

◀症例報告▶

胃粘膜に沈着したランタンの拡大内視鏡観察を行った1例

岩崎丈紘¹⁾ 内多訓久¹⁾ 岩村伸一¹⁾ 頼田顕辞²⁾ 黒田直人²⁾
矢吹慶³⁾ 松山篤二⁴⁾ 久岡正典⁴⁾

要旨：68歳女性，慢性腎不全にて血液透析中で，炭酸ランタンを7年間服用していた。出血性胃潰瘍に対する治療後の精査目的で上部消化管拡大内視鏡検査を施行したところ，通常観察で胃角部小弯から噴門部にかけて白色調の粘膜を認めた。引き続き施行した Narrow band imaging 併用拡大観察においては，窩間部に散在性に微細顆粒状の白色沈着物と，口径不同や途絶を伴わない伸展された微小血管構築像をみとめた。十二指腸にも同様の所見が得られた。生検では粘膜内に褐色物質の沈着およびそれを貪食したマクロファージを認めた。エネルギー分散型 X 線解析を用いた元素マッピングでは，高輝度物質に一致してランタンおよびリンが沈着しており，胃粘膜内のランタン沈着症と診断した。拡大観察により散在性に認めた微細顆粒状の白色物は，ランタン沈着を示唆する所見と思われ，特徴的な微小血管構築像と共に診断に有用と思われた。

キーワード：炭酸ランタン，慢性腎不全，白色微細顆粒，拡大内視鏡，Narrow band imaging

はじめに

慢性腎不全患者はリンの排泄能が低下しているため，血液中に蓄積して高リン血症をきたす。高リン血症は骨粗鬆症をきたし，またリン酸カルシウムが血管壁に沈着して動脈硬化を引き起こすことから，生命予後に関与することが明らかになっている¹⁾。血清リン値の補正を行うため，リンを吸着する薬剤の一つとして炭酸ランタン（ホスレノール）が用いられている。重篤な副作用が少なく，一般的に高い安全性と忍容性を有しているが，胃潰瘍・便秘などの胃腸障害の副作用は知られている²⁾。近年長期服用者において，胃粘膜にランタン沈着を認めたとの報告が散見されており³⁾⁴⁾⁵⁾，これが胃腸障害の原因の可能性はあるが，その病的意義に関しては十分に明らかにされていない。

胃粘膜ランタン沈着症の内視鏡像は，多くは通常内視鏡観察による所見で，白色調を基調に多彩な像を示すことが知られている。Narrow band imaging (NBI) 併用拡大内視鏡の併用がランタン沈着症の

診断に有用である可能性が報告されているが，症例数が7例と少ないのが現状である⁴⁾⁵⁾。今回われわれは炭酸ランタンを7年間服用した透析患者に対しNBI 併用拡大内視鏡を施行し，走査電子顕微鏡を用いた生検病理組織の解析により胃粘膜ランタン沈着症と診断し得た症例を経験したため，文献的考察を踏まえて報告する。

症例：60歳代，女性

既往歴：慢性糸球体腎炎・狭心症・両側変形性股関節症

内服歴：炭酸ランタン・アトルバスタチンカルシウム・アスピリン・カルベジロール・シナカルセト・ゾルピデム・アムロジピン・クロナゼパム・炭酸カルシウム・芍薬甘草湯・トラマドール・ニフェジピン・ロキソプロフェン・レバミピド

家族歴：特記事項なし

飲酒歴：機会飲酒

喫煙歴：なし

現病歴：慢性糸球体腎炎による腎不全の為，42歳時より維持血管透析を開始，7年前より高リン血症に対して炭酸ランタン 1500mg/日を内服している。6か月前に吐血・下血を認めた際，緊急上部内視鏡検査を施行され，幽門前庭部に6mm大の胃潰瘍を

¹⁾ 高知赤十字病院 消化器内科

²⁾ 〃 病理診断科部

³⁾ 産業医科大学 医学部 第1外科学

⁴⁾ 〃 第一1病理学

みとめ、クリップにて止血を行った。今回、治療後の経過観察目的で上部消化管内視鏡検査を実施された。なお *Helicobacter pylori* については血中 *H.pylori* 抗体 IgG : 38U/ml で陽性であり、止血治療3か月後に除菌を行い成功している。

