

## 主 題

## collagenous colitis の疫学と病因

堀 田 欣 一<sup>1)</sup> 小 山 恒 男 宮 田 佳 典  
 友 利 彰 寿 高 橋 亜 紀 子 北 村 陽 子  
 篠 原 知 明

**要旨** 欧米では collagenous colitis および lymphocytic colitis は慢性水様性下痢の原因の10~20%を占めると考えられている。疫学研究の結果から、collagenous colitis の人口10万人当たりの年間発病率は2.3~7.1と報告されており、近年、増加傾向にある。発症年齢は58~70歳であり、性は女性が83~89%を占めている。collagenous colitis の病因については薬剤起因性の他に遺伝、胆汁酸吸収不良、感染症、一酸化窒素、コラーゲン代謝異常などの関与が考えられている。しかし、いまだ完全に解明されていないのが現状である。

**Key words** : collagenous colitis microscopic colitis 疫学 病因 薬剤起因性

## はじめに

CC (collagenous colitis) は“血便を伴わない慢性水様性下痢を主訴とし、大腸内視鏡所見はほぼ正常であるが、生検組織では大腸被覆上皮下に特徴的な collagen band と炎症細胞浸潤を認める疾患”と定義されている<sup>1)</sup>。1976年に Lindström<sup>2)</sup>により報告されて以来、欧米では慢性下痢の主要な原因疾患の1つと認識されている。その後、同様に慢性水様性下痢を主訴とする類縁疾患のLC (lymphocytic colitis) が報告され<sup>3)</sup>、両者を併せて microscopic colitis と総称するようになった。欧米では慢性下痢の患者に対して大腸内視鏡を施行する際に、内視鏡的に明らかな腸炎の所見がなくても生検を行うことが、ガイドラインで推奨されている<sup>4)</sup>。

一方、本邦においてはCCの報告はまれで、一例報告が中心であり、複数例の報告<sup>5)6)</sup>はいまだ少数である。したがって、疾患頻度などの疫学的研究報告は皆無である。その原因として、本邦では消化器内科医、一般内科医、病理医の本疾患に対する認識度が低く、慢性下痢の患者に積極的に

大腸内視鏡検査を行い異常のない大腸粘膜から生検を採取する機会が少ないこと、生検がなされた場合にも適切に病理診断がなされていないことが関与していると考えられる<sup>5)</sup>。

本稿ではCCの疫学および病因に焦点を当てて、欧米の文献からの知見を中心に解説する。

## collagenous colitis の疫学

欧米ではCCおよびLCは慢性水様性下痢の原因の10~20%を占めると考えられている<sup>7)</sup>。本邦においては、筆者ら<sup>5)</sup>の検討で82名の慢性下痢患者に大腸内視鏡下生検を施行し、18.3% (15/82)にCCを認めた。

疾患頻度については欧米で複数の population based study が報告されている (Table 1)。Pardi ら<sup>8)</sup>は米国ミネソタ州の一地域のCCおよびLCの発病率を報告した。CCは10万人当たりの年間発病率が、3.1であった。年代別に見ると1985~1997年は1.6であったが、1998~2001年は7.1と著明に増加していた。LCの発病率は5.5であり、CCより高率であった。また、CCとLCを合計すると同地域のCrohn病および潰瘍性大腸炎の発病より高率であった。

一方、Olesen ら<sup>9)</sup>はスウェーデンのÖrebroに

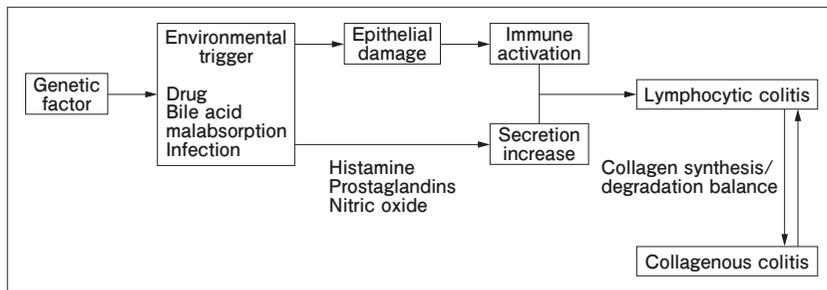
1) 佐久総合病院胃腸科

(☎ 384-0301 佐久市白田 197)

