、心拍数は96回/min、呼吸数は12回/minであった。食欲、哺乳欲、活気はあったが、右前肢腕節に疼痛、腫脹、熱感がみられた。右前肢は負重せず、支柱肢跛行を示していた。X線検査所見より、右前肢第三中手骨の近位端に直径約1cmの嚢胞状のX線透過性亢進像がみられた（図1）。血液検査では、単球数が増加を示し、A/G比が低下を示した（表1）。関節液は白濁していたが、血液寒天培地による48時間の細菌培養検査では陰性であった。また、関節液の塗抹標本では、好中球主体の炎症細胞の浸潤がみられた。

入院中は患部に負荷をかけないように運動を制限した。治療の概要、疼痛と負重の評価（4段階）について図2に示した。入院3～6、10、12日目に、関節内の炎症メディエーターや炎症産物の除去を目的として、注射針

（18G）を患部の関節内に穿刺し、生理食塩水1ℓにマイシリン（懸濁水性マイシリン、日本全薬工業、福島）100万単位を添加したもの100～200mlにより関節内を洗浄し、患部への経皮鎮痛消炎剤（インテバン軟膏、大日本住友製薬、大阪）および血行促進剤（ヒルドイド、マルホ、大阪）の塗布を行った。入院3日目に洗浄後、プレドニゾロン（プレドニゾロン、川崎三鷹製薬、神奈川）5mgを関節内投与したが、疼痛の軽減がみられなかったため、入院4～6、10、12日目にはフルニキシン（フォーベット、シェリング・プラウ アニマルヘルス、東京）25mgを関節内投与した。一時的に疼痛、跛行の改善がみられたが、入院16日目には再び、疼痛、跛行の悪化がみられたため、関節内の洗浄およびフルニキシンの関節内投与を行った。その後も強い疼痛が続いたため、関節内の洗浄とともに、入院18、20日目には塩酸リドカイン（キシロカイン注射液2%、アストラゼネカ、大阪）4mgを関節内投与したが状態に変化はみられなかった。入院23、24日目に再度フルニキシン15mgを関節内投与した。その後も経過を観察したが、患部の疼痛、腫脹、熱感、患肢への負重の改善はみられず、関節液は白濁したままであった。入院39日目のX線検査所見で、嚢胞状の病変部は来院時と比べ拡大していたため（図3）、病

図1. 右腕節X線像：来院時
（左：頭尾方向，右：横方向）
矢印：第三中手骨の欠損がみられる（病変部）

表 1. 来院時の血液性化学検査所見

RBC (×10 ⁴ /μl)	1280	TP (g/dl)	7.2	UN (mg/dl)	7.2
Hb (g/dl)	13.2	Alb (g/dl)	2.6	Crea (mg/dl)	0.52
Ht (%)	38.3	A/G	0.57	Mg (mg/dl)	1.94
WBC (×10 ² /μl)	99	T-chol (mg/dl)	67	Na (mEq/ℓ)	147.4
Band (%)	3	Glu (mg/dl)	89	K (mEq/ℓ)	4.31
Seg (%)	37	AST (IU/ℓ)	39	Cl (mEq/ℓ)	103.1
Lymp (%)	51	GT (IU/ℓ)	35		
Mono (%)	8	LDH (IU/ℓ)	846		
Eosin (%)	1	CPK (IU/ℓ)	187		
Baso (%)	0	TB (mg/dl)	0.25		
		DB (mg/dl)	0.04		

RBC = 赤血球数, Hb = ヘモグロビン値, Ht = ヘマトクリット値, WBC = 総白血球数, Band = 桿状核好中球数, Seg = 分葉核好中球数, Lymp = リンパ球数, Mono = 単球数, Eosin = 好酸球数, Baso = 好塩基球数, TP = 総蛋白質量, Alb = アルブミン, A/G = アルブミン/グロブリン比, T-chol = 総コレステロール, Glu = グルコース, AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, GT = γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ, LDH = 乳酸脱水素酵素, CPK = クレアチンキナーゼ, TB = 総ビリルビン, DB = 直接ビリルビン, UN = 尿素窒素, Crea = クレアチニン, Mg = マグネシウム, Na = ナトリウム, K = カリウム, Cl = クロール

