

## 症例報告

# 栄養サポートチームが介入しランソプラゾール投与中止により慢性下痢症状が改善した Collagenous Colitis の 1 例

A case of collagenous colitis with watery diarrhea improved by ending lansoprazole administration after nutrition support team intervention

広瀬由紀<sup>1)</sup> 山本康太<sup>2)</sup> 里見聡子<sup>3)</sup> 白塚秀之<sup>4)</sup> 川上義行<sup>1)</sup> 吉村はる美<sup>2)</sup>  
 青山涼一<sup>5)</sup> 刀根由美子<sup>6)</sup> 布谷喜代美<sup>7)</sup>

Yuki Hirose<sup>1)</sup>, Kouta Yamamoto<sup>2)</sup>, Satoko Satomi<sup>3)</sup>, Hideyuki Shiratuka<sup>4)</sup>, Yoshiyuki Kawakami<sup>1)</sup>, Harumi Yoshimura<sup>2)</sup>, Ryouichi Aoyama<sup>5)</sup>, Yumiko Tone<sup>6)</sup>, Kiyomi Nunoya<sup>7)</sup>

福井赤十字病院 外科<sup>1)</sup> 薬剤部<sup>2)</sup> 消化器科<sup>3)</sup> 麻酔科<sup>4)</sup> 栄養課<sup>5)</sup> 検査部<sup>6)</sup> 看護部<sup>7)</sup>

Japanese Red Cross Fukui Hospital, Department of Surgery<sup>1)</sup>, Department of Hospital Pharmacy<sup>2)</sup>, Department of Gastroenterology<sup>3)</sup>, Department of Anesthesia<sup>4)</sup>, Department of Nutrition<sup>5)</sup>, Department of Clinical Laboratory<sup>6)</sup>, Department of Nursing<sup>7)</sup>

**要旨:** 長期投与されたランソプラゾールの中止により難治性の下痢が改善したと思われる症例を報告する。症例は78歳の男性で、慢性心不全にて入院中、脳梗塞を発症した。経管栄養を施行していたが嘔吐と下痢が続き、また誤嚥性肺炎も繰り返した。経管栄養を中止して、完全静脈栄養による栄養管理を行った。栄養サポートチームが介入し、ランソプラゾールを中止した。大腸内視鏡検査とその際施行された生検により Collagenous Colitis と診断され、臨床経過から難治性の下痢はランソプラゾールによる薬剤性下痢であったと推測された。下痢の改善と共に、栄養状態も改善し経口摂取も可能となった。高齢者が増えた現在、多くの疾患を抱え、多くの薬を服用している。一方で薬剤が原因とされる慢性下痢症で Collagenous Colitis の増加が報告されている。難治性の下痢が見られたとき本症を念頭におくことが重要である。

**索引用語:** Collagenous Colitis、慢性下痢症、ランソプラゾール

受付日: 2016年7月7日

採用決定日: 2016年10月17日

## はじめに

Collagenous Colitisは難治性の下痢を主症状として、その多くは薬剤との関連があり、本邦においてもその報告が多くなりつつある。今回栄養サポートチームが介入し、ランソプラゾールを中止して難治性下痢が改善した症例を経験したので報告する。

## 症例

**患者:** 78歳男性

**主訴:** 下痢

**既往歴:** 高血圧、慢性心不全、胃潰瘍、慢性腎不全、C型肝炎

**家族歴:** 特記すべきことなし

**現病歴:** 慢性心不全にて入院治療中に脳梗塞を発症した。経管栄養を施行していたが、嘔吐による誤嚥性肺炎を2回併発し、また1日に5-6回におよぶ水様性下痢が続いたため、経管栄養は中止し、完全静脈栄養(Total Parenteral Nutrition; 以下、TPNと略)を施行した。下痢は止瀉剤・整

腸剤を使用しても改善が得られず、栄養サポートチームによる介入となった。

**内服薬:** (循環器内科) フロセミド20mg/日 アロプリノール100mg/日 カルベジロール2.5mg/日 ベニジピン8mg/日 オルメサルタン40mg/日 ウルソデオキシコール酸300mg/日 スピロノラクトン12.5mg/日 ジゴキシシン0.05mg/日 硝酸イソソルビド40mg(テープ剤)/日 ピモベンダン錠2.5mg/日 ランソプラゾール15mg/日

(神経内科) カルバマゼピン400mg/日 耐性乳酸菌製剤3g/日 塩化ナトリウム2g/日 アスピリン0.1g/日 タンニン酸アルブミン3g/日 塩酸ロペラミド2mg/日

