

1. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説

① 「乳幼児において 2 週間以上続く下痢」の診断アルゴリズムと特発性難治性下痢症の定義

便の性状や回数は、新生児期から成長に伴って変化するが個人差も大きい。そのため、1 日の回数や硬さや粘度などを客観的に規定して下痢を定義することは難しい。そのため、下痢とは、新生児期も含めてそれぞれの月齢・年齢において“標準より、あるいはいつもより便中の水分が多くなった状態”としか表すことができない。一方、下痢は便性の変化だけではなく、その原因により腹痛や腹部膨満、嘔吐などの症状の他、脱水、電解質異常や吸収不全に伴う栄養障害など様々な症候をもたらす。特に幼小児では下痢が遷延することによって成長発育が損なわれることにつながる。日常遭遇する下痢の多くは感染性胃腸炎による急性下痢であるが、感染症が関与しない下痢や、感染の急性期を過ぎても下痢が持続する慢性、あるいは遷延性下痢を呈するものがあり、その背景には様々な疾患が存在する。したがって、下痢の原因を病態別に把握してその背景にある疾患を鑑別することは重要である。

1968 年、Avery らは 1) 生後 3 ヶ月未満の乳児において、2) 便培養陰性、3) 病因不明で、医療的介入を行っても 2 週間以上の下痢が遷延し、栄養障害・成長障害を伴う病態を“乳児難治性下痢症 (intractable diarrhea of infancy)”と定義し、この用語が広く用いられてきたが、現在までに様々な下痢の原因疾患が解明されるとともに、診断技術や栄養療法が進歩してきた。

ここでは、概ね 6 歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において 2 週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムを作成した。さらに、このアルゴリズムに入らないいくつかの疾患を含めて鑑別の対象とし、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」とした。

すなわち、特発性難治性下痢症とは、「便検査で原因となる病原体が検出されず、通常の治療を行っても下痢が遷延し、栄養や発育が損なわれ、明らかな原因が特定されないもの。しばしば経腸栄養、経静脈栄養による補助栄養管理を必要とする。」と定義される。

以下に、乳幼児において 2 週間以上続く下痢の診断アルゴリズムを構成する各項目の解説を述べる。

② 病原体検査において病原体が検出される場合

【病態】

下痢症状をもたらす感染症には、ウイルス、細菌や寄生虫感染があるが、通常これらは急性の経過をとり、免疫学的機構や解剖学的構造に問題がない場合は、自然に排除されて治癒するか、抗菌薬の投与により治癒させることが可能である。しかし、治療を行っても2週間以上下痢が遷延する場合、あるいは感染性腸炎による下痢が反復する場合、以下の様な背景疾患・病態が考えられる。

【鑑別疾患】

- 1) 感染後腸症 (腸炎後症候群)
- 2) 免疫不全状態
- 3) 後天性サイトメガロウイルス感染症
- 4) ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)

③ 細菌感染症と bacterial overgrowth をきたす背景疾患

【病態】

腸閉塞、blind loop などの腸管バイパス手術、術後の癒着などにより腸管通過障害が発生すると、小腸内において bacterial overgrowth することで発生する。増殖した腸内細菌は、本来は生体が必要とする栄養素を分解することでガスを産生する。その際産生された毒素は腸管上皮細胞を損傷することで下痢が助長される。先天性の解剖学的異常などにより小腸内における細菌の異常増殖 (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO) をきたし細菌性下痢を呈する。小児では、ヒルシュスプルング病やヒルシュスプルング病類縁疾患などの腸管蠕動不全を伴うものや、短腸症候群などがあげられる。これらの疾患では細菌が腸管内でうっ滞し異常増殖 (bacterial overgrowth) することにより bacterial translocation をきたし、重症の腸炎を呈することがある。

通常腸液 1 ml 当たりの腸内細菌数は大腸では 10^9 個と多いが小腸では 10^4 個と少ない。一方、SIBO では何らかの機序により腸管鬱滞が発生して bacterial overgrowth が生じる。このため SIBO では小腸内 (正確には空腸) での腸内細菌数が 10^5 個以上と定義されている。なおその細菌の種類も Escherichia coli, Streptococcus, Lactobacillus, Bacteroides や Enterococcus 属などの大腸内にいる腸内細菌が多くを占める。増殖した腸内細菌は、本来は生体が必要とする栄養素を分解することでガスを産生する。その際産生された毒素は腸管上皮細胞

