炭酸ランタン服用患者の胃粘膜へのランタン沈着の検討

浪 江 智¹ 浜 辺 定 徳¹ 川 富 正 治¹ 川 富 正 弘¹
小 田 英 俊² 中 沢 将 之³ 西 野 友 哉⁴

¹川富内科医院 ²佐世保中央病院内科 ³佐世保市立総合病院内科

⁴長崎大学附属病院第2内科

キーワード：炭酸ランタン，腹部CT，胃内視鏡検査，組織沈着

〈要旨〉

炭酸ランタンを服用中の70例の血液透析患者の腹部単純CTにおける胃のhigh density area (HDA) について検討した。70例に173回のCT検査を行ったが、そのうち明らかなHDAを認めたものは42例(60%)に計67回(39%)であった。HDAを認めた群(42例)はHDAを認めない群(28例)と比較して、炭酸ランタンの服用期間が有意に長かった。また、服用期間が長いほどHDAの程度が有意に強かった。胃内視鏡検査を施行した4例の内視鏡所見は胃粘膜の白色肥厚が特徴的にみられ、組織所見は胃粘膜固有層に沈着物を認め、マクロファージの浸潤と貪食像を認めた。胃組織中のランタン定量分析では、ランタンの存在が確認された。炭酸ランタンを服用中止して8か月後に経過をみた2例の腹部CTでは、HDAは残存し、1例の胃内視鏡所見では胃粘膜の白色肥厚が残存した。炭酸ランタンが胃粘膜に与える影響について、注意深い観察が必要であると考えられた。

Investigation of deposition of lanthanum on gastric mucosa in hemodialysis patients with lanthanum therapy

Satoru Namie¹, Sadanori Hamabe¹, Masaharu Kawatomi¹, Masahiro Kawatomi¹, Hidetoshi Oda²,
Masayuki Nakazawa³, Tomoya Nishino⁴

¹Kawatomi Medical Clinic, ²Sasebo Chuo Hospital, ³Sasebo City General Hospital, ⁴Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University

Key words : lanthanum carbonate, abdominal CT, gastric endoscopy, tissue deposition

〈Abstract〉

We investigated high-density area (HDA) in the stomach on abdominal CT in hemodialysis patients with lanthanum therapy. We examined abdominal CT results of 173 examinations in 70 patients during the therapy; 67 of these 173 examinations (39%) in 42 patients (60%) showed HDA in the stomach. The duration of lanthanum therapy in patients with an HDA was significantly longer than that in patients without it ($p < 0.01$). Furthermore, the duration of lanthanum therapy was positively correlated with the grade of HDA ($p < 0.0001$). We performed gastric endoscopy in 4 cases. It showed white thickening of the gastric mucosa along the fold. Pathological findings of biopsy showed the tissue deposition of lanthanum with macrophages. The presence of lanthanum in the gastric mucosa was confirmed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Eight months after discontinuation of lanthanum therapy, two cases were examined by CT and one of them also underwent gastric endoscopy. The HDA or white thickening of the gastric mucosa persisted in the findings for these procedures. Our findings suggest that further investigations of the influence of lanthanum carbonate on gastric mucosa are needed.

緒 言

炭酸ランタンは高リン血症の治療薬として、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の患者に広く用いられている。炭酸ランタンは有効であり、忍容性が高く、重篤な副作用は少ない^{1,2)}。副作用としては吐き気や嘔吐といった消化器症状がみられると報告されている³⁾。炭酸ランタンの薬物動態であるが、炭酸ランタンは腸管から血中への吸収率は0.00127%と非常に低いと報告されている⁴⁾。吸収されたランタンは骨と肝臓に集簇し、胆汁中に排泄される^{5~7)}。腸管からの吸収率が低いため骨や肝臓のランタン濃度は高くなり、直接的な毒性はないと報告されている^{8,9)}。一方で炭酸ランタンを服用した血液透析患者の剖検例で、腸間膜リンパ節にランタンの沈着を認めたと報告された¹⁰⁾。しかし、胃粘膜にランタンが沈着したという報告はない。

また、ランタンはX線透過性がないため、腹部X線検査や、腹部CT検査では検査の妨げになることが知られている^{11,12)}。当施設では血液透析患者に腹部CT検査を行う際、1週間前から炭酸ランタンを休薬して、炭酸ランタンが消化管内に残存していない条件で撮影している。しかし、そのCT画像において、胃壁に層状のhigh density area（HDA）が認められた。そこで、形態学的検査と成分分析を行い、炭酸ランタン服用歴との関連性を検討した。

