

3. Microscopic Colitis の治療について

Q5: 貴施設における Microscopic Colitis の治療につき、現在までに御経験のある治療法について、該当するもの全ての□内に✓印を記入してお選び下さい。

- 止痢剤
 - ✓の場合、主に用いる薬剤
 - loperamide (ロペミンなど)
 - albumin tannate (タンナルビンなど)
- 経口 5-アミノサリチル酸製剤
 - ✓の場合、主に用いる薬剤
 - salazosulfapyridine (サラゾピリンなど)
 - mesalazine (ペンタサなど)
- 副腎皮質ステロイド剤 (経口及び静注製剤のいずれか)
- 免疫調節薬
 - ✓の場合、主に用いる薬剤
 - azathioprine (イムランなど)
 - 6-MP (ロイケリンなど)
 - methotrexate (メソトレキセート)
 - tacrolimus (プロGRAF)
 - ciclosporin (ネオール、サンディミュンなど)
- その他の薬剤 薬剤名()
- 中心静脈栄養 (在宅を含む、IVH ポート等からの継続的な輸液)
- 外科手術

Q6: 貴施設における Microscopic Colitis の治療につき、副腎皮質ステロイド剤あるいは免疫調節薬の継続(または維持)投与を行っている患者数について、およその人数を教えてください。

副腎皮質ステロイド剤 ()名・免疫調節薬 ()名

Q7: 貴施設における Microscopic Colitis の治療につき、これまで外科手術を行った患者について、およその人数と主な術式を教えてください。

()名 主な術式()

貴施設名: _____

御記入担当名: _____

図 2. 調査用紙(2)

「Microscopic Colitis」全国実態調査

集計状況

依頼数 59 回答数 28 (回答率 48%)

札幌医科大学	第一内科	北海道	新潟大学	第一外科	新潟県
旭川医科大学	消化器・血液腫瘍内科	北海道	名古屋市立大学	消化器内科	愛知県
札幌厚生病院	第一消化器科	北海道	三重大学	消化管・小児外科	三重県
東北大学	外科	宮城県	兵庫医科大学	消化器内科	兵庫
東北大学	消化器内科	宮城県	大阪大学	消化器内科	大阪府
秋田大学・秋田赤十字病院	消化器内科	秋田県	大阪市立大学	消化器内科	大阪府
横浜国立大学	消化器内科	神奈川県	関西医科大学	第三内科	大阪府
北里大学	消化器外科	神奈川県	若草第一病院	消化器内科	大阪府
北里大学	消化器内科	神奈川県	京都大学	消化器内科	京都府
昭和大学横浜市北部病院	消化器センター	神奈川県	広島大学	内視鏡診療科	広島県
横浜市民病院	外科	神奈川県	岡山大学	消化器・肝臓内科	岡山県
防衛医科大学校	消化器内科	埼玉県	島根大学	第二内科	島根県
帝京大学	外科	東京都	福岡大学筑紫病院	外科	福岡県
慶応義塾大学	消化器内科	東京都	福岡大学筑紫病院	消化器内科	福岡県
東京医科歯科大学	消化器内科	東京都	久留米大学	消化器内科	福岡県