検査所見および臨床経過：通常内視鏡観察では背景胃粘膜は木村・竹本分類 open type-3 の萎縮性胃炎であり、胃体中部小弯および前庭部小弯側に胃潰瘍瘢痕を認めた。また胃前庭部小弯～噴門部にかけて散在性に白色調の微細顆粒状粘膜を認めた (Fig.1)。引き続き NBI 併用拡大内視鏡観察を施行した。弱拡大観察では、通常内視鏡観察で認めた白色調の粘膜は窩間部がわずかに開大しており、白色の沈着物質を認めた (Fig.2)。最大倍率観察では伸展された微小血管は蛇行していたが口径不同や途絶は認めず、白色物質は微小血管の深部に沈着していた (Fig.3)。食道粘膜には異常を認めなかったが、十二指腸球部には同様に白色調の粘膜を認めた (Fig.4)。微細顆粒状の白色沈着物を有する粘膜に対して、胃体下部より1か所、胃体中部より2か所、計3か所から生検を行った。

病理組織学的には腸上皮化生を部分的に認め、リンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤を粘膜内に認めた。全ての生検組織にはマクロファージが集簇性にみられ、その細胞質にはランタンの沈着を示唆する褐色調の物質が認められた (Fig.5)。生検標本を脱パラフィン処理した後の走査電子顕微鏡では、沈着物は高輝度物質として観察された。X線解析を用いた元素マッピングでは、高輝度物質に一致してランタン及びリンが沈着していた (Fig.6)。エネルギー分散型 X線によるスペクトル解析では、ランタン及びリンが検出された (Fig.7)。以上より胃粘膜内のランタン沈着症と診断した。十二指腸にも同様の病変がみられており、十二指腸粘膜に対しては生検を行っていないが、ランタン沈着があるものと推測された。

考察

炭酸ランタン製剤は高い安全性と忍容性があり、本邦ではホスレノールチュアブルが2009年から、ホスレノール顆粒が2012年から処方可能となっている。薬物動態としては、腸管内でリン酸と結合して難溶性のリン酸ランタンとなり、消化管で吸収され

ず糞便とともに排泄される。有害事象としては胃潰瘍や便秘などの胃腸障害が報告されている²⁾。我々の症例では吐血を契機に発見されており、幽門前庭部に潰瘍をみとめた。吐血を来した時点で *H.pylori* 抗体 IgG 陽性であったことから、*Helicobacter pylori* 感染の影響が考えられるが、幽門前庭部の粘膜からランタン沈着が確認されており、ランタン沈着が胃潰瘍に関与した可能性も否定はできない。消化管粘膜へのランタン沈着については、最近になり複数の施設から報告されている。岩室らの報告では⁴⁾、検討した10症例全例に胃粘膜へのランタン沈着がみられ、そのうち十二指腸への沈着がみられたのは3例であり、大腸には沈着はみられないことから、ランタン沈着症の好発部位は胃と推定される。また Yabuki らは炭酸ランタンを服用する透析患者の97.8% (44/45人、1日の平均用量1.2g、服用平均期間33.5か月) に胃粘膜へのランタン沈着がみられると報告しており、炭酸ランタン服用歴がある場合は高頻度でランタンの胃粘膜への沈着がみられると考えられる⁶⁾。胃内におけるランタン沈着の好発部位は検討されていない。

胃粘膜へのランタン沈着症例10例中6例に萎縮性胃炎を認めたが⁴⁾、ランタン沈着症とヘリコバクター・ピロリ菌感染率との関連はみられていない⁶⁾。またランタン沈着による胃粘膜へ影響については十分に明らかにされていないが、炭酸ランタン内服中の患者が胃癌のため胃を切除された症例では切除標本中にランタン沈着を認めており⁷⁾、炭酸ランタン沈着が粘膜障害を引き起こし、発癌の母地となりえる可能性が指摘されている⁶⁾。従って、胃粘膜へのランタン沈着症例を蓄積し、その病態を解析することは今後重要と思われる。確定診断には走査電子顕微鏡によるランタンの存在証明が必要であるが、通常の施設ではそこまで行うことができないことから、内視鏡所見や病理組織学的にランタン沈着の特徴・特異的な所見を検討する必要がある。

