

氏 名	西田 晋也
(ふりがな)	(にしだ しんや)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1172号
学位審査年月日	令和3年2月3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	Investigation of the clinical significance and pathological features of lanthanum deposition in the gastric mucosa (炭酸ランタン水和物服用血液透析患者における胃ランタン沈着症の病的意義に関する検討)
論文審査委員	(主) 教授 芦田 明 教授 田中 慶太郎 教授 森 龍彦

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景と目的》

血液透析患者における高リン血症は、心血管疾患の発症や死亡率の増加に関係することが報告されており、リンの血中濃度をコントロールするためにリン吸着薬を用いた治療が行われている。リン吸着薬の一つである炭酸ランタン（ホスレノール®、Lanthanum carbonate: LaC）は、副作用が少なく、多くの患者に用いられているが、近年、LaC投与患者の胃粘膜へランタン（La）が沈着し、白色調の粘膜変化（以下、白色粘膜変化）が生じることが報告されている。以前にLaCの1日投与量と総投与量が胃十二指腸粘膜におけるLa沈着と相関があることが報告されているが、胃La沈着症の病的意義については不明のままである。我々は、血液透析患者の後方視的な検討により、胃La沈着症の病的意義および胃La沈着症の内視鏡所見と病理組織学的所見の関係を明らかにすることとした。

## 《対象と方法》

2014年4月から2019年8月までの期間における守口敬仁会病院の血液透析患者のうち、LaCを服用したうえで上部消化管内視鏡検査で胃粘膜の生検を受けた42名と、LaCを服用していない42名を比較対象として以下の検討を行った。

内視鏡下生検の目的は、悪性腫瘍の検索、良性病変の確認、不明病変の原因究明（La沈着による白色粘膜変化を含む）などであった。

### 【Study 1】

胃粘膜からの生検標本において、上部消化管内視鏡検査での観察でLa沈着を認めた患者（以下、La陽性群）とLa沈着を認めなかった患者（以下、La陰性群）における臨床的背景を比較した。検討項目は性別、年齢、胃粘膜萎縮の程度、透析導入の原疾患、透析期間、LaCの服用期間、LaCの1日投与量、LaCの総投与量、血液検査所見（Ca、P、TP、Alb、T.cho、HDL-cho、LDL-cho、TG、WBC、Hb）、併用薬（NSAIDs、低用量アスピリン、PPI、H2RA、胃粘膜保護薬）とした。また、LaC服用患者とLaC非服用患者においても同様の比較を行った。

### 【Study 2】

病理組織で、胃粘膜にLa沈着を証明できた内視鏡下生検標本を用いて、内視鏡下生検部位の内視鏡所見と病理組織学的所見との関連を検討した。

## 《結果》

### 【Study 1】

La陽性群は23名、La陰性群は19名であった。LaCの総投与量は両群間に有意差を認めた（La陽性群 990g [180～3150g]、La陰性群 480g [225～1328g]、 $p=0.013$ 、Mann-Whitney U検定）。LaCの1日投与量を含むその他の項目は、両群間に有意差はなかった。

LaC服用患者（ $n=42$ ）とLaC非服用患者（ $n=42$ ）の比較においては、透析開始からの

年数に有意差があり、その他の項目については有意差はなかった。

## 【Study 2】

胃粘膜に La 沈着を証明できた生検標本 51 部位のうち、白色粘膜変化を認めたものは 27 部位、白色粘膜変化を認めなかったものは 24 部位であった。

生検標本を La 沈着量に応じて 2 群に分け、1 切片のうちに La 結晶が 1 個もしくは 2 個以下のものを「a few」、3 個以上のものを「many」と定義した。白色粘膜変化と組織所見を比較したところ、白色粘膜変化群 27 部位の内訳は、「a few」14 部位、「many」13 部位であり、非白色粘膜変化群 24 部位では、「a few」17 部位、「many」7 部位であった。内視鏡所見と La 沈着量には関連はなかった ( $p=0.166$ , Pearson's chi-square test)。