**Table 1** Previous reports of the incidence of collagenous colitis

Author	Region/Country	Period	Incidence per 10 <sup>5</sup> person-year	Age (median)	Female ratio	No of CC
Pardi DS, et al <sup>8)</sup>	Minnesota, US	1985~1997	1.6	70	87 %	46
Olesen M, et al <sup>9)</sup>	Örebro, Sweden	1998~2001	7.1	64	88 %	51
		1993~1995	3.7			
Fernández-Bañares F, et al <sup>10)</sup>	Teressa, Spain	1996~1998	6.1	58	83 %	23
		1993~1997	2.3			
Agnarsdottir M, et al <sup>11)</sup>	Iceland	1995~1999	5.2	66	89 %	71

CC : collagenous colitis.



**Fig. 1** Possible pathophysiological mechanism in microscopic colitis.

おける CC および LC の発病率を報告した。CC は 10 万人当たりの年間発病率が、4.9 であった。年代別の検討では 1993~1995 年は 3.7 であったが、1996~1998 年は 6.1 と増加していた。LC の発病率は 4.4 であり、CC と比較すると若干、低率であった。本報告の発病率はスウェーデンにおける Crohn 病の発病率とほぼ同等であった。スペイン<sup>10)</sup> およびアイスランド<sup>11)</sup> からの報告でも CC の発病率はほぼ同等であった。本邦からは CC の疫学的研究の報告はなく、今後精度の高い疫学研究が求められる。

また、CC の発症年齢は 60~70 歳代が最も多く、40 歳以降で増加する傾向であった<sup>9)</sup>。しかしながら、小児や若年での発症もまれながら報告されている<sup>12)</sup>。CC の性比は女性が 83~89% と高く、LC の 62~67% と比較すると女性の発病率が高率であった<sup>8)~11)</sup>。

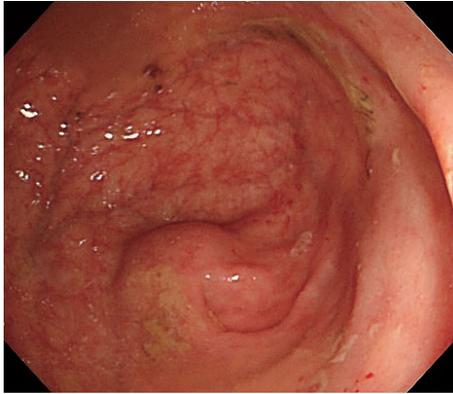
### collagenous colitis の病因

CC の病因については複数の要因の関与が考えられており、いまだ完全に解明されていないのが現状である。近年、本邦で注目されている薬剤

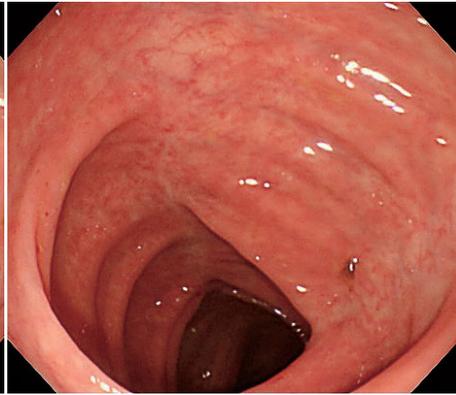
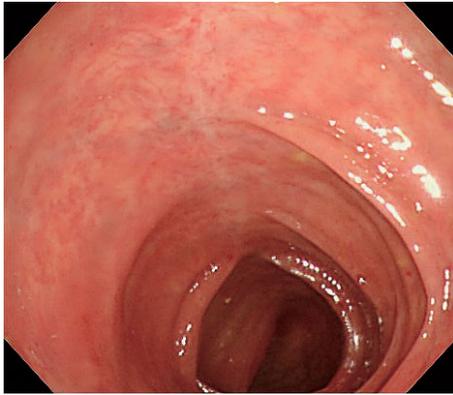
起因性 CC の他に遺伝、胆汁酸吸収不良、感染症、一酸化窒素 (nitric oxide ; NO)、コラーゲン代謝異常などの関与が報告されている (Fig. 1)<sup>13)</sup>。また、LC から CC への移行<sup>13)</sup>、CC から潰瘍性大腸炎への移行など他の腸炎との関連や全身疾患との関連も報告されている。

