

血中 $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitaminD}$ 値測定が有用であった 原発性上皮小体機能亢進症の犬の1例

新家俊樹^{1)†} 西岡佑介¹⁾ 山田裕貴¹⁾ 金井孝夫²⁾ 小川 高¹⁾

1) 静岡県 開業 (小川動物病院: 〒427-0043 島田市中溝4-14-1)

2) 東京女子医科大学 (〒162-8666 新宿区河田町8-1)

(2010年12月2日受付・2011年7月4日受理)

要 約

原発性上皮小体機能亢進症 (PHP) に罹患したウェルシュ・コーギー・ペンブロークにおいて血中 $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitaminD}$ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] 値を測定した。血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値は PHP 犬で $242 \pm 55\text{pg/ml}$ (平均 \pm 標準偏差, 7 回測定), 健常犬 ($n = 8$) では $98 \pm 30\text{pg/ml}$ であった。PHP 犬では, 上皮小体腫瘍の切除後に $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値の低下がみられた。これらの成績より, 血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値の上昇が犬の PHP 診断に有用である可能性が示唆された。

—キーワード: $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitaminD}$, ビタミン D_3 , 原発性上皮小体機能亢進症。

----- 日獣会誌 64, 962~964 (2011)

原発性上皮小体機能亢進症 (PHP) は, 上皮小体の孤立性腺腫や過形成を原因とし, 過剰な上皮小体ホルモン (PTH) の分泌を引き起こす [1-3]。犬での発生は比較的まれで, PTH の過剰分泌による高カルシウム (Ca) 血症と, それに伴う食欲不振, 多飲多尿などの症状がみられる。一般的に高 Ca・低リン (P) 血症及び PTH-intact 値の上昇がみられれば本疾患が疑われるが [1-3], 高 Ca 血症以外は必発所見ではないと報告されている [2]。今回, PTH-intact 値が継続的に高値を示さなかったウェルシュ・コーギー・ペンブロークの PHP 症例に対し, $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitaminD}$ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] 値を追加測定した。その結果, 血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値が継続的に上昇しており, PHP の診断に役立った。したがって, 犬の PHP 診断において, 血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値を評価することで, その診断精度が上がる可能性が示唆された。本論文では, 本症例の臨床経過と内分泌学的検査値の関連を中心に報告する。

症 例

PHP 犬: ウェルシュ・コーギー・ペンブローク, 雄, 7 歳齢, 体重 16kg (BCS4/5)。一般状態に異常は認められなかったが, 後肢の軽度振戦を主訴に来院した。血液検査において, 血中 Ca 値が 15.4mg/dl (補正值 16.1mg/dl), 血中 P 値が 1.7mg/dl を示した。イオン化

Ca は 8.9mg/dl を示した。また, 腹部 X 線検査では膀胱結石がみられ, 結石分析によりリン酸水素 Ca 尿石と判定された。

PTH-intact 値: 本症例の血清を電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法) (PTH-intact, 保健科学研究所 (株), 神奈川) 及び化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) (PTH-intact, モノリス (株), 東京) を用いて 4 回測定した。初回測定値は ECLIA 法を用いて 4pg/ml であった。2 回目以降は CLEIA 法を用いて, それぞれ $31.0, 7.7, 9.5\text{pg/ml}$ であった。また, 対照犬として健常コーギー 3 頭の PTH-intact 値を CLEIA 法にて測定し $7.4 \pm 2.0\text{pg/ml}$ (平均 \pm 標準偏差) であった。

血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値: 本症例の血清を放射免疫測定法 (RIA 法) ($1\alpha\text{-}25\text{-(OH)}_2$ ビタミン D , 三菱化学メディエンス (株), 東京) を用いて 7 回測定し, 同様に健常コーギー 8 頭を対照犬として $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値を測定した。PHP 犬の $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値は $242 \pm 55\text{pg/ml}$ (最低値 127pg/ml ~ 最高値 282pg/ml) であり, 健常犬では $98 \pm 30\text{pg/ml}$ (最低値 56pg/ml ~ 最高値 130pg/ml) であった。

除外診断: 血中甲状腺ホルモン (T4: $2.1\mu\text{g/dl}$, FT4: 2.3ng/dl), PTH-rp 値 (1.1pmol/l 未満) 及び ACTH 刺激試験 (pre: $1.5\mu\text{g/dl}$, post: $9.3\mu\text{g/dl}$) を実施したが, 異常はみられなかった。その他, 摂取フ

† 連絡責任者: 新家俊樹 (小川動物病院)

〒427-0043 島田市中溝4-14-1 ☎0547-37-3280 FAX 0547-37-0952 E-mail: oah-ogawa-vet@dogs-cats.jp

