

第五章 病理性鈣化及骨化 (Pathologic Calcification and Ossification)

一、病理性鈣化

病理性鈣化 (pathological calcification) 指鈣鹽沉積於不該沉積的地方。鈣鹽為氫氧磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; hydroxyapatite)，簡稱磷灰石 (apatite)。於正常的情況下，鈣鹽只沉積於骨骼系統，所以正常的鈣化與病理性 (不正常) 鈣化的不相同點，在於鈣鹽沉積的組織基質 (substrates) 的不同。正常的情況時，鈣鹽只沉積在類骨質 (osteoid) 組織。但病理性鈣化時，鈣鹽可沉積於任何的組織，包括：活組織或死的組織，且可沉積在細胞內或細胞外。

磷酸鈣易沉積於鹼性介質 (medium) 中，但遇酸性則溶解。一旦沉積的磷灰石形成第一個結晶，則該結晶繼續增生結晶，此種現象，甚至發生在正常的血鈣濃度下。第一個結晶體 (crystal) 的形成，稱磊晶現象 (epitaxy)。此後，結晶的增生是因結晶的表面，變成另外的晶體成長的種子 (seeding)，這稱二次性成核作用 (secondary nucleation)。於顯微鏡下，鈣鹽的結晶為藍色、無一定形態的顆粒，或大的塊狀沉澱物。嚴重時，肉眼可見受害組織變白及硬化。細胞內的粒腺體及細胞附著的基底膜 (basement membrane)，為最早被鈣鹽沉澱的位置。

病理性鈣化，可分二類：營養不良性鈣化 (dystrophic calcification) 及轉移性鈣化 (metastatic calcification)。

營養不良性鈣化 (dystrophic calcification)： 這種不正常的鈣化，比另一類常見。這通常是局部性，而且血中的鈣及磷酸鹽的濃度，並無增加。這種鈣化常發生死亡或受傷害之組織或細胞。如白肌病 (white muscle disease) 常見有鈣化；牛的結核病或羊腸結節蟲病時，鈣化相當明顯。另外，老山羊的睪丸也常見有鈣化，於人類最好的例

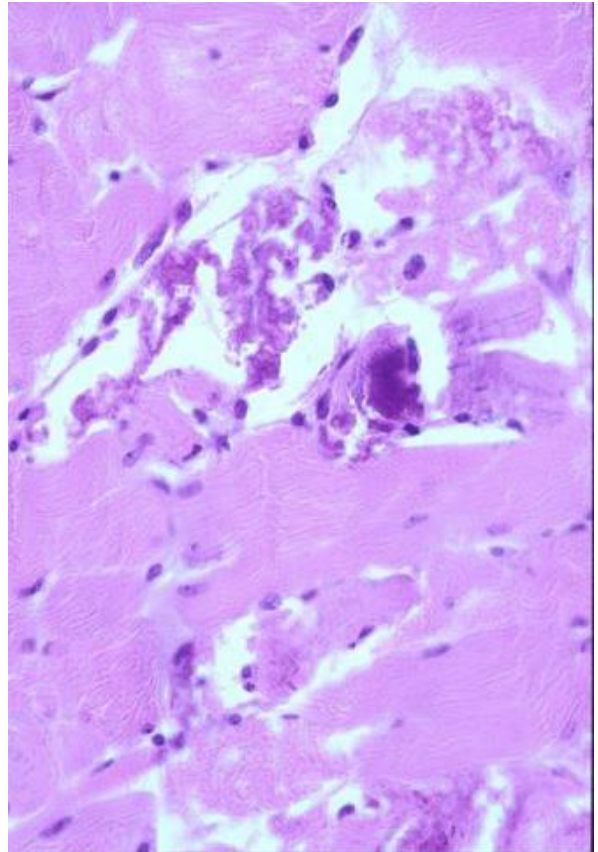


圖 5-1. 小牛白肌病 (white muscle disease)，維他命 E/ 硒缺乏，肌纖維壞死引致鈣化，可見於心肌及骨骼肌，屬於營養不良性鈣化 (dystrophic calcification)。