図 2. 治療の概要、疼痛と負重の評価

変部の除去による骨、軟骨の再生を期待して関節鏡手術を行った。塩酸キシラジン (スキルペン 2%, 三共ライフテック、東京) の静脈内投与にて鎮静し、関節鏡を用いて関節内を観察したところ、病変部では軟骨が欠損して粗造であった。関節内を乳酸リンゲル液 (2~3 ℓ) で還流しながら、病変部全体の搔爬および洗浄を行った後に縫合し、ヒアルロン酸ナトリウム (グリオロン、日本臓器製薬、大阪) 25mgを関節内に投与した。術後、血行促進剤を 1 日 1 回患部に塗布し、感染症の予防のためにアンピシリンとクロキサシリンの合剤 (ベテシリン、明治製薬、東京) 1g の筋肉内投与を 1 日 2 回、術後 2

日間行った。また、ヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与は手術直後を含め 1 週間ごとに合計 4 回行った。手術後 3 日間は患部に疼痛、腫脹、熱感がみられ、患肢は軽度にも負重をする程度であったが、入院 43 日目 (術後 4 日目) から腫脹、疼痛は漸減した。入院 53 日目 (術後 14 日目) の X 線検査所見では、病変部の状態に変化はみられなかったが、橈側手根骨の一部が遊離している像が新たにみられた。しかし、疼痛、跛行は徐々に改善していたため処置は行わずに経過観察とした。入院 60 日目 (術後 21 日目) から、患部の腫脹がみられなくなったため、血行促進剤の塗布を中止した。患部に軽度の熱感のみはみられ

図3．右腕節X線像：入院39日目（術前）
（左：頭尾方向，右：横方向）
矢印：来院時に比べ病変部の拡大がみられる

図4．右腕節X線像：入院67日目（術後28日）
（左：頭尾方向，右：横方向）
矢印：術前と比べ病変部の縮小、骨組織の充実がみられる

るが、患肢を伸展し、しっかりと着地、負重をするようになった。入院67日目（術後28日目）のX線検査所見では、欠損部のX不線透過性亢進像がみられ、骨組織の充実が起きていると考えられた（図4）。また、橈側手根骨から遊離した骨片が第二、第三手根骨へ再吸収される像がみられた（図4）。同日から1日2回のリハビリを行い、歩行させる距離を徐々に長くした。患部の熱感、跛行を示さず歩行できるようになった。入院78日目（術後38日目）のX線検査所見では、入院67日目と比べて、患部の骨や関節に変化はみられなかった。疼痛、腫脹、熱感などの症状が改善され、跛行を示さなくなったため、入院92日目（術後52日目）に退院した。

考 察

骨軟骨症では、骨端軟骨の壊死した血管を中心として初期の軟骨壊死病変が発生する。石灰化が壊死軟骨領域に達すると、軟骨内骨化が局所的に障害を受け、壊死軟骨の軟骨下骨への波及が起こる。多くの初期軟骨壊死病変は、骨に完全に囲まれて徐々に再吸収され治癒するが、軟骨壊死領域が広範囲である場合は軟骨下骨嚢胞が形成される。また、表層の関節軟骨に対する外傷により壊死した骨端軟骨の脆弱な部分に裂溝が形成され、関節軟骨を貫き波及すると離断性骨軟骨症の典型的な病変となる[3]。本症例では骨および軟骨の欠損がみられ、関節内に骨片が認められなかったことから、病変部の骨および軟骨は壊死していたと考えられた。また、術後の経過の中で橈側手根骨の一部が遊離する離断性骨軟骨症の典型的な病変も認められた。これらのことから、本症例は来院時より骨軟骨症を発症していたと考えられた。