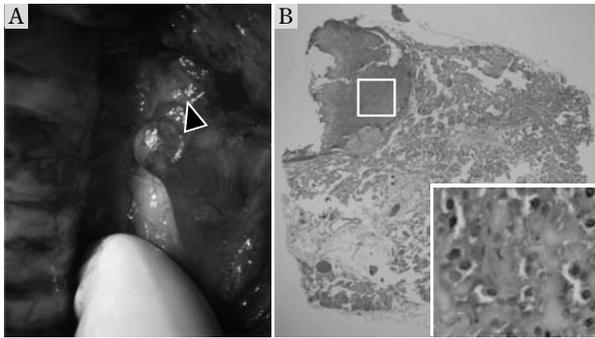


図1 左側外上皮小体領域肉眼像及び摘出腫瘍の病理組織学的所見。

A：左側外上皮小体領域に孤立性の腫瘍（矢頭）がみられた。

B：甲状腺組織に隣接した境界明瞭な組織がみられた（HE染色 低倍）。細胞異型はみられず上皮小体の充実した腺腫がみられた。挿入図（HE染色 高倍）。

ードなどの問診によりビタミンD中毒の疑いが除外された。また、画像検査及び触診により肉芽腫性疾患が除外され、複数回の糞便検査から消化管内寄生性疾患が除外された。

内科的治療：生理食塩水輸液（生理食塩液，大塚製薬株，東京），プレドニゾロン（プレドニゾロン錠5mg，キョウリンリメディオ株，富山）及びビスホスホネート（パミドロン酸二静脈注射用，沢井製薬株，大阪）などによる内科療法を試みたが，効果はみられなかった。

外科的治療：除外診断よりPHPが疑われたために，第329病日，外科的に左右上皮小体を評価した。肉眼で孤立性に腫大していた左側外上皮小体を認めたため，左側外上皮小体摘出術を実施し，摘出組織を病理組織学的検査に供試した（図1A）。

病理組織検査：摘出腫瘍はコロイド濾胞からなる甲状腺組織と境界が明瞭に隣接した充実性組織であった（図1B）。拡大像では，やや小粒で好酸性ないし淡明な細胞が密に増殖していた。核はおもに楕円形で核の大小不同はみられず，細胞質は狭く，周囲への浸潤性もみられないことから，上皮小体腺腫と診断された。

経過：術後は，血中Ca及び1,25(OH)₂D値がともに急激に低下し，その後血中1,25(OH)₂D値は119～121pg/mlで維持された（図2）。

考 察

犬のPHPでは，従来，高Ca，低P血症及びPTH-intact値の上昇を指標に診断が進められている。本症例では，高Ca血症及び低P血症は認められたものの，PTH-intact値はECLIA法（測定値：4pg/ml，基準値：20～130pg/ml）[9]及びCLEIA法（測定値：31.0，7.7，9.5pg/ml，基準値：8.0～35.0pg/ml）を

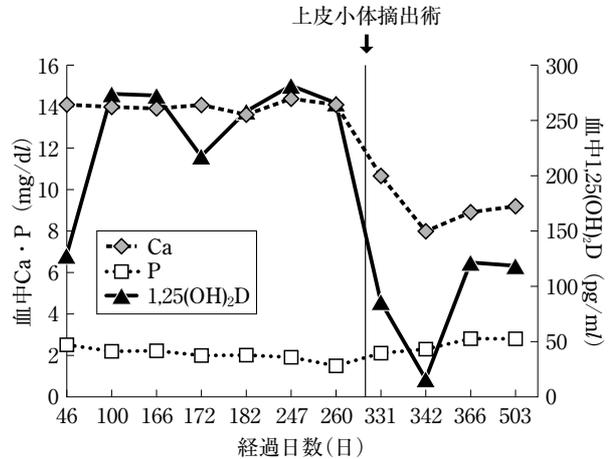


図2 PHP犬の血中Ca・P及び1,25(OH)₂D値の推移。上皮小体腫瘍摘出後すぐに血中Ca・1,25(OH)₂D値の低下がみられた。

用いて計4回測定したが，典型的な異常高値は示さなかった。生理学的に，高Ca血症時には，PTHの分泌は抑制され，PTH-intact値は検出限界低値で測定されると考えられている[2, 3]。そのため，PHPに罹患しても，PTH-intact値が上昇しない症例も存在する[1-3]。Feldmanら[2]はPHP犬210頭の回顧的研究において，高Ca血症（100%），低P血症（65%）の次に多くみられた所見は尿石症（31%）及び尿路感染症（29%）であり，PTH-intact値の上昇を示した犬は27%だけであったと報告している。本症例の臨床所見もFeldmanら[2]の報告に近似する成績であった。