を損傷することで下痢が助長される。

多くは腸管拡張による腹部膨満、腹痛を訴える。消化吸収障害によりしばしば水様性下痢を呈し、脂肪便となる。時にまた便秘を訴えることもある。ビタミンやミネラルの欠乏症や体重減少などの栄養障害を合併する。また長期静脈栄養に依存している症例において腸炎を発症すると肝障害を合併する。

【鑑別疾患】

- 1) 短腸症候群
- 2) ヒルシュスプルング病
- 3) ヒルシュスプルング病類縁疾患

慢性特発性仮性腸閉塞症状(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIIPS))

megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

腸管神経節細胞未熟症 (immature ganglionosis)

腸管神経節細胞僅少症 (hypoganglionosis, oligoganglionosis)

④ 血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢

【病態】

感染性腸炎と肛門病変が除外された血便（粘血便含む）では、腸管粘膜の損傷を伴う病変が大腸の一部もしくは全大腸、時にポリープの頭部の粘膜が損傷しているのが一般的である。その原因としては、免疫異常に伴う炎症、潰瘍形成、血管異常、虚血、ポリープを含む主要性病変が考えられる。また、横行結腸より口側の大腸、小腸からの出血では、顕血便とはならないことも多く、便潜血陽性患者として、出血の原因を考えねばならないこともある。

【検査法】

下記のような検査を進めることになるが、ほとんどのケースで、確定診断には内視鏡検査と粘膜病理組織検査が不可欠である。

1) 便検査：便細胞診（ギムザ染色による便中好酸球の検出（シャルコ-ライデン結晶）、便中ヘモグロビン（血液混入の確認）、便中カルプロテクチン（炎症性腸疾患の診断補助）

iv) 感染性腸炎の再確認

2) 血液検査:

- i) 一般検査: 血算、生化学(CRP、総蛋白、アルブミンなど)、赤血球沈降反応、好酸球分画
 - ii) アレルギー用採血: IgE、IgERAST 検査など
 - iii) 免疫不全関連検査: 免疫グロブリン、補体、PAH/ConA、FCM 解析など
 - iv) セリアック病: 抗グリアジン抗体、組織トランスアミナーゼ抗体など(日本での検査は困難)
- 3) 内視鏡検査: 大腸内視鏡検査、上部消化管内視鏡検査、カプセル内視鏡検査、小腸バルーン内視鏡検査
- 4) 病理組織検査
- 5) 画像検査: 腹部超音波検査、MR-enterography
- 6) 遺伝子検査: サンガー法(特定の疾患除外)、全エクソーム解析

【鑑別疾患】

- 1) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)
- 2) 免疫異常に関連した腸炎(IPEX 症候群、慢性肉芽腫症関連腸炎など)
- 3) 食物蛋白誘発性腸症、好酸球性腸症
- 4) セリアック病など

特に、食物蛋白誘発性腸症、好酸球性腸症、セリアック病などは、食物抗原を原因として腸管炎症を生じていることから、食物除去により著明な改善を見ることがある。一方で、炎症性腸疾患や免疫異常関連腸炎であっても、食事制限による一定の改善を認めるため、注意深い鑑別が必要である。なお、セリアック病については、日本人の症例はほぼ皆無だが、近年、外国人を診察する機会も増えており、鑑別として重要である。

⑤ 絶食で止まらない水様下痢

便中に原因となる病原体が検出されず、血便、便潜血がなく、便性が水様を呈する場合で、一定の絶食期間をとっても下痢症状が改善しない場合、下述の病態および疾患が考えられる。

【病態】

絶食によって便性が改善しない場合には、様々な輸送体の異常による影響で、

腸管内への腸液過剰分泌や再吸収障害が起こっている「分泌性下痢」の病態を考慮する。腸管上皮においては、食物の消化・栄養分の吸収・体液バランスの維持のために、様々なイオン輸送体による電解質や水の吸収と分泌が行われている。

Na⁺/K⁺/Cl⁻ 輸送体：小腸および結腸の陰窩部（底部）に存在し、Cl⁻ 分泌を中心とする電解質の分泌を担っている。

Ca²⁺ 依存性 Cl⁻ チャネル (CLCA1)：結腸（クリプト、杯細胞）の管腔側膜に存在し、Cl⁻ 分泌を担っている。

Na⁺/H⁺ 輸送体：小腸および結腸の表層（絨毛）部に存在し、Na⁺ 分泌を中心に担っている。

Cl⁻/HCO₃⁻ 輸送体：小腸および結腸の表層（絨毛）部に存在し、Na⁺/H⁺ 輸送体と共に、Cl⁻ が細胞内へと輸送される NaCl の 共役吸収機構を担っている。