骨軟骨症の原因は多因的で、外傷、遺伝的要因と急速な成長、栄養学的要因、虚血などが病因と考えられている。成牛で跛行を示した牛の8.5%で膝関節に[8]、7～9ヶ月齢の牛では同じ家系の5例で肩関節、肘関節、膝関節に[7]、骨軟骨症の発症がみられたという報告がある。また、3例の子牛が橈骨近位、中手骨遠位および中足骨遠位の関節・骨端軟骨複合体において骨軟骨症を発症し、うち2例が壊死軟骨の空洞化を起こしていたという報告や[15]、10ヶ月齢の牛において2例で上腕骨頭に骨軟骨症が発生したという報告がある[13]。競走馬においては、運動時の過負荷と若齢期からの病変の蓄積が要因となり、中手骨遠位端に外傷性の骨軟骨症が発症すると報告されている[11]。骨軟骨症の主な症状として、初期には関節の腫脹がみられ、病変の状態が進行すると跛行を示す[7,13]。本症例での発生部位は、これらの報告とは異なり、第三中手骨近位端に病変がみられたが、報告されている症例と同様に関節周囲の腫脹および患肢の跛行を示していた。今回、発生原因の特定はできなかったが、若齢では成長段階における四肢の骨端軟骨に生じた虚血から軟骨組織の壊死、骨化障害が起こり、骨軟骨症を発症すると報告されており[1,15]、本症例も成長段階の骨端軟骨に生じた虚血から骨軟骨症を発症した可能性が考えられた。

疼痛の発生は、関節液に存在するブラジキニンなどの炎症メディエーターが軟骨下骨や滑膜などの侵害受容器に接触することにより生じ[5]、骨棘の形成、骨膜の伸長、骨膜炎、関節内圧の上昇などでも発生すると考えられている[1]。ヒトの変形性関節症では、IL-1、TNF-などの炎症性サイトカインによる軟骨細胞への

刺激で、軟骨組織を破壊する酵素やプロスタグランジンE₂が増加し、軟骨組織のプロテオグリカン、Ⅱ型コラーゲンの合成を阻害すると報告されている[4, 9]。また、関節の洗浄には、軟骨組織の分解産物、軟骨組織を破壊する酵素、炎症細胞などを除去する効果がある。さらに、関節鏡による搔爬では壊死病変の軟骨組織に付着している分解産物や炎症細胞を除去して軟骨組織を滑らかにすることにより、疼痛を引き起こす炎症反応を抑制する効果がある[6]。ヒトでは、骨軟骨症患者に対する関節の洗浄や変性した軟骨の搔爬手術により、持続的な疼痛と機能的欠陥の改善がみられたという報告がある[6, 14]。本症例では、注射針を用いた関節洗浄、非ステロイド系抗炎症剤の関節内投与により一時的な効果は認められたものの、持続した良好な結果は得られなかった。一方、関節鏡を用いた関節内の洗浄および病変部表面の搔爬手術では、術後に病変部の縮小がみられ、疼痛、腫脹、熱感、跛行などの改善がみられた。関節鏡を用いた関節洗浄と搔爬により、関節内の軟骨組織に付着していた分解産物や壊死病変を除去し軟骨組織を滑らかにしたことによって、軟骨組織の炎症反応が抑制され疼痛が漸減し、症状の改善に至ったと考えられた。一方、非ステロイド系抗炎症剤の関節内投与では、壊死病変が進行していたことから、軟骨組織における炎症細胞や分解産物による炎症反応を抑制できず、良好な効果を示さなかった可能性が考えられた。これらのことから、関節液に含まれる炎症メディエーターなどが原因で疼痛が生じていたのではなく、軟骨組織の変性、壊死によって疼痛が生じていたと考えられた。

ヒアルロン酸は、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸が交互に結合した酸性高分子多糖で、結合織に分布するほか、硝子体、関節液、臍帯などに存在する。粘滑剤として働いている以外に、組織の水分子代謝や構造の維持に役立っている。関節においては滑膜と関節液の主な成分であり[10]、衝撃吸収の役割を果たす[6, 9]。また、プロテオグリカンの構成成分として、コラーゲンと結合し軟骨細胞に分布する[6]。ヒアルロン酸の投与はサイトカインやプロスタグランジンE₂などの炎症メディエーターの分泌や、炎症細胞の浸潤を抑制することによって軟骨組織の変性を防ぎ、関節液中のプロテオグリカン合成や軟骨組織の再生を促進する作用がある。そのため、ヒトにおいては変形性関節症や骨軟骨症、リウマチの治療などに用いられている[9]。ラットにおけるヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与は、ブラジキニンなどの内因性疼痛物質の関節内投与による疼痛を抑