#### 1. 薬剤起因性 collagenous colitis

現在まで薬剤起因性 CC の原因薬剤として非ステロイド性鎮痛剤 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs)、ランソプラゾール、アカルボース、アスピリン、Cyclo 3 Fort、ラニチジン、セルトラリン、チクロピジンなどが報告されている<sup>13)</sup>。本邦からも NSAIDs<sup>14)</sup>、ランソプラゾール起因性 CC<sup>6)</sup> の報告があった。原因薬剤の中止により病状が改善することが薬剤起因性 CC の特徴と考えられているが、多くの症例報告においては複数の薬剤を服用しているなど、因果関係の証明が困難であった。Fernández-Bañares ら<sup>15)</sup> は 39 名の CC 患者と 103 名のコントロールの服薬状況を比較し、NSAIDs、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRI) のみが有意であった。同報告では



**Fig. 2 (Case1)** Endoscopic pictures of a case with lansoprazole associated collagenous colitis.  
**a** Colonoscopic finding of the cecum showed multiple small erosions.  
**b, c** Colonoscopic finding of the transverse colon showed a longitudinal mucosal scar.



ランソプラゾールについては関与を証明できなかった。

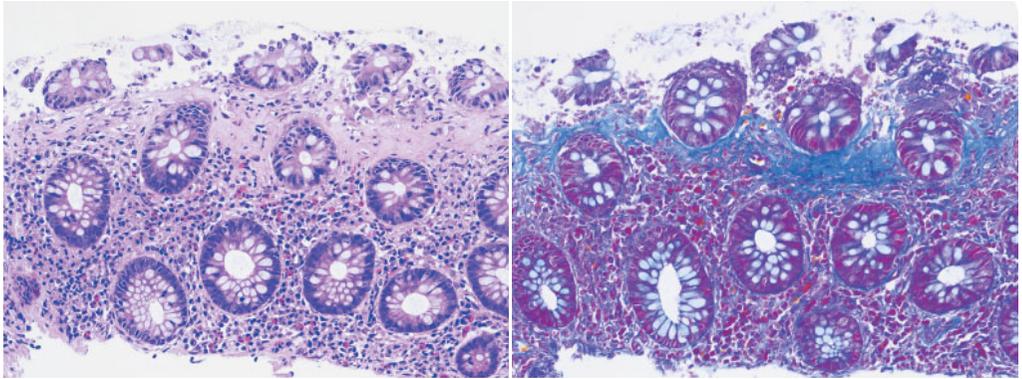
一方、Beaugerie ら<sup>16)</sup>は過去の文献を review し、独自のスコアを用いて薬剤の因果関係について検討した。その結果、アカルボース、アスピリン、Cyclo 3 Fort、ランソプラゾール、NSAIDs、ラニチジン、セルトラリン、チクロピジンについては強い因果関係ありと評価された。本邦からは Umeno ら<sup>6)</sup>がランソプラゾール関連 CC に特徴的な内視鏡的所見として linear mucosal defect を 78% (7/9) に認めたと報告した。Cruz-Correa ら<sup>17)</sup>の報告では同様の所見は CC 患者の 3% (3/100) に認められた。同所見と NSAIDs との関連は指摘されたが、ランソプラゾールとの関連は指摘されなかった。起因薬剤によって特徴的な内視鏡所見が出現するかどうかについては、さらに多数例での検討が必要と考えられた。

