- N. A., et al.: *Arch. Biochem. Biophys.*, 192, 512~523 (1979).
- 6) JACKSON, H. D., PAPPENHAGEN, A. R. and GOETSCH, G. D., et al.: *J. Dairy Sci.*, 45, 897~903 (1962).
- 7) MANN, C. K. and YOE, J. H.: *Anal. Chem.*, 28, 202~205 (1956).
- 8) McMURRAY, C. H., RICE, D. A. and McBRIDE, P. S.: *Vet. Rec.*, 107, 188~191 (1980).
- 9) 村上大蔵: 岩手大農学部報告, 5, 123~171 (1961).
- 10) 二本柳昴子, 飯塚三喜, 米村寿男, ほか: 家畜繁殖誌, 別輯, 13, 16~22 (1967).
- 11) OLSON, W. G., JORGENSEN, N. A. and SCHULTZ, L. H., et al.: *J. Dairy Sci.*, 56, 889~895 (1973).
- 12) SANSOM, B. F., ALLEN, W. M. and DAVIES, D. C., et al.: *Vet. Rec.*, 99, 310~312 (1976).
- 13) 志村二三夫, 田村正明: ビタミン, 52, 173~181 (1978).
- 14) 田村正明, 杉浦邦紀: 日獣学誌, 41, 377~384 (1979).
- 15) WILLIS, J. B.: *Anal. Chem.*, 33, 556~559 (1961).

症 例 報 告

ビタミンD過剰投与に起因した牛の石灰沈着症

中村菊保*¹⁾ 板倉智敏*²⁾ 中島信明*³⁾ 勝屋茂實*⁴⁾

(昭和 57 年 9 月 17 日受理)

Bovine Calcinosis due to Excessive Administration of Vitamin D
KIKUYASU NAKAMURA (Poultry Disease Laboratory, National Institute of Animal
Health, Kurachi, Seki-shi Gifu 501-32) et al.

SUMMARY

Typical calcinosis occurred in two adult dairy cows which had been administered with vitamin D for a long time to prevent osteomalacia after delivery. The cows displayed emaciation, weakness of heart sound, distention of the jugular vein, and diarrhea. Pathologically, Severe generalized calcification was revealed in them. Main calcified lesions were in the left atrial and ventricular endocardium of the heart, the media of arteries, the adventitia of veins, trabeculae of the spleen, the basement membranes of tubules of the renal medulla, the serosa of the rumen and omasum, and the gastric glands of the abomasum. Cartilaginous metaplasia was observed in some of the affected arterial walls. In the lungs calcification was seen in the bronchial cartilage, and multiple bony metaplasia in alveolar walls. The present cases were considered to have been caused by an excessive administration of vitamin D.

要 約

分娩後骨軟症に罹患したと疑われ、治療としてビタミンD剤が長期間投与された2頭の雌成乳牛に典型的石灰症を認めた。両牛は、臨床的には衰弱・心音の減弱・頸静脈拡張・下痢を、病理学的には重度の全身性石灰沈着を示した。石灰化病変は、心臓では左心房・左心室の心内膜、静脈では外膜、動脈では中膜、脾臓では脾柱、腎臓では髄質の尿細管基底膜、第一胃と第三胃では漿膜、第四胃では胃腺に見られた。このほか、動脈壁の一部では軟骨化生、肺では気管支軟骨の石灰化と肺胞壁の骨化生が見られた。以上の所見から、今回の石灰症はビタミンDの過剰投与に起因したとみなされた。

*¹⁾ 農林水産省家畜衛生試験場鶏病支場 (岐阜県関市倉知 4909-58)*²⁾ 鳥取大学農学部 (鳥取市湖山町南 4-101)*³⁾ 残留農薬研究所 (茨城県水海道市)*⁴⁾ 農林水産省家畜衛生試験場 (茨城県筑波郡谷田部町観音台 3-1-1)

自然発生性石灰症は、治療失宜によるビタミンD過剰投与^{2,16,17)}、ビタミンD様作用を有する植物の中毒^{5-7,10,14)}、地方病性疾患^{1,8,11,13,20)}として反芻類および他の動物で報告されている。また、ビタミンD^{3,4,9)}あるいはビタミンD様作用を有する植物^{13,21)}の大量投与による実験的石灰症も、反芻類と実験動物で作出されている。