子則是硬化的動脈 (圖 5-1 - 圖 5-5)。

營養不良性鈣化的引發物 (initiator)，包括：磷脂 (phospholipids)、彈性纖維 (elastic fibers)、膠原細纖維 (collagen fibrils)、變性蛋白 (denatured protein)、磷蛋白質 (phosphoproteins)、脂肪酸 (加鈣變成肥皂) 或細菌等。牙周病的菌斑，即與此有關。

轉移性鈣化 (metastatic calcification)： 此種不正常的鈣化是全身性，發生於血中鈣或磷酸的濃度過高，或維他命 D 中毒，或副甲狀腺機能亢進 (hyperparathyroidism)。這種鈣化的後果，因全身性的關係，比營養不良性鈣化的後果嚴重。常發生鈣化的器官及組織，為血管、腎、肺及胃。動物發生轉移性鈣化常與

尿毒症 (uremia) 有關 (圖 5-6 - 圖 5-9)。

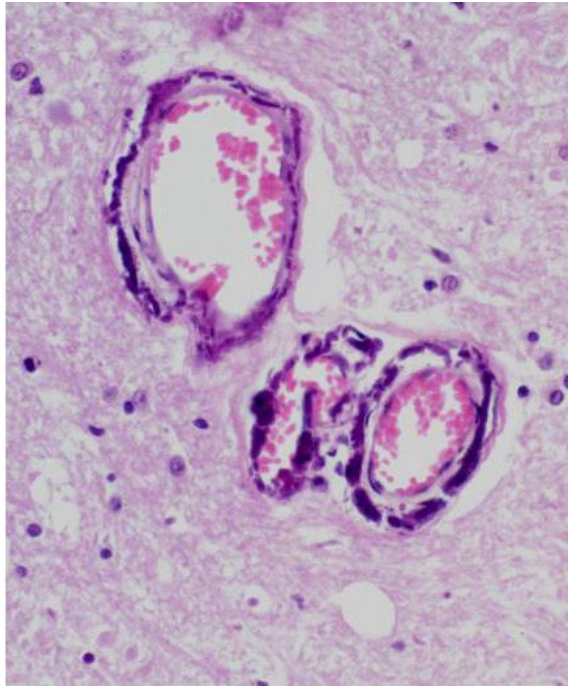


圖 5-2. 老馬腦血管的鈣化。



圖 5-4. 鹿的心臟，心肌有廣泛性的鈣化。

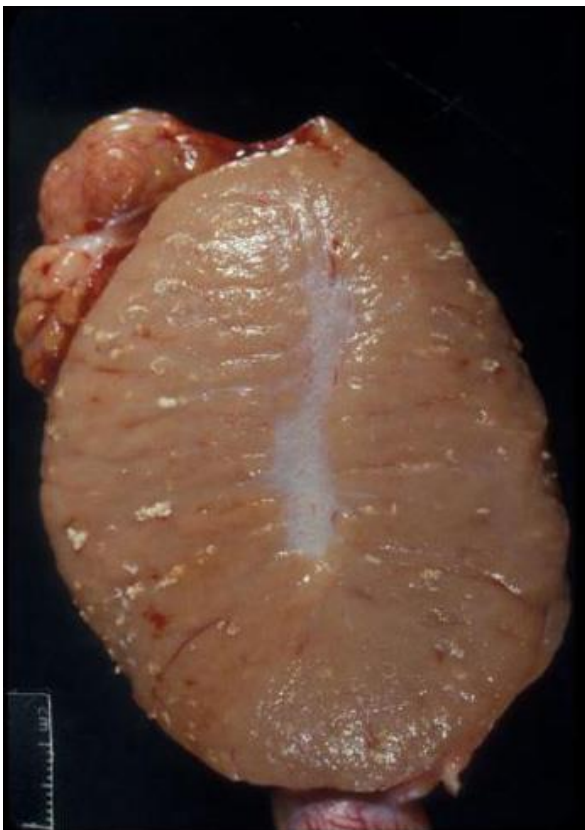


圖 5-3. 老山羊的睪丸，切面見有白色的鈣化病灶。

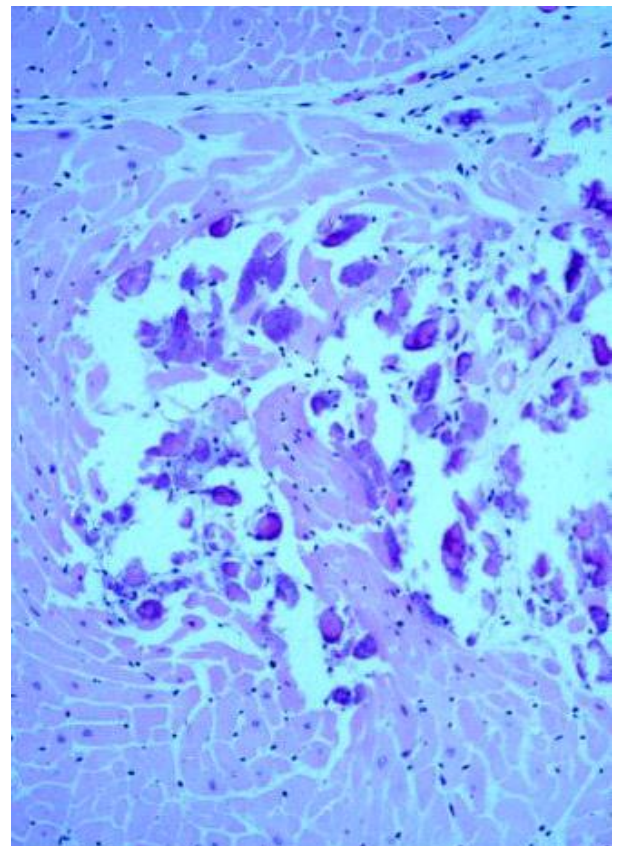


圖 5-5. 圖 5-4 的顯微切片，心肌嚴重性的鈣化。

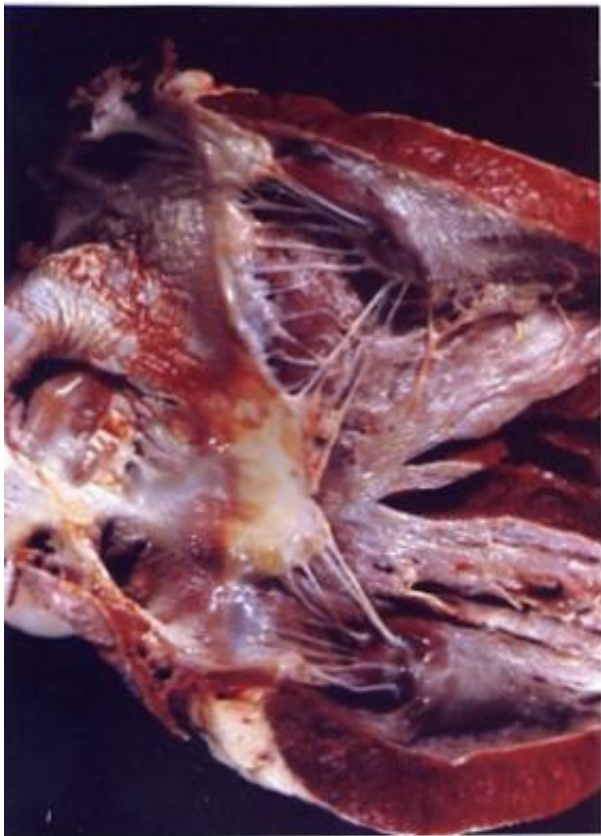


圖 5-6. 牛心內膜的鈣化，常見於惡病質 (cachexia) 的動物，如牛副結核病 (Johne's disease)，屬於轉移性鈣化 (metastatic calcification)。