I. 研究目的と研究デザイン

CT画像における胃のHDAと炭酸ランタンの服用に関連があるかどうかを検討するため、後ろ向き観察研究（症例研究）を行った。

II. 方 法

1. 2010年1月から2014年5月の期間で炭酸ランタンを8か月以上服用した血液透析患者70例を対象者に行われた。

2. 胃のHDAの評価方法

炭酸ランタン服用中に撮影した腹部単純CT画像から、胃のhigh densityの程度を淡い、明瞭、濃い3段階に分け、範囲の広がり加味してG0からG6に分類した（表1）。G2以上を明らかなHDAとした。典型的なCT画像を図1に示す。各回のCT画像においてHDAの判定は1名の医師が行った。

表 1 胃のHDAの判定基準

G0	HDA なし
G1	一部に淡く HDA を認める
G2	全体的に淡く HDA を認め、一部に明瞭な HDA を認める
G3	明瞭な HDA を多く認め、他の部位に淡く HDA を認める
G4	全体的に明瞭な HDA を認める
G5	全体的に明瞭な HDA を認め、一部に濃く HDA を認める
G6	全体的に濃く HDA を認める

3. 炭酸ランタンの服用状況とHDAの関係

各症例の最後のCT検査で胃のHDAの有無により2群に分けて、炭酸ランタンの服用期間、総服用量、併用薬との関連を検討した。また、炭酸ランタンの服用期間と胃のHDAの分類について関連性を検討した。統計解析のソフトウェアはstatcel3を用いて、有意差検定はt検定およびカイ二乗検定を行った。

4. 形態学的検討

4例において炭酸ランタンを3日間休薬した後に胃内視鏡検査を行い、肉眼的観察を行うと同時に、病理組織検査を行った。組織診断は通常の光学顕微鏡的観察と、連続切片でAE1/AE3、CD68の免疫染色、および電子顕微鏡による観察を行った。

5. 胃組織中のランタンの定量分析

ICP（inductively coupled plasma）質量分析法を用いて内視鏡検査時に採取した胃組織中のランタンの定量分析を行った。

6. 経時的観察

炭酸ランタン中止後8か月を経過した2例で腹部CT所見と1例の内視鏡所見を検討した。

7. 対象者への説明と同意

検査結果はすべて開示され、研究については個人情報保護を厳重に守り、目的以外に使用しないことを説明し同意を得た。

III. 結 果

1. 炭酸ランタン服用状況と胃のHDAの関連

観察期間中に70例の患者に合計173回のCT検査が行われた。撮影回数は症例により異なり、1回から5回であり、平均は2.5回（中央値2回）であった。複数回撮影した症例ではより後のCT検査のHDAの程度が強く、服用中にHDAの程度が軽減した症例はなかった。173回のCT画像のHDAを解析するとG2以上に判定されたものは67回（39%）であった（図2a）。各症例の最後のCT検査では70例中42例（60%）にG2以上のHDAを認めた（図2b）。HDAの有無により2群に分けて炭酸ランタンの服用期間、総服用量、

図 1 胃の HDA の判定基準

G1, G2, G4 は同一症例であり，炭酸ランタンの服用期間はそれぞれ 1 年 5 か月，3 年 6 か月，4 年 1 か月であった。また G3, G5 は同一症例であり，服用期間はそれぞれ 10 か月と 3 年 10 か月であった。G6 の服用期間は 4 年 1 か月であった。

図 2 胃の HDA の出現頻度と程度

a) 総撮影件数 173 回のうち G2 以上 (HDA あり) は 39% であった。

b) 各症例の最終撮影時 70 例のうち G2 以上 (HDA あり) は 60% であった。

併用薬との関連を検討したところ，炭酸ランタンの総服用量では差はなかったが，服用期間は HDA のある群で有意に長かった (表 2, 図 3)。また，制酸剤 (プロトンポンプ阻害薬 + H_2 ブロッカー) や粘膜保護剤と HDA の関連は認めなかった (表 2)。

次いで，炭酸ランタンの服用期間と胃の HDA の程度との関連を検討した。図 1 で例示した G1, G2, G4 は同一症例であり，炭酸ランタンの服用期間はそれぞれ

1 年 5 か月，3 年 6 か月，4 年 1 か月であった。また，G3, G5 は同一症例であり，服用期間はそれぞれ 10 か月と 3 年 10 か月であった。2 例とも服用期間が長くなると HDA の程度が強くなっていた。CT 撮影件数全体では 1 年以内服用者の CT では G2 以上は 10% 以下だったが，4 年以上服用者の CT では 80% 近くに増加し，服用期間が長いほど，HDA の程度が有意に強かった ($p < 0.0001$) (図 4)。