図3. 集計状況及び参加施設

「Microscopic Colitis」全国実態調査

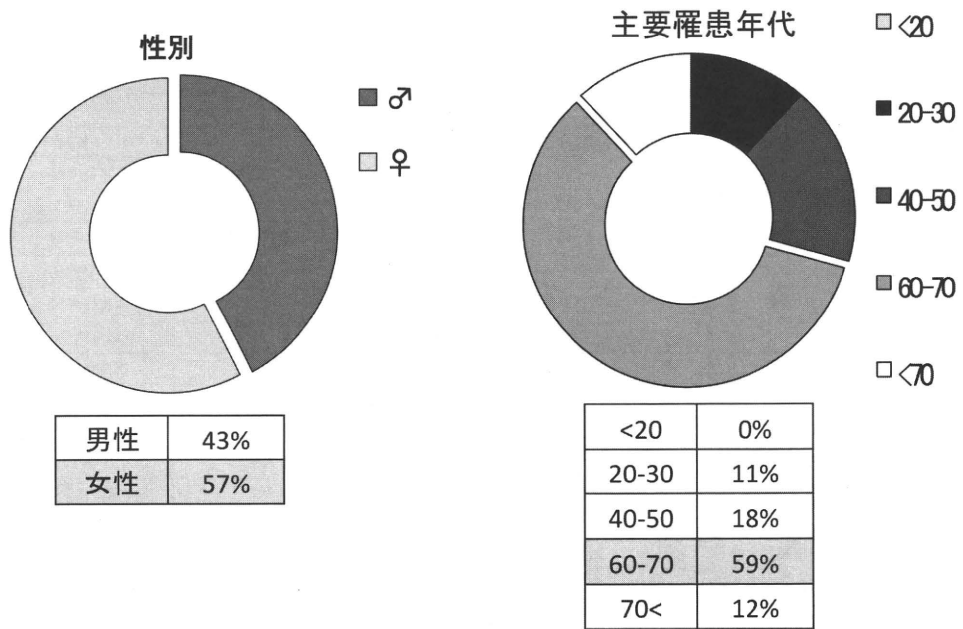


図4. 性別及び主要罹患年代

症例の施設別・地域分布

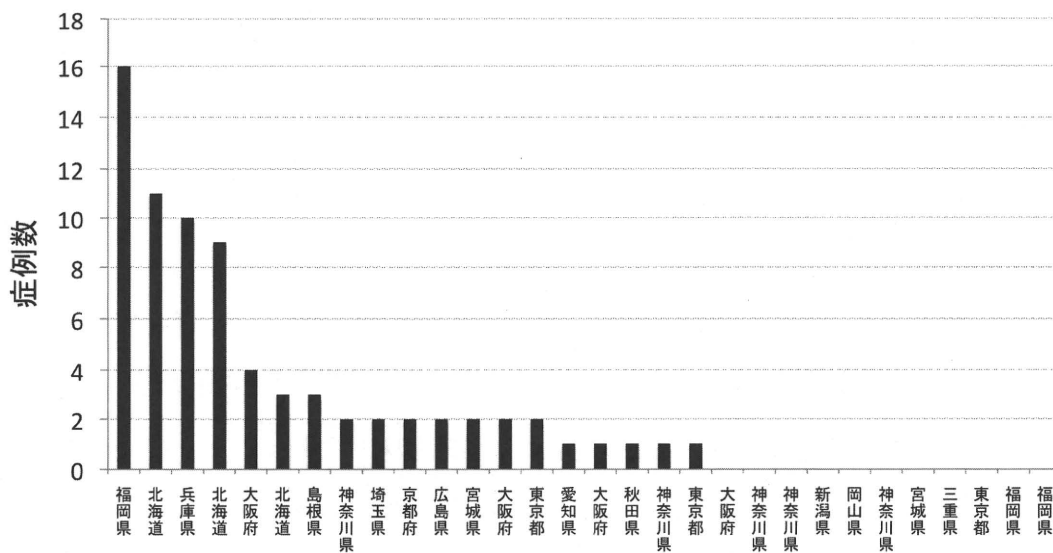


図5. 対象患者の地域分布

「Microscopic Colitis」全国実態調査

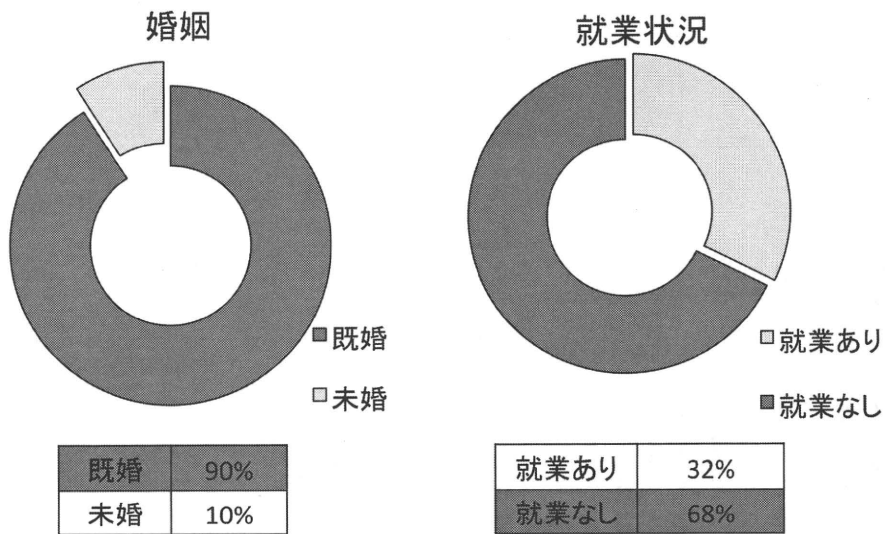


図6. 対象患者の社会生活状況

「Microscopic Colitis」全国実態調査

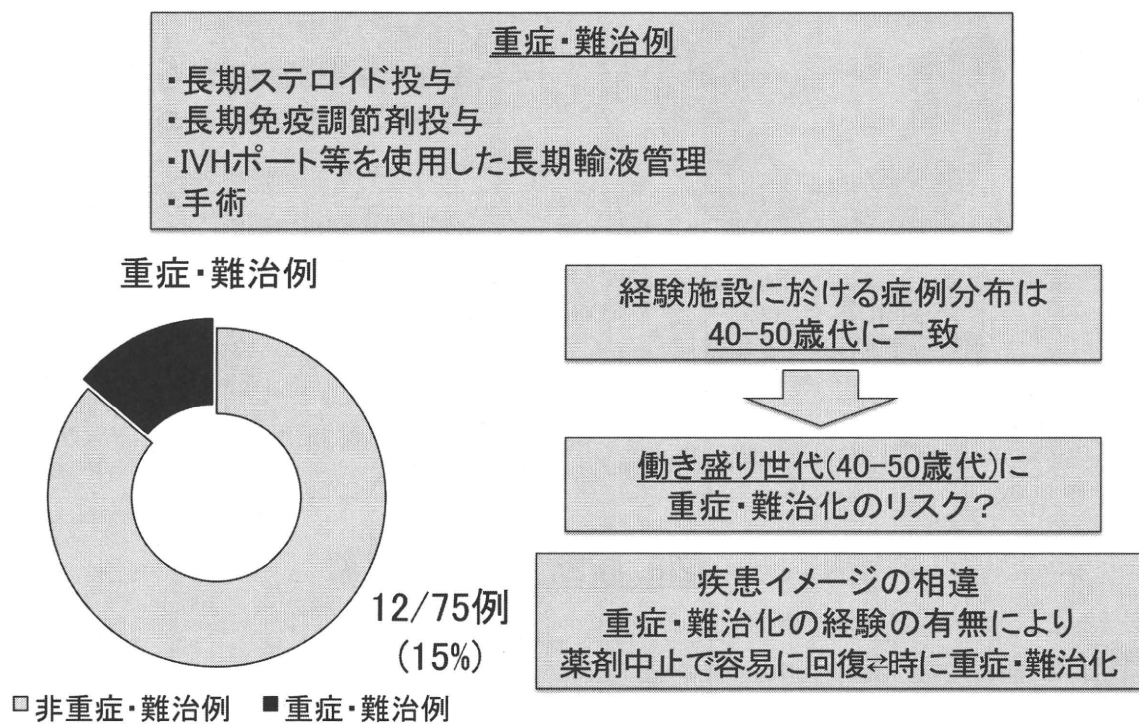
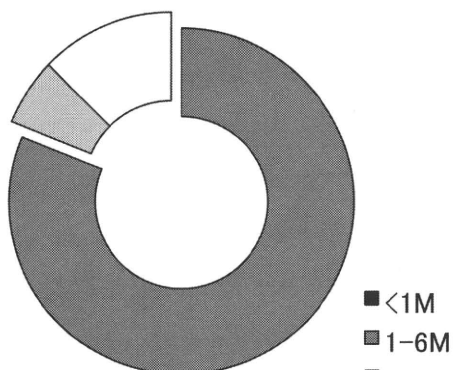