制する働きがあるとされ[5]、ヒトにおいては関節鏡洗浄後のヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与は、長期間(1~2年)治療効果を保つのに有効であるという報告がある[6]。これらのことからヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与は、軟骨組織における炎症メディエーターの分泌や炎症細胞の浸潤抑制、軟骨組織の修復や保護、粘弾性の回復に寄与し、疼痛の改善に至ったと考えられた。

本症例は軟骨下骨の嚢胞状欠損を伴う骨軟骨症に罹患しており、関節の洗浄と非ステロイド系抗炎症剤などの消炎剤による治療のみでは、持続した良好な効果はみられなかった。しかし、関節鏡による搔爬とヒアルロン酸ナトリウムの関節内投与により疼痛など症状の改善がみられたことから、牛においても骨軟骨症の有効な治療法であると考えられた。

引用文献

1. Barron MC, Rubin BR (2007) Managing osteoarthritic knee pain. J Am Osteopath Assoc, 107 (Suppl 6) : ES21-27
2. Calmbach WL, Hutchens M (2003) Evaluation of patients presenting with knee pain : Part . Differential diagnosis. Am Fam Physician. 68 : 917-922
3. Ekman S, Carlson CS (2000) 獣医臨床シリーズ vol.26 No.6 骨軟骨症. (富沢伸行訳), 13-25, 学窓社, 東京
4. Kojima F, Naraba H, Miyamoto S, Beppu M, Aoki H, Kawai S (2004) Membrane-associated prostaglandin E synthase-1 is upregulated by proinflammatory cytokines in chondrocytes from patients with osteoarthritis. Arthritis Res Ther, 6 : 355-365
5. 後藤幸子, 宮崎匡輔, 女屋純一, 坂本 崇, 徳安清親, 並木 脩 (1988) ラットにおける実験的関節疼痛モデルとヒアルロン酸ナトリウムの鎮痛作用. 日薬理誌, 92 : 17-27
6. Hempfling H (2007) Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy:a two-year study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 15 : 537-546
7. Hill BD, Sutton RH, Thompson H (1998) Investigation of osteochondrosis in grazing beef cattle. Aust Vet J, 76 : 171-175
8. Jensen R, Park RD, Lauerma LH, Braddy PM, Horton DP, Flack DE, Cox MF, Einertson N, Miller

- GK, Rehfeld CE (1981) Osteochondrosis in feedlot cattle. *Vet Pathol*, 18 : 529-535
- 9 . Moreland LW (2003) Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis : mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*, 5 : 54-67
 10. Nakayama Y, Shirai Y, Yoshihara K, Uesaka S (2000) Evaluation of glycosaminoglycans levels in normal joint fluid of the knee. *J Nippon Med Sch*, 67 : 92-95
 - 11 . Norrdin RW, Stover SM (2006) Subchondral bone failure in overload arthrosis : A scanning electron microscopic study in horses. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 6 : 251-257
 12. Riley CB, Scott WM, Caron JP, Fretz PB, Bailey JV, Barber SM (1998) Osteochondritis dessicans and subchondral cystic lesions in draft horses : A retrospective study. *Can Vet J*, 39 : 627-633
 13. Scott PR, Rhind S, Brownstein D (2000) Severe osteochondrosis in two 10-month-old beef calves. *Vet Rec*, 147 : 608-609
 14. Van Oosterhout M, Sont JK, Van Laar JM (2003) Superior effect of arthroscopic lavage compared with needle aspiration in the treatment of inflammatory arthritis of the knee. *Rheumatology*, 42 : 102-107
 15. Wegener KM, Heje NI (1992) Dyschondroplasia (Osteochondrosis) in articular-epiphyseal cartilage complex of three calves from 24 to 103 days of age. *Vet Pathol*, 29 : 562-563