**現症:** 身長161cm 体重42.5kg (IBW 57kg)、体温36度、血圧103/53、脈拍数53/分

**検査所見:** 白血球数5100/mm<sup>3</sup>、赤血球数411×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、ヘモグロビン14.0g/dL、ヘマトクリット43.1%、血小板数14×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、総蛋白6.6g/dL、アルブミン3.4g/dL、AST 43IU/L、ALT 27IU/L、LDH331 IU/L、CRP±、クレアチニン2.10mg/dL、尿素窒素38.6mg/dL、Na 148mEq/L、K 3.9mEq/L、Cl 104mEq/Lと軽度の肝機能、腎機能および電解質異常を認めたが、それ以外は正常範囲であった。

便の検査: CD抗原陰性、CDトキシン陰性。培養にてMRSA。栄養サポートチーム介入後経過: 水様性下痢は5-6回/日が持続しており、経管栄養は中止し、TPNに変更した。TPNの投与総カロリーは1400kcal/日、アミノ酸量55g/日、脂肪量30g/日、炭水化物量213g/日、水分量1270mL/日とした。下痢については感染性腸炎あるいは炎症性腸疾患よりも、以前より投与されていたランソプラゾールによる薬剤性下痢が推測され同薬を中止した。中止後約20日間で下痢は徐々に改善傾向を示した(図1)。その間大腸内視鏡検査を施行したところ、S状結腸に軽度の浮腫、発赤を認め、非特異性大腸炎と診断された(図2)。またその際の大腸粘膜の生検にてCollagenous Colitisと診断され(図3)、難治性下痢はランソプラゾールによる薬剤性下痢であると考えられた。便の検査にてCD抗原陰性CDトキシン陰性で培養にてMRSAが検出されMRSA腸炎の併発も疑われ、バンコマイシンも投与したが、すでにほとんど下痢は改善されていた。栄養状態は徐々に改善し嚥下訓練と共に、経口摂取も可能となり、またCVカテーテルによる発熱もみられ、同カテーテルを抜去しTPNも中止した。しばらく末梢静脈栄養も施行したが、経口摂取の増加とともに中止となり、栄養サポートチームの介入も終了となった。排便は1-2回/日で安定した。約40日間続いた難治性下痢が栄養サポートチームの介入により、ランソプラゾールを中

止して約20日で改善することができた。

## 考察

Collagenous Colitisは1976年にLindstrom<sup>1)</sup>らによって報告された難治性の下痢と大腸上皮直下の膠原繊維帯 collagen bandを特徴とする疾患である。内視鏡的には特に特徴的な所見はないことから、Lymphocytic colitisと共に Microscopic colitisに含まれる。欧米においては慢性下痢の重要な疾患として広く知られており、年間の罹患率は人口10万人に0.3~6.2人で、年齢は平均で65歳、男女比は1:7で中年女性に多いとされている<sup>2)</sup>。またMicroscopic colitisは慢性水様性の下痢の10%を占めていたと報告されている<sup>3)</sup>。本邦においては堀田ら<sup>4)</sup>によると82名の慢性水様性下痢患者のうち、大腸の生検により24例(29%)がMicroscopic colitisであり、さらにそのうちの15例(18.3%)がCollagenous Colitisであったと報告している。Collagenous Colitisの病因については、主に薬剤、自己免疫、遺伝性、胆汁酸吸収障害、*Clostridium difficile*や*Yersinia species*関連腸炎などの感染症、一酸化窒素、コラーゲン代謝異常が報告されている<sup>5)</sup>。そのうち薬剤については非ステロイド系消炎鎮痛剤、ランソプラゾールさらにチクロピジン、カルバマゼピンなどが示唆されて