図7. 重症・難治例の実態

「Microscopic Colitis」全国実態調査

診断に要した時間



1ヶ月未満	0%
1-6ヶ月	81%
6ヶ月-1年	6%
1年以上	13%

診断における留意点・問題点

診断に於ける留意点

- ・起因薬剤の内服歴(PPI,NSAIDs等)
- ・高齢者の長期下痢症
- ・病理学的診断をスタンダードとしている
- ・内視鏡おける血管透見の消失
- ・Step biopsyを行い、病理医に伝える

診断に於ける問題点

- ・PPI等の薬剤中止による軽快例は生検による病理診断に至らない
- ・臨床的に診断しても病理診断が伴わないことがある
- ・IBSとして診断に至っていない症例が相当数潜在する

図8. 診断における実態

「Microscopic Colitis」全国実態調査

MCIに対する
治療の経験

治療		回答施設
関連薬剤の中止		
loperamide	ロペミン®など	47%
mesalazine	ペンタサ	47%
albumin tannate	タンナルビン®など	29%
乳酸菌製剤	ビオフェルミン®など	17%
SASP	サラゾピリン®など	17%
corticosteroids	プレドニンなど	11%
polycarbophil Ca	コロネル®など	11%
azathioprine	イムラン®など	6%
6-MP	ロイケリン®など	6%
tacrolimus	プロGRAF	6%
Infiximab	レミケード	6%
trimebutine	セレキノン®など	6%
mepenzolate	トランコロン®など	6%
長期輸液管理		11%
手術		11%

図9. 治療における実態

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
分担研究報告書

collagenous colitis の実態調査

研究分担者 清水 誠治 大阪鉄道病院 医務部長

研究要旨：collagenous colitis の病態，診断，治療の現状を把握する目的で，多施設にアンケート調査を行い 83 症例を集約した。本症発生の基礎疾患は様々であったが，プロトンポンプ阻害薬(PPI)，非ステロイド性抗炎症薬を主体とする薬剤服用が高率に確認されたが，薬剤との関連がみられない症例も存在していた。単一要因では説明できず，今後より詳細な調査が必要と考えられた。当初は内視鏡で異常所見がみられないとされていたが，8割近くの症例で血管透見性の変化，顆粒状粘膜，縦走潰瘍(癒痕を含む)が記載されていた。しかし，所見の客観性についての検証が必要である。治療は発症に関与したと考えられる薬剤の中止・変更により殆どの症例で症状の改善がみられており，それ以上の治療を要した症例はわずかであった。今後，本症の病態を解明することが必要であるが，当面は疾患概念の普及・啓蒙に努めることが重要である。

共同研究者

JA 岐阜厚生連中濃厚生病院消化器科 山崎健路
大阪市立総合医療センター消化器内科 大川清孝
札幌厚生病院第一消化器科 黒河聖，今村哲理
大阪赤十字病院消化器科 齊藤澄夫
大阪鉄道病院消化器内科 南 竜城
新潟県立吉田病院内科 八木一芳
名古屋市立大学消化器代謝内科学 水島隆史

であった。

1. 症状：下痢は 79 例(95.2%)にみられ，病
悩期間は 0.5～36 ヶ月(平均 4.5 ヶ月)であった。
4 例(4.8%)では下痢がみられなかった。
2. 基礎疾患(重複有り)
 - 高血圧症 42 例(50.6%)
 - 逆流性食道炎 23 例(27.7%)
 - 骨関節疾患(骨粗鬆症，腰痛症，変形性関節
症，椎間板ヘルニアなど；慢性関節リウマチ
(RA)を除く) 18 例(21.7%)
 - 高コレステロール血症 16 例(19.3%)
 - 脳血管障害 10 例(12.0%)
 - 自己免疫性疾患 8 例(9.6%)
 - 糖尿病 7 例(8.4%) [RA5 例，顕微鏡的血管炎
1 例，強皮症 1 例，慢性甲状腺炎 1 例]
 - 虚血性心疾患 6 例(7.2%) [狭心症 5 例，心筋
梗塞 1 例]
 - 胃潰瘍 5 例(6.0%)
 - 慢性腎不全 5 例(6.0%)
 - 悪性腫瘍 3 例(6.0%) [前立腺癌，子宮癌，
肺癌各 1 例]
 - なし 4 例(4.8%)

A. 研究目的

collagenous colitis の病態，診断，治療の
現状を把握すること。

B. 研究方法

第 6 回日本消化管学会(福岡，2010.2.19-20)
で開催されたワークショップ「Collagenous
colitis の病態・診断・治療」の発表施設の内，
同意を得られた 7 施設にアンケート調査を実施
した。アンケートに際しては個人が特定できな
いよう配慮した。

