

## 当院でみられた collagenous colitis の臨床的検討

内科 水野 雅博, 守上 佳樹  
 消化器内科 中辻 正人, 田中 淳也, 杉本 英光, 鍋島 紀滋

2011年6月～2014年5月まで、大腸内視鏡検査により生検を行い、collagenous colitis と診断された7例について、その臨床像、内視鏡所見を検討した。平均年齢は、70.4±4.8歳(66～77)、男性1人、女性6人と高齢女性の疾患で、PPIの使用は4人、NSAIDsの使用は1人にみられた。併存症としての自己免疫性疾患は、慢性関節リウマチ2人、1型糖尿病1人、甲状腺機能低下症1人にみられた。症状としては、慢性水様性下痢が多く、IBSと診断されていたものが2人にみられた。強い腹痛発作や浮腫・腹水をきたした症例もみられた。内視鏡所見は多彩で、従来知られている縦走潰瘍の他に、白苔も特徴的と思われた。通常の原因薬剤の中止や止痢剤で改善しないものもあり、疾患としてのスペクトラムは広いものと考えられた。

keywords : collagenous colitis, 内視鏡, 白苔

### 1. はじめに

Microscopic colitis (MC) は、慢性の水様性下痢をきたす疾患の一つとして、欧米では高頻度にみられるものとして知られている<sup>1～5)</sup>。そのうちの collagenous colitis (CC) は、PPI や NSAIDs など、種々の薬剤により起因し、本邦でも、数多く報告されるようになった。従来、慢性の非血性の水様性下痢をきたし、内視鏡所見はほぼ正常で、組織学的に特徴的な所見を示すものとして定義されてきたが、最近では、種々の内視鏡所見を示すことが知られ、関心もたれている。今回、当院で経験した7症例について臨床的に検討した。

### 2. 方 法

2011年6月から、2014年5月まで内視鏡検査を行い、病理検査にてCCと診断した7例について、年齢・性・併存疾患・使用薬剤・内視鏡所見・臨床経過について検討した。

### 3. 結 果

CCの7症例を示す(表1, 2)。病理学的に

CCと診断された7人の平均年齢は、70.4±4.8歳で、全例65歳以上であり、うち6人が女性であった。自覚症状としては、慢性の水様性下痢が4人、慢性の軟便傾向が1人、腹痛発作が1人、自覚症状はないが便潜血反応(+)で検査して診断されたものが1人だった。うち2人(症例1, 症例6)は、慢性の腹部症状があり、過敏性腸症候群IBSと診断されていた。使用薬剤は、高齢者が多く、多岐にわたるが、4人がプロトンポンプ阻害薬を内服しており、ランソプラゾール3人、ラベプラゾール1人だった。内視鏡所見は典型的な縦走潰瘍(図1a)を示したものが5人で、腹痛発作で受診した例(症例6)は地割れ様と称される大きな帯状の潰瘍を認めた(図1b)。また、ボールのような広汎な白苔を示すものが2例あり、本症に特徴的と思われた(図1c)。他に、浮腫、血管不透見、出血斑、微細顆粒状粘膜、円形潰瘍、cat scratch など従来報告されている所見がみられた。経過としては、薬剤の中止のみで改善したものは2人で、2例は薬剤の中止後も同様の症状が持続し、対症療法を続けている。1例(症例2)は、高度の低蛋白血症、浮腫、腹水貯留