PTHは1 α -hydroxylase 刺激因子であり，腎臓において1,25(OH)₂Dの生成を亢進させ，1,25(OH)₂DはPTH分泌を負のフィードバックにより抑制する[4, 7]。PHPではこの生理機構の破綻により1,25(OH)₂Dの生成が促進され，高1,25(OH)₂D血症が持続すると考えられている[3, 7]が，PHP犬の1,25(OH)₂D値を測定した報告はみあたらない。本研究では，PHP犬の血中1,25(OH)₂D値を測定し，健常犬と比較して，高値を示す成績を得た。すなわち，本症例の血中1,25(OH)₂D値は著者らの健常犬の値やGerberらなど[4, 5, 7]の健常犬の値と比べて明らかな高値であった。高1,25(OH)₂D血症を発現する疾患として，ビタミンD中毒，肉芽腫性疾患及び消化管内寄生性疾患が報告されているが[5, 6, 8]，PHPについても高1,25(OH)₂D血症の鑑別診断リストに加えるべきであると考えられた。以上より，犬のPHPが疑われた場合，PTH-intact値とともに1,25(OH)₂D値を測定することで，よりPHPの診断精度が上がるものと考えられた。

引用文献

- [1] Richard WN : Disorders of the parathyroid Gland, Small Animal Internal Medicine, Richard WN, et al eds, 4th ed, 715-720, MOSBY, Missouri (2009)
- [2] Feldman EC, Hoar B, Pollard R, Nelson RW : Pre-treatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism : 210 cases (1987-2004), J Am Vet Med Assoc, 227, 756-761 (2005)
- [3] Feldman EC : Disorders of the parathyroid Glands, Textbook of veterinary internal medicine, Ettinger SJ, et al eds, 7th ed, 1722-1743, SAUNDERS, Missouri (2009)
- [4] Gerber B, Hässig M, Reusch CE : Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure, Am J Vet Res, 64, 1161-1166 (2003)
- [5] Mellanby RJ, Mellor P, Villiers EJ, Herrtage ME, Halsall D, O'Rahilly S, McNeil PE, Mee AP, Berry JL : Hypercalcaemia associated with granulomatous lymphadenitis and elevated 1,25 dihydroxyvitamin D concentration in a dog, J Small Anim Pract, 47, 207-212 (2006)
- [6] Rohrer CR, Phillips LA, Ford SL, Ginn PE : Hypercalcemia in a Dog : A Challenging Case, J Am Anim Hosp Assoc, 36, 20-25 (2000)
- [7] Schenck PA : Disorders of Calcium, Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice, Stephen PD, et al eds, 3rd ed, 124-179, SAUNDERS, Missouri (2006)
- [8] Mellanby RJ, Mee AP, Berry JL, Herrtage ME : Hypercalcaemia in two dogs caused by excessive dietary supplementation of vitamin D, J Small Anim Pract., 46, 334-338 (2005)
- [9] 桃井康行 : 上皮小体ホルモン, どうぶつ病院臨床検査, 168-169, ファームプレス, 東京 (2009)

The Utility of Serum 1 α ,25-dihydroxyvitaminD Values in a Dog with Primary Hyperparathyroidism

Toshiki ARAIE *[†], Yusuke NISHIOKA, Yuki YAMADA, Takao KANAI and Takashi OGAWA

* *Ogawa Animal Hospital, 4-14-1 Nakamizo, Shimada, 427-0043, Japan*

SUMMARY

The concentration of 1 α ,25-dihydroxyvitaminD [1,25(OH)₂D], was measured in a Welsh Corgi Pembroke with a primary hyperparathyroidism (PHP). The serum concentration of 1,25(OH)₂D was 242 \pm 55 pg/ml (mean \pm SD, total of seven measurements) in the dog with PHP and 98 \pm 30 pg/ml in clinically normal dogs (n = 8). In the dog with PHP, the serum concentration of 1,25(OH)₂D decreased after surgical removal of a parathyroid mass. These findings suggest that the elevation of serum 1,25(OH)₂D concentration could be a useful marker for evaluating the diagnosis of a dog with PHP.

—Key words : 1 α ,25-dihydroxyvitaminD, primary hyperparathyroidism, Vitamin D₃.

[†] *Correspondence to : Toshiki ARAIE (Ogawa Animal Hospital)*

4-14-1 Nakamizo, Shimada, 427-0043, Japan

TEL 0547-37-3280 FAX 0547-37-0952 E-mail : oah-ogawa-vet@dogs-cats.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 64, 962 ~ 964 (2011)