表 2 対象と服薬状況

	全体	HDA なし	HDA あり	P 値
例数 (%)	70 (100)	28 (40)	42 (60)	
男女比	34 : 36	15 : 13	19 : 23	0.494
年齢 (歳)	61.6 ± 11.4	59.4 ± 12.9	63.1 ± 10.1	0.182
透析歴 (年)	14.8 ± 6.8	14.1 ± 6.2	15.3 ± 7.2	0.487
La 服用量 (mg/日)	1,307 ± 519	1,330 ± 509	1,291 ± 532	0.762
La 服用期間 (年)	3.11 ± 1.12	2.61 ± 1.19	3.45 ± 1.05	0.003
La 総服用量 (g)	4,615 ± 3,128	3,672 ± 2,583	4,508 ± 2,403	0.171
制酸薬 (%)	51/70 (72.9)	19/28 (67.9)	32/42 (76.2)	0.442
粘膜保護薬 (%)	33/70 (47.1)	13/28 (46.4)	20/42 (47.6)	0.922

La：炭酸ランタン

平均 ± 標準偏差

制酸薬：プロトンポンプ阻害薬 + H₂ ブロッカー

図 3 胃の HDA の有無と炭酸ランタンの服用状況

グラフは平均 ± 標準偏差を示す。

a) HDA ありの群で服用期間が有意に長かった (*t* 検定)。

b) 炭酸ランタンの総服用量は両群で有意差がなかった。

図 4 服用期間と胃の HDA 分類

服用期間が長いほど HDA の程度が有意に強かった ($p < 0.0001$)。

2. 胃内視鏡検査を施行した 4 例の検討

胃内視鏡検査を施行した 4 例は 60 歳台で透析歴は 10 年以上だった。吐き気、食欲不振、体重減少といっ

表 3 胃内視鏡検査を施行した症例

	年齢	透析歴	CT 所見	炭酸ランタン	
				服用期間	総服用量
症例 1	67	15 年 3 か月	G6	3 年 8 か月	1,868 g
症例 2	61	10 年 9 か月	G6	3 年 4 か月	1,776 g
症例 3	65	18 年 8 か月	G5	2 年 3 か月	608 g
症例 4	60	27 年 6 か月	G3	4 年 4 か月	2,374 g

た消化器症状が出現したため、胃内視鏡検査を行い、その後炭酸ランタンの服用を中止した。CT 所見は症例 1 および症例 2 が G6 で、症例 3 が G5、症例 4 が G3 であった (表 3)。

内視鏡検査では症例 1 と症例 3 に胃粘膜のヒダに沿って白色肥厚を認めた (図 5a, c)。症例 2 はヒダ状に白色肥厚を認め (図 5b)、症例 4 では環状の白色肥厚を認めた (図 5d)。

胃生検の病理組織所見として、症例 3 の光学顕微鏡写真と症例 4 の電子顕微鏡写真を示した (図 6, 図 7)。光学顕微鏡所見では胃粘膜には腺窩上皮がみられた。

図 5 胃内視鏡検査所見

4 例 (a. 症例 1, b. 症例 2, c. 症例 3, d. 症例 4) とも胃粘膜の白色肥厚を認めた。

図 6 胃生検の光学顕微鏡所見

症例 3 の胃生検組織所見を示す。上段に HE 染色, 中段に免疫染色 (CD68), 下段に免疫染色 (AE1/AE3) を示す。粘膜固有層に好酸性から好塩基性の沈着物を認め、連続切片の免疫染色では CD68 陽性細胞が沈着物を貪食していた。AE1/AE3 陽性の上皮には沈着物は認めなかった。

図 7 胃生検の電子顕微鏡所見

症例 4 の電子顕微鏡所見を示す（左：1,610 倍，右：5,750 倍）。粘膜固有層に高電子密度の顆粒状，針状，不定形の物質が多数沈着していた。強拡大ではマクロファージの細胞質内に free で存在していた（→）。

表 4 胃組織中のランタンの定量分析

		定量値 (μg)
症例 1	sample 1	4.8
	sample 2	1.7
症例 2	sample 1	9.6
	sample 2	15
症例 3	sample 1	14
	sample 2	9.8
症例 4	sample 1	22
	sample 2	6.3

