

持続性の高リン血症と皮膚石灰沈着症を示した 若齢猫の1例

黒田聡史^{1)†} 佐々木伸雄^{1),2)} 伊藤直之³⁾ 村岡 登¹⁾

- 1) 秋田県 開業 (むらおか動物クリニック：〒013-0065 横手市猪岡字長瀬11)
2) 日本生物科学研究所 (〒198-0024 青梅市新町9-2221-1)
3) 北里大学獣医学部 (〒034-8628 十和田市東二十三番町35-1)

(2014年1月24日受付・2014年8月12日受理)

要 約

7カ月齢の日本猫が、左前肢の跛行と掌球部の石灰沈着に伴う白斑を主訴に来院した。血液検査では持続的な高リン血症がみられたが、血漿カルシウム値は正常範囲内であった。また、腎不全、甲状腺機能亢進症及び原発性上皮小体機能低下症は認められず、当初は血清中のビタミンD値が高値を示した。リン制限食給与並びにリン吸着剤の投与により、血漿無機リン (iP) 値は有意に減少し、カルシウム・リン溶解度積も減少した。また、ビタミンD値は正常値に復した。しかし、血漿 iP 値は依然正常範囲より高値であった。跛行は改善したものの、掌球の石灰沈着症は初診から2年半以上にわたり観察された。本例の高リン血症の原因は明らかにできなかった。

—キーワード：皮膚石灰沈着症，猫，高リン血症。

-----日獣会誌 67, 923~927 (2014)

石灰沈着症 (calcinosis) は、皮膚や皮下織等の軟部組織へのリン酸カルシウムや炭酸カルシウムの沈着と定義され、転移性石灰沈着症と異栄養性石灰沈着症に分類される [1-3]。前者は長期間にわたる高リン血症や高カルシウム血症を原因とする石灰沈着で、後者は高リン血症や高カルシウム血症を伴わずに、壊死組織などに起こる石灰沈着である [3]。

高リン血症は、成犬や成猫で血清無機リン (iP) 濃度が 6.5mg/dl 以上と定義され、6カ月齢未満の若齢犬や若齢猫では、これよりやや高い血清 iP 濃度を示す (犬：3.9~9.0mg/dl, 猫：3.9~8.1mg/dl) [4]。また、高リン血症は、腎不全、甲状腺機能亢進症、原発性上皮小体機能低下症、ビタミンD過剰症でみられることが知られており、これらの疾患では尿中へのリン排泄低下または腸管におけるリン吸収増加が関連していることが知られている。[4, 5]。

猫における皮膚石灰沈着症 (calcinosis cutis) の報告は少ないが、慢性腎不全に伴う上皮小体機能亢進症に関連した症例が報告されている [6-9]。また、甲状腺機能亢進症やビタミンD過剰症を原因とする石灰沈着

症の報告もある [8, 10]。

本論文は、このような内分泌機能異常やビタミンD過剰症を伴わない持続性の高リン血症と、それに伴う皮膚石灰沈着症のみられた若齢猫の概要である。

症 例

症例は7カ月齢、去勢雄、体重2.2kgの日本猫であり、食餌は一般食 (メールケア、ロイヤルカナン ジャポン 飼、東京) が与えられていた。初診時の主訴は、左前肢の跛行と同肢掌球にみられる白斑であり、身体検査において左前肢掌球及び同掌球に隣接した皮膚に比較的固い白色腫瘍がみられた (図1a)。腫瘍を切開すると白色の貯留物が排出され、細菌学的検査において、貯留物から2種の細菌 (*Pasteurella multocida*, *Staphylococcus intermedius*) が分離された。皮膚感染症と仮診断し、これらの細菌の薬剤感受性試験の結果からオフロキサシン (タリビッド錠、第一三共株、東京) を約50日間継続的に投与したところ、跛行は徐々に改善していた。ところが第43病日に腹部右側の皮下に扁平で卵形の硬い腫瘍 (20mm×12mm×4mm) が新たに形成され、さらに

† 連絡責任者：黒田聡史 (むらおか動物クリニック)