C. 研究結果

対象症例数は 83 例，年齢は 27-86 歳(平均
67.9 歳)，性別は男性 26 例，女性 57 例(1:2.2)

3. 内服薬（重複有り）

- プロトンポンプ阻害薬(PPI) 61例(73.5%)
[lansoprazole 58例, omeprazole 2例, rabeprazole 1例]
- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) 41例(49.4%)
[aspirin 20例, loxoprofen 7例, diclofenac 6例, meloxicam 6例, lornoxicam 1例, etodolac 1例, celecoxib 1例, bucolome 1例]
- 降圧薬 42例(50.6%)
[Ca拮抗薬 32例, アンギテンソシン II受容体拮抗薬 17例, ACE阻害薬 4例, 交感神経抑制薬 7例]
- 脂血異常症用薬 27例(32.5%)
- 血小板凝集抑制薬 7例(4.8%)
[ticlopidine 3例, cilostazol 2例, limaprost 1例, clopidogrel 1例]
- 服薬なし 5例(6.0%)

PPIとNSAIDsの2種類の薬剤に着目すると、両者併用が32例、PPI+/NSAID-が29例、PPI-/NSAID+が10例、いずれもなしが12例であった。

4. 内視鏡所見（重複有り）

- 異常所見なし 17例(20.5%)
- 血管透見性の変化 60例(72.3%) [透見低下 42例(50.6%), 血管増生 36例(43.4%)]
- 縦走潰瘍(癒痕を含む) 27例(32.5%)
[開放性 13例, 癒痕 14例; 盲腸 1例(3.7%), 横行結腸 9例(33.3%), 下行結腸 6例(22.2%), S状結腸 13例(48.1%)]
- 顆粒状粘膜 12例(14.5%)
- ひび割れ様所見 12例(14.5%)

5. 治療・対処法（重複有り）

- PPI中止 46例(55.4%)
- PPI変更 4例(4.8%)
- NSAID中止 13例(15.7%)

- NSAID変更 1例(1.2%)
- 抗血小板薬中止 2例(2.4%)
- 経過観察 13例(15.7%)
- 対症療法（止痢薬など） 2例(2.4%)
- 5-ASA製剤 2例(2.4%)
- 副腎皮質ホルモン 1例(1.2%)

6. 転帰

全例で症状の軽快がみられていた。

D. 考察

本症は慢性下痢を主症状とする疾患として知られているが、今回の集計では下痢のみられない症例が存在することが明らかとなった。患者の元々の便通が影響するものと考えられる。

本症の発生における薬剤、とくにPPIの関与がよく知られている。今回集計した症例における内服薬の種類は多岐にわたるが、PPI（とくにlansoprazole）が73.5%と最も高率であったが、NSAIDも約半数でみられている。またNSAIDとPPIの併用例が多くみられている。しかしPPIを服用していない症例、全く薬剤服用がない症例でも発生がみられている。PPIが単独の要因とは考えにくく、複数の薬剤の相互作用、代謝経路などが複雑に関与していることが推察される。

本症は内視鏡鏡で生検を行い、上皮下の膠原線維増生を証明することで診断がなされるが、内視鏡所見については報告が様々である。今回の集計で何らかの異常所見がみられたのは66例(79.5%)、異常所見がみられなかったのは17例(20.5%)であるが、回答者による偏りがみられた。血管透見性の変化は72.3%でみられていたが、主観的な要素が介入していることが予測され、判定においては慎重を要すると考えられる。一方、顆粒状粘膜は頻度が低いが、主観が介入しにくい。粘膜裂創による縦走潰瘍(癒痕を含む)は約3分の1の症例でみられており、本症を疑う上で客観性のある重要な随伴所見であると考えられる。

治療としては発症に関連すると考えられる薬剤の中止または変更のみで軽快している症例が 65 例(78.3%)であり, 5-ASA や副腎皮質ホルモンの投与を必要とした症例はごく少数であった. 最終的には全例で症状の軽快がみられており, 予後良好な疾患と考えられる.

E. 結論

collagenous colitis の臨床像について, 83 例アンケート集計に基づいて検討を行った. PPI, NSAID などの服用が発症に強く関わっていることは明らかであるが, 病態の解明にはさらに研究を進める必要がある. 内視鏡的には所見に乏しいが, 診断できれば発症に関連すると考えられる薬物中止や変更のみで対処できることが大半であり, 予後は良好である. 従って, 当面は疾患概念の普及・啓蒙を推し進めることが重要である.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 清水誠治: 薬剤性腸炎. からだの科学 267: 61-65, 2010

2. 学会発表

1. 南 竜城, 清水誠治, 他: 自験例からみた collagenous colitis 発症の背景と内視鏡像. 日本交通医学会第 64 回総会, 札幌, 2010 年 6 月 13 日

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
分担研究報告書

Prospective study of collagenous colitis associated with administration of proton
pump inhibitors

研究分担者 平田 一郎 藤田保健衛生大学・消化管内科 教授

研究要旨：collagenous colitis の発症に関して、PPI(proton pump inhibitor)の種類による相違を prospective study により検討した。その結果、LPZ は rabeprazole に比して有意に collagenous colitis 発症に関与していると考えられた。

A. 研究目的

collagenous colitis の発症に関与する薬剤のひとつに PPI(proton pump inhibitor)が挙げられているが、PPI の中でも lansoprazole(LPZ)が高率に関与すると云われている。本研究の目的は、LPZ による collagenous colitis 発症の実態を prospective study によって明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は、治療に PPI 投与が必要な 130 症例である。130 症例を LPZ 投与群 65 例と rabeprazole 投与群 65 例に無作為に分け、両薬剤を 8 週間投与した。投与後、全大腸内視鏡検査を施行し step biopsy を行い、collagen band の有無などについて病理学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認の下、Informed Consent が得られた症例を対象とした。