表 1. 患者一覽

症例	性別	年齢	自覚症状	使用薬剤	喫煙	併存疾患	内視鏡	臨床経過
1	男性	72歳	軟便・腹部膨満感	タムスロシン塩酸塩, ジメチコン, ポリカルボフィルカルシウム, ラベプラゾール	なし	なし	横行結腸・下行結腸 縦走潰瘍	ラベプラゾール中止後も症状改善なし. IBSとして対症療法中. 症状の変動あり.
2	女性	66歳	慢性水様性下痢6/day	プロチプラム, アルプラプラム, ジアゼパム	あり	不安神経症	盲腸, 横行結腸, S状結腸 円形潰瘍, 縦走潰瘍	Alb1.7g/dLと著明な低Alb血症, 腹水貯留あり. 止痢剤で反応なく, PSL20mg (+エソメプラゾール)で Alb改善
3	女性	66歳	慢性水様性下痢	ランソプラゾール, リマプロストアルファデクス, メキシレチン塩酸塩, クロビドグレル硫酸塩, バルサルタン, アルファカシドール, プラバスタチンナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, センノシド, グラルギン, インスリンリスプロ	なし	1型糖尿病, 脊柱管狭窄症, 脳梗塞後遺症	横行, 下行, S状結腸, 直腸 著明な白苔, 縦走潰瘍, 出血, 浮腫, 血管不透見, cat scratch, 縦走溝, 微細顆粒状粘膜	ランソプラゾール中止で軽快
4	女性	66歳	慢性水様性下痢	エトドラク, アトルバスタチンカルシウム, プレドニゾロン, ミルナシプラン塩酸塩, プシラミン, ランソプラゾール, トコフェロール酢酸エステル, メコバラミン, エルデカルシトール, エタネルセプト	不明	慢性関節リウマチ	全大腸 白苔, 浮腫, 血管不透見	ランソプラゾール, エトドラク中止・変更し, 他院にて follow
5	女性	70歳	慢性水様性下痢	アムロジピンベシル酸塩, エナラプリルマレイン酸塩, ランソプラゾール, エチゾラム, セリプロロール塩酸塩, ビフィズス菌, ロペラミド塩酸塩, ベタヒスチンメシル酸塩, メトトレキサート	なし	慢性関節リウマチ	下行結腸, S状結腸, 上部直腸 縦走潰瘍	ランソプラゾール中止で軽快, その後, DUになり, ネキシウム内服するも下痢はみられず
6	女性	76歳	腹痛	ロサルタンカリウム, ロスバスタチンカルシウム, メトクロプラミド, ジメチコン, 酪酸菌	なし	なし	下行結腸 地割れ様縦走潰瘍	腹痛消失後も, 下痢改善なく, 対症療法
7	女性	77歳	便潜血反応(+)	ファモチジン, アムロジピン, ニコランジル, 一硝酸イソソルビド, ロスバスタチンカルシウム	不明	高血圧症, 狭心症, 心房細動	直腸 出血, 縦走溝, cat scratch	特に自覚症状なく経過観察

表 2. 臨床的特徴

◦ 性比	男 1 : 女 6	◦ 内視鏡所見 (複数所見含む)	
◦ 年齢(平均)	70.4±4.8歳 (66~77)	浮腫	2
◦ 自覚症状	下痢 4人 腹痛 1人	血管不透見	2
◦ 薬剤		出血斑	2
PPI	4人	微細顆粒状粘膜	1
NSAIDs	1人	縦走潰瘍	5
◦ 自己免疫疾患		円形潰瘍	1
慢性関節リウマチ	2人	白苔	2
1型糖尿病	1人	縦走溝	2
甲状腺機能低下症	1人	Cat scratch	2
◦ IBSとしての病歴	2人	◦ 経過	
◦ 喫煙者	1人	薬剤中止で改善	2人
		改善なし	2人
		ステロイド	1人
		不明	2人

