●〈症例〉

オルメサルタンが関連したと考えられた リンパ球性腸炎の1例

山本壮一郎* 三朝博仁 釧持孝弘 北原 優
宮下耕一郎 南 康平

丹羽病院／消化器外科

*Corresponding author: soichiro@is.icc.u-tokai.ac.jp

〔Key Words〕リンパ球性腸炎, オルメサルタン

症 例

患者：60歳代，女性。

主訴：水様下痢。

現病歴：数年前から高血圧症と高脂血症に対しオルメサルタンとロスバスタチンを内服している。約2カ月前，続く水様下痢のため，他院で整腸剤や止痢剤を処方されたが改善せず，精査目的に紹介された。検査を予定したが体調不良となり，著明な腎機能障害を認めたため緊急入院となった。

理学的所見：特記すべき所見なし。

入院時血液検査所見：尿素窒素とクレアチニンが高値で腎機能障害を認めた。炎症反応やその他の項目は正常範囲内であった。

経過：腎機能障害は補液を行い改善した。大腸内視鏡所見は左側結腸から直腸にかけ粘膜浮腫状で血管網の透見がなく，ひび割れ状変化がみられた(Color 1)。

同部位の生検は粘膜固有層内にCD3陽性リンパ球浸潤を多数認め，リンパ球性腸炎と診断した(Fig. 1)。薬剤の関与を疑って内服薬を中止した。上部消化管内視鏡所見は萎縮性胃炎のほかの特記すべき所見はなかった。薬剤中止約2週間後に下痢は軽快した。退院後，一時オルメサルタンのみ内服が再開されてしまい，下痢の再燃がみられたが，再中止して軽快した。薬剤中止約3カ月後に大腸内視鏡検査を行うと，浮腫状粘膜は改善しており(Color 2)，同部位の生検ではリンパ球浸潤が減少していた(Fig. 2)。薬剤中止を継続して現在に至るまで症状の増悪はみられていない。

考 察

リンパ球性腸炎は顕微鏡的大腸炎(Microscopic colitis, 以下MC)の一つで，病理学的に白血球が大腸粘膜に浸潤し，10 μ m以上の