**〔症例 1〕** ランソプラゾール起因性 CC.

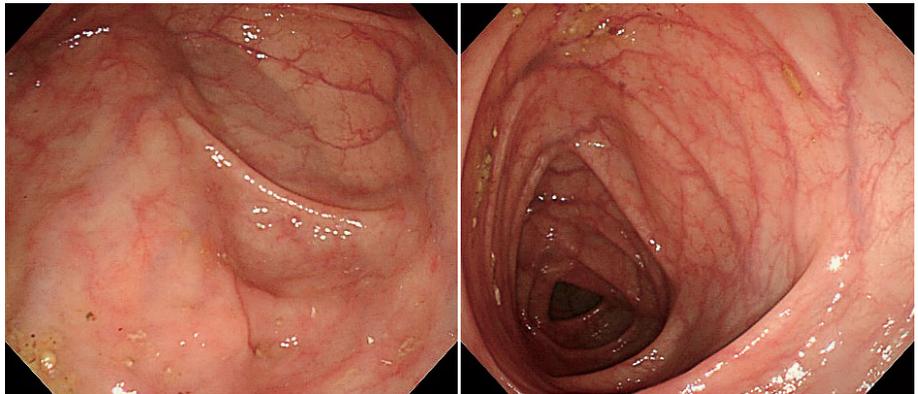
患者は 64 歳、女性。既往歴に狭心症、高血

圧、逆流性食道炎を有し、アスピリン、ランソプラゾール、エナラプリルマレイン、アンブロキシソール、エチゾラム、プラバスタチン、硝酸イソソルビド、レバミピド、テオフィリンを内服中であった。1日5、6行の水様性下痢が約1か月間持続したために、近医を受診した。また、1か月で4kgの体重減少を認めた。血液検査にて白血球数は正常であったが、CRP 2.64 mg/dl、血沈 30 mm/時と炎症反応亢進を認めた。また、軽度の低蛋白血症を認めた。

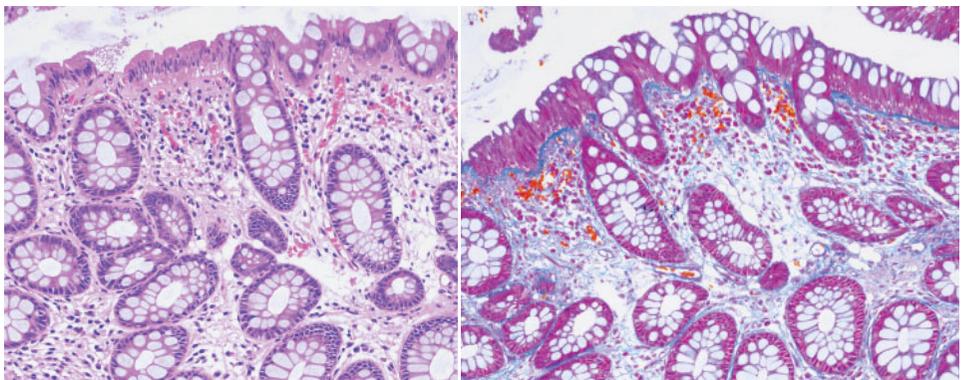
全大腸内視鏡検査が施行され、盲腸に多発びらん (Fig. 2 a)、横行結腸に結腸ひもに沿った線状潰瘍瘢痕を認めた (Fig. 2 b, c)。同部からの生検にて被覆上皮下に collagen band、粘膜固有層の炎症細胞浸潤を認め、CC と診断した (Fig. 3)。ランソプラゾールの中止により、症状は速やかに軽快した。軽快後の大腸内視鏡検査において線状瘢痕は不明瞭となり (Fig. 4)、生検において collagen band は菲薄化していた (Fig. 5)。



**Fig. 3 [Case 1]** A biopsy specimen from the transverse colon.  
**a** Microscopic findings showed a subepithelial collagen band (HE,  $\times 40$ ).  
**b** Microscopic findings showed a subepithelial collagen band (Azan,  $\times 40$ ).



**Fig. 4 [Case 1]** Endoscopic pictures of the same patient at second colonoscopy.  
**a** Colonoscopic finding of the cecum showed improvement of multiple small erosions.  
**b** Colonoscopic finding of the transverse colon showed improvement of the longitudinal mucosal scar.



**Fig. 5 [Case 1]** Biopsy specimen from the transverse colon at the second colonoscopy.  
**a** Microscopic findings showed improvement of the subepithelial collagen band (HE,  $\times 40$ ).  
**b** Microscopic findings showed improvement of the subepithelial collagen band (Azan,  $\times 40$ ).