C. 研究結果

両群間の患者背景に差を認めなかった。

LPZ 投与群 65 例のうち 5 例(7.7%)に collagenous colitis の発症を認めた。一方、rabeprazole 投与群 65 例では 1 例も collagenous colitis を認めなかった。

D. 考察

LPZ は rabeprazole に比して有意に collagenous colitis 発症に関与していると考えられる。その原因に関しては、薬剤の成分の相違によるものか、肝における代謝過程の相違によるものか、日本人に CYP2C19 の遺伝的多型による poor metabolizer が多いためか今後の検討が必要である。

E. 結論

LPZ は collagenous colitis 発症に関与していると考えられた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Am J Gastroenterology に投稿予定.
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
分担研究報告書

Collagenous colitis の臨床像と内視鏡像

研究分担者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

研究要旨：Microscopic colitis のうち collagenous colitis(CC)の臨床像と内視鏡像を解析することを目的とした。自験例 16 例での臨床像は、高齢発症の女性に多く、薬物起因性下痢を主症状としていた。原因薬物の 81%が lansoprazole で 18%は NSAID であった。服薬中止により全例で症状消失した。内視鏡像では、血管網増生・走行異常所見は高頻度にみられ、粗糙・顆粒状粘膜は右側結腸に出現率が高かった。下痢の程度などの臨床背景と内視鏡所見強度との相関はなく、病理組織学的所見の程度と内視鏡異常所見の関連もなかった。ただし、粗糙・顆粒状粘膜所見と血管網増生・走行異常所見に関連性があった($p < 0.05$)。したがって、CC の診断上、右側結腸で粗糙・顆粒状粘膜は特異度が高い所見であり、生検を行なう必要がある。最終診断は組織学的に collagen band 沈着により診断される。以上、自験例 CC は薬剤起因性であり、予後は極めて良好であった。

共同研究者

石原 裕士:福岡大学筑紫病院消化器内科

A. 研究目的

近年増加傾向が指摘される Microscopic colitis のうち collagenous colitis(CC)の臨床像と内視鏡像を解析することを目的とした。

B. 研究方法

CC の臨床像、内視鏡像と組織像を対比して、相関を見た。内視鏡異常所見(血管網増生・走行異常、色素散布後の粗糙・顆粒状粘膜、線状縦走潰瘍・癒痕、発赤)の大腸分節毎の出現頻度、分布を検討した。また背景因子(便回数、関連薬剤)や内視鏡所見、病理組織学的検査所見(collagen band(以下 CB)の厚さ、好中球浸潤、被蓋上皮の脱落)についても相互に対比した。

(倫理面への配慮)

個人情報が出ないように匿名化して解析した。

C. 研究結果

①臨床像：自験例 CC 16 症例に関して、臨床像は、高齢発症の女性に多く、ほとんどが lansoprazole (原因薬物の 81%)による薬物起因性下痢を主症状としていた(18%は NSAID 起因性)。服薬中止により全例で症状消失していた。②内視鏡像：大腸の左右側で内視鏡所見出現度を比較した；血管網増生・走行異常所見は高頻度(100%–88%)であるが左右差はなかった。粗糙・顆粒状粘膜は右側結腸で 63%、左側結腸で 25%、であり左右差があった($P = 0.03$)。線状縦走潰瘍は左側結腸に高い傾向があった。便回数の高低別、関連薬剤別に背景因子や内視鏡異常所見を比較したが、臨床像により内視鏡所見などに差異はなかった。③組織像：最終診断は組織学的に collagen band (CB) 沈着により診断された。病理組織学的所見(CB 厚や上皮内・固有粘膜層内への好中球細胞浸潤、被蓋上皮の脱落)の程度と内視鏡異常所見の両者に関連はなかった。④粗糙・顆粒状粘膜所見と血管網増生・走行異常所見は相関した($p < 0.05$)。

D. 考察

従来 CC の診断は容易でなく、内視鏡診断が難しいといわれてきた。むしろ、内視鏡像は正常ではないかと言われてきた。しかし、本邦の CC の臨床像は、薬剤起因性が大半で、予後の良いものが多い。その点で欧米の報告とは異なる点が多い。組織学的には粘膜上皮直下の CB 肥厚が特徴的である点は、欧米と同様である。このように日本人と欧米人で CC の臨床像が異なる理由は分かっていない。そもそも欧米人で CC の原因に関して研究がほとんど進行していない。

3) その他
なし

E. 結論

自験例の CC 全例は薬剤起因性で、薬剤中止で速やかに治癒した。内視鏡像では、血管網増生・走行異常、色素散布後の粗糙・顆粒状粘膜、線状縦走潰瘍・癒痕、発赤が特徴的であった。粗糙・顆粒状粘膜は右側結腸に出現率が高く特異度が高い印象であったが下痢の程度などの臨床背景により、内視鏡所見強度と分布に差はなかった。内視鏡異常所見強度どうしは相関するものがあつた。したがって、CC の診断上、右側結腸で粗糙・顆粒状粘膜を認めれば CC に伴う内視鏡異常所見の可能性が高く、適切な生検を施行して診断を確定する。原因が分かれば治療は容易である。

F. 健康危険情報

Proton pump inhibitor には CC を惹起するものがある。診断確定が難しいこともある。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
分担研究報告書