われわれは、骨軟症治療の目的でビタミンD剤を長期間投与された牛において、全身性の石灰沈着症を示した症例に遭遇した。本論文は、本症の発生側面および病理学的変化について述べ、併せてビタミンD剤使用に対する警鐘としたい。

1. 材 料 と 方 法

検索材料は屠場で殺処分された2頭(症例1, 2)の雌成乳牛(ホルスタイン種)である。症例1は分娩後骨軟症が疑われ、そのためにビタミンDとカルシウムの混合剤が数カ月間投与された。生前所見では、重度の衰弱、心音の減弱、頸静脈の拡張、下痢、貧尿を示した。血液検査では、赤血球数230万、白血球数8,000、ヘマトクリット値15であった。症例2も症例1同様に出産後骨軟症が疑われ、ビタミンDとカルシウムの混合剤で8カ月間治療された。生前所見としては、持続性的下痢、衰弱があった。

解体後の採取材料は10%ホルマリンで固定され、一部は10%ギ酸と10%ホルマリン混合液で脱灰された。これらの組織はパラフィンで包埋されて薄切され、切片はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、一部の切片はアザン、エラスチカ・ワンギーソン、PAS染色が施された。また、石灰化した臓器については軟X線学的にも検索した。なお、病理学的に検索し得た臓器は、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、全身の血管、第一～四胃、小腸、大腸、リンパ節、脳、脊髄、副腎、甲状腺、骨、骨格筋、横隔膜である。

2. 結 果

検索した2頭の牛の病理学的変化は、ほとんど同一であったので一括して述べる。

肉眼的には、顕著な石灰化がおもに心・血管系に見られた。心臓では、左心室が重度に拡張し、左心房の心内膜表面は硬く、粗糙であった。大型の弾性型動脈では、内膜面は著明に肥厚し、横軸に沿ったヒダ(写真1)あるいは限局性に隆起して、丘状を呈していた。大型の静脈はすべて拡張し、その壁は肥厚していた。脾臓では脾柱および被膜は肥厚・硬化していた。

症例2の肺は、瀰漫性に石灰化ならびに骨化して砂粒状物を含み、石綿様であった。全身の骨は硬度を増しているようであった。軟X線検査では、石灰化巣が大型の弾性型動脈壁・肺に明らかに認められた。ことに大型弾

性型動脈壁では、綿状あるいは顆粒状の石灰化巣が竇状に密着していた(写真2)。

病理組織学的には、石灰化は心臓、動脈、静脈、脾臓、腎臓、肺、第一胃、第三胃、第四胃において認められた。心臓の石灰化は、おもに左心房と左心室の心内膜に、瀰漫性あるいは限局性に見られた(写真3)。それらの病巣では弾性線維はしばしば石灰化・断片化していた。石灰化に対する反応性変化としては、線維芽細胞と組織球の増殖、ならびに異物巨細胞形成があった。また、石灰化は心筋の間質結合組織にもときおり認められた。

全身の大型ないし中型の動脈壁は、最も著明に石灰化し肥厚していた。とりわけ、大型の弾性型動脈は重度に罹患していた。動脈における石灰化は、中膜(とくに内膜下領域)に広範な沈着巣として見られた(写真4)。その石灰化は時に内膜に波及し、まれには糜爛も形成されていた。そのような石灰化巣では、中膜においては弾性線維と平滑筋線維の腫大・壊死・断片化、内膜においては線維芽細胞と膠原線維の増殖を伴っていた。また、罹患動脈の中膜は水腫を伴った膠原線維の瀰漫性増殖を示し、時には動脈の石灰化巣に隣接して軟骨化生があった。

大型の静脈では、石灰化は主に外膜、しかも縦走筋束間に見られ、それらには線維芽細胞、膠原線維、異物巨細胞の増殖および少数の好酸球浸潤が伴われていた(写真5)。

脾臓では、広範な石灰化が脾柱に生じ、その病巣は組織球性細胞および異物巨細胞の増殖を伴っていた。被膜は線維性に肥厚していたが、石灰化はなかった。

腎臓では、石灰化は髄質の尿細管基底膜に軽度認められた。このほか、尿細管腎症、間質性腎炎に加え、まれではあったが尿細管に巨細胞形成、尿細管内に少数の好中球を伴った好塩基性物質の貯留、ボウコウ囊壁の水腫性膨化があった。