定量値は試料全量あたりのランタン重量を示す。（定量限界 0.0001）

胃粘膜固有層には好酸性から好塩基性ないし淡褐色調物を貪食した組織球の浸潤を認めた。浮腫，血管増生，充血，形質細胞，リンパ球の浸潤もみられた。胃底腺の萎縮は軽度であった。連続切片の免疫染色では，AE1/AE3 陽性の上皮には沈着物は認めず，CD68 陽性の組織球，多核巨細胞内に，沈着物がみられ，貪食像であった（図 6）。電子顕微鏡所見では，胃粘膜上皮に著変は認めなかったが，粘膜固有層のマクロファージの細胞質内に高電子密度の顆粒状，針状，不定形の物質が多数沈着していた。この沈着物の多くは細胞質内に free で存在しており，部分的に沈着物が集合して大きな塊を形成しており，一部に 1 枚の限界膜に囲まれて認められた（図 7）。ほかの症例でも同様の病理組織所見を認めた。

症例ごとに 2 個の胃生検組織からランタンの定量分析を実施した。すべてのサンプルでランタンが検出された（表 4）。C 型肝炎ウイルス陽性のサンプルがあったため，サンプルの重量および組織中濃度の測定はできなかった。

3. 炭酸ランタン中止後の推移

胃内視鏡検査を施行後に炭酸ランタンを中止した 4 例のうち，内服中止後に症例 1 と症例 3 に CT 検査を，また症例 3 に胃内視鏡検査を施行した。

症例 1 と症例 3 は，それぞれ投与期間 3 年 8 か月，2 年 3 か月の時点で炭酸ランタンを中止した。8 か月経過後の CT 検査では胃の HDA は残存していた（図 8）。症例 3 の胃内視鏡所見は炭酸ランタン服用中止後 8 か月を経過しても，胃粘膜のヒダの白色肥厚を認めた（図 9）。生検による組織所見も前回と同様の所見を認めた。

IV. 考 案

炭酸ランタン服用中の血液透析患者の腹部 CT 所見で，胃の HDA を高率に認めた。腸管内には HDA を認めなかったことで，胃粘膜表面に付着したランタンではなく，胃粘膜に沈着したものと考えられた。胃内視鏡検査を施行した症例では胃粘膜生検で粘膜固有層に沈着物を認め，胃粘膜組織の定量分析でランタンの存在が確認された。これまで胃粘膜にランタンが沈着したという報告はなく，本研究が最初の報告となった。今回は腹部 CT の胃の HDA がきっかけになり，ランタンが胃粘膜に沈着することを証明することができた。これまで CT 検査で胃の HDA が問題にならなかった原因として考えられることは，炭酸ランタンの服用を継続したままで腹部 CT 検査を行うと，胃や腸管内に残存したランタンが HDA として認められ^{11,12)}，胃の HDA が胃壁内なのか胃の中に残ったものなのか区別が困難で，胃の腔内にあるとみなされてきた可能性が考えられる。われわれの施設では炭酸ランタンを休薬して腹部 CT 検査を行うために胃の HDA は腔内

図 8 服薬中止前後の CT 所見の推移

症例 1（上段：服用期間 3 年 8 か月）と症例 3（下段：服用期間 2 年 3 か月）の CT 所見の推移を示す。服薬中止後 8 か月を経過しても胃の HDA は残存した。

図 9 服薬中止前後の胃内視鏡所見の推移

症例 3 の胃内視鏡検査の推移を示す。服薬中止後 8 か月を経過しても胃粘膜のヒダ状の白色肥厚が残存した。

の炭酸ランタンではないことが診断できたものと考えられた。

炭酸ランタンの消化管からの吸収は細胞間隙を通して行われ、胃や腸管内の遊離ランタンイオン濃度と滞在時間に依存する。腸管内の pH では炭酸ランタンは溶解しないため腸管からの吸収は非常に低い。安静時の胃の pH では炭酸ランタンは溶解するが、食後の服用では、pH が上昇してしまい、胃の表面積も小さいため、胃からの吸収も制限される。このため消化管からのランタンの吸収は非常に少ないと考えられている¹³⁾。ランタンが胃粘膜に沈着するためには遊離ランタンイオン濃度と胃粘膜との接触時間が重要と考えられるが、胃の中でランタンが遊離されれば、胃粘膜内に侵入して沈着する可能性は十分に考えられる。今回の研究では腹部 CT 検査の胃の HDA は服用期間が長かったものが有意に強かった。ランタンの沈着が HDA として描出されるにはある程度の沈着量が必要と考えられるが、沈着量を規定するのは総服用量より服用期間が重要であると考えられた。また、胃内の pH は重要な要素と考えられるが、今回は胃内 pH の検討はできなかった。プロトンポンプ阻害薬と H₂ ブロッカーの服用と HDA の有無については関連がなかったが、今後前向き研究などで検討する必要があると考えられた。

