症例報告

慢性腎不全の猫における限局性石灰沈着症の2例

Two Cases of Cutaneous Calcinosis of the Paws in Cats with Chronic Renal Failure

近藤 仁^{1)*} 清水 篤²⁾

¹⁾ こんどう動物病院, ²⁾ しみず動物病院

Hitoshi Kondo^{1)*}, Atsushi Shimizu²⁾

¹⁾ Kondo Animal Hospital, ²⁾ Shimizu Animal Hospital

Received January 10, 2014 and accepted May 28, 2014

要約: 猫の足底に限局した石灰沈着症は稀な皮膚疾患である。今回我々は本症に罹患した2例を経験したのでその概要を報告する。症例は、慢性腎不全の高齢猫2例で、両後肢肉球に、膿瘍の自壊を伴う境界明瞭な半ドーム状の結節性病変が認められた。1例では自壊部より約4 mm および2 mm の結石が摘出され、分析結果は主にタンパク質を主成分としたリン酸カルシウム結晶であった。また、病理学検査では限局性石灰化症と診断された。もう1例は、病変部よりクリーム状の液体が認められ、塗抹はチョークを引いたようであり結晶の形態から限局性石灰化症と診断された。

キーワード: 腎不全, 石灰沈着症, 猫

Abstract: Cutaneous calcinosis of the paws in cats is a rare skin disorder. In this report, we summarize our experience of two feline cases affected with this disorder. Those cats showed nodular structures on both hindlimb of pads that formed ruptured abscesses, and both cats also had chronic renal failure. In case 1, we removed several stones (4~2 mm), from the ruptured abscess which were mainly composed of proteins and calcium phosphate. Histopathologically, case 1 was diagnosed as local calcinosis. In case 2, creamy and pasty exudate fluid was observed emanating the ruptured abscess. A smear of the exudate fluid showed a chalky-like appearance on a slide, which was histopathologically indicated to be local calcinosis.

Key words: ruptured abscesses, chronic renal failure, calcification

(*Jpn J Vet Dermatol* 2014, 20 (3): 153–157)

諸言

皮膚石灰沈着症は、1) 外傷などに起因する異栄養性、2) リンまたはカルシウムの代謝異常または上皮小体機能亢進症に起因すると考えられている転移性、3) 局所へのカルシウムを含んだ薬剤の暴

露による医原性、4) 原因不明の特発性、の4つの異なる機序からなることが知られている¹⁾。このうち猫の足底または指間に生じる限局性石灰沈着症は、ほとんどの症例が血中カルシウムとリンの溶解度積 ($\text{Ca} \times \text{IP}$) が70以上の慢性腎不全の猫に認められるきわめて稀な皮膚疾患である²⁻⁵⁾。

今回我々は慢性腎不全の高齢猫2例において後肢肉球の皮下組織に砂粒状の無機塩の局所的な沈着を限局性に認め、既報告の病態とよく似た症例を経験した。また、そのうち一例においてはこれまでの報告には無い、病変部での結石形成が認められていたのでその概要を報告する。

*連絡先: 近藤 仁 (こんどう動物病院)
〒519-0504 三重県伊勢市小俣町宮前 724
TEL 0596-22-3929 FAX 0596-22-3936
E-mail: hitoshi@kondo-vet.com

*Correspondence to: Hitoshi Kondo (Kondo Animal Hospital) 724 Miyamae, Obata-Cho, Ise-shi, Mie 519-0504, Japan

Table 1. Results of CBC and serum chemistry analysis of Case 1

Parameter	Day 1	Day 98
RBC ($10^4/\mu\text{l}$)	920	518
PCV (%)	45	26
Hb (g/dl)	12.5	8.3
WBC (counts/ μl)	8200	10400
Band-N (counts/ μl)	0	0
seg-N (counts/ μl)	6330	8133
Lyn (counts/ μl)	800	933
Eos (counts/ μl)	460	800
Mon (counts/ μl)	610	533
TP (g/dl)	8.2	7.2
GPT (U/l)	73	Nc
Glu (mg/dl)	120	Nc
BUN (mg/dl)	>140	129.6
Cre (mg/dl)	6.3	5.4
Na (mEq/dl)	146	151
K (mEq/dl)	2.6	3.7
Cl (mEq/dl)	111	117
Ca (mg/dl)	Nc	Nc
P (mg/dl)	>15.0	>15.0

Nc; not checked.