上皮性 Na⁺チャネル (ENaC)：

結腸遠位部の表層上皮の管腔側膜に存在し、荷電性の Na⁺ の吸収機構を担っている。この Na⁺ 吸収は、アルドステロン、グルココルチコイド感受性である。

K⁺ チャネル：結腸に存在し、起電性 K⁺ 分泌を担っている。この K⁺ 分泌はアルドステロン感受性である。

H⁺, K⁺-ATPase：結腸後半部に存在し、プロトンの分泌、K⁺ の再吸収を行っている。アルドステロン等の支配下で協調的に作動し、K⁺ の恒常性維持に寄与している。

Na⁺/グルコース共輸送体 (SGLT1) や Na⁺/アミノ三共輸送体：

小腸の管腔心膜に存在する。小腸における栄養吸収とともに Na⁺ の吸収機構としても重要である。

水分の吸収において最も関与している Na は、上記の様に様々な輸送体で制御される。これらの輸送体に先天的な異常を伴うと、Na や Cl が腸管内に分泌され、下痢が引き起こされる。また、これらの輸送体は細胞内の情報伝達物質である cyclic AMP や cyclic GMP などのセカンドメッセンジャーで制御されている。ホルモンの異常分泌は腸管粘膜を刺激し、これらのセカンドメッセンジャーを増加させる。セカンドメッセンジャーの増加は、輸送体を介して Na や Cl の腸管内への分泌を促進させ、下痢を引き起こす。これらの病態は経口摂取の影響とは関係なく、水分摂取を制限しても効果なく、下痢は慢性化する。

【検査法】

1) 便中電解質測定・便浸透圧検査

便中電解質測定及び便浸透圧検査により分泌性下痢か浸透圧性下痢かを鑑別する。輸送体異常では、 Na^+ を吸収できず、過剰分泌の状態となっており、便中 Na 濃度は上昇する。便中 $\text{Na} > 60\text{mEq/L}$ であれば、分泌性下痢である。また、便浸透圧検査で、便浸透圧ギャップ 100mOsm/L 以上、浸透圧 260mOsm 以上であれば、分泌性下痢を診断できる。これらに加え、便 pH 6 以上、便量 20ml/BW/day 以上、還元糖陰性の所見も分泌性下痢の所見である。

また、 Cl の輸送体異常を伴う場合には、 Na^+ の輸送体異常と同様の病態で便中 Cl が上昇する(便中 $\text{Cl} > 90\text{mEq/L}$)。

2) 遺伝子解析

輸送体異常に関しては、様々遺伝子異常との関連が報告されている。先天性クロール下痢症と SLC26A3 遺伝子変異、先天性ナトリウム下痢症と SPINT2 遺伝子・ GUCY2C 遺伝子・ SLC9A3 遺伝子変異が報告されている。

3) 各種ホルモン測定及び血液検査による内分泌疾患の検査

ホルモンの異常分泌に伴う下痢症が報告されている。輸送体を介した電解質の分泌亢進・腸管運動亢進・吸収障害といった病態が挙げられる。ホルモンの測定により、診断される。難治性下痢を主訴としうる内分泌腫瘍として血管作動性小腸ペプチド (vasoactive intestinal polypeptide : VIP) 産生腫瘍, ガストリン産生腫瘍ならびにカルチノイド腫瘍があげられる。いずれも頻度は高くないが、絶食で止まらない水様性下痢が持続する場合は念頭に置く必要がある。

【鑑別疾患】

1) トランスポーター異常症

- ・先天性クロール下痢症 (congenital chloride diarrhea; CCD)
- ・先天性ナトリウム下痢症

2) 微絨毛封入体症

3) VIP 産生腫瘍

4) ガストリン産生腫瘍

5) カルチノイド腫瘍

⑥ 絶食で止まる水様下痢

便中に原因となる病原体が検出されず、血便、便潜血がなく、便性が水様を呈する場合、十分な経静脈補液による管理下に一旦絶食期間をとることによって下痢症状が改善する場合、下述の病態および疾患が考えられる。