圖 5-7. 駱馬 (llama) 大動脈內膜有鈣化斑。

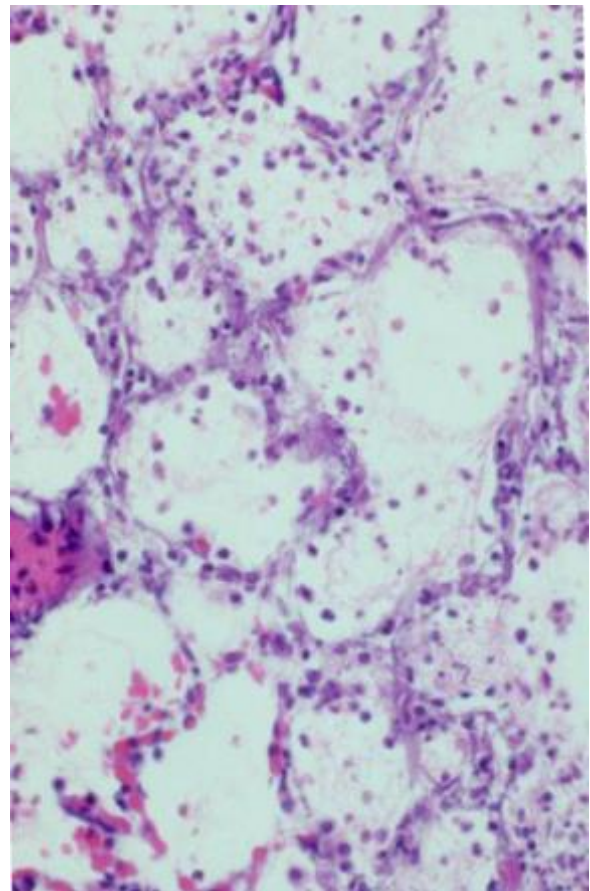
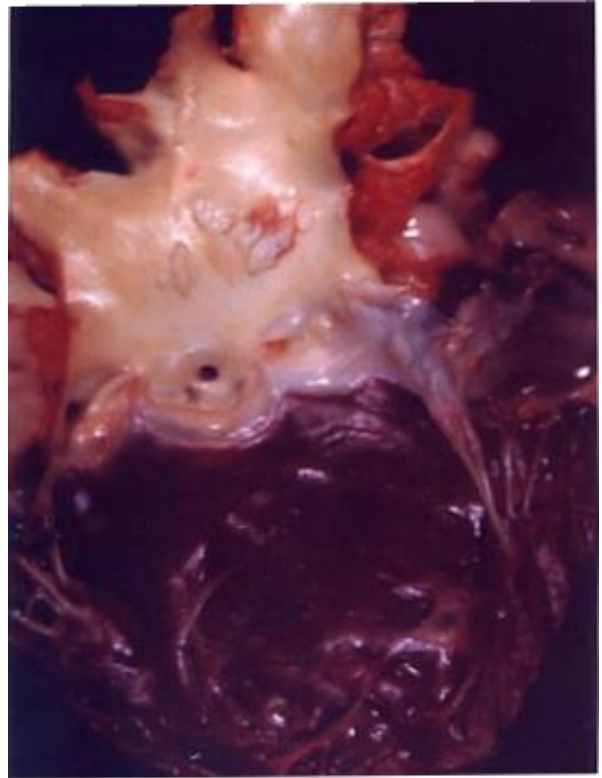