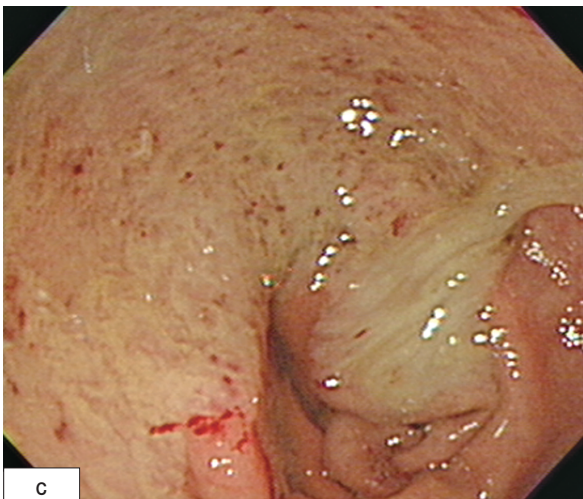
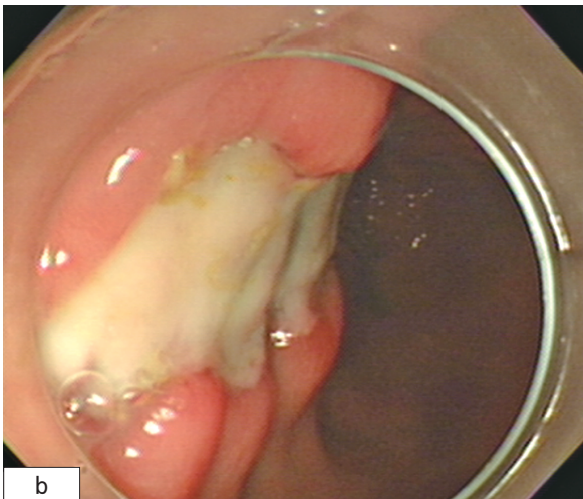
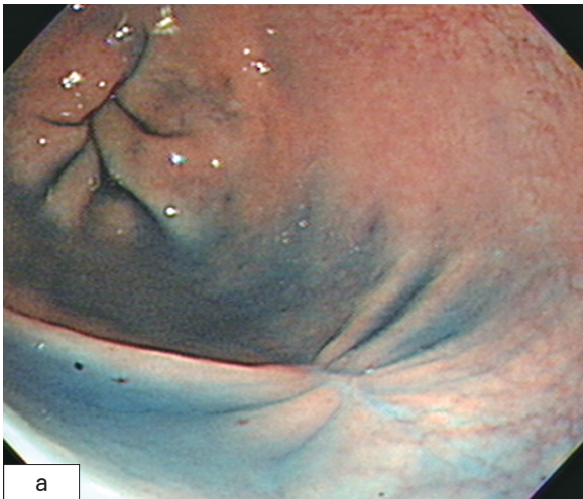


図1. 内視鏡所見  
a.縦走潰瘍 b.帯状潰瘍 c.白苔・出血斑

をきたしたが、プレドニン20mg/day 内服より開始し、軽快した。

#### 4. 考 察

1976年に Lindstrom に初めて報告された collagenous colitis (CC)<sup>6)</sup>は、lymphocytic colitis (LC)<sup>7)</sup>とともに microscopic colitis (MC) と呼ばれ、慢性の非血性水様性下痢をきたし、内視鏡所見はほぼ正常で、組織学的に特徴的な所見を示すものとして報告されてきた。CCは、粘膜直下の10 $\mu$ m以上の collagen band が特徴で、LCは上皮内リンパ球の増加が特徴で、それぞれの診断基準になっている。両者とも、粘膜固有層へのリンパ球・形質細胞浸がみられ、粘膜上皮障害をきたすが、10 $\mu$ m以上の collagen band が見られた場合に、CCと診断される<sup>1, 2, 4)</sup>。

MCの発生頻度は、最近の報告では10万人あたり10~20人くらいで、欧米ではLCの頻度が高く、CCは、10万人あたり5~6人となっている<sup>8)</sup>。CCの男女比は4~5:1と明らかに男女差がみられ、女性に多い<sup>8)</sup>。その理由として、ホルモンによる影響が考えられているが、CCの患者と健常者との間に明らかな差異はみられない<sup>9)</sup>。今回、当院で経験した7人のCCの症例も、男性は1人、女性が6人、平均年齢が70.4歳で、最も若い患者でも66歳で、高齢女性の疾患と言える。

欧米からの多数の報告では、CCの典型的な臨床像は、高齢女性で、1日6~7回の非血液性の水様性下痢があり、腹痛・体重減少が半数程度にみられる。特定の薬剤の使用歴、自己免疫性疾患の合併、喫煙者に多い、などである<sup>1~5)</sup>。