【病態】

絶食することによって明らかに便性が改善する場合には、小腸における消化吸収に問題があり、吸収されなかった物質が大腸に入って浸透圧負荷となることで水様下痢が生じていたと考えられる。血清浸透圧は 280~290 mOsm/L であり、大腸内の水分の浸透圧がこれより高くなると、腸上皮を介して血管から大腸内へ水が移動する。これが「浸透圧性下痢」の基本病態である。

この場合、電解質や糖質、アミノ酸などが浸透圧負荷をもたらす溶質となるが、未消化な食材や不溶性食物繊維など便中の大きな構成成分は浸透圧負荷を生じない。たとえば、米粒やトウモロコシ粒が不消化のまま小腸を通過しても下痢の原因にはならないが、それらを構成するデンプンが消化されてできる麦芽糖が小腸で吸収されずに大腸に到達すると、それが浸透圧負荷となって水様下痢の原因となる。

絶食で改善する下痢には、糖質の吸収障害を基本病態とする疾患が含まれる。人間が日常的に摂取する糖質には多くの種類があるが、全ての糖質は消化酵素の働きを受けて最終的に単糖類（ブドウ糖、果糖、ガラクトース）となって小腸上皮から吸収される。それらの吸収障害の病態は i) 小腸上皮の冊子縁酵素の異常と、ii) 単糖類の輸送障害に分けられ、それぞれ下記に述べる疾患がある。（トリプシノーゲン欠損症やエンテロキナーゼ欠損症は蛋白の消化吸收障害による下痢と低タンパク血症をきたすが浮腫や成長障害を主徴候とし、それらは絶食によって改善することはない。また経口摂取した電解質や特定のアミノ酸のみが吸収できないことを基本病態とする疾患はないと考えられる。）

【検査法】

i) 便浸透圧ギャップ

水様下痢の“実測浸透圧”と“電解質による浸透圧”の差を便の“浸透圧ギャップ”と呼ぶ。これを求めるためには、便上清を検体として、Na, K 濃度 (mEq/L) および浸透圧を測定する必要がある。（これらの検査は、遠心分離して上清が取れる程度の液状便であれば測定が可能であるが、分離困難な泥状便

や軟便では測定できない。また、そのような便で測定することの意義は乏しい。)

“電解質による浸透圧”とは、水様下痢に含まれる NaCl と K を主な浸透圧構成溶質と仮定して(糖やアミノ酸など塩類電解質以外の溶質は含まれていないと仮定して) [電解質浸透圧 (mOsm/L) = 2 x (Na + K)] で計算する。これと実際の便浸透圧との差が“便浸透圧ギャップ”であり、ギャップが大きければ (Osm 100 mOsm/L) 便中に電解質以外の溶質(小腸での吸収を免れた糖やアミノ酸)が多量に含まれていること(消化吸収不全に伴う浸透圧性下痢)を意味する。一方、ギャップが小さければ(Osm 50 mOsm/L) 便中に多量に電解質が分泌されていること(腸上皮細胞からの分泌性下痢)を意味する。

これを簡略化して下記の様な評価も用いられる。

- ・実測浸透圧 > 2 x (Na + K) であれば「浸透圧性下痢」
- ・実測浸透圧 2 x (Na + K) であれば「分泌性下痢」

さらに簡略に、下記の数値をもって大まかに鑑別することもできる。

- ・Na < 70mEq/L であれば「浸透圧性下痢」
- ・Na 70mEq/L であれば「分泌性下痢」

ii) 便 pH と便中還元糖

小腸で吸収されなかった糖質が大腸内に入ると、腸内細菌による発酵が起こり、ガスの産生と便 pH が低下して酸臭の原因となる。通常、便 pH が 5.5 を下回ると糖質の発酵が示唆される。かつては、便中の還元糖(ブドウ糖や果糖)を判定的に検出する検査法として“便クリニテスト”が行われたが、検査用試薬である便クリニ錠が製造中止となったため検査法として使用できなくなった。

iii) 経口糖質負荷試験

通常、単糖(ブドウ糖、ガラクトース、果糖)は 2 g/kg、二糖類(乳糖、シヨ糖、麦芽糖、ラクツロース)は 1 g/kg の負荷量を目安とする。100~200 mL の水に溶解した各種糖質を経口摂取させた後、下記の項目を記録する。

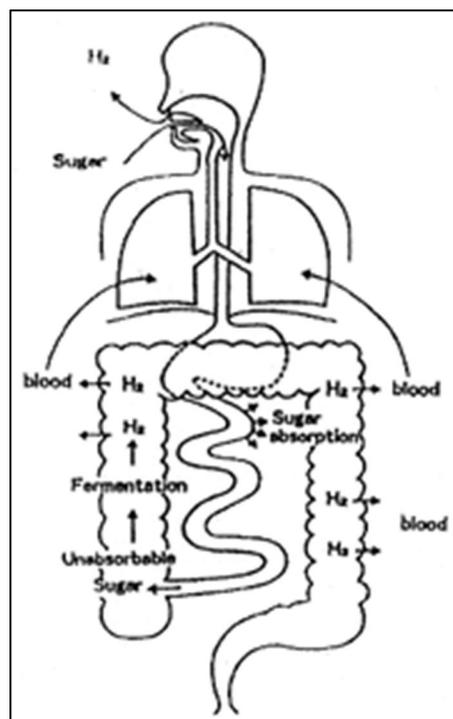
- 1) 症状：下痢、腹部膨満、腹鳴、腹痛などの症状発現の有無とそれらの発現時間を記録する。
- 2) 血糖値：30 分ごとに 120~180 分間に亘って測定する。ブドウ糖、乳糖、シ

ヨ糖、麦芽糖の負荷で、血糖上昇幅が 20 mg/dL 未満であれば、それぞれの吸収不全を疑う。ガラクトース、果糖負荷ではブドウ糖に比して血糖上昇が高くなるため、血糖値の変動による評価は必ずしも適切ではない。

3) 下述の水素呼気試験*が施行可能場合は、15 分ごとに呼気を採取して呼気中の H₂ ガス濃度を測定する。糖質負荷による呼気中 H₂ ガス濃度の上昇幅が 20 ppm 以上であれば、それぞれの吸収不全を疑う。

*水素呼気試験 (hydrogen breath test; HBT)

通常、乳糖などの糖質は胃で消化され、小腸で吸収されるが、糖質の吸収不良があると吸収されなかった糖質はそのまま大腸に到達する。ヒトの大腸内の腸内細菌叢（水素産生菌 Clostridium）は、吸収されなかった糖質を用いて発酵することにより水素を産生する。発生した腸内の水素は血液へ吸収され、肺を通して呼気中に排出される。つまり、経口糖負荷試験などで糖質の経口摂取後に採取する呼気中の水素濃度が有意に上昇すれば、その糖質の吸収不良があることが証明される。呼気中水素ガスの測定には、米国 Quintron 社製 Breath Tracker H₂®を使用する。



【鑑別疾患】

i) 小腸上皮冊子縁酵素の異常による疾患

1. 先天性乳糖不耐症 (congenital lactose intolerance)
2. ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (congenital sucrase-isomaltase deficiency; CSID)
3. 二次性二糖類吸収不全 (secondary disaccharide malabsorption)

ii) 単糖類のトランスポート障害による疾患

1. 先天性グルコース・ガラクトース吸収不全症 (glucose-galactose malabsorption; GGM)
2. 果糖吸収不全症 (fructose malabsorption)

⑦ 脂肪便

【病態】

脂肪便とは、脂肪が吸収されず便中に過剰な脂肪が存在している状態である。食事として摂取された脂質は、十二指腸で胆汁酸と膵リパーゼの作用により分解され小腸粘膜から吸収されるが、糞便中に中性脂肪、遊離脂肪酸、脂肪酸塩などが検出されることがあり、この状態を臨床医学的に「脂肪便」と呼ぶ。便には過剰な脂肪を含むため、比重が低く水に浮き、脂っぽい外観で、悪臭をきたす。肛門からの脂肪の漏出や、ときに便漏れも起こすことがある。健常な人でも過剰に脂質を摂取した際には脂肪便を呈するため、脂肪便を認めたとしてもすべてが病的であるとはいえない場合もある。体重増加や検査所見などを総合して判断することが望ましい。脂肪便の原因は、脂質の過剰摂取、脂質を分解する酵素である胆汁の不足や膵外分泌能低下、脂質を吸収するための腸管粘膜の障害などがあげられる。

【検査法】

三大栄養素のうち、脂質は重要なカロリー源であるとともに最も消化吸収障害を受け易い。本検査は消化吸収障害を生じる膵疾患、肝胆道疾患、小腸粘膜病変を伴う疾患のスクリーニングとして有用で、保険適応もある。便中脂肪検査が陽性の場合、消化吸収不良の存在が示唆される。しかし、所見が消化異常と吸収異常のどちらに起因するかを鑑別するのは不可能である。従って、原因疾患の鑑別のためには臨床症状（下痢、体重増加不良）や他の検査結果（血清学的検査や他の消化吸収検査など）から総合的に評価する。

i) 化学的定量法（van de Kamer 法など）

糞便中の脂肪をアルカリ滴定（van de Kamer 法）あるいは塩酸・エーテルで抽出し脂肪量を直接定量する。健常成人における 1 日の便中脂肪排泄は 6g 未満で、それは 1 日の脂肪摂取量が 100 から 125g の場合でも維持される。従って、1 日当り 6g 以上の脂肪排泄があれば成人では脂肪吸収障害と考える。小児の脂肪排泄量も成人に準拠すると考えられるが、乳幼児では吸収障害が存在しない場合でも便への脂肪排泄が多いことに注意しなければならない。1 日の排便量は食事量などで変動するため、変動を最小限にするためには 3 から 5 日間の測定量の平均値を用いることが推奨される。検査前の過剰な脂肪摂取（1 日 140g 以

上)は偽陽性を惹起するため、食事メニューは標準的、かつ月齢あるいは年齢相応のものを検査 3 日前から摂食させ検査に備えることが肝要である。また、近年のダイエットブームで普及しつつある吸収されにくい食用油を用いて調理された食品を摂食することも偽陽性の原因となり得るため注意が必要である 2)。逆に、脂肪制限食や脂肪制限乳を摂取中、および絶食中の児で検査を行った場合、便中脂肪が減少するため偽陰性を呈する可能性がある。

ii) Sudan III 染色

便中の脂肪滴を鏡検で直接観察する手法である。スライドグラス上の便に Sudan III 液を数滴加え加温染色し、倍率 100 の視野で検鏡する。健常児でも 1 視野に数個の脂肪滴を認めることがあるが、鏡検上、1 視野に比較的大きめの 10 個以上の脂肪滴を認めた場合、検査陽性とする。本検査法は前出の化学的定量法と異なり、数日間のデータを平均化することが不要で、ワンポイントにおける評価が可能な簡便法であるため、現行の臨床現場では定量法よりも頻用されている検査法である。検査実施に当たっての準備および注意事項は前出の化学的定量法と同様で、検査前の食事内容や脂肪含有量に注意し、3 日ほど一定の食事内容とした後に検査することが望ましい。

【鑑別疾患】

脂肪便は、健常人でも脂肪の過剰摂取で陽性となるが、脂肪の消化吸收障害によって陽性となる病態を示す。脂質を分解する酵素である胆汁の不足や膵外分泌能低下、脂質を吸収するための腸管粘膜の障害などがあげられる。

i) 腸管粘膜の異常による疾患

炎症性腸疾患、セリアック病、先天的脂肪吸収障害などによる吸収不良

細菌異常増殖

短腸症候群 (Short bowel syndrome)

Blind loop 症候群

ビルロート 2 法による胃摘出を行うと、盲端部に細菌が増殖して胆汁酸が奪われてしまい、脂肪の消化吸收能が低下して脂肪便となる。

ii) 膵臓の外分泌障害による疾患

膵臓の外分泌機能が低下している疾患（たとえば慢性膵炎、膵癌、膵結石など）において膵リパーゼの分泌の低下が見られ、中性脂肪の消化が不良になり、脂肪が便中に認められる。ただし、リパーゼは膵臓だけでなく、腸液にも存在するので、膵臓の機能が低下してもある程度の脂肪は吸収可能である。

膵外分泌機能不全

膵臓炎

ゾリンジャー・エリソン症候群

嚢胞性線維症

iii) 胆汁分泌障害による疾患

胆管が閉塞し胆汁が分泌されない病態である。胆汁酸が減少すると脂肪の消化や吸収能力は低下する。

総胆管結石症（胆石による胆管の障害）

膵癌（胆汁分泌障害）

原発性硬化性胆管炎

iv) その他

ランブル鞭毛虫症

腸管への吸着による蠕動運動や消化吸収の阻害、消化酵素の分泌障害、胆管炎などが原因として挙げられているが、詳細は不明である。これらの要因が重複して下痢を引き起こすと考えられる。

オルリスタット（Orlistat）などの痩せ薬の乱用