〒013-0065 横手市猪岡字長瀬11

☎ 0182-36-1331 FAX 0182-36-1340

E-mail : s.kuroda@shinonomekai.net

表1 第72病日における血液検査の結果

	参考範囲	第72病日
WBC ($10^3/\mu l$)	55~195	119
RBC ($10^4/\mu l$)	400~850	842
HGB (g/dl)	8~14	11.8
Alb (g/l)	2.3~3.5	3.4
GPT (U/l)	22~84	53
GOT (U/l)	18~51	32
ALP (U/l)	77~358 (1歳以上)	254
BUN (mg/dl)	17.6~32.8	16.8
Cre (mg/dl)	0.8~1.8	0.7
iP (mg/dl)	2.6~6.0	11.6
Ca (mg/dl)	8.8~11.9	11.1
Ca×iP	<60	128.8

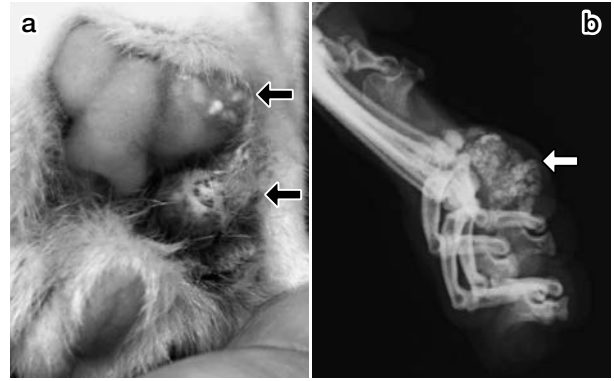


図1 皮膚病変の肉眼所見 (a) 及び第120病日の左前肢X線写真 (b)