肺では、石灰化は気管支軟骨と肺胞壁に生じていた。気管支軟骨は肥大し、軟骨基質の一部は石灰化していた(写真6)。症例2の肺胞壁は多発性に骨化生を示した(写真7)。かかる肺組織では無気肺と肺胞性気腫が見られた。

第一胃と第三胃では、漿膜および筋層間に石灰化が起こり、これらに対して線維芽細胞、組織球、異物巨細胞が増殖していた。第四胃の胃腺には、異物巨細胞を伴った石灰沈着があった。

症例2では、肋骨の外骨膜において骨芽細胞の増殖と新生骨梁の形成が認められた(写真8)。

以上の病変に加えて、両例に肝細胞の限局性壊死、症例1に心筋、骨格筋、横隔膜の住肉胞子虫感染、症例2に肺の放線菌感染が所見された。なお、上皮小体は検索し得なかった。

- 写真1 胸大動脈内膜の石灰沈着：内膜は肥厚・粗糙化を示す（症例 2）
 写真2 胸大動脈の軟X線写真：石灰性物質は横軸に平行して線状に、あるいは顆粒状に沈着する（黒色部 症例 2）
 写真3 左心房心内膜における限局性石灰沈着（症例 1 未脱灰標本 HE $\times 100$ ）
 写真4 右総頸動脈における石灰沈着：中膜において弾性線維の石灰化・断裂・壊死および膠原線維の増殖が見られ、内膜では線維性増殖が著しい（写真上側 症例 1 脱灰標本 HE $\times 40$ ）

写真5 大静脈の外膜を示し、石灰化は平滑筋線維ではなく筋層間結合組織に見られる（症例1 未脱灰標本 HE $\times 100$ ）

写真6 気管支軟骨の肥大と石灰化（症例1 未脱灰標本 HE $\times 40$ ）

写真7 肺胞壁の骨化生を示し、化生骨の一部は石灰化著明（濃染部）。隣接の肺胞は気腫性である（症例2 脱灰標本 HE $\times 100$ ）

写真8 肋骨の外骨膜性異常造骨を示し、固有の皮質骨の外側に骨芽細胞の増殖，新生骨梁の形成がある（症例1 脱灰標本 HE $\times 250$ ）

3. 考 察

本症例の病変は、牛の実験的ビタミンD過剰症³⁾の病変と酷似している。ビタミンDの不注意な投与によって動物に石灰症が生じることがしばしば報告されている。例えば、BIANCARDI ら²⁾は低マグネシウム血症の治療の目的で300万単位/日のビタミンD₃を投与した乳牛において、全身性石灰症を経験した。LINDT¹⁶⁾は猿、反芻類、豚、肉食獣、けっ歯類、両生類など種々の動物において、ビタミンD過剰投与による石灰症を報告した。MUYLLE ら¹⁷⁾も、高水準のビタミンDを使って繰り返し治療した馬に石灰症を認めた。今回の症例は、その稟告ならびに病理学的所見、さらには前述の文献的資料から、ビタミンDの持続的投与に起因した石灰症とみなされる。

ヒトではビタミンDの1日の所要量は400単位であり、所要量の200倍以上でビタミンD過剰症が起こるといわれている¹⁹⁾。33週齢の乳牛のビタミンDの1日の所要量は1,320単位である¹⁸⁾。CAPEN ら³⁾は2～5才の乳牛に実験的に全身性石灰症を作出したが、この時、3,000万単位/日のビタミンDが7～30日間投与された。われわれの症例ではビタミンDの正確な投与量は不明であるが、投与期間は長期であった。