## 2. 遺伝 (家族内発生)

CCの家族内発生の例が少数ながら欧米から報告されている。van Tilburgら<sup>18)</sup>はCC家族内発生の2家系を報告し、HLA (human leukocyte antigen) A2との関連を指摘した。一方、Järnerotら<sup>19)</sup>はCC3家系とCCとLCが家族内に発生した2家系を報告し、いずれの家系も姉妹間での発生であることを指摘した。HLAとの関連については報告により様々であり、いまだ解明されていない。

## 3. 胆汁酸吸収不良

胆汁酸吸収不良はCC患者の27~44%に存在すると報告されており、胆汁酸吸着作用を有するコレステラミンが治療薬として試みられている<sup>20)21)</sup>。胆汁酸吸収不良を有する患者に有効だが、一方、胆汁酸吸収不良を有さない患者にも症状改善が認められた。

## 4. 感染症

*Yersinia species*はCC患者において健常人コントロールより高率に検出され、関連を指摘されている<sup>22)23)</sup>。また、*Clostridium difficile*とCCの関連も指摘されている<sup>24)</sup>。しかし、多くのCC患者では便培養は陰性であり、細菌感染症の関与については、いまだ十分に解明されていない<sup>7)</sup>。

## 5. 一酸化窒素 (NO)

NOは腸管からの分泌促進因子の1つと考えられており、CCにおいてはiNOS (inducible nitric oxide synthase)のup-regulationに伴いNO産物の増加が認められた<sup>25)</sup>。CCにおいて大腸内NOのレベルと臨床あるいは病理学的な疾患活動性は相関していた<sup>26)</sup>。また、ブテソニドによる治療に伴い、プラセボと比較しiNOS mRNAの有意な減少が臨床あるいは病理学的な改善と相関していた<sup>27)</sup>。

## 6. コラーゲン代謝異常

コラーゲン代謝異常はCCにおけるcollagen band肥厚の要因の1つと考えられている<sup>28)</sup>。collagen bandは免疫組織化学的染色においてはType VIが主体であった。しかしながらType VI collagenのmRNAの増加は認めなかった。このことはCCにおけるcollagen bandの成因には局所的なcollagenの産生過剰よりむしろcollagen

分解低下が影響していることを示している<sup>28)</sup>。

## 7. collagenous colitis と lymphocytic colitis, 潰瘍性大腸炎および他の全身疾患との関連

CCとLCは臨床症状および病理組織学的な特徴がcollagen band以外は類似している。そのため、CCとLCを同一疾患の別病期とする説もある。実際、LCからCCあるいはその逆の移行が報告されている。しかしそのような症例はまれであり、男女比も異なることから類縁疾患ではあるが別のカテゴリーと考えるほうが自然である<sup>13)</sup>。CCから潰瘍性大腸炎に移行した症例報告<sup>29)</sup>もあるが、非常にまれであり、移行というよりも両疾患が同一患者に併存したと考えられる。Kaoら<sup>30)</sup>は171名のCC患者とコントロール群を比較し、甲状腺疾患、慢性関節リウマチ、CREST (calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, telangiectasis)症候群、セリアック病、過敏性腸症候群の合併が有意に高率であると報告した。一方、炎症性腸疾患と大腸癌の合併についてはコントロールと比較し有意ではなかった。

## おわりに

CCは本邦ではまれな疾患と考えられているが、近年、報告例が増加している。今後、慢性下痢患者に対して積極的に大腸内視鏡下生検を施行することが一般的になれば、ますます増加する可能性がある。また、本邦からの報告例は欧米とは異なった特徴を有する可能性もあり、欧米との異同を明らかにすべく、臨床研究が発展することが望まれる。

謝辞 稿を終えるに当たり、貴重な症例の内視鏡写真および生検病理組織写真を、快くご提供いただいた横山医院の横山太郎先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Tagkalidis P, Bhathal P, Gibson P. Microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 236-248, 2002
- 2) Lindström CG. 'Collagenous colitis' with water diarrhoea-a new entity? *Pathol Eur* 11: 87-89, 1976
- 3) Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, et al. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 20: 18-28, 1989