症例報告

症例 1

16歳齢、避妊済みの雌で体重3.4 kgの日本猫が2009年4月23日に、元気、食欲の低下、嘔吐、多飲多尿を主訴に当院を受診した。

血液検査所見では、BUNおよびクレアチニンの顕著な上昇および低カリウム血症が認められ、後日測定した血中リン濃度についても異常高値が確認された (Table 1)。臨床症状および血液検査所見から慢性腎不全と診断し、1～4日ごとの通院による皮下補液および医療用活性炭 (コバルジン、ノバルティスアニマルヘルス、東京) 200 mg～400 mg/head/day の内服による治療を開始した。第98病日目に後肢の跛行が認められたことから両後肢を確認したところ、掌球に膿瘍を思わせる、出血を伴った境界明瞭な半ドーム状の結節性病変が認められ、一部は自壊し、潰瘍形成が見られた。特に右後肢においては、病変が背側にまで貫通し、瘻孔を形成していた (Fig. 1a, b, c)。

身体検査では後肢の自壊以外に特に異常なく、外傷等によるアブセスの自壊を疑い、患部の洗浄およびデブリードマンを行ったところ、右後肢の

Fig. 1. Clinical findings of hind pads of Case 1.

Several nodular structures were observed on the left hind pad that formed ruptured abscesses at the dermal site of the lesion (a). Several ruptured abscesses were also observed on right hind pad (b). Fistula formation covered the ventral interdigital area to the dorsum of the foot (c).

病変部から4 mm程の大きな結石が1個と1 mm程の小さな結石2個の合計3個の結石が摘出された (Fig. 2a, b)。その他の外傷性の皮膚疾患の鑑別疾患として深在性膿皮症、深在性皮膚糸状菌症、リケッチア、異物の混入、腫瘍なども考えられたため、皮膚生検を実施すると共に、細菌培養検査、真菌培養検査を行った結果、細菌培養検査ではバチルス *Buccilus* 属が少量確認され、真菌培養検査結果は陰性であった。また、摘出された結石は成分分析の結果、主にタンパク質主成分としたリン酸カルシウム結晶であった。

皮膚病理組織検査の結果、表皮は潰瘍を形成しており、間質は真皮浅層から深層かけて広範囲に好塩基性を呈する小葉状の石灰沈着巣に置換され、マクロファージやリンパ球などの単核球の細胞浸潤および線維性結合組織の増生が認められ、肉芽腫病巣が形成されていた。血管の周囲に認められる石灰は、主として大小様々な微細顆粒状だが、中には目玉焼きのような大型の好塩基性類円形滴状物も認められ、これらの所見から限局性石灰化症と診断された (Fig. 2c, d)。

以上より本症例を猫の足底に認めた限局性石灰沈着症とそれに伴う結石形成であると診断した。その後も点滴の継続とレナジェル (セベラマー塩酸塩, 中外製薬, 東京) 20 mg/kg/BID を処方するも、初診より第101病日に死亡した。

Fig. 2. Subcutaneous stones and histopathological findings of Case 1.

Three stones were removed from ruptured abscesses of the right hind pad of Case 1 (a). The stones had rough surfaces and were mainly composed of proteins and calcium phosphate (b). Histopathologically, ulcerative skin lesion was observed and the epidermis had completely disappeared. Dermal matrixes were substituted by numerous basophilic minerals and skin morphology was broken by those materials. hf = Hair follicle. H&E stain, Bar=50 μ m (c). Close up view of the various sizes and shapes of the numerous basophilic granules found at the dermal site of lesion. Many mononuclear cells were observed infiltrating the perivascular intradermal site. H&E stain, Bar=20 μ m (d).

Fig. 3. Clinical and pathological findings of Case 2.

Ruptured abscesses were observed on the right and left hind pads of Case 2. Interestingly, creamy and pasty exudate fluid was observed in the ruptured abscess of the left hand pad (a). A smear of exudate fluid showed a chalky appearance on a slide (b). Photomicrograph of the smear of exudate fluid shows a large number of amorphous crystalline granules, which stained with basophilic or colorless crystals. H&E stain, Bar=20 μ m (c).