文献を渉猟するに、胃粘膜ランタン沈着症の内視鏡所見として、通常内視鏡観察では、胃粘膜の壁に沿った白色肥厚、襞状の白色肥厚、環状の白色肥厚⁸⁾、多数の微小かつ不整な白色点⁹⁾、びまん性の顆粒状の白色粘膜¹⁰⁾などが知られている。我々も、通常内視鏡観察でびまん性の顆粒状の白色粘膜の所見について確認ができたが、通常内視鏡観察では白色の病変であることは共通しているものの、その所見は

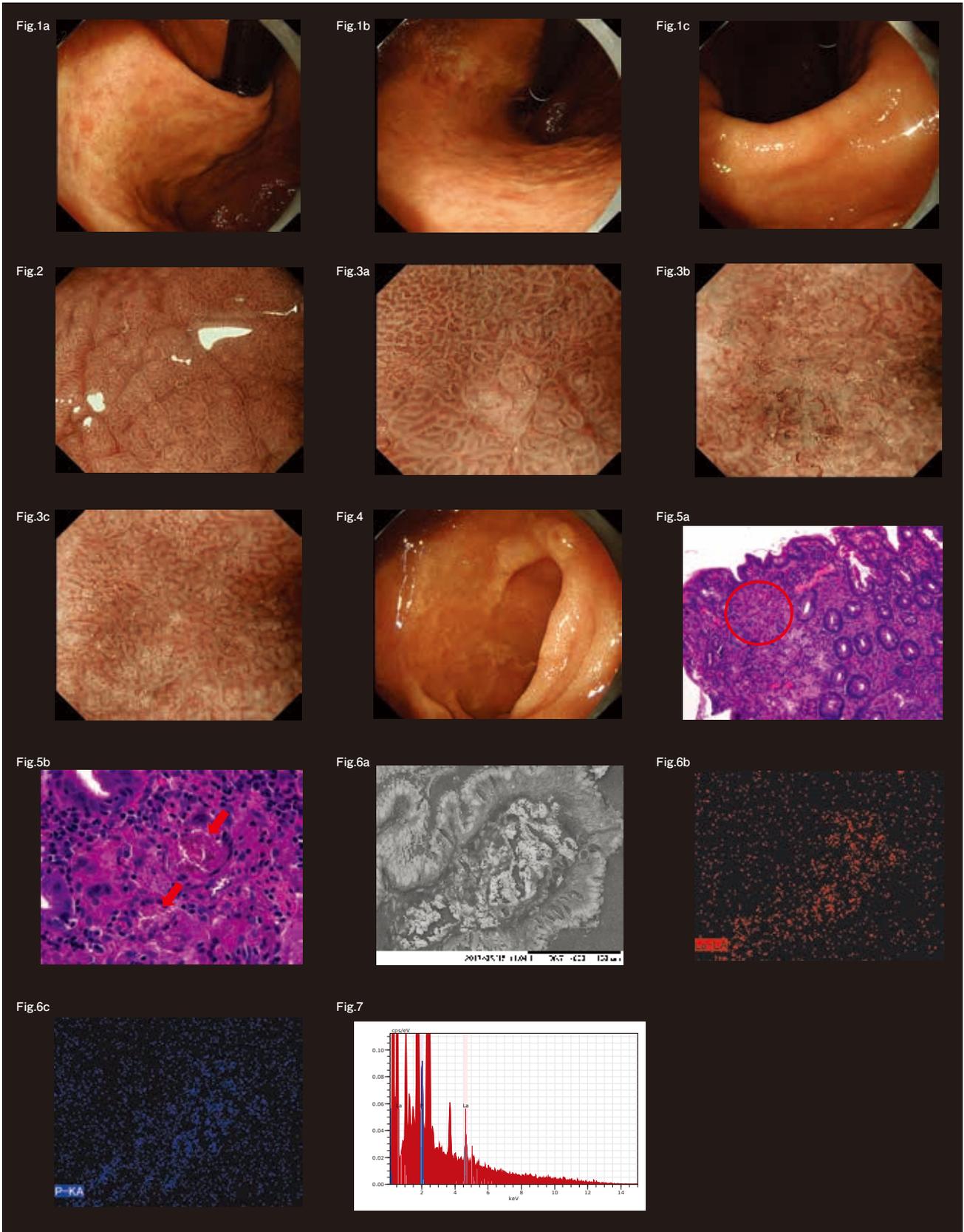


Fig1, 通常内視鏡観察の噴門部 (a)、胃体部 (b)、胃角部 (c)、粘膜は白色調。
 Fig2, NBI 弱拡大観察、粘膜の窩間部に白色の沈着物質を認める。
 Fig3, NBI 最大倍率観察、窩間部が開大 (a)、伸展された微小血管は蛇行しているが口径不同や途絶は認めず、白色物質は微小血管の深部に沈着 (b,c)。
 Fig4, 十二指腸球部も白色調の粘膜を認める。
 Fig5, ヘマトキシリン・エオジン染色では胃粘膜内にリンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤を認め (赤丸内) (a)、マクロファージの細胞質にはランタンの沈着を示唆する褐色調の物質を認める (矢印) (b)。
 Fig6, 走査電子顕微鏡では高輝度物質として観察される (a)。元素マッピングでは高輝度物質に一致してランタン (La) (b)、リン (P) (c) を認める。
 Fig7, スペクトル解析では、ランタン (La) およびリン (P) が検出される。

様々である。胃において白色および褪色调を来す病変として鑑別すべきものは、腸上皮化生・黄色腫・潰瘍瘢痕や腺腫・未分化型癌・リンパ腫などが挙げられる。しかしこれらの病変は広い範囲にびまん性の白色変化を来すことは典型的ではない。広い範囲のびまん性の病変でかつランタンの内服歴があればランタン沈着症の診断は容易と考えられる。拡大内視鏡観察でも既存の報告と同様に本症例においても微細顆粒状の白色沈着物を不整のない毛細血管よりも深層に認め、この所見は岩室らが指摘しているようにランタン沈着症に特異的であると思われる⁴⁾。しかしながら類似の拡大内視鏡所見を呈するものとして、腸上皮化生や腸型形質を有する腫瘍などに認める White opaque substance (WOS) の鑑別が必要であるが、WOS は上皮直下に沈着するため¹¹⁾、深層にある毛細血管が視認でき無いところが大きな違いである。本症例では NBI 併用拡大内視鏡で詳細に病変部の観察をし、さらに走査電子顕微鏡にてランタン沈着を証明しており非常に貴重な症例であると思われる。

おわりに