Microscopic colitis の生検診断基準

研究分担者 田中 正則 弘前市立病院 医療局長

研究要旨：最近の英文論文の記載を整理検討し、collagenous colitis (CC) と lymphocytic colitis (LC) の本邦での生検診断基準案を作成した。現時点で推奨される CC の診断基準は、「①SECB $\geq 10\mu\text{m}$ 、②陰窩の配列異常が none or minimal、の2項目を同時に満たす」である。LC の診断基準は、「①IEL ≥ 20 個/100 上皮細胞、②SBCB $< 7\mu\text{m}$ 、③固有層内単核細胞の増加、④陰窩の配列異常が none or minimal、の4項目を同時に満たす」である。

A. 研究目的

Collagenous colitis (CC) と lymphocytic colitis (LC) よりなる microscopic colitis (MC) は、比較的新しい疾患概念である。内視鏡的所見に乏しいため、診断はもっぱら生検による。本研究の目的は、本邦での生検診断基準案を作成することである。

B. 研究方法

CC と LC の診断基準は、最近の論文でほぼ同じものが使用されている。そのことを確認するために、2009～2010 年の英文論文のうち CC と LC の診断基準が明記されているものを検討した。

(倫理面への配慮)

研究の性格上、倫理面で問題となる可能性はない。

C. 研究結果

CC の診断基準として、“表層上皮直下のコラーゲン層 (SECB) $\geq 10\mu\text{m}$ ” がほとんどすべての論文に採用されていた。上皮内リンパ球 (IEL) の増加、固有層内単核細胞の増加、表層上皮の扁平化と剥離、正常陰窩配列に言及する論文があるが、取扱いに一貫性はなかった。

一方、LC の診断基準については、“IEL ≥ 20 個/100 上皮細胞” と “正常 SECB” が必須とされており、これらに “固有層内単核細胞の増加” と “正常陰窩配列” を加えている論文が多かった。CC と同様、表層上皮の扁平化と剥離については統一見解はなかった。

D. 考察

陰窩のねじれに代表される配列異常は潰瘍性大

腸炎や Crohn 病を積極的に示唆する所見である。薬剤起因性腸炎などにもまれに出現するが、これらとの合併がない MC で認められることはほとんどない。したがって、“陰窩の配列異常が none or minimal” であることが、他疾患との鑑別診断上重要と考えられる。

SECB は $7\mu\text{m}$ までが正常とされている。7～10 μm の取扱いが問題となるが、“CC 疑いの LC” とし通常 LC とは区別しておくのが現実的と考えられる。

潰瘍性大腸炎や薬剤起因性腸炎などの診断が確定している症例では、その診断を附記すべきである。

E. 結論

現時点で推奨される CC の診断基準は、「①SECB $\geq 10\mu\text{m}$ 、②陰窩の配列異常が none or minimal の2項目を同時に満たす」である。LC の診断基準は、「①IEL ≥ 20 個/100 上皮細胞、②SBCB $< 7\mu\text{m}$ 、③固有層内単核細胞の増加、④陰窩の配列異常が none or minimal の4項目を同時に満たす」である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表なし

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
 難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
 分担研究報告書

Collagenous colitis : 現状と問題点

研究分担者 松本 主之 九州大学病院消化管内科 診療准教授

研究要旨： collagenous colitis は 1970 年代に初めて報告され、北欧・北米で症例が蓄積された疾患である。中・高年の女性に好発する持続性の下痢が主たる臨床像であり、組織学的に大腸上皮直下の粘膜固有層に膠原線維帯（厚さ 10 μ m 以上）がみられ、大腸内視鏡所見はほぼ正常とされてきた。自験 24 例の臨床像を解析したところ、年齢・性、臨床症状は欧米とほぼ同様であったが、20 例でプロトンポンプ阻害薬、8 例で低用量アスピリン、2 例で非ステロイド性消炎鎮痛薬の内服が認められ、全例で毛細血管の増生、粘膜の顆粒状変化、易出血性、あるいは縦走潰瘍等の内視鏡所見が確認された。

A. 研究目的

collagenous colitis (以下 CC) は長期間持続する水様性下痢を特徴とし、大腸上皮直下の粘膜固有層に肥厚した膠原線維束がみられる疾患である。膠原線維束はないが、粘膜上皮内に顕著なリンパ球増加を認める lymphocytic colitis と合わせて microscopic colitis と総称される。CC は上皮直下における厚さ 10 μ m 以上の膠原線維束の確認が主たる診断基準とされている。本邦における本症の現状と問題点を明らかにするため、自験例の解析を行った。

B. 研究方法

2010 年 8 月までに当科と関連施設で下痢を主訴に大腸内視鏡検査を受け、生検組織の病理学検討で CC と確定診断された症例を抽出し、臨床像、薬剤内服歴、内視鏡所見、膠原線維束の厚さ、上皮内リンパ球浸潤の程度を遡及的に検討した。

(倫理面への配慮)

臨床的に確定診断された症例の遡及的検討であり、個人情報には検討対象ではないため、倫理面に問題はないと考えた。

C. 研究結果

24 例が CC と診断されていた。男性 7 例、女性 17 例と女性に多く、診断時年齢は 37 歳から 92 歳と中・高年齢層に好発生していた。全例血便を認

め、2 例では血便も伴っていた。薬剤として、2 例で非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下 NSAIDs）、8 例で低用量アスピリン（以下 LDA）、20 例でプロトンポンプ阻害薬（以下 PPI）の内服歴が確認された。

全例で何らかの内視鏡的異常所見が確認できた。すなわち、毛細血管の増生が 13 例に、粘膜の顆粒状変化が 18 例に、易出血性粘膜が 6 例に、さらに縦走する粘膜欠損が 11 例に認められた。

