






学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第586号	氏名	薮 由 貴
審査委員会委員	主査氏名	山岡 吉生	
	副査氏名	伊東 弘樹	
	副査氏名	佐藤 文貴	
<p>論文題目 Gastric lanthanosis (lanthanum deposition) in dialysis patients treated with lanthanum carbonate (炭酸ランタン内服透析患者における胃ランタン症)</p> <p>論文掲載雑誌名 Pathology International</p> <p>論文要旨 炭酸ランタン（以下、炭酸 La）は透析患者に起こる高リン血症の改善目的で使用される薬剤で、臓器蓄積による副作用が少ないとされているが、最近、胃粘膜に La が沈着する症例の報告が増加している。しかし、いずれの報告も症例数が少なく、臨床的特徴・意義および沈着機序に関する包括的な検討はなされていない。本研究ではこの病態を”Gastric lanthanosis”と命名し、その臨床病理学的所見、La の沈着機序について検討した。</p> <p>2009-2015 年の 7 年間に La 内服加療を受けた透析患者で、上部消化管内視鏡検査が施行され、胃粘膜に La 沈着が認められた 23 人 (La 群)、La 沈着がない 38 人 (非 La 群) の 61 人を対象とした。両群の臨床所見を比較検討すると共に、La 群の病理組織学的、電子顕微鏡的および元素分析の特徴について検討した。また、試験管内で炭酸 La を塩酸(pH2)で溶解させ、中和後に再析出した La を電子顕微鏡で観察し、胃粘膜内の沈着物と形状の比較を行った。</p> <p>内視鏡所見と CT 所見以外の臨床所見に両群で有意差はみられなかった。La 群の全例に上部消化管内視鏡検査で bright-white spot と命名した白色顆粒状変化がみられた。また CT 検査で La 群の 79% に胃壁の線状高吸収域が認められた。組織学的には、胃粘膜固有層に異物を貪食した好酸性の組織球が多数みられ、検索できた十二指腸粘膜にも同様の所見認められた。元素分析では組織球内に多量の La の存在が確認され、電子顕微鏡的観察では組織球内に試験管内実験で再析出した La と同様の針状結晶がみられた。La 群の胃粘膜は、組織球以外の一般炎症細胞浸潤に乏しく、全例が <i>Helicobacter pylori</i> 陰性であった。</p> <p>Gastric lanthanosis の報告はまだ少ないが、稀な病態ではないと考えられる。発生機序としては、La が胃酸で溶解し、弱アルカリ性の胃粘膜内で再結晶化・析出し、組織球に貪食されるためと考えられる。Gastric lanthanosis 患者の <i>H. pylori</i> 感染率は、一般的な感染率と比較して非常に低い。その理由として、<i>H. pylori</i> が産生するアンモニアが La の溶解を妨げることや、高度の炎症を伴う <i>H. pylori</i> 感染胃粘膜では組織球の遊走が妨げられることなどが可能性として考えられる。以上、Gastric lanthanosis は、病歴 (La 服用歴のある透析患者)、内視鏡的所見 (bright-white spot)、組織所見 (好酸性組織球) で特徴付けられ、確定診断に必ずしも元素分析まで行う必要はないと考えられる。</p> <p>以上、Gastric lanthanosis の概念を提唱し、今まで稀と考えられていた本疾患を多数例報告したことは非常に価値があり、今後の本疾患の病態解明がこの論文を契機に進んでいくことが期待される。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第586号	氏名	部 由 貴
審査委員会委員	主査氏名	山岡 吉生	
	副査氏名	伊東 弘樹	
	副査氏名	佐藤 文彦	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>Introduction</p> <ol style="list-style-type: none"> 海外から本疾患に関する報告が少ない臨床的背景はあるか？ またあるとすればどのような背景が関連していると考えられるか？ 臨床試験や非臨床試験で、ランタンの沈着の報告はあるのか？ 本邦からの他のリン吸着剤にはどのようなものがあるか？ <p>Materials and Methods</p> <ol style="list-style-type: none"> 炭酸ランタン沈着症例23例は、最初にどのようにして診断したのか？ リンの値の計測は行っているか？もしも行っていれば、沈着の有無で何か違いはあったか？ ニューキノロン系抗菌剤・テトラサイクリン系抗生物質は、炭酸ランタンとの併用で吸収が低下するとの報告があるが、併用していないのか？ PPI以外の薬剤との併用はないのか？ 炭酸ランタンの投与量・投与期間・休薬期間等は把握しているか？ 血中リン濃度、カルシウム濃度は把握しているか？ CD68, collagen type I 以外の抗体を用いた免疫染色を行ったか？なぜこの2種の抗体を選んだのか？ 統計解析において、なぜ Bonferroni 補正を行ったのか？ <p>Results</p> <ol style="list-style-type: none"> 本疾患は、胃以外にも、大腸などでの報告もあるが、そのような症例はみられたか？ 炭酸ランタンの沈着がなかった症例でのデータがやや不足しているが、例えば <i>H. pylori</i> 感染率などは、沈着がなかった症例では調べていないのか？ 内視鏡検査での白色顆粒は、腸上皮化生とは明らかに区別できるものか？ 白色顆粒の好発部位はあるのか？またその程度によって Grade 評価などはできないのか？ 内視鏡検査での十二指腸所見は、炭酸ランタンとは関係なくよく見られるように思うが、何か特徴的な所見があるのか？ Table S1 において proton pump inhibitor 内服の有無は p 値 0.042 であり、Bonferroni 補正を行えば有意ではない。しかしサンプル数が小さく、全く相関がないとは言いきれないか？ 同様に、消化器症状も、p 値 0.021 で、論文の趣旨からすると何らかの関係があったとしてもよかった気もするが、ないと考えるべきと思うか？ <i>H. pylori</i> 感染の有無は Giemsa 染色で判定しているが、検疫組織検査、呼気試験等、他の診断法は考慮しなかったか？ リンパ節に抗酸性組織球が存在していることは述べられているが、それを示す図がないのはなぜか？ 元素分析から lanthanum と phosphate の局在に関連はあったか？ 胃粘膜内には lanthanum 単独あるいは lanthanum phosphate として存在しているのか？ <p>Discussion</p> <ol style="list-style-type: none"> 炭酸ランタン症の適応患者を、どのように考えているか？ proton pump inhibitor 内服と本症との関連があるとすれば、どのようなことが推察されるか？ 本症の臨床的意義はどのように考察されるか？例えば、本症例で、炭酸ランタンの投与は止める方が良く考えるか？ 本症に関して今後の課題は何で、今後どのように発展させるべきと考えているか？ <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。