Table 2. Results of CBC and serum chemistry analysis of Case 2

Parameter	Day 1	Day 154
RBC ($10^4/\mu$ l)	598	521
PCV (%)	32	27
Hb (g/dl)	10.4	9.4
WBC (counts/ μ l)	15200	15300
Band-N (counts/ μ l)	0	0
seg-N (counts/ μ l)	13049	13114
Lyn (counts/ μ l)	860	1292
Eos (counts/ μ l)	1004	696
Mon (counts/ μ l)	287	198
TP (g/dl)	9	9.4
GPT (U/l)	86	29
Glu (mg/dl)	115	110
BUN (mg/dl)	126.4	>140
Cre (mg/dl)	4.9	5.5
Na (mEq/dl)	151	146
K (mEq/dl)	2.7	2.4
Cl (mEq/dl)	110	106
Ca (mg/dl)	10.9	11.3
P (mg/dl)	8.9	>15.0

症例 2

18 歳齢，避妊済みの雌で体重が 4.1 kg の日本猫が，2009 年 8 月 22 日に，元気，食欲の低下，週に 2～3 回の嘔吐と多飲を主訴に当院受診した。

血液検査所見では，BUN およびクレアチニンの顕著な上昇および低カリウム血症が認められた (Table 2)。臨床症状および血液検査所見から慢性腎不全と診断し，2～7 日ごとの通院での皮下補液および医療用活性炭 200 mg～400 mg/head/day の内服による治療を行っていた所，154 病日目に両後肢の掌球に疼痛を伴わない，痂皮を伴う結節病変が確認された。身体検査では後肢の自壊以外に特に異常なく，胸腹部レントゲンからも異常は見られなかった。以上から外傷性または感染性疾患を疑い，ドキシサイクリン (ビブラマイシン錠，ファイザー，東京) 10 mg/kg SID の経口投与を 7 日間行ったが，第 161 病日目に患部はさらに腫脹し，痂皮を剥がすと，病変部からクリーム状のやや粘調性のある液体が排出した (Fig. 3a)。採取した液体の塗抹標本を作成したところ，チョークを水で溶いたようなザラつく感じがあった (Fig. 3b)。病変部の細菌培養検査ならびに真菌培養検査結果は陰性であった。採取した粘調性のある液体から作成した塗抹標本の組織学的検査を実施したところ，透

明な大小の結晶構造物が多数見られ、マクロファージも散見された。この構造物は未染色の状態の水に溶いたチョークの粉状であったことや、結晶の形態から石灰成分であると思われた。組織学的検査において、マクロファージの出現も散見される中に、縁取りを有する類円形の透明な大小の結晶構造物が多数採取されていたことから、限局性石灰化症と診断された (Fig. 3c)。以上より、本症例を猫の足底に認めた限局性石灰沈着症と診断し、通院による皮下点滴の継続とレナジェル 20 mg/kg/BID の経口投与を処方したところ 170 病日に皮膚病変は鎮静化したが、第 182 病日に死亡した。

考 察

今回我々が経験した2症例の病歴や臨床症状、血液検査データは慢性腎不全を示唆する結果であった。これまでの報告から、猫の足底に認められる限局性石灰沈着症は、そのほとんどが腎不全に起因する稀な皮膚疾患である²⁻⁵⁾。同様の報告は犬においても認められおり⁶⁻⁹⁾、後肢肉球は本疾患の好発部位として考えられる。

本疾患の詳しい病態や機序については未だ不明な点が多いが¹⁾、リン、カルシウムの代謝異常に伴う転移性石灰沈着症が原因であると考えられており、特に、足底の石灰沈着症を伴うほとんどの症例の血中カルシウムとリンの溶解度積 ($\text{Ca} \times \text{IP}$) は 70 を超えていることから²⁻⁹⁾、何らかの疾患による高リン血症または高カルシウム血症が転移性石灰沈着の要因であるものと示唆される。本症例においても、症例 1, 2 ともに高リン血症が認められており、症例 2 では血中カルシウムとリンの溶解度積 ($\text{Ca} \times \text{IP}$) は 70 を超えていた。一方、症例 1 では血中カルシウムは未計測であったが、これまでの報告からも、血中カルシウム濃度が正常またはそれ以下であったとしても本病態が認められていることから^{2, 4, 6)}、高リン血症だけでも十分本疾患が誘発されると考えられる。しかし、なぜ転移性の石灰沈着症が慢性腎不全の猫の肉球部に限局して生じるのかについては明らかではなく、わずかな外傷に伴ういわゆる異栄養性の要因が本疾患を誘発する可能性も示唆されている^{4, 6, 8)}。すなわち、慢性腎不全という転移性石灰沈着が起こりやすい背景に加え、刺激の加わりやすい後肢肉球に、組織障害による異栄養性の石灰沈着が加わったものと推察された⁴⁾。また、症例 1 では病変部より *Bacillus cereus* 属が検出されたが、これは重度の潰瘍形成に伴う2次的な感染であると思われ、