内服率が高かった PPI の有無で臨床像、内視鏡像、組織所見を比較した。まず、臨床像の比較では、PPI 内服例は非内服例よりも高齢であったが、性比、血便の頻度、病脳期間、NSAIDs の内服歴に差はなかった。ただし、PPI 内服例では LDA の内服率が 40%であったのに対し、非内服例では LDA 内服例はなかった（表 1）。

表1

	PPI内服群 (n=20)	PPI非内服群 (n=4)	P値
年 齢 (歳)	37-92	53-75	0.09*
中央値	76.5	65.5	
性 別 男	6	1	NS†
女	14	3	
血 便	2 (10%)	0 (0%)	NS†
病脳期間 (週)	2-99	8-740	NS*
中央値	60	141	
NSAIDs 内服	1 (5%)	1 (25%)	NS†
低用量アスピリン内服	8 (40%)	0 (0%)	NS†

次に内視鏡所見を比較したところ、PPI 内服例では縦走粘膜欠損が20例中11例で観察されたが、非内服例では認められなかった。他の内視鏡所見の陽性率に差はなかった(表2)。

表2

	PPI内服群 (n=20)	PPI非内服群 (n=4)	P値†
毛細血管の増生	11 (55%)	2 (50%)	NS
顆粒状変化	14 (70%)	4 (100%)	NS
易出血粘膜	5 (25%)	1 (25%)	NS
縦走潰瘍	11 (55%)	0 (0%)	0.07
瘻痕のみ	7		
開放性潰瘍+瘻痕	4		

生検査組織所見を比較したところ、PPI 内服例では非内服例よりも膠原線維束が厚い傾向がみられた(表3)。

表3

	PPI内服群 (n=20)	PPI非内服群 (n=4)	P値
CB (μm)	10-54	15-32.5	0.08
平均値	35.1	25.0	
中央値	37.0	26.3	
粘膜固有層の炎症細胞浸潤	1.5 ± 0.6†	1.3 ± 0.5†	NS
上皮内リンパ球浸潤 (%)	20.7 ± 7.0†	20.5 ± 6.6†	NS

D. 考察

自験 CC 症例は、欧米から報告されてきたように高齢者女性に好発しており、臨床症状として長期間におよぶ下痢を主徴としていた。すなわち、本邦 CC の臨床像は欧米とほぼ同様と考えられた。しかしながら、自験例においては24例中20例でPPIの内服が確認でき、CCが薬剤起因性腸管障害の一つである可能性が示唆された。

CCの疾患概念が確立されて以降、本症に薬剤が関与する可能性が指摘されており、文献的には20種類以上の薬剤とMCの関係が報告されている。なかでも、NSAIDsとの関係が症例・対照研究で検討

されており、いずれも有意な関係を示唆する結果が得られている。さらに、大腸潰瘍を伴うCC9例中7例がNSAIDsの内服中であったとの報告もある。

一方、2002年以降、PPI投与開始後に発症し、中止により改善したCC症例の報告も散見される。さらに、両者の関係を示唆する症例が、本邦からも多数報告されている。しかしながら、PPIの薬理作用からCCの発症を説明することは困難であり、今後の検討が待たれる。なお、自験PPI内服20例中8例でLDAが併用されており、CCの発症に複数の薬剤併用が寄与する可能性も否定できない。興味深いことに、PPI投与例は非投与例よりも上皮直下の膠原線維束が厚く、縦走粘膜欠損が高率である傾向がみられた。このことから、膠原線維束の肥厚により粘膜脆弱性が惹起され粘膜病変を来した可能性が示唆される。さらなる検証が必要と思われる。

E. 結論

自験CC症例を遡及的に検討したところ、PPIとの関係が示唆された。また、CCの大部分では何らかの内視鏡的異常所見が見られると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表

松本主之、他: collagenous colitis の病態と臨床像. 日消誌 107:1916-1926, 2010

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
分担研究報告書

Microscopic colitis の病態の解明に向けて

研究分担者 三浦 総一郎 防衛医科大学校内科学講座 教授

研究要旨：Microscopic colitis の病態を解明するため実験動物モデルの作成を試みた。アレルギーを発症しやすいNC/Nga マウスに NSAIDs を 3 週間投与した。回腸末端に Th 2 系サイトカイン増加を特徴とする肥厚性の回腸炎を形成した。Masson-Trichrome 染色では一部のマウスにコラーゲン線維の増生が粘膜固有層から粘膜下層にかけてみられた。大腸に病変を認めなかった。再現性や病変部位に問題点を残すものの Microscopic colitis の特徴である線維増生を動物モデルで作成することに成功し、この知見は Microscopic colitis の病態の解明に向けて重要な礎になると考えられた。

A. 研究目的

Microscopic colitis はその特徴的な病理所見から、コラーゲン様大腸炎 (collagenous colitis) およびリンパ球性大腸炎 (lymphocytic colitis) の両者を包含する独立した炎症性大腸疾患概念として報告されており、他の潰瘍性大腸炎やクローン病などの非特異性大腸炎とは異なるとされているが、その発症機序については不明であり、その病因、病態に関する解明が待たれる。

潰瘍性大腸炎やクローン病では腸管免疫の制御機構の破綻が病態と密接にかかわることが想定されているが、Microscopic colitis ではどうであろうか？ Microscopic colitis の病因・病態生理で報告されている事項を挙げると、1) 遺伝的な側面から HLA-DR3-DQ2 との関連がいわれ、とくに Celiac disease との関係が指摘されている、2) 抗核抗体、抗 Saccharomyces 抗体検出の頻度が高いと言われ、自己免疫疾患の可能性が指摘されている、3) 胆汁酸吸収不良が関係するのではないかといわれ、代謝異常の指摘がなされている、4) 腸管粘膜透過性亢進が関係するのではないかと指摘され、ステロイド剤である Budesonide 注腸療法の有効性が報告されている。