胃粘膜ランタン沈着症に対して、NBI 併用拡大内視鏡観察を行った1例を報告した。ランタン沈着は通常内視鏡観察では白色で多彩な所見を呈するとされている。微細顆粒状の白色沈着物が認められる点はランタン沈着症に特徴的な所見であり、さらに NBI 拡大内視鏡による血管構築像の観察は診断に有用であると考えられる。

文献

- 1) 大竹竹靖ほか. 炭酸ランタンのリン低下効果と血管石灰化抑制効果について. 腎・高血圧の最新治療. 4:63-66:2015.
- 2) バイエル薬品株式会社: ホスレノールチュアブル錠 医薬品インタビューフォーム 2011
- 3) 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. 日本透析医学会雑誌. 48:169-177:2015.
- 4) 岩室雅也ほか. 胃・十二指腸粘膜へのランタン沈着症における内視鏡像の検討. Gastroenterol Endosc 2017;59:1428-1434.
- 5) 青柳裕之ほか. ランタン沈着症を疑う所見. 消化器内視鏡 29:702-704:2017.
- 6) Yabuki K, et al. Lanthanum-induced mucosal alterations in the stomach (Lanthanum Gastropathy): a comparative study using an animal model. Biol Trace Elem Res 185:36-47:2018.
- 7) Tonooka A, et al. Possibility of lanthanum absorption in the stomach. Clin Kidney J 8 :572-575 :2015.
- 8) 浪江智ほか. 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. 日本透析医学会雑誌 48:169-177:2015.
- 9) Makino M, et al. Extensive lanthanum deposition in the gastric mucosa: the first histopathological report. Pathol Int 65:33-37:2015.
- 10) Iwamuro M, et al. White gastric mucosa in a dialysis patient. Gastroenterology 150:322-323:2016.
- 11) Yao K, et al. Nature of white opaque substance in gastric epithelial neoplasia as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. Dig Endoscopy 24 : 419-425:2012.