圖 5-8. 尿毒症的肺，肺胞壁鈣化，有些人稱這種肺為浮石肺 (pumice lung)。

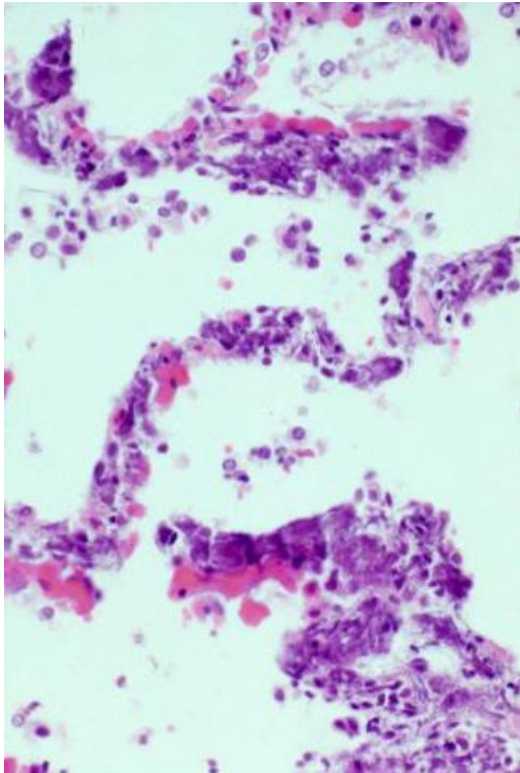


圖 5-9. 小狗維他命 D 的中毒，如圖 5-8 有肺胞壁的鈣化。

血鈣過高，可發生於下列的情形：

- (1) 副甲狀腺素 (parathyroid hormone) 過度分泌：如副甲狀腺的增生 (hyperplasia) 及腫瘤、腎衰竭或某些可分泌副甲狀腺素的腫瘤。
- (2) 骨的破壞：骨的腫瘤，如多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 或轉移性的腫瘤。
- (3) 其他，如維他命 A 或維他命 D 中毒。

此種鈣化會常發生於胃的粘膜層、肺、腎、全身的靜脈與肺靜脈，因這些器官或組織分泌酸，結果本身變成鹼性的區塊 (compartment)。胃分泌鹽酸，使得胃的靜脈血呈現鹼性。腎小管分泌酸性尿，肺散失 CO_2 ，也都因腎、肺分泌酸而使本身變為鹼性。

轉移性鈣化所產生的鈣沉著，如把發生高血鈣及高血磷酸的原因去除，則此鈣化會消退 (regress)。但營養不良性的鈣化，則永久存在，巨噬細胞 (macrophage) 無法加以清除。有些的情形下，鈣化的地方