a: 白色の皮膚腫瘍 (黒矢印) は左前肢掌球にみられた。
b: 手根関節の尾側に石灰化した部位がみられた (白抜き矢印)。

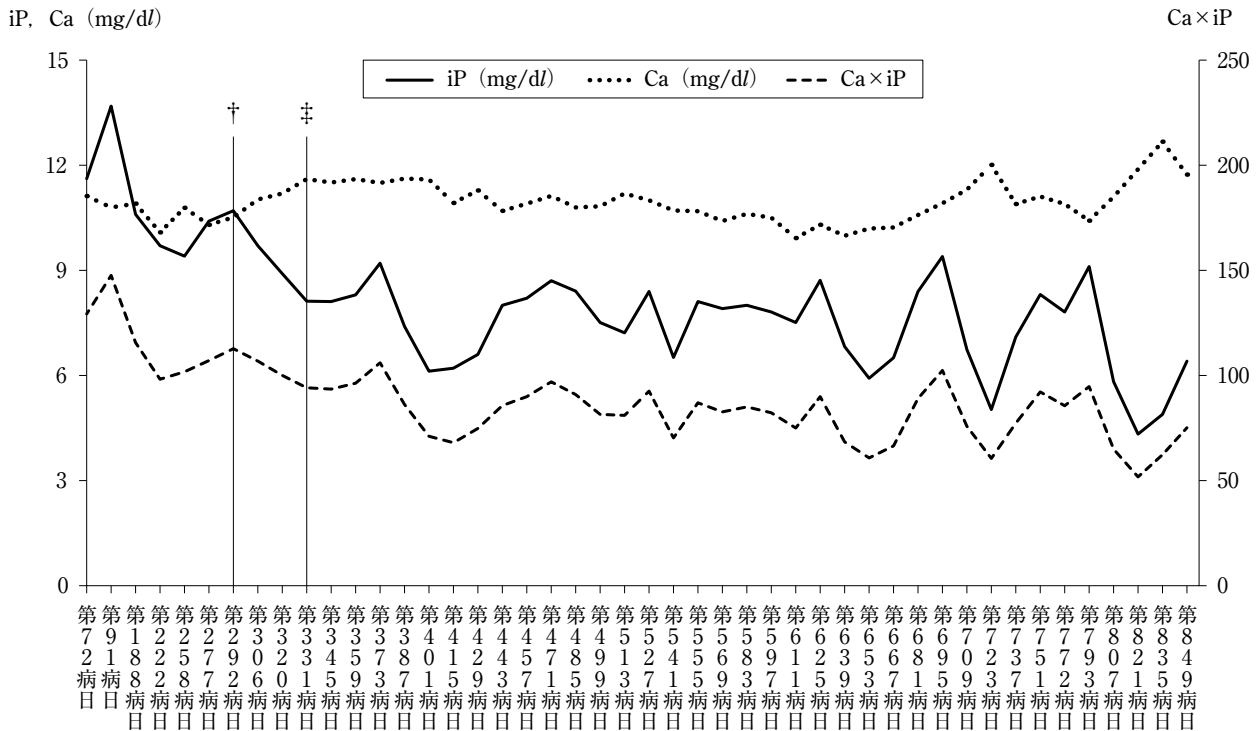


図2 血漿 iP, Ca 値及び Ca×iP 値の変動

参照範囲は表1に示した。

†: リン制限食の開始日 ‡: リン吸着剤投与の開始日

血漿 iP 値は、リン制限食への変更後、リン吸着剤 (炭酸ランタン) の投与開始後に徐々に低下した。しかし、その変動範囲は正常範囲より高い傾向を示した。血漿 Ca 値は、時に高値を示すものの、ほぼ正常範囲内であった。Ca×iP 値は、リン摂取の制限処置開始後減少したものの、正常範囲よりは高い値で維持された。

第55病日、左前肢掌球の白斑が増加した。

第72病日に血液検査を行ったところ (表1)、血液学的検査値、肝機能検査値、腎機能検査値等に大きな異常はみられなかったが、血漿無機リン (iP) は高値 (11.6mg/dl) を示し、Ca 値は正常であるものの、カル

シウム・リン溶解度積 (Ca×iP) は高値 (128.8) を示した。その後しばらく様子を観察したが、一般状態は良好なもの間欠的な跛行と掌球の白斑の消失がみられなかったため、第120病日、X線検査とエコー検査を行った。X線検査では左側の掌球及び手根関節尾側に石灰化

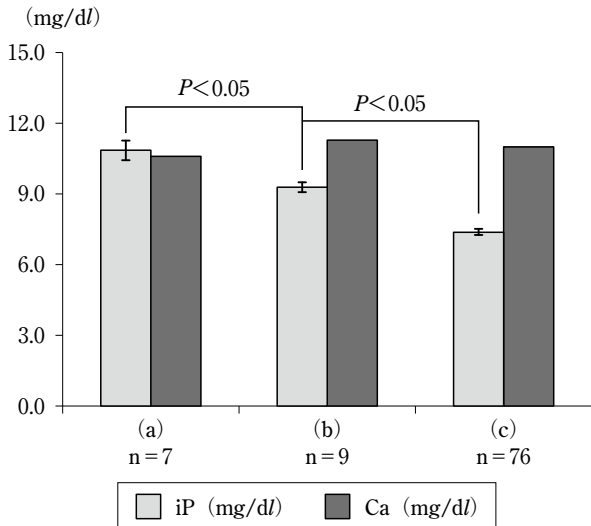


図3 平均iPTH値及びCa値の変動

- a: リン制限食開始前の期間 (n=7)
- b: リン制限食開始からリン吸着剤投与開始前までの期間 (n=9),
- c: リン制限食及びリン吸着剤投与開始後の期間 (n=76)

血漿iPTH値はリン制限食給餌後有意に減少し ($P<0.05$), さらにリン制限食とリン吸着剤投与開始後も有意に減少した ($P<0.05$). 血漿Ca値は, 大きな変化を示さなかった.

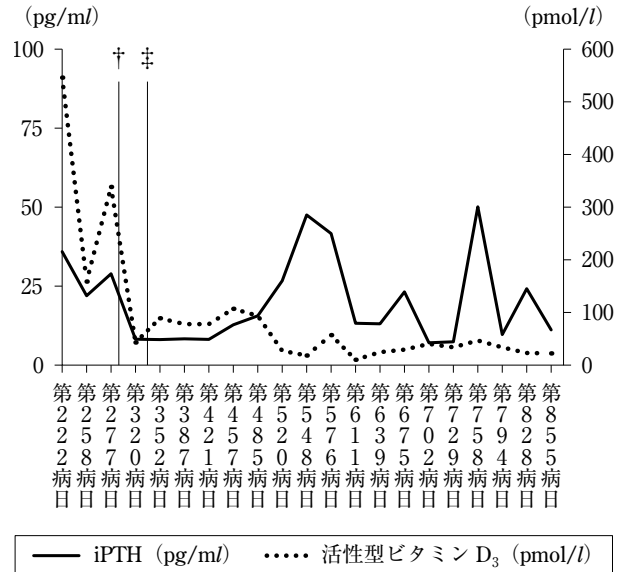


図4 血清iPTH及び活性型ビタミンD₃値の変動

参照範囲: iPTH 8~25 (pg/ml)

活性型ビタミンD₃ 200~500 (pmol/l)

†: リン制限食の給餌開始日

‡: リン吸着剤投与の開始日

222病日の血清iPTH及び活性型ビタミンD₃値は, 正常範囲より高値を示したが, リン制限食開始後, いずれも正常範囲に低下した. その後iPTH値は時に正常範囲を超えることがあった.