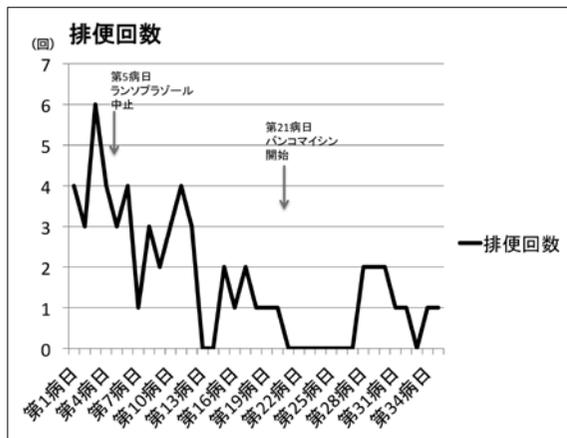


図1 栄養サポートチーム介入後の臨床経過

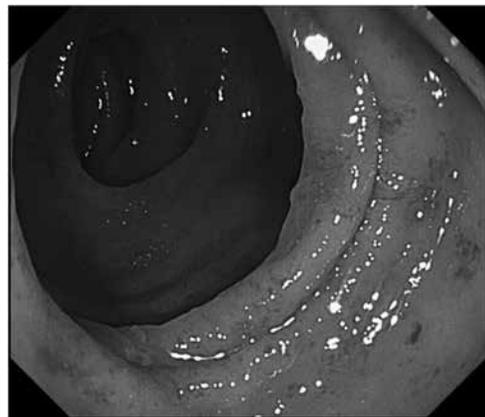


図2 大腸内視鏡  
S状結腸に浮腫と発赤を認め非特異性大腸炎と診断された。

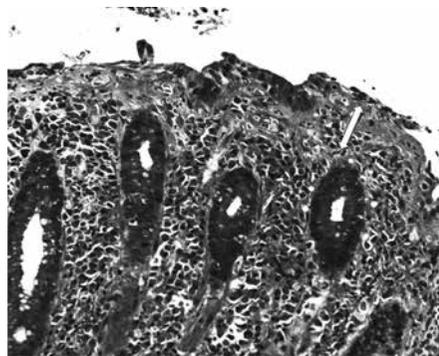
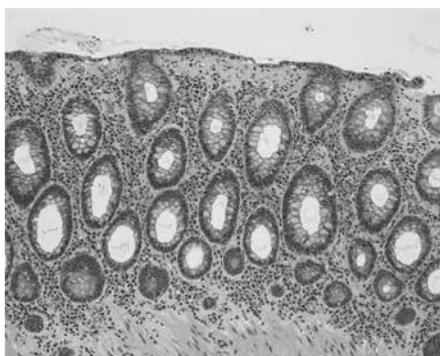


図3  
図3A(左)  
H-E染色  
大腸粘膜に形質細胞を主とした単核球の浸潤がみられる。膿瘍陰窩、肉芽腫は認めず。  
図3B(右)  
Masson trichrome染色  
青く染色された collagen band (矢印)を認める。

いる<sup>2)</sup>。山崎ら<sup>6)</sup>は95例のCollagenous Colitisの内75例がプロトンポンプ阻害薬(PPI)服用症例で、さらにそのうちの70例はランソプラゾールを服用していたと報告している。

症状としては、長時間持続する下血を伴わない頻回の水様下痢が主症状であり、腹痛・体重減少・低蛋白血症を伴うことがある。穿孔<sup>7)</sup>や中毒性巨大結腸症<sup>8)</sup>の報告もあるがこれらの重篤な合併症はきわめて稀である。

Collagenous Colitisの診断においては画像検査で異常所見を認めないことを特徴としてきたため、海外の文献では内視鏡所見は明らかな異常はないとの報告が多い<sup>2)</sup>。しかし本邦においては近年内視鏡所見を伴ったCollagenous Colitisの報告が相次ぎ<sup>9)</sup>、内視鏡所見として発赤、浮腫、毛細血管の造成、粘膜の顆粒状変化などの軽微な所見に加えて、血管透見不良、縦走潰瘍などの異常所見が多数確認されている。特に縦走潰瘍は15%から30%にみられ、多くが左側結腸にみられる<sup>10)</sup>。内視鏡生検における病理診断はCollagenous Colitisの確定診断には必須である。10 $\mu$ m以上の膠原繊維束(collagen band)の形成と粘膜固有層の炎症細胞浸潤は病理組織学的特徴である。この膠原繊維束はヘマトキシリン・エオジン染色で好酸性に、マッソン・トリクローム染色で青色に染色される。

本症例においては下痢が主症状であり、発熱等の炎症所見は見られなかった。大腸内視鏡検査においてはS状結腸に浮腫と発赤を認めるのみで非特異性腸炎であったが、その際の生検にて膠原繊維束(collagen band)の形成と粘膜固有層の炎症細胞浸潤を認めCollagenous Colitisと診断されるに至った。また、便の検査においてCD抗原陰性、CDトキシン陰性であったが便培養にてMRSAが陽性であり、MRSA腸炎の併発も考えられた。