會變成

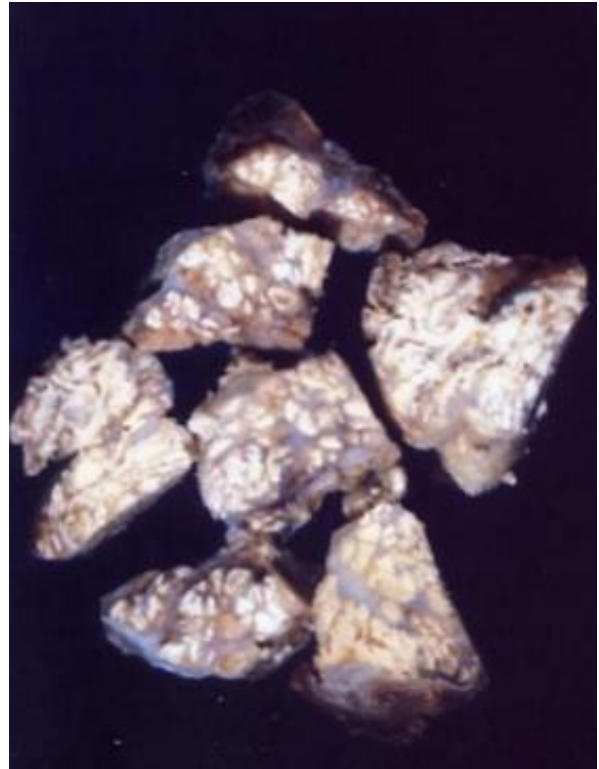


圖 5-10. 狗的局限性鈣質沉著症 (calcinosis circumscripta)，通常發生於腳底，也可發生於舌頭。

骨化，甚至包含有骨髓的構造。

以下討論幾種與鈣化有關的特別例子。

局限性鈣質沉著症 (calcinosis circumscripta)： 常見狗及馬，營養不良性鈣化的一種 (圖 5-10、圖 5-11)。

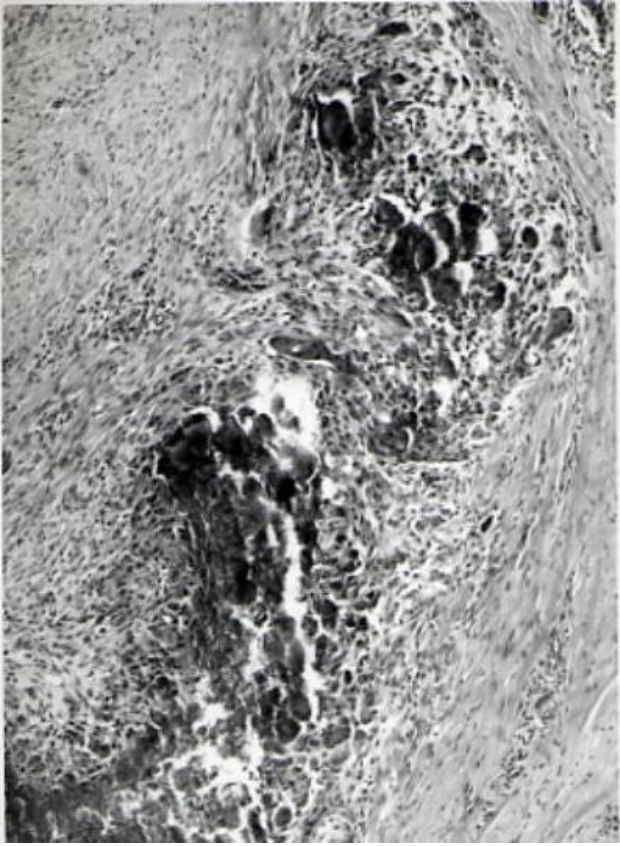


圖 5-11. 顯微鏡下的局限性鈣質沉著症，大塊的鈣化，鈣化旁可見多核巨細胞。

砂樣瘤小體 (psammoma body)：指鈣化物形如砂粒。見於幾種腫瘤，如腦膜的腫瘤。

鈣過敏症 (calciophylaxis)：指動物接受了鈣離子增敏劑 (calcium sensitizer)，如維他命 D 或鐵等，而引發的鈣化。

牛地方性鈣質沉著症 (bovine enzootic calcinosis)：牛吃了含有過量維他命 D 的牧草而引起轉移性鈣化。不同地域給予不同的名稱，如在牙買加 (Jamaica)，稱本病為曼徹斯特消瘦症 (Manchester wasting disease)；在巴西稱之為 enteque seco；而在夏威夷稱之為 Naalehu disease。含有致鈣化植物毒素