した部位がみられた (図1b). 腹部右側の皮下にも石灰化した小腫瘍がみられた. しかし, 血管や腹部臓器に石灰化像はみられなかった. エコー検査では両側腎の大きさは正常であった. この時点でこれ以上の検査と治療について飼い主の理解が得られず, 積極的な介入はできなかった.

その後, 臨床症状の変化はなかったが, 飼い主の理解が得られたため, 第222病日以降, この病態の原因を明らかにするため, さらに詳細な検査を行った.

甲状腺の評価については, 正確性を期すため第222病日より1カ月おきに3回, 血清甲状腺刺激ホルモン (TSH), トリヨードチロニン (T₃), チロキシン (T₄), フリーチロキシン (fT₄) の値を測定した. これらの項目はいずれも正常値範囲内であり, 甲状腺機能には異常がないと考えられた. 次に腎機能の評価のため, 尿比重, 尿中微量アルブミン, 尿蛋白クレアチニン比, クレアチニンクレアチニン比を含む尿検査と血清エリスロポエチン値測定を同日時に実施した. 尿比重は1.020~1.028とやや低めであり, クレアチニンクレアチニン比は1回のみ測定したが, 4.0ml/min/kgとやや高めであった. また, エリスロポエチンはいずれも14.4~15.8mIU/mlと正常範囲内であった. また, 尿中微量アルブミンは検出されなかった.

腹部右側の腫瘍を切除し, 病理組織学的検査を実施し

た. 病変部には, 大小さまざまな島状の石灰沈着巣を伴う深層性皮膚炎がみられた. 石灰化した部位の周囲には組織球及び多核巨細胞の浸潤, 並びに線維芽細胞の増生がみられた. 石灰化した組織の成分分析の結果, 石灰化組織にはリン酸カルシウム, 炭酸カルシウムが含まれていた.

以上より, 本例は高リン血症に伴う石灰沈着症と仮診断し, 石灰沈着を抑えるため, 第292病日よりリン制限食として, リン含有量が少ない腎臓病用療法食 (腎臓サポート, ロイヤルカナニ ジャボソ) の給餌を開始した. さらに第331病日より, リン吸着剤として炭酸ランタン (ホスレノールチュアブル錠, バイエル薬品株, 大阪: 用量250mg/日) の1日3回分割投与を開始した.

血漿Ca値及びiPTH値, 血清インタクト上皮小体ホルモン (iPTH) 値, 活性型ビタミンD₃ (VitD₃) 値の測定は, 第222病日以降定期的に行った. 図2には血漿Ca値, iPTH値, Ca×iPTH値の変化を示した.

血漿Ca値は, これらの処置の開始後, 時に高値を示したが, ほぼ正常範囲内で変動した. 一方, 血漿iPTH値はリン制限食の開始後徐々に低下し, リン吸着剤投与後にはさらに低下する傾向を示したが, その後は正常範囲を少し超えた値で推移した. Ca×iPTH値は, 血漿iPTH値の変動とほぼ同様の変化を示し, 第415病日にかけて徐々に低下し, その後は正常範囲よりやや高い値で推移した.

図3は、治療前（測定回数7回：第72病日、第91病日、加えて第188病日以降1カ月ごとに5回測定）、リン制限食給与開始後からリン吸着剤投与開始前まで（測定回数9回：第293病日より1日おきに4回、以後1週間ごとに5回測定）、リン吸着剤投与開始後（測定回数76回：1週間に1回測定）の3つの期間に分けて、血漿Ca値とiP値の平均値を示した。統計学的解析には、Bonferroni補正した分散分析を用いた。血漿Ca値は3つの期間を通してほぼ同様の値を示し、有意な差はみられなかった。血漿iP値はリン制限食給与開始後（ $P < 0.05$ ）及びリン吸着剤投与開始後（ $P < 0.05$ ）にそれぞれ有意に減少した。