ビタミンDは腸においてのカルシウム吸収を増加させ、血中カルシウムを上昇させる¹⁹⁾。このような作用を持つビタミンDを過剰投与すると、全身性に転移性石灰沈着が生じることがよく知られている。今回の症例においても石灰沈着は全身性・多発性に生じ、しかも弾性線維に富んだ組織および酸を放出する組織において著しかった。動脈においては石灰沈着は主に中膜に限局するとされているが^{8,11,12)}、本症例においても石灰沈着は中膜で著しく、中膜の石灰沈着が内膜に波及した時のみに内膜も冒されていた。肺胞壁の骨化性^{10,13)}と気管支軟骨の石灰沈着^{8,7,10)}は他の報告の石灰症例においてもしばしば観察されている。

われわれの症例の1例では肋骨に外骨膜性造骨亢進があった。過去に報告された石灰症例では、全身性骨化石灰症¹⁴⁾、骨髓骨化症¹⁰⁾、内骨膜性造骨症^{13,15)}が認められ、これらは内骨膜性造骨亢進を主体とし、今回の症例で認めた骨病変と異なる病像であった。なお、石灰症罹患動物の上皮小体を検索した報告は少なく、CAPEN ら⁴⁾とKROOK ら¹⁴⁾は石灰症の際、上皮小体が低形成を示すと述べている。

家畜や犬・猫において、予防あるいは治療を目的として、ビタミンD剤が比較的しばしば投与されているよう

である。今回の症例は、ビタミンD剤を投与する際には投与量、投与期間などを十分考慮して使用すべきことを示唆しているといえよう。

文 献

- 1) ARNOLD, R. M. and BRAS, G.: *Am. J. Vet. Res.*, 17, 630～639 (1956).
- 2) BIANCARDI, G., SALI, G. and FINAZZI, M., et al.: *Atti Soc. Ital. Sci. Vet.*, 26, 318～322 (1972).
- 3) CAPEN, C. C., COLE, C. R. and HIBBS, J. W.: *Pathol. Vet.*, 3, 350～378 (1966).
- 4) CAPEN, C. C., KOESTNER, A. and COLE, C. R.: *Lab. Invest.*, 14, 1809～1825 (1965).
- 5) DÄMMRICH, K., DIRKSEN, G. and PLANK, P.: *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 77, 342～346 (1970).
- 6) DIRKSEN, G., PLANK, P. and SPIEB, A., et al.: *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 77, 321～338 (1970).
- 7) DONE, S. H., DÖBERREINER, J. and TOKARNIA, C. H.: *Br. Vet. J.*, 132, 28～38 (1976).
- 8) GILL, B. S., SINGH, M. and CHOPRA, A. K.: *Am. J. Vet. Res.*, 37, 543～552 (1976).
- 9) HASS, G. M., TRUEHEART, R. E. and HEMMENS, A.: *Am. J. Pathol.*, 37, 521～539 (1960).
- 10) HÄNICHEN, T., PLANK, P. and DIRKSEN, G.: *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 77, 338～342 (1970).
- 11) ITO, T., MIURA, S. and TANIMURA, I.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 36, 505～512 (1974).
- 12) KÖHLER, H., LEIBETSEDER, J. and LIBSELLER, M., et al.: *Zentralbl. Veterinärmed.*, A, 21, 613～637 (1974).
- 13) KÖHLER, H. and LIBSELLER, R.: *Zentralbl. Veterinärmed.*, A, 17, 289～337 (1970).
- 14) KROOK, L., WASSERMAN, R. H. and SHIVERLY, J. N., et al.: *Cornell Vet.*, 65, 26～56 (1975).
- 15) LIBSELLER, R., GLAWISCHNING, E. and KÖHLER, H., et al.: *Zentralbl. Veterinärmed.*, A, 21, 705～730 (1974).
- 16) LINDT, S.: *Wien. Tierärztl. Monatschr.*, 55, 148～164 (1968).
- 17) MUYLLE, E., OYAERT, W. and ROOSE, P. de, et al.: *Zentralbl. Veterinärmed.*, A, 21, 638～643 (1974).
- 18) 内藤元男：畜産大事典，第1版，1656～1657，養賢堂，東京（1978）。
- 19) 鈴木正二：南山堂医学大辞典，第16版，1747，南山堂，東京（1978）。
- 20) TUSTIN, R. C., PIENAAR, C. H. and SCHMIDT, J. M., et al.: *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 44, 383～395 (1973).
- 21) WASE, A. W.: *Fed. Proc.*, 31, 708 (1972).