原著 (症例報告)

プロトンポンプインヒビター投与中止により下痢症状が改善し, Collagenous colitis が疑われた 1 例

A case of suspected microscopic colitis with chronic watery diarrhea due to proton pump inhibitor use

五十野博基^{1,2)} 足立真穂²⁾ 稲葉 崇²⁾

Hiroki Isono^{1,2)}, Maho Adachi²⁾, Takashi Inaba²⁾

要 旨

78 歳女性が 6 ヶ月続く下痢を主訴に入院した。過去の検査から感染性腸炎や炎症性腸疾患、大腸腫瘍、甲状腺機能亢進症、副腎不全は否定的だった。かかりつけ医で 8 種類の内服薬を処方されており、前医下部消化管内視鏡検査 (CF) で縦走潰瘍を認めたことから Collagenous colitis (CC) を疑った。ほぼ全ての薬剤を休薬したところ、13 日後には下痢症状は消失した。CF 再検査を本人が拒否されたため、CC の確定診断には至らなかった。退院後にプロトンポンプインヒビター (PPI) 以外を再開しても症状の再発を認めないことから、PPI が原因と考えられた。PPI は、明確な適応が無いにも関わらず 1 年以上処方されていた。本症例から、第一に薬剤性の CC を疑った際には確定診断に至らずとも被疑薬を中止してみること、第二に薬剤有害事象の予防のため、日々薬剤の処方理由を再確認し、不適切処方を減らすことが重要であると考えられる。

Keywords : 顕微鏡的腸炎 (microscopic colitis), プロトンポンプインヒビター (proton pump inhibitor), 慢性下痢 (chronic diarrhea), 潜在的な不適切処方 (potentially inappropriate medications)

症 例

患者: 78 歳の女性。

主訴: 慢性の下痢。

現病歴: 当院来院 6 ヶ月前より下痢症状が出現しはじめ、かかりつけ医で整腸剤や止痢剤を処方されていた。来院 4 週間前から下痢症状が増悪し、前医に入院となる。その 2 週間後から絶食・中心静脈栄養管理となった。経過中に前医で上部・下部消化管内視鏡検査、腹部造影 CT を施行されたが原因不明であった。生検は未施行である。下痢が続くため、当院へ転院となった。下痢はしばしば腹痛を伴い、1 日 4 から 13 回の黄色水様便であった。

Review of system: 特記すべき陽性所見は体重減少、食欲低下、動悸があり、陰性所見は発熱、嘔気嘔吐、胸やけ、血便がなかった。

既往歴: 高血圧、甲状腺機能低下症、発作性心房細動あり、胸腹部手術歴なし。

生活歴: 喫煙・飲酒なし、最近の海外渡航歴なし、薬剤アレルギーなし。

内服薬: 前医入院時点でランソプラゾール、ドキシゾシン、アムロジピン、エブレレノン、ジアゼパム、ビフィズス菌製剤、クロチアゼパム、ピルジカイニドがあり、前医入院中にロペラミド、タンニン酸アルブミン、ポリカルボフィル、チキジウム臭化物、半夏瀉心湯、レボチロキシンが追加された。なお、かかりつけ医でラベプラゾールが 9 ヶ月以上処方された後、約 1 ヶ月ボノプラザンが処方され、当院来院 6 ヶ月前からはランソプラゾールに変更されているが、変更理由は不明である。

入院時現症: 身長 157 cm, 体重 53.2 kg (1 ヶ月前 57.9 kg), 体温 36.5℃, 呼吸数 16/分, 脈拍 77/分整, 血圧 113/70 mmHg, SpO₂(自発呼吸, room air) 98%, 全身状態は良好, 眼瞼結膜貧血なし, 表在リンパ節触知せず, 皮疹なし, 右頸部に前医の CV カテーテル留置

1) 筑波大学大学院人間総合科学研究科

2) 水戸協同病院総合診療科

著者連絡先: 五十野博基 筑波大学大学院人間総合科学研究科 [〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1]

email: hirokisono@gmail.com

(受付日: 2016 年 10 月 15 日, 採用日: 2016 年 12 月 20 日)

©2017 日本プライマリ・ケア連合学会

図1 前医で施行された下部消化管内視鏡検査で縦走潰瘍を認める。

あり，呼吸音 清，左右差なし，心音 異常なし，腹部：平坦・軟，tapping pain なし，臍左下に圧痛あり，反跳痛なし，腸音異常なし，直腸診で腫瘤なく血液付着なし，両下腿浮腫なし。

検査所見：WBC 10800 / μ L（好酸球 2.7%，単球 3.9%，リンパ球 18.3%，好中球 75.0%），RBC 305 万/ μ L，Hb 9.0 g/dL，Hct 29.7%，MCV 87.9 fL，MCH 29.5 pg，MCHC 33.6 g/dL，Plt 25.9 万/ μ L，TP 6.6 g/dL，Alb 2.8 g/dL，BUN 8 mg/dL，Cre 0.82 mg/dL，Na 140 mEq/L，Cl 106 mEq/L，K 3.5 mEq/L，Ca 8.3 mg/dL，AST 21 IU/L，ALT 19 IU/L，GGT 27 IU/L，ALP 269 IU/L，AMY 84 IU/L，LDH 225 IU/L，CRP 1.68 mg/dL，血沈 57 mm/時間，TSH 1.1830 μ IU/mL，Free-T3 2.29 pg/mL，Free-T4 1.34 ng/dL，TIBC 244 μ g/dL，FE 30 μ g/dL，フェリチン 129.5 ng/mL であった。CD トキシンと抗原は陰性，血液培養は 2 セット陰性，便培養で O-157，ビブリオ，キャンピロバクター，サルモネラは陰性，便の脂肪定性（ズダン III 染色）は 2 回陰性だった。過去の採血で副腎機能は正常であった。

入院後経過：入院時までの臨床所見から炎症性腸疾患や感染性腸炎，大腸腫瘍，甲状腺機能亢進症，副腎不全は否定的で，腹部手術歴や下剤の乱用歴も無かった。取り寄せた前医の下部消化管内視鏡検査（CF）画像では縦走潰瘍を認め（図 1），プロトンポンプインヒビター（PPI）を含む多剤内服があることから，薬剤性の顕微鏡的腸炎を疑った。入院日よりレボチロキシン 150 mg/日以外の全ての内服薬を休薬し，ロペラミドを 16 日間使用した。入院 13 日目に下痢は消失し，食欲も回復していたため，14 日目に退院となった。確定診断のため，入院中に CF での生検を推奨したが，本人

が強く拒否された。退院後に PPI 以外の薬剤は再開したが，下痢の再発は無く，体重は下げ止まった。入院時に認めた低タンパク血症と貧血は，外来で TP 7.3 g/dL，Alb 4.1 g/dL，Hb 10.4 g/dL と回復を認めた。症状および検査所見の改善から，血管炎やアミロイドーシス，肉芽種性疾患，吸収不良症候群は否定的と考え，それ以上の精査を行わなかった。

考 察

本症例では PPI が慢性下痢の原因であり，Collagenous colitis (CC) をきたしたと考えられた。CC は，組織学的に区別される Lymphocytic colitis (LC) とあわせて Microscopic colitis (MC) とも呼ばれる。慢性の水様性下痢を主症状とし，ときに腹痛や体重減少を伴う。海外では MC が慢性下痢の 10-20% を占めるとされる。MC の診断は，①その他の病因を除外し，②CF で多くは正常粘膜所見を呈し，ときに縦走潰瘍や血管増生を認め，③組織学的所見で，上皮直下に 10 μ m 以上の膠原線維帯や，粘膜固有層にリンパ球浸潤・形質細胞浸潤を認めることでなされる。高齢女性に多く，特発性の他に薬剤の関与が指摘され，特に NSAIDs や PPI が Microscopic colitis の高リスクとされる^{1,2)}。日本では特に PPI による CC が数多く報告されており，その 8 割で本症例と同様にランソプラゾールが使用されていた^{3,4)}。治療は，薬剤の中止に加えて，軽症例でロペラミド，重症例で Budesonide などが検討されている^{1,5)}。本症例では，CF 再検査を本人が拒否されたため，CC の確定診断には至らなかったが，PPI の中止により症状の寛解をえた。薬剤性の CC を疑った際には，初回の CF が正常粘膜所見であっても生検することと，確定診断に至らずとも被疑薬を中止してみる事が重要と考えられる。

また，本症例では，明確な適応が無いにも関わらず，1 年以上 PPI が処方されていた。近年，潜在的な不適切処方に対する認識が高まっている。スクリーニングツールである STOPP criteria では，PPI を合併症のない消化性潰瘍またはびらん性食道炎に対して最大治療用量で 8 週間以上の使用することは不適切とされる⁶⁾。日々の処方にあたり，全ての薬剤の処方理由を再確認して不適切処方を減らすことが，薬剤有害事象の予防に重要である。

文 献

- 1) Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review

- of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29): 8804-8810.
- 2) Fernandez-Banares F, de Sousa MR, Salas A, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(2): 411-417.
 - 3) Umeno J, Esaki M, Nuki Y, et al. Letter: lansoprazole consumption is more common in Japanese patients with collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(2): 208-209.
 - 4) Kudo K, Oohashi K, Sashiyama H, et al. A case of collagenous colitis with typical clinical course. *Progress of Digestive Endoscopy*. 2013; 82(1): 184-185. (in Japanese)
 - 5) 大田秀隆, 本多正幸, 山口泰弘, 他. 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. *日本老年医学会雑誌*. 2012 ; 49 (5) : 627-631.
 - 6) Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46 (2): 72-83.