図4に血清iPTH値（正常範囲：8～25pg/ml）とVitD₃値（正常範囲：200～500pmol/l）の推移を示した。血清iPTH及びVitD₃は、リン制限食給与前、順に36pg/ml、548.6pmol/lであり、いずれも正常範囲より高値であったが、リン制限食給与後、いずれも正常範囲の値まで低下した。リン吸着剤の投与後もVitD₃値はほぼ正常範囲内の値を示したが、iPTH値は時に正常範囲を超える値を示すことがあった。

リン制限食の給与とリン吸着剤投与後、皮膚への石灰沈着は増加ないし減少を繰り返す傾向があったが、大きな悪化はみられず、跛行もほとんどなく、全身症状は良好であった。初診から2.5年間を経過した現在、患者の体重は3.7kgとなり、やや小柄ではあるが健康状態はほぼ安定している。

考 察

本例において、明らかな石灰沈着部位は、腹部右側、掌球と局所的であった。猫における石灰沈着に関する報告では、本例と同様に四肢の掌球にみられ、その他の部位としては顎や舌など、基本的には局所的であった [6-8]。

本例のCa×iP値は一般に軟部組織への石灰沈着の危険性が高まるとされる60～70の値を超えており、石灰沈着が生じやすい状態にある [4]。掌球に石灰沈着が生じる理由として、掌球は歩行で常に刺激を受ける部位であることから、刺激により生じた微細な損傷に対し異栄養性石灰沈着が生じた可能性が考えられた。同様に Beratazzolo Wら [7] の報告においても、掌球に石灰沈着が生じる原因について、起立時や歩行時に生じる損傷が関連している可能性があるとして述べられている。一方、本例の腹部右側の石灰沈着については、同部位に外傷の既往歴はないが、掌球の石灰沈着とは異なり、切除後、同部位への再発はみられなかった。また掌球以外の皮膚への発生もみられなかった。これらのことから、本病変が外傷により生じた可能性は否定できなかった。

本例は、最初に血液検査を行った第72病日にはすで

に非常に高い血漿iP値とCa×iP値を示していたこと、並びに第222病日以降の血液検査でも常に高iP値を示したことから、持続的高リン血症に伴う石灰沈着症と考えられた。また本例では初期にVitD₃値が高値を示したが、リン制限食に変更後、ほぼ正常範囲内で推移した。VitD₃値が正常範囲に復しても、石灰沈着は継続して存在し、血漿iP値もやや高い値を示した。このことは、本例における初期の高いビタミンD値と石灰沈着との関連は否定できないものの、大きな関与はなかったものと推測される。

高リン血症の原因として、腎不全や甲状腺機能亢進症、原発性上皮小体機能低下症、ビタミンD過剰症が報告されている [4]。血液検査並びに尿検査の結果から、腎不全は考えにくく、さらに腎糸球体の初期病変を反映するといわれる尿中微量アルブミンも検出されなかったことから、腎不全に伴う高リン血症は否定された [11]。また、甲状腺関連ホルモン並びに上皮小体由来のホルモン測定の結果から、これらの関与の可能性は低いと考えられた。

本例の高リン血症の原因は前述のように不明であった。過去に報告されている猫の石灰沈着症の症例は、1歳齢から13歳齢と幅があるが、いずれも末期の腎不全やビタミンD過剰症が原因とされている。本例のように、明らかな原因がみられず若齢時から高リン血症が持続する症例報告は、検索したかぎりなかった。人では高リン血症を引き起こす遺伝子疾患として、リンの主要な調節因子として知られているFGF23とその作用発現の重要な補助因子となるklothoの異常が報告されている [12-14]。FGF23は腎のナトリウム・リン共輸送体の発現を抑え、リン排泄を増加する。さらにFGF23は、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の合成を妨げ、リン吸収を減少させる [12-14]。そのため、FGF23の不足やklothoの異常は高リン血症を引き起こす。また、FGF23ノックアウトマウスとklothoノックアウトマウスでは、高P血症、高Ca血症、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の増加、軟部組織への石灰沈着がみられることが知られている [14]。本例では治療開始前に高iP値と高VitD₃値（第222病日）がみられ、また血漿Ca値は治療後ではあるが時に高値を示している。VitD₃値はリン制限食の開始後に低下し、それ以後ほぼ正常範囲に維持されているものの、本例にみられる徴候は、FGF23ノックアウトマウス及びklothoノックアウトマウスの示す徴候に類似している。本例では若齢時にすでに臨床徴候が発現していることから、現時点では原因不明であるが何らかの遺伝的異常の関与を考慮する必要がある。