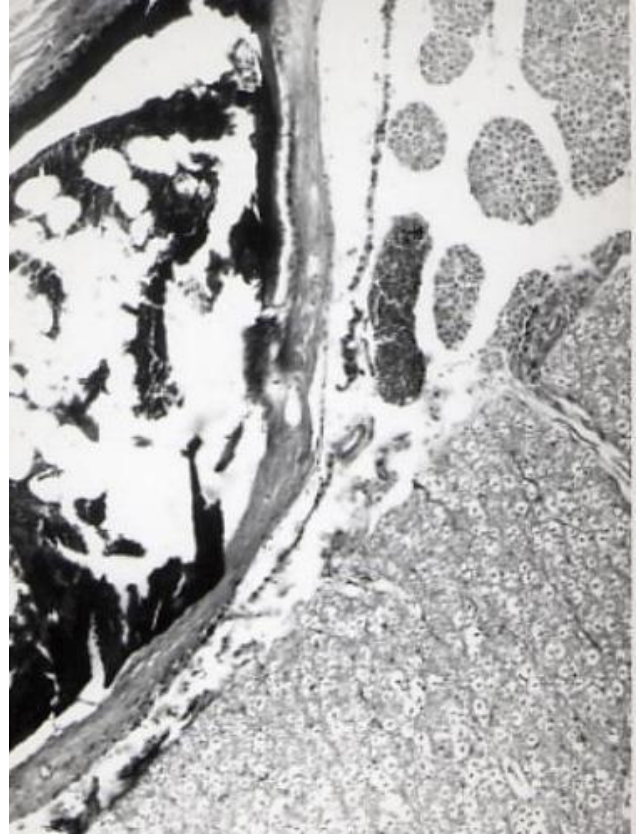


圖 5-12. 狗脊髓硬膜骨化，這可引發嚴重的神經症狀。

(calcinogenic plant toxins) 的植物種名，包括：茄 (*Solanum*)、茄科夜香木 (*Cestrum*) 及燕麥 (*Trisetum*) 等。動物吃了這些植物，會引起高鈣血症 (hypercalcemia) 及高磷酸血症 (hyperphosphoremia)。

腫瘤與高鈣血症：相當多種的腫瘤會引起高鈣血症，例如，大多動物的淋巴肉瘤 (lymphosarcoma)、狗肛門囊 (anal sac) 惡性腺癌等，會產生高血鈣症。此是由於腫瘍細胞分泌副甲狀腺素或類似的胜肽 (peptides) 而造成高鈣血症。高鈣血症是腫瘤的一種重要的腫瘤相關的綜合症 (paraneoplastic syndromes)。

胎便：馬的胎便 (meconium) 如在懷孕期間排出，俗稱胎兒腹瀉 (fetal diarrhea)，常會發生鈣化現象，鈣化最常見在羊膜 (amnion) 上。有時可見到胎便附著的地方，同時可見鈣化。同樣地，在臍帶 (umbilical cord) 也可見到同樣的鈣化。於人也有同樣的情形，如人胎便因腸子破裂

而散到腹腔，亦引起嚴重的鈣化。此種鈣化未知

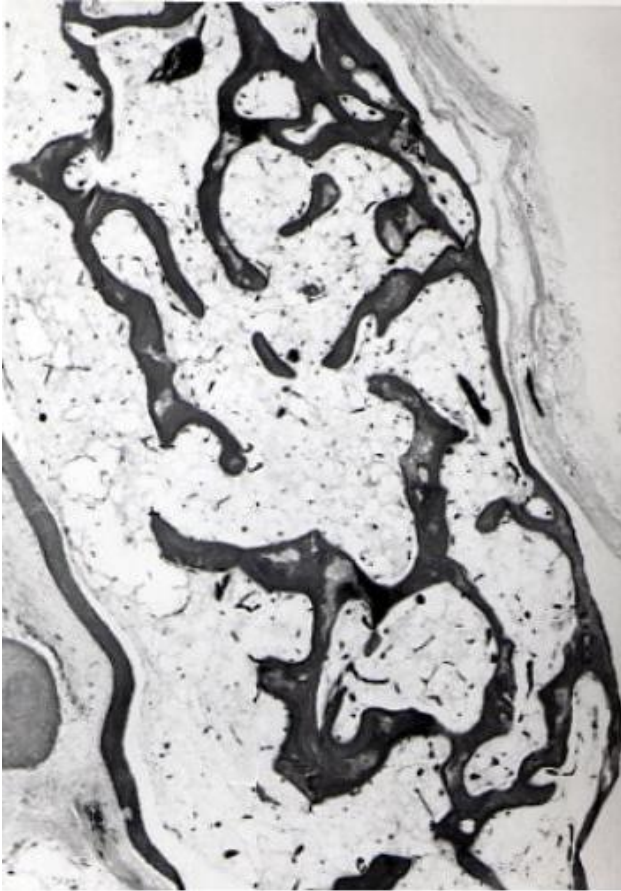


圖 5-13. 豬腸繫膜的骨化，這種骨化通常並不引發臨床症狀。

是屬於營養不良性鈣化或轉移性鈣化。胎便很可能含有某些成分，是磷灰石結晶的引發物 (initiator)。

腫瘤樣鈣質沉著症 (tumoral calcinosis)： 馬的膝關節旁，有時可見鈣化的大硬塊，稱腫瘤樣鈣質沉著症。此種的腫瘤樣鈣化，也可見於 Vizsla 品種幼犬的肩關節旁、頸脊椎關節旁及其他四肢的關節旁。原因不甚清楚，在馬，可能是因重複性創傷而引起；於 Vizsla 品種犬，則可能與腎小管無法運送磷有關。另外，小動物腎上腺機能亢進引起的皮膚病，於真皮的膠原纖維、表皮或毛囊的基底膜，亦可見鈣化。