- 4) Beaugerie L, Napoleon B, Ponchon T, et al. Guidelines of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED). Role of endoscopy in microscopic colitis. *Endoscopy* 37 : 97-98, 2005
- 5) 堀田欣一, 小山恒男, 宮田佳典, 他. 慢性下痢症における Microscopic colitis の頻度—本邦における大腸内視鏡下ランダム生検を用いた週及的研究結果. *消内視鏡* 20 : 1357-1361, 2008
- 6) Umeno J, Matsumoto T, Nakamura S, et al. Linear mucosal defect may be characteristics of lansoprazole-associated collagenous colitis. *Gastrointest Endosc* 67 : 1185-1191, 2008
- 7) Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, et al. Systematic review : microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 23 : 1525-1534, 2006
- 8) Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, et al. The epidemiology of microscopic colitis : a population based study in Olmeted Country, Minnesota. *Gut* 56 : 504-508, 2007
- 9) 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
- 10) Fernández-Bañares F, Salas A, Forné M, et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis : a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 94 : 418-423, 1999
- 11) Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, et al. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 47 : 1122-1128, 2002
- 12) Benchimol EI, Kirsch R, Viero S, et al. Collagenous colitis and eosinophilic gastritis in a 4-year old girl : a case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 96 : 1365-1367, 2007
- 13) Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 14 : 7280-7288, 2008
- 14) Yagi K, Nakamura A, Sekine A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colitis with histology of collagenous colitis. *Endoscopy* 33 : 629-632, 2001
- 15) Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 102 : 324-330, 2007
- 16) Beaugerie L, Pardi DS. Review article : drug-induced microscopic colitis-proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 22 : 277-284, 2005
- 17) Cruz-Correa M, Milligan F, Giardiello FM, et al. Collagenous colitis with mucosal tears on endoscopic insufflation : a unique presentation. *Gut* 51 : 600, 2002
- 18) van Tilburg AJ, Lam HG, Seldenrijk CA, et al. Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J Clin Gastroenterol* 12 : 279-285, 1990
- 19) Järnerot G, Hertervig E, Grännö C, et al. Familial occurrence of microscopic colitis : a report on five families. *Scand J Gastroenterol* 36 : 959-962, 2001
- 20) Ung KA, Gillberg R, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 46 : 170-175, 2000
- 21) Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 46 : 2231-2238, 2001
- 22) Bohr J, Nordfelth R, Järnerot G, et al. *Yersinia species* in collagenous colitis : a serologic study. *Scand J Gastroenterol* 37 : 711-714, 2002
- 23) Mäkinen M, Niemelä S, Lehtola J, et al. Collagenous colitis and *Yersinia enterocolitica* infection. *Dig Dis Sci* 43 : 1341-1346, 1998
- 24) Erim T, Alazmi WM, O'Loughlin CJ, et al. Collagenous colitis associated with *Clostridium difficile* : a cause effect ? *Dig Dis Sci* 48 : 1374-1375, 2003
- 25) Perner A, Nordgaard I, Matzen P, et al. Colonic production of nitric oxide gas in ulcerative colitis, collagenous colitis and uninfamed bowel. *Scand J Gastroenterol* 37 : 183-188, 2002
- 26) Olesen M, Middelved R, Bohr J, et al. Luminal nitric oxide and epithelial expression of inducible and endothelial nitric oxide synthase in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 38 : 66-72, 2003
- 27) Bonderup OK, Hansen JB, Madsen P, et al. Budesonide treatment and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in colonic mucosa in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18 : 1095-1099, 2006
- 28) Aigner T, Neureiter D, Müller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 113 : 136-143, 1997
- 29) Pokorny CS, Kneale KL, Henderson CJ. Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 32 : 435-438, 2001
- 30) Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis : a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 25 : 3122-3127, 2009

## Summary

### Epidemiology and Etiology of Collagenous Colitis

*Kinichi Hotta*<sup>1)</sup>, *Tsuneo Oyama*,  
*Yoshinori Miyata*, *Akihisa Tomori*,  
*Akiko Takahashi*, *Yoko Kitamura*,  
*Tomoaki Shinohara*

In western countries, the diagnosis of collagenous colitis and lymphocytic colitis are made in 10-20% of cases investigated for watery diarrhea. Based on some

epidemiologic studies, annual incidence of collagenous colitis was 2.3~7.1/100,000 inhabitants. Some investigators reports rising incidence of collagenous colitis. The median age at diagnosis of collagenous colitis was 58~70 years old and female ratio was 83~89%. Several theories on the etiology of collagenous colitis, such as drugs, genetics, bile acid malabsorption, infections, nitric oxide and abnormal collagen metabolism, have been investigated. Nevertheless, the cause of collagenous colitis has not been sufficiently clarified.

---

1) *Department of Gastroenterology, Saku Central Hospital, Saku, Japan*