潰瘍部の増悪因子であったと考えられる¹⁾。

興味深いことに、通常、病変部においては砂粒状の石灰沈着が認められるのが本疾患の特徴であり^{1, 4)}、症例 2 の水で溶いたチョーク状物質の塗抹所見はこれに合致していたが、症例 1 においては病変部より明らかに結晶化した結石が摘出された。著者の調べた限り、このように大きく結晶化した結石が局所より摘出された報告はなく、症例 1 において結石が大きく結晶化した理由として、高齢であり重度の腎不全のためほとんど動けない状態であったこと、長期にわたり脱水が続いたこと、外傷などの異栄養性の要因が重なり石灰化が進行したこと、石灰化した組織が排泄されず長期間真皮に存在したことによるいわゆる骨化性^{1, 10)}を認めたこと、などの条件が重なったためではないかと推察された。

高窒素血症を認める猫では、血中リンおよびカルシウムの上昇の有無にかかわらず、二次性の上皮小体機能亢進症が高率に認められている¹¹⁾。さらに、高リン血症時には、甲状腺機能亢進症が認められるとの報告があることから^{5-12, 13)}、本症例において、何らかの関与があった可能性が示唆されるものの、これらのホルモン検査は行っておらず病態への関与は不明であった。一方、食餌などによるリンの取り込みを制限することで本病態を改善できたとの報告もあり^{3, 5, 9)}、近年では、リン制限食やリン吸着サプリメントなどの普及から血中の無機リンのコントロールを積極的に行うことが可能である。慢性腎不全の猫において、血中リン、カルシウムの測定を行うことで、稀ではあるが自験例のような皮膚病変が形成される可能性を予見することが可能であることから、積極的な血中の無機リンのコントロールは本疾患の発症の予防や治療に有効であると思われる。

本症例は、第 13 回日本獣医皮膚科学会学術大会・総会で報告した。

謝 辞

今回の症例を発表するにあたり島崎徹先生に多大なアドバイスならびに貴重なご意見を賜りましたことを深謝いたします。

引用文献

- 1) Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E. and Affolter, V.K. 2005. pp373-380. *In: Skin disease of the Dog and*

- Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis, 2nd ed, Blackwell Science Ltd., Oxford.
- 2) Böhmer, E., Hänichen, T. and Lohss, E. 1991. *Tierärztliche Praxis*. 19: 88–95.
 - 3) Jackson, H.A. and Barber, P.J. 1998. *J. Small Anim. Pract.* 39: 495–497.
 - 4) Bertazzolo, W., Toscani, L., Calcaterra, S., Crippa, L., Caniatti, M. and Bonfanti, U. 2003. *J. Feline. Med. Surg.* 5: 11–17.
 - 5) Declercq, J. and Bhatti, S. 2005. *Vet Dermatol.* 16: 74–78.
 - 6) Legendre, A.M. and Dade, A.W. 1974. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 164: 1192–1194.
 - 7) Kowalewich, N.J. and Hawkins, E.C. 1992. *Can Vet J.* 33: 465–466.
 - 8) Gross, T.L. 1997. *Vet. Dermatol.* 8: 27–32.
 - 9) Komori, S. and Washizu, M. 2001. *J. Vet. Med. Sci.* 63: 913–916.
 - 10) 朝倉万紀子, 大町哲夫, 代田欣二. 2009. 獣医臨床皮膚科 15: 149.
 - 11) Finch, N. C., Syme, H.M. and Elliott, J. 2012. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 241: 1326–1335.
 - 12) Barber, P.J. and Elliott, J. 1996. *J. Small. Anim. Pract.* 37: 575–582.
 - 13) Turrel, J.M., Feldman, E.C., Nelson, R.W. and Cain, G.R. 1988. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193: 359–364.