Collagenous Colitisの治療は、下痢を呈する慢性炎症性腸疾患の治療に準じて行われ、ロペラミドなどの止痢剤、5-アミノサリチル酸製剤(メサラジンやスルファサラジン)、プレドニンが使用されてきたが薬剤起因性と考えられる場合は原因薬剤を中止するのみで軽快することが多い<sup>11)12)</sup>。

本症例においては、最初に薬剤性腸炎を疑い、ランソプラゾールをまず中止した。中止後すぐには下痢は消退しなかったが約20日で徐々に改善傾向を示した。その間大腸内視鏡の所見と便培養でのMRSA陽性からバンコマイシンの投与を行ったがその投与前後で排便回数に変化はなくMRSA腸炎を否定はできないもののCollagenous Colitisによる難治性下痢であったと考えられた。

我々栄養サポートチームは慢性の下痢を呈する患者には往々にして遭遇する。一般的には下痢の場合には経管栄養であればその合併症を考慮しなければならないし、さらに潰瘍性大腸炎やクローンなどの炎症性腸疾患、感染性腸炎、過敏性腸症候群等を鑑別すべきであるが、薬剤起因性のCollagenous Colitisが増加していること<sup>13)</sup>も考慮しなければ

ならない。ましてや我々栄養サポートチームの対象患者は高齢者も多く、複数の疾患をもち多くの薬剤を投与されていることが少なからずある。血便を伴わない慢性の水様性下痢、薬剤服用歴がある場合は薬剤に起因するCollagenous Colitisも念頭に置き、中止あるいは同様の効果をもつ薬剤に変更することが重要であり、可能であれば内視鏡検査と生検により確定することが勧められる。栄養サポートチームは、栄養のスクリーニングから栄養アセスメントを行い、栄養療法の施行し、またその結果について評価を行う。その過程において病態の把握や原因となる疾患の鑑別診断を行うこと、あるいはそれらを早期に診断することは栄養サポートチームの重要な役割のひとつであると思われる。

## 結語

ランソプラゾールが原因と思われるCollagenous Colitisを経験し、文献的考察を加え報告した。今後も、薬剤性の難治性下痢に遭遇する可能性は高いものと思われる。Collagenous Colitisの可能性を念頭に置き適切な時期に内視鏡検査も考慮されるべきと考えられた。

本論文に関する著者の利益相反なし

## 引用文献

- 1) Lindstorm CG. Collagenous colitis with water diarrhea - a new entity? *Pathol Eur* 11: 87-89, 1976.
- 2) Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, et al. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol ther* 23: 1525-1534, 2006.
- 3) Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden. 1993-1998. *Gut* 53: 346-350, 2004.
- 4) 堀田欣一, 小山恒男, 宮田佳典ほか. 慢性下痢症におけるMicroscopic colitisに頻度—本邦における大腸内視鏡下ランダム生検を用いた遡及的研究結果. *消内視鏡* 20: 1357-1361, 2008.
- 5) 堀田欣一, 小山恒男, 宮田佳典ほか. Collagenous colitisの疫学と要因. *胃と腸* 44: 1966-1972, 2009.
- 6) 山崎健路, 清水誠治, 華井頼子ほか. Collagenous colitisの病態と診断. *胃と腸* 51: 450-462, 2016.
- 7) Allende DS, Taylor SL, Bronner MP. Colonic perforation as a complication of collagenous colitis in a series of 12 patients. *Am J Gastroenterol*. 103: 2598-2604, 2008.
- 8) Bains S, Lloyd GM, Sutton CD, et al. A case of toxic megacolon in a patient with collagenous colitis. *Tech Coloproctol* 13: 165-166, 2009.
- 9) 中山奈那, 永田信二, 金子真弓ほか. 内視鏡像の経過を追えた collagenous colitisの1例—本邦123例の報告を含めて—. *Gastroenterol Endosc*. 52: 1888-1894, 2010.
- 10) 松原亜季子, 九嶋亮治, 柿木里枝ほか. Collagenous colitis: 日本人症例の特徴. *病理と臨床* 26: 823-832, 2008.
- 11) Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol*. 14: 7280-7288, 2008.
- 12) 梅野淳嗣, 松本主之, 中村昌太郎ほか. Collagenous colitisの診断と治療. *Gastroenterol Endosc*. 52: 1233-1242, 2010.
- 13) 松原亜季子, 九嶋亮治, 津田均. Microscopic colitisと非特異性腸炎. *病理と臨床* 32: 1228-1235, 2014.