二、病理性骨化

病理性骨化 (pathological ossification) 指骨化發生於非骨骼系統的組織。狗的脊髓硬膜骨化 (dural ossification) (圖 5-12)、豬腸繫膜骨化 (mesenteric ossification) (圖 5-13)、老牛的大主動脈環 (aortic ring) 骨化、狗乳房瘤的骨化、貓或馬結腸腺癌的骨化和狗慢性肌炎骨化 (myositis ossificans) 等，皆是動物的病理性骨化的例子。其中，以脊髓硬膜骨化較常見，其後果也最嚴重，常引起脊髓性神經症狀。

發生病理性骨化的原因及其致病機序並不清楚。狗乳房瘤的骨化，由化生 (metaplasia) 而來。狗的脊髓膜骨化及豬的腸系膜骨化，都發生於老年動物，所以不可能由異位 (ectopy) 而來。有些例子，有可能係先發生鈣化，由鈣化而骨化，這可能是病理性骨化機序的最好解釋。

於肉眼下，骨化的結果是片狀硬骨，對刀剪具抵抗性。顯微鏡下，不但可見成熟骨組織，並可見有骨髓。

參考文獻

- 1 Atkinson J: Arterial calcification. Mechanisms, consequences and animal models. *Pathol Biol (Paris)* **47**: 677-684, 1999
- 2 Coignoul E, Cheville N: Calcified microbial plaque. Dental calculus of dogs. *Am J Pathol* **117**: 499-501, 1984
- 3 Gill BS, Singh M, Chopra AK: Enzootic calcinosis in sheep: clinical signs and pathology. *Am J Vet Res* **37**: 545-552, 1976
- 4 Haust MD, Geer JC: Mechanism of calcification in spontaneous aortic arteriosclerotic lesions of the rabbit. An electron microscopic

- study. *Am J Pathol* **60**: 329-346, 1970
- 5 Ibels LS: The pathogenesis of metastatic calcification in uraemia. *Prog Biochem Pharmacol* **17**: 242-250, 1980
- 6 Majno G, Joris I: Pathological calcification. *In: Cells, Tissues, and Disease*, 2nd ed., pp. 246-263. Oxford University Press, New York, 2004
- 7 Myers MA, Minton JP: Heterotopic ossification within the small-bowel mesentery. *Arch Surg* **124**: 982-983, 1989
- 8 Pool RR, Williams JR, Bulgin M: Disseminated calcinosis cutis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* **161**: 291-293, 1972
- 9 Sansom BF, Vagg MJ: The effects of *Solanum malacoxylon* on calcium metabolism in cattle. *Res Vet Sci* **12**: 604-605, 1971
- 10 Simpson CF, Bruss ML: Ectopic calcification in lambs from feeding the plant *Cestrum diurnum*. *Calcif Tissue Int* **29**: 245-250, 1979
- 11 Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC: Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* **172**: 173-177, 1983
- 12 Thakur A, Hines OJ, Thakur V, Gordon HE: Tumoral calcinosis regression after subtotal parathyroidectomy: a case presentation and review of the literature. *Surgery* **126**: 95-98, 1999
- 13 Wilson JW, Greene HJ, Leipold HW: Osseous metaplasia of the spinal dura mater in a Great Dane. *J Am Vet Med Assoc* **167**: 75-77, 1975
- 14 李崇道：色素及鈣代謝障礙，獸醫病理學。71-99 頁。1988。國立編譯館 / 黎明文化事業公司。