本症例は生存しており、その状態は現在も安定している。本症例のiP値と臨床徴候は、今後の経過観察のため測定していく予定である。

引用文献

- [1] Alabaz D, Mungan N, Turgut M, Dalay C : Unusual idiopathic calcinosis cutis universalis in a child, *Case Reports Dermatol*, 1, 16-22 (2009)
- [2] Croom AL, Houston DM : Hyperphosphatemic tumoral calcinosis in a young dog with renal failure, *Can Vet J*, 35, 438-440 (1994)
- [3] Komori S, Washizu M : Metastatic calcinosis circumscripta treated with an oral charcoal absorbent in a dog, *J Vet Med Sci*, 63, 913-916 (2001)
- [4] Richard WN : Electrolyte imbalance, *Small Animal Internal Medicine*, Richard WN, et al eds, 3rd ed, 828, Mosby, St. Louis (2003)
- [5] Kidder AC, Chew D : Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there?, *J Feline Med Surg*, 11, 913-924 (2009)
- [6] Anderson WI, Cline JM, Scott DW : Calcinosis circumscripta of the tongue in a cat, *Cornell Vet*, 78, 381-384 (1988)
- [7] Bertazzolo W, Toscani L, Calcaterra S, Crippa L, Caniatti M, Bonfanti U : Clinicopathological findings in five cats with paw calcification, *J Feline Med Surg*, 5, 11-17 (2003)
- [8] Declercq J, Bhatti S : Calcinosis involving multiple paws in a cat with chronic renal failure and in a cat with hyperthyroidism, *Vet Dermatol*, 16, 74-78 (2005)
- [9] Jackson HA, Barber PJ : Resolution of metastatic calcification in the paws of a cat with successful dietary management of renal hyperparathyroidism, *J Small Anim Pract*, 39, 495-497 (1998)
- [10] Morita T, Awakura T, Shimada A, Umemura T, Nagai T, Haruna A : Vitamin D toxicosis in cats: natural outbreak and experimental study, *J Vet Med Sci*, 57, 831-837 (1995)
- [11] Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GE, Vaden SL : Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal), *J Vet Intern Med*, 19, 377-385 (2005)
- [12] Cheng CY, Kuro-o M, Razzaque MS : Molecular regulation of phosphate metabolism by fibroblast growth factor-23-klotho system, *Adv Chronic Kidney Dis*, 18, 91-97 (2011)
- [13] Nakai K, Komaba H, Fukagawa M : New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease, *J Nephrol*, 23, 619-625 (2010)
- [14] Jyothsna G, Michel B : Genetic disorders of phosphate regulation, *Pediatr Nephrol*, 27, 1477-1487 (2012)

Persistent Hyperphosphatemia and Calcinosis Cutis in a Young Cat

Satoshi KURODA^{1)†}, Nobuo SASAKI^{1),2)}, Naoyuki ITOH³⁾ and Noboru MURAOKA¹⁾

1) *Muraoka Animal Clinic, 11 Nagatoro, Inooka, Yokote, 013-0065, Japan*

2) *Nippon Institute for Biological Science, 9-2221-1 Shinmachi, Ome, 198-0024, Japan*

3) *School of Veterinary Medicine, Kitasato University, 23-35-1 Higashi, 034-8628, Japan*

SUMMARY

A 7-month-old Japanese domestic cat was presented with white subcutaneous nodules on the left forepaw. Clinical pathology revealed persistent hyperphosphatemia with normocalcemia. Renal failure, hyperthyroidism, and primary hypoparathyroidism were ruled out, although the vitamin D₃ level was higher in the initial examination. The cat was given a phosphorus-restricted diet, followed by a phosphorus absorbent (lanthanum carbonate). After the administration, the blood inorganic phosphate (iP) levels significantly decreased with a decrease in calcium × phosphate (Ca × iP) product. Vitamin D levels were also in the normal range. Clinical signs have remained stable, although the blood iP levels are still above the normal range. Calcinosis cutis (without lameness) has been observed in the cat's paws periodically for more than 2.5 years since the first onset. The cause of the hyperphosphatemia in this case was not determined.

— Key words : calcinosis cutis, cat, hyperphosphatemia.

† Correspondence to : Satoshi KURODA (*Muraoka Animal Clinic*)

11 Nagatoro, Inooka, Yokote, 013-0065, Japan

TEL 0182-36-1331 FAX 0182-36-1340 E-mail : s.kuroda@shinonomekai.net

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 923 ~ 927 (2014)