組織球については粘膜固有層への組織占拠率に応じて 3 群に分け、全く認めないものを「none」、30%以下のものを「mild」、80%以上のものを「severe」と定義した。白色粘膜変化群 27 部位の内訳は「none」0 部位、「mild」10 部位、「severe」17 部位であり、非白色粘膜変化群 24 部位では「none」5 部位、「mild」10 部位、「severe」9 部位であった。内視鏡的特徴と組織球浸潤の程度には関連があった ( $p=0.026$ , Pearson's chi-square test,  $p=0.013$ , Cochran-Armitage trend test)。

## 《考 察》

La 陽性群と La 陰性群では血液検査所見に有意差はなく、LaC の総投与量が胃 La 沈着症と有意な関係を示した。このことより、胃 La 沈着症が血液検査所見の異常を引き起こさない可能性が示唆され、LaC は安全に継続使用できるものと思われた。LaC 服用患者群と LaC 非服用患者群の間には、透析開始からの年数に有意差があったが、これは、透析年数が長くなると高リン血症を発症し、高リン血症に対する治療が必要となってくることを反映した結果と考えられた。

胃の白色粘膜変化は La 結晶そのものではなく、組織球浸潤と関連しており、異物に対する生体の正常な異物反応を反映していることが明らかになった。胃内に沈着した La 結晶に組織球が多く集簇すると白色粘膜変化が起こり、少数であると白色粘膜変化が起こり

にくいと考えられた。

#### 《結 論》

本研究により、La 沈着による粘膜色調の変化は、病的な意義が乏しい可能性があることが示唆された。また、La 沈着による内視鏡所見は、La 沈着そのものを見ているのではなく、集簇した組織球と関連した所見である可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

血液透析患者における高リン血症は、心血管疾患の発症や死亡率の増加に関係することが報告されており、リン吸着薬による治療が行われている。リン吸着薬の一つである炭酸ランタン（ホスレノール®、Lanthanum carbonate: LaC）は副作用が少なく、多くの患者に用いられているが、近年、LaC 投与患者の胃粘膜へランタン（La）結晶が沈着し、白色調の粘膜変化（以下、白色粘膜変化）が生じることが報告されている。しかし、胃 La 沈着症の病的意義は不明のままである。申請者は、血液透析患者における胃 La 沈着症の病的意義および胃 La 沈着症の内視鏡所見と病理組織学的所見の関係を明らかにすることを目的として後方視的検討を行った。

LaC を服用している血液透析患者のうち、上部消化管内視鏡検査で胃粘膜の生検歴を持つ 42 名と、同期間における LaC を服用していない血液透析患者 42 名を比較対象として以下の検討を行った。

### 【Study 1】

胃粘膜からの生検標本において、La 沈着を認めた 23 名の患者と La 沈着を認めなかった 19 名の患者における血液検査所見や内服薬など臨床的背景を比較した。その結果、LaC の総投与量は両群間に有意差を認めたが、1 日投与量を含むその他の項目は、両群間に有意差はなかった。LaC 服用患者 42 名と LaC 非服用患者 42 名において同様の比較を行ったところ、透析期間に有意差があり、その他の項目には有意差はなかった。

### 【Study 2】

胃粘膜に La 沈着を証明できた内視鏡下生検標本を用いて、生検部位の内視鏡所見と病理組織学的所見との関連を検討した。白色粘膜変化と La 沈着量には関連はなく、白色粘膜変化と組織球浸潤の程度には関連があった。

本研究の結果から、La 沈着による粘膜色調の変化は、病的意義が乏しい可能性があることが明らかになり、LaC は安全に継続使用できるものと思われた。また、La 沈着による内視鏡所見は、La 沈着そのものを見ているのではなく、集簇した組織球と関連した所見である可能性が示唆された。

本研究の結果は、透析患者に対する炭酸ランタン使用時の胃ランタン沈着症の安全性を臨床病理学的に示唆しており臨床的に意義深いものである。

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)

BMC Gastroenterology 20(1): 396, 2020 Nov

doi: 10.1186/s12876-020-01545-z.