今回われわれは胃粘膜固有層にランタンが沈着した 4 症例の病理組織を示した。ランタンが胃粘膜に沈着してマクロファージの浸潤と貪食がみられたことは、異物を処理する反応と考えられ、周囲に炎症を伴っていた。ヘリコバクター・ピロリによる慢性胃炎や胃潰瘍の胃粘膜には多核白血球やマクロファージの浸潤が顕著にみられると報告されているが¹⁴⁾、今回はヘリコバクター・ピロリ菌の感染については検討できなかった。今後検討する必要があると考えられた。

炭酸ランタン服用中止後の経過を検討した症例では、中止後 8 か月を経過しても CT 所見や内視鏡所見が残存していた。骨のランタン濃度は服薬中止後 2 年経過してもあまり低下しなかったとの報告がある¹⁵⁾。ランタンが組織に沈着すると長期間にわたりその部位に留まる可能性が考えられる。しかし、6 年間の炭酸ランタンの長期間の服用でも重篤な副作用はなかったと報告されている^{16,17)}。今回の研究では炭酸ランタンを服用すると胃粘膜にランタンが沈着することが証明されたが、長期間の服用において沈着したランタンが胃粘膜にどのような影響を与えるのか、今後も注意深く検討する必要があると考えられた。

結 語

炭酸ランタンの胃粘膜への沈着について検討した。炭酸ランタン服用中の 70 例の血液透析患者では 60% (投与期間 3.45 年) に腹部単純 CT で胃に HDA が出現し、服用期間と関連があった。胃内視鏡検査を施行した 4 例の内視鏡所見は胃粘膜の白色肥厚が特徴的にみられ、病理組織所見は胃粘膜固有層に沈着物やマクロファージの浸潤と貪食像を認め、胃組織中にランタン含有が確認された。炭酸ランタンは長期服用によって胃粘膜固有層に沈着することが明らかとなった。この現象が生体に与える影響について、さらに注意深く検討する必要がある。

本論文の要旨は第 59 回日本透析医学会学術集会・総会 (2014 年 6 月) にて発表した。

開示すべき COI はなし。

謝辞：病理組織診断をお願いした戸田修二先生、瀬野尾章先生に謹んで感謝いたします。

文献

- 1) D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multi-center study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 85 (Suppl): S73-8.
- 2) Damment SJ. Pharmacology of the phosphate binder, lanthanum carbonate. *Ren Fail* 2011; 33: 217-24.
- 3) Finn WF; SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 65: 191-202.
- 4) Pennick M, Dennis K, Damment SJ. Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 738-46.
- 5) Bervoets AR, Behets GJ, Schryvers D, et al. Hepatocellular transport and gastrointestinal absorption of lanthanum in chronic renal failure. *Kidney Int* 2009; 75: 389-98.
- 6) Lacour B, Lucas A, Auchère D, Ruellan N, de Serre Patey NM, Drüeke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67: 1062-9.
- 7) Behets GJ, Verberckmoes SC, Oste L, et al. Localiza-

- tion of lanthanum in bone of chronic renal failure rats after oral dosing with lanthanum carbonate. *Kidney Int* 2005; 67: 1830-6.
- 8) Bronner F, Slepchenko BM, Pennick M, Damment SJ. A model of the kinetics of lanthanum in human bone, using data collected during the clinical development of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 543-52.
 - 9) Behets GJ, Dams G, Vercauteren SR, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2219-28.
 - 10) Davis RL, Abraham JL. Lanthanum deposition in a dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3247-50.
 - 11) David S, Kirchhoff T, Haller H, Meier M. Heavy metal-rely on gut feelings: novel diagnostic approach to test drug compliance in patients with lanthanum intake. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2091-2.
 - 12) Pafcugová J, Horácková M, Hrasková M, Forejt J, Szabo M, Pádr R. Radio-opaque appearance of lanthanum carbonate in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1776-7.
 - 13) Damment SJ, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 553-63.
 - 14) Smith SM. Role of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 133-46.
 - 15) Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217-24.
 - 16) Hutchison AJ, Barnett ME, Krause RJ, Siami GA; Lanthanum Carbonate Study Group. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 71: 286-95.
 - 17) Persy VP, Behets GJ, De Broe ME, D'Haese PC. Management of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease: focus on lanthanum carbonate. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2009; 2: 1-8.