

氏 名	服 部 公 亮
(ふりがな)	(はっとり きみあき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年2月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Correlation of lanthanum dosage with lanthanum deposition in the gastroduodenal mucosa of dialysis patients (透析患者におけるランタン投与量と胃十二指腸粘 膜へのランタン沈着との相関性)
論文審査委員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 岡 田 仁 克 教授 田 中 慶 太 朗

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《背景と目的》

長期透析患者においては高リン酸血症が生じやすく、この状態が持続すると心血管系疾患の発症率と死亡率が有意に高くなる。既存の高リン酸血症治療薬に副作用が指摘されてきたため、新たなリン吸着剤として炭酸ランタンが登場し、日本では2009年から用いられてきた。ところが、その使用量の増加に伴って、消化管粘膜内におけるランタンの沈着からなる結晶形成が2015年から報告され始め、炭酸ランタン投与とランタン沈着との因果関係が示唆された。炭酸ランタンは吐き気・便秘などの消化器症状以外は目立った副作用はないが、新薬であるがゆえに長期的な視点に立って消化管粘膜に対する傷害の有無について検討する必要がある。本研究では、炭酸ランタン投与患者におけるランタン沈着と炭酸ランタン投与量を含む臨床的因子との関係について検討を行った。

## 《対象・方法》

2014年から2016年にかけて、守口敬仁会病院における透析患者112例の上部消化管内視鏡検査の組織標本を対象として、病理組織学的に粘膜内のランタン沈着の有無を検索した。ランタン沈着群と非沈着群について、臨床情報・上部消化管内視鏡所見・解析電子顕微鏡所見を比較検討し、炭酸ランタンの一日投与量・投与期間・総投与量及び透析期間に対して、年齢・性別をモデルに投入したロジスティック回帰分析による統計学的処理を行った。

## 《結果》

透析患者112例のうち、30例(27%)が炭酸ランタンを投与されていた。この炭酸ランタン投与群30例のうち、ランタン沈着群は16例(53%)、非沈着群は14例(47%)であった。沈着群の16例の沈着部位は、胃粘膜が15例で、十二指腸粘膜が1例であった。また、炭酸ランタン非投与群の82例(73%)では、ランタンの沈着は認められなかった。

病理組織学的に、ランタン沈着部位には結晶状構造物を伴う組織球集簇像が形成されており、結晶状構造物は、鉄、カルシウム、アミロイドの特殊染色では陰性で、解析電子顕微鏡によってランタンの沈着物であることが確認された。

上部消化管内視鏡所見では、粘膜病変としてびらんを伴った症例が多く認められた。過去の報告で強調されていた粘膜の白色調変化は、沈着群・非沈着群のすべての症例を含めて、沈着群のうちの1例のみにしか認められなかった。

沈着群と非沈着群を比較したロジスティック回帰分析によって、炭酸ランタンの一日投与量( $p=0.019$ )及び総投与量( $p=0.046$ )が、胃十二指腸粘膜におけるランタン沈着に有意差を示し、投与量が多いほどランタンの沈着が促進される傾向が認められた。炭酸ランタンの投与期間( $p=0.519$ )及び透析期間( $p=0.110$ )に有意差は認められなかった。

## 《考察》

本研究では、炭酸ランタンの一日投与量及び総投与量が、胃十二指腸粘膜におけるランタンの沈着に相関性を有することが明らかになった。消化管粘膜での炭酸ランタン投与群におけるランタン沈着の機序はいまだに不明な点が多く、これまでの報告は少数例の検討にとどまっている。今回我々は 30 症例を集積させ、臨床病理学的検討に加えて、解析電子顕微鏡にて結晶状構造物の組成を把握し、統計学的解析によってランタン沈着と関連する臨床的因子の一部を解明するに至った。

また、ランタン沈着と粘膜傷害の関連性については、ランタン沈着群においてびらんを伴う症例が多い点から、粘膜防御機構の破綻がランタンの沈着に関与している可能性が示唆された。文献的には、長期間の透析によって粘膜防御機構が破綻し、消化管粘膜に沈着物形成されることが報告されており、我々の研究においても沈着群の方が非沈着群よりも透析期間が長い傾向にあったが、透析期間とランタンの沈着に関して有意差は認められなかった。なお、本研究の限界として、上部消化管内視鏡検査における生検での採取量は少量であるため、ランタンの沈着を把握できなかった症例があったと推察される。すなわち、ランタン沈着の検出率（16 / 30, 53%）が他施設における検討（85% 或いは 71% 等）よりも低い傾向にあり、サンプリングエラーが生じていた可能性がある。

## 《結論》

炭酸ランタンの一日投与量及び総投与量が、胃十二指腸粘膜内ランタン沈着と相関性を有することが示された。

## 論文審査結果の要旨

長期透析患者では、高リン酸血症の状態が持続することによって、心血管系疾患の発症率と死亡率が有意に高くなる。リン吸着剤の一つである炭酸ランタンは、日本では 2009 年から用いられており、その使用が増加している。それに伴い、消化管粘膜内にランタンの沈着からなる結晶を形成することが 2015 年から報告されており、炭酸ランタン投与とランタン沈着との因果関係が示唆されてきた。炭酸ランタンは吐き気・便秘などの消化器症状以外は目立った副作用はないが、新薬であるがゆえに長期的な視点に立って消化管粘膜に対する傷害の有無について検討する必要がある。

本研究では、透析患者の上部消化管内視鏡検査の組織標本を対象とし、病理組織学的に粘膜内のランタン沈着の有無を検索した上で、臨床情報、上部消化管内視鏡所見及び解析電子顕微鏡所見を加味し、統計学的処理を行うことによって背景因子及び沈着の機序を検討している。その結果、炭酸ランタンの一日投与量及び総投与量が、胃十二指腸粘膜内ランタン沈着と有意な相関を示し、投与量が多いほどランタン沈着が促進される傾向が認められた。消化管粘膜での炭酸ランタン投与群におけるランタン沈着はいまだに不明な点が多く、報告に関しても少数例の検討にとどまっている。本研究で、申請者らは 30 症例を集積させ、臨床および臨床病理学的検討に加え、解析電子顕微鏡による結晶状構造物の組成を解析し、統計学的手法を用いて、ランタン沈着と炭酸ランタン投与量が相関することを解明した。このことは、透析治療に随伴する注意点として今後の臨床に貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pathology International 67(9): 447-452, 2017