このように多方面にわたる発症機序が想定されているが、興味深いことは特に様々な薬物の服用と

の関連が示唆されている点である。発症との関連で注目されている薬物には以下のものが挙げられる。NSAIDs, sertraline, COX2-inhibitors, entacapone, stalevo, Esberiven Fort, Lansoprazole, 等。

我々も長期にわたるアスピリンの服用をベースとして、そこに感染症 (インフルエンザおよび Clostridium difficile 感染症) および Lansoprazole 服用を契機に Microscopic colitis を発症した症例を経験した。本症例において Microscopic colitis 発症の病態生理で想定されることとして、

1) 長期にわたる aspirin の服用をベースとして、そこに感染あるいは別の薬物に対する自己免疫機序が加わったのでは？

2) もともと感受性のあるホストに、長期の NSAID s 服用を基盤として粘膜透過性亢進が生じて、アレルギー性の薬物障害を生じたのではないかなどが考えられる。

そこで、今回この病態を実験動物レベルで再現できないかを見る目的でアレルギーを発症しやすいマウスモデルを用いて、NSAID s の長期内服投与がそれに加わることにより、Microscopic colitis 様の病理組織学的変化を腸管に惹起できないかについて検討した。

実験にはNC/Nga マウスを用いた。本マウスは Germ free 環境では引き起こさないが、Conventional 環境下 (SPF 環境) において、7~8 週齢を境に 膚炎を自然発症するアトピー性皮膚炎モデルとして、主に皮膚科領域で研究に用いられている NC/Nga マウスは、Vbeta8+NKT 細胞を欠損していることが知られており、病態と関係するが、アトピー発症には何らかの環境因子が関与するとされるもののそのメカニズムは明らかでない。今回このモデルでの NSAIDs 投与による腸炎発症について観察し、Microscopic colitis との類似性について検討した。

B. 研究方法

1. NC/Nga マウス、雄性 10 週齢を実験に用いた。NC/Nga マウスは SPF 環境に置いた後、NSAID (piroxicam, 200ppm) 含有の飼育試料を 3 週間投与した。尚、NSAIDs を投与していない、SPF 環境下の無処置マウスをコントロールとした。

2. 3 週間後にマウスを麻酔下に開腹し、腸管を摘出し、内容物を取り出し、小腸および大腸の長さ、および湿重量を計測した。腸管組織は半分に分け、一方を組織学的検討に、残り半分をサイトカインの mRNA 測定のために供した。

3. 腸管は、ホルマリン固定した切片を H&E 染色を実施し、絨毛高、陰窩の長さ、粘膜下層の肥厚について計測した。また、上皮細胞内、粘膜固有層、粘膜下層での炎症性細胞浸潤の程度につき判定した。

一部の標本については、Masson-Trichrome 染色を行い、腸管粘膜におけるコラーゲン線維の増生について検討した。

4. 免疫組織化学では、PLP 固定後の腸管組織について、接着分子の MAdCAM-1, VCAM-1, および β 7 インテグリン染色を行った。また、CD4, CD8, CD68 染色を行い、白血球サブセットについて検討を行った。

5. 組織から RNA を抽出して、炎症性サイトカイン mRNA をリアルタイム PCR にて測定した。

4. 回腸の細菌フローラに関して各種選択培地にて検

討した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いての実験に関しては、防衛医科大学校動物実験倫理委員会の承認を得て施行し、実験操作は麻酔処置を行い、極力苦痛の軽減を行うよう配慮している。実験動物の飼育は当校実験動物飼育施設内で、空調設備、証明の時間制御の整った SPF 環境下で行い、清掃、餌水分補給を定期的に行った。また、毎年秋に実験動物慰霊祭を施行している

C. 研究結果

NC/Nga 系マウスに、NSAID (piroxicam) を 3 週間連続投与することで、回腸に非連続性の肥厚がみられ、コントロールに比べて著しい腸管重量の増加を認めた (図 1)。肥厚した部分を組織的に検索すると、絨毛の増長、単核球浸潤および粘膜下層の著しい肥厚がみられた (図 2)。これらの所見は空腸および大腸においては見られず、回腸末端を中心とする強い変化として観察された。

回腸組織における接着分子 MAdCAM-1 の発現が亢進し、同部の β 7 インテグリン陽性細胞の増加がみられた。同部の浸潤細胞は主に粘膜固有層における CD4 および CD68 陽性細胞で、コントロールに比較して CD4 および CD68 陽性細胞数の増加が観察された。

サイトカイン発現の検討では、NSAID 投与群で肥厚した回腸粘膜では、IL-4, IL-5, IL-6 および IL-13 などの Th2 系サイトカインの優位な mRNA の発現増加が認められ、他方興味深いことに TNF- α や IFN- γ などの Th1 系サイトカインの減少をみた。従って、局所でのサイトカインバランスは Th2 系に傾いているものと推測できた。

HE 染色標本で、肥厚したマウス回腸粘膜を観察すると、一部のマウスに上皮細胞列と粘膜固有層細胞の間に好酸性の間質部分の染色がみられ、コラーゲン線維がこの部分に増生している可能性が考えられた。そこで Masson-Trichrome 染色をおこない、同部を拡大観察すると、主に絨毛構造が平坦化し短縮した部分を中心に、コラーゲン線維