喫煙は明らかにCCとの関連が見られ、喫煙者は非喫煙者に比べ、その発症が10歳早いと報告されている<sup>10)</sup>。欧米での報告ではCCのうち、30~50%の患者で、慢性関節リウマチ、甲状腺疾患、乾癬、Coeliac病、糖尿病などの自己免疫疾患の合併があり、甲状腺疾患は10~20%の患者にみられる。今回の症例では、RA 2人、甲状腺機能低下症1人、1型糖尿病1人がみられた。CCも自己免疫疾患と考えやすいが、特異

的な自己抗体は見つかっていない。また、CCの発症においては、ある種の薬剤との関連が知られている<sup>11)</sup>。薬剤では、NSAIDs, PPI, SSRI,  $\beta$  blocker, statins, bisphosphonatesと関連がある。CCは、NSAIDsやSSRIがより多く使われ、LCでは、SSRI,  $\beta$  blocker, bisphosphonatesが良く使われている。欧米ではNSAIDsの頻度がPPIより高いが、本邦での報告は7割程度がPPIとの関連によるものである。工藤らによれば、CCのうち66.9%にPPIの使用歴があり、Lansoprazolの内服が65.5%にみられたと報告している<sup>12)</sup>。

CCは慢性下痢、腹痛などの症状を生じ、QOLを損なう点で、過敏性腸症候群(IBS)と同じように重要な疾患である<sup>13)</sup>。下痢型のIBSと診断されている症例の中に、CCがふくまれる可能性があるが、患者の年齢層も異なり、実際には少ないと思われる。今回、2例がIBSと診断されていた。下痢などの症状は、CCとLCのsubtypeの違いでなく、粘膜固有層の細胞浸潤の程度がより重要で、実際、collagen bandの厚みや、intraepithelial lymphocyte (IELs)の数と症状は相関しないと報告されている<sup>14)</sup>。

当初、内視鏡的に異常がなく、病理組織学的に診断される疾患として報告されたが、種々の内視鏡像を示すことが知られるようになってきた<sup>15,16)</sup>。縦走潰瘍が特徴的でよく知られているが、血管透見不良、顆粒状粘膜、びらん、浮腫、出血(縦走以外の)潰瘍、粘液付着、白苔、偽膜、毛細血管異常、絨毯状粘膜、cat-scratch colonなどさまざまである。今回は症例では、縦走病変は、地割れ様<sup>17)</sup>と称される帯状の太いものから、好酸球性食道炎でみられる縦走溝のようなものまでさまざまである。縦走潰瘍に加え、ベール状の広範な白苔は本症に比較的特徴的なものと考えられた。本邦では、特徴的な内視鏡所見からCCが疑われ、生検により確定診断がなされることが多いが、原因不明の慢性下痢に対して内視鏡的所見がなくとも、上行、横行、下行、S状、直腸から最低2カ所ずつ生検することを勧める報告もある。

治療は、慢性下痢をきたす他疾患の除外のうち、原因薬剤の中止が第一である。薬剤中止後も改善しない症例に、5ASA、フィブラート、ステロイドなどの薬剤が使用されることがあるが、有効性の明らかなものはステロイドのみである。本邦では使用できないが、budesonideの有効性を示す報告が多い<sup>18,19)</sup>。今回の症例のうち、中止のみで改善した者は7人中2人で、2例は慢性に下痢がのこり、1人はステロイドで軽快、2人はfollow upできていない。本症の下痢は、間に緩解期をはさみ間歇的にみられることもあり、効果判定が難しい場合も多い。本疾患は薬起因性腸炎とも考えられるが、欧米では、クローン病や、潰瘍性大腸炎と同様に慢性の経過をたどる炎症性腸疾患のスペクトラムの一つとして考えられ、難治例に対してはステロイドのほかに、免疫調節剤・生物学的製剤などの強力な薬物治療や外科治療を含んだ治療アルゴリズムが作成されている。本邦ではその大半がPPI特にLansoprazoleが原因しており、その中止により軽快したとの報告が多く、欧米での症例と病像が異なっている。興味深いことに、CCからUCに進展した症例<sup>20)</sup>、逆にUCの経過中CCと病理診断された症例<sup>21)</sup>が報告されている。高齢者のUCのうちの一部がCCから進展した可能性が否定できないが、今後の研究課題である。

## 5. ま と め

当院で経験した7例のCCについてその臨床的特徴について検討した。慢性下痢をきたす患者で念頭に置くべき疾患であるが、その疾患としてのスペクトラムは広いものと考えられた。

## 文 献

- 1) Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N et al.: Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Ann Gastroenterol* 24(4): 253-262, 2011.
- 2) Storr MA: Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management-an update 2013. *ISRN*

- Gastroenterol **18**(doi:10.1155/2013/352718), 2013.
- 3) Ohlsson B : New insights and challenges in microscopic colitis . Therap Adv Gastroenterol **8**(1) : 37-47, 2015.
  - 4) Munch A, Aust D, Bohr J et al. : Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. J Crohns Colitis **6**(9) : 932-945, 2012.
  - 5) Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. Gastroenterology **140**(4) : 1155-1165, 2011.
  - 6) Lindstrom CG. : 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea-a new entity? Pathol Eur. **11**(1) : 87-9, 1976.
  - 7) Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, et al. : Lymphocytic ("microscopic") colitis:a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. Hum Pathol **20**(1) : 18-28, 1989.
  - 8) Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. : The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010 : a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol **12**(5) : 838-842, 2014.
  - 9) Roth B, Manjer J, Ohlsson B : Microscopic colitis and reproductive factors related to exposure to estrogens and progesterone. Drug Target Insights **7** : 53-62, 2013.
  - 10) Vigren L, Sjoberg K, Benoni C, et al. : Is smoking a risk factor for collagenous colitis? Scand J Gastroenterol **46**(11) : 1334-1339, 2011.
  - 11) Beaugerie L, Pardi DS : Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of the literature. Aliment Pharmacol Ther **22**(4) : 277-284, 2005.
  - 12) 工藤恵子, 大橋一雅, 指山浩志 他 : 典型的な経過を辿ったcollagenous colitisの1例. Progress of Digestive Endoscopy **82**(1) : 184-185, 2013.
  - 13) Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ et al. : Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. Inflamm Bowel Dis **19**(3) : 550-553, 2013.
  - 14) Shaz BH, Reddy SI, Ayata G et al. : Sequential clinical and histopathological changes in collagenous and lymphocytic colitis over time. Mod Pathol **17**(4) : 395-401, 2004.
  - 15) Koulaouzidis A, Saeed AA : Distinct colonoscopy findings of microscopic colitis: not so microscopic after all? World J Gastroenterol **17**(37) : 4157-4165, 2011.
  - 16) 村野実之, 江頭由太郎, 榎林賢 他 : collagenous colitis の内視鏡所見と病理組織学的検討. 胃と腸 **44**(13) : 1995-2004, 2009.
  - 17) 関岡敏夫, 齊藤昌彦, 田中俊樹 他 : 腹膜炎で発症し、大腸内視鏡検査にて地割れ潰瘍を呈したランソプラゾール関連膠原線維性大腸炎の1例. 日本大腸肛門病学会雑誌 **62**(8) : 527-533, 2009.
  - 18) Stewart MJ, Seow CH, Storr MA : Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol **9**(10) : 881-890, 2011.
  - 19) Miehlik S, Madisch A, Kupcinkas L et al. : Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. Gastroenterology **146**(5) : 1222-1230, 2014.
  - 20) Freeman HJ, Berean KW, Nimmo M : Evolution of collagenous colitis into severe and extensive ulcerative colitis. **21**(5) : 315-318, 2007.
  - 21) Jegadeesan R1, Liu X, Pagadala MR et al. : Microscopic colitis: is it a spectrum of inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol **19**(26) : 4252-4256, 2013.