短 報

クッシング病の犬にみられた皮膚の石灰沈着症の8例

Calcinosis Cutis in 8 Dogs with Cushing's Disease

近野仁美 桃井康行 紺野克彦 岩崎利郎*

東京農工大学農学部獣医内科学教室

Hitomi Konno, Yasuyuki Momoi, Katsuhiko Konno, Toshiroh Iwasaki*

Department of Veterinary Internal Medicine, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology

要 約: 犬のクッシング病における皮膚の石灰沈着症について、発症に関与する因子と治療後の経過について考察した。クッシング病と診断した16例のうち8例で皮膚の石灰沈着症がみられた。皮膚の石灰沈着症の発症は診断時の高コルチゾール血症を示す症例と関連する傾向が見られた。また治療経過を追跡調査した6例中4例では石灰沈着症の改善する過程で、皮疹の一時的な増悪が認められた。

キーワード: クッシング病, 高コルチゾール血症, 石灰沈着症

Abstract: Factors relating with the etiology and clinical courses after treatment of calcinosis cutis in 8 dogs with Cushing's disease were analysed retrospectively. Calcinosis cutis occurred in 8 out of 16 dogs with Cushing's disease. The occurrence of calcinosis cutis was suggested to be correlated with the high plasma cortisol concentration measured at the first admission. Clinical course was followed in 6 cases and the temporary exacerbation of the calcified skin lesion in four of the six cases was observed in the process of improvement.

Key words: Cushing's disease, hypercorticism, calcinosis cutis

(Jpn J Vet Dermatol 2006, 12 (3): 153–156)

クッシング病は過剰なグルココルチコイドに暴露されることにより起こり、病因により下垂体依存性、副腎腫瘍性、医原性に大別される。臨床症状としては、多飲多尿、両側対称性の脱毛、毛質の変化、筋の脆弱化、皮膚の石灰沈着症などがみられる¹⁾。皮膚の石灰沈着症は、クッシング病の特徴的な症状の1つであり²⁾、クッシング病の33%以上の症例でみられるとされている³⁾。皮膚に石灰沈着が起きる機序は不明であるが、過剰なグルココルチコイドにより、皮膚構成蛋白、コ

ラーゲン、エラスチンの変化が起こり、結果的に異栄養性石灰沈着に陥るためと推測されている²⁾。

今回、犬のクッシング病の症例に見られた皮膚の石灰沈着症に注目し、発症に関与する因子について考察し、また治療後の経過について観察した。

2001年～2005年の間に東京農工大学附属家畜病院に来院し、クッシング病と診断した犬を対象とした。クッシング病は以下の基準により診断した。自然発症性の副腎皮質機能亢進症については、臨床症状から

* 連絡先: 岩崎利郎 (東京農工大学農学部獣医内科学教室) 〒183-8509 東京都府中市幸町 3-5-8

TEL 042-367-5777 FAX 042-367-5777 E-mail: bpag2180@cc.tuat.jp

*Correspondence to: Toshiroh Iwasaki (Department of Veterinary Internal Medicine, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology) 3-5-8 Saiwai, Fuchu, Tokyo 183-8509, Japan

表1 症例と発症関連因子

	病因	ACTH刺激後血中 コルチゾール濃度($\mu\text{g}/\text{dl}$)	クッシング病 罹患期間(月)
石灰沈着症あり			
症例1	PDH*	52.0	7
症例2	PDH	44.7	4
症例3	PDH	39.3	5
症例4	PDH	74.5	2
症例5	PDH	49.4	3.5
症例6	PDH	>50	不明
症例7	AT**	>50	4
症例8	医原性	1.2	2.5
		中央値50(医原性を除く)	中央値4
石灰沈着症なし			
症例9	PDH	47.3	8
症例10	PDH	34.9	4
症例11	PDH	80.0	2
症例12	PDH	57.2	不明
症例13	AT	36.1	12
症例14	AT	40.6	2
症例15	不明	27.2	6
症例16	AT	33.9	7
		中央値36.1	中央値6

*PDH: pituitary dependent hyperadrenocorticism (下垂体依存性クッシング病).

**AT: adrenal tumor (副腎腫瘍).

クッシング病が強く疑われたものについてACTH刺激試験を行った。ACTH刺激後1時間のコルチゾール値が $24 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の症例をクッシング病とした。下垂体依存性クッシング病と副腎腫瘍の鑑別は、超音波検査またはCTを用いて副腎を描出することにより行った。医原性クッシング病は臨床症状とステロイド投与歴およびACTH刺激試験により診断した。

治療については、皮膚の石灰沈着がみられた自然発症性クッシング病7例のうち副腎腫瘍の1例に対しては副腎摘出術を行い、他の6例に対してはトリロスタン($3 \sim 6.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 1日1回)を投与した。また医原性のクッシング病の症例に対してはステロイドの投与量を漸減した。

皮膚の石灰沈着症は、16例の自然発症性のクッシング病で7例(下垂体依存性6例, 副腎腫瘍1例)および医原性クッシング病で1例が認められた。

皮膚の石灰沈着の発症因子について検討した。その結果クッシング病の病歴の長さは石灰沈着症のみられた症例では中央値4ヵ月(2ヵ月~7ヵ月, 不明1例),

石灰沈着のみられなかった症例では中央値6ヵ月(1.5~12ヵ月)であり、病歴の長さと石灰沈着症の間の関係は明らかではなかった(表1)。

次に診断時のACTH刺激後のコルチゾール濃度について検討した。その結果、石灰沈着症のみられた症例では血中コルチゾール濃度の中央値は $50 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($39.3 \sim 74.5 \mu\text{g}/\text{dl}$, 医原性は除く)で、みられなかった症例では中央値 $36.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($23.6 \sim 80 \mu\text{g}/\text{dl}$)であり、石灰沈着症のある症例でコルチゾール値濃度が高い傾向が見られた(表1, 図1)。

自然発症性の副腎皮質機能亢進症の症例のうち、6例について治療後の長期観察が可能であった。この6例全てで、治療開始後1.5~4ヵ月以内に皮膚の石灰沈着症の著しい改善が認められた。しかしこれらの6例のうち4例では治療開始から約2週間で、石灰沈着部に一致した潰瘍、出血および痂皮など、皮疹の一時的な増悪が認められた(図2)。トリロスタンによる投薬開始後長期を経過していない1例についても、同様に一

図1 ACTH刺激後の血中コルチゾール濃度を示した。◇は医原性の症例の血中コルチゾール濃度を示す。＊はコルチゾール濃度が50以上であった症例で便宜的に50 μg/dlと表示している。

時的な皮疹の悪化を認めた。また医原性クッシング症の1例ではステロイド剤を漸減中に、石灰沈着部に一致した広範な潰瘍、出血および痂皮を認め、さらに高Ca血症(>16 mg/dl)を呈し、腎不全のため死亡した。

クッシング病における皮膚石灰沈着症の発症機序については不明な点が多い。一般に石灰沈着症は、慢性化した症例でみられるとされている。しかし、今回の症例では罹病期間との関係は認められず、むしろACTH刺激後の値で評価した高コルチゾール血症の程度に関連している可能性が高いように思われた。またトリロスタンの投与により高コルチゾール血症の改善がみられ、それに伴い皮膚の石灰化も治療開始後1.5～4ヵ月程で改善を認めた。しかし改善が見られた症例の多くで治療後2週間程度で潰瘍など皮疹の一時的な増悪を認めた。これは真皮に沈着したカルシウムなどの成分が、その治療過程で表層へと移動し体外へ排泄される過程で、病変部が潰瘍化した可能性があると考えられた。クッシング病に伴う皮膚石灰沈着症の治療を行う際には、一時的な皮疹の増悪の可能性について飼い主への十分な説明が必要であると考えられた。

図2 上段：下垂体依存性クッシング病の10歳齢のビーグル犬(症例3)に見られた皮膚石灰沈着症と治療後の経過。下段：副腎腫瘍のクッシング病の11歳齢のキャバリア(症例7)にみられた皮膚石灰沈着症と治療後の経過。

- A：治療開始日の頸背部の様子で発赤とともに軽度の石灰沈着形成がみられる。
- B：治療開始14日後の同部位で病変部が拡大しており発赤、出血、痂皮の形成がみられる。
- C：治療開始35日後の同部位で病変部は改善しており、灰白色の痂皮が形成されている。
- D：治療開始日の頸背部で痂皮形成がみられる。
- E：治療開始2ヵ月後の同部位で病変部は拡大している。頸部に灰白色の痂皮形成がみられ一時的に皮疹が増悪している。

医原性クッシング病の症例では、治療過程で高Ca血症を呈し、結果には示さなかったが血中PTH濃度は正常でPTH-rPを産生する腫瘍の存在は確認されなかった。その症例では、石灰沈着部位からのCaの流出により、高Ca血症が起こったのではないかと推測されている³⁾。これまで皮膚の石灰沈着症の改善に伴う高Ca血症の文献的な報告はみられないが、今後注意を要するものと思われる。

引用文献

- 1) Frazier, K.S., Hullinger, G.A., Liggett, A.D. and Hines, M.E. 2nd. 1998. *J. Vet. Diagn. Invest.* 10: 303.
- 2) Lversen, L., Jensen, A.C., Hoier, R., Skydsgaard, M. and Kristensen, F. 1998. *Domest. Anim. Endocrinol.* 15: 525.
- 3) Nakamura, M., Kawamura, Y., Minegishi, M., Momoi, Y. and Iwasaki, T. 2004. *J. Vet. Med. Sci.* 66: 329–331.
- 4) Scott, D.W. 1982. *J. Am. Animal. Hosp. Assoc.* 18: 173–183.
- 5) Scott, D.W., Miller, Jr., W.H. and Griffin, C.E. 1995. pp. 887, 1115–1117. *In: Small Animal Dermatology*, 5th ed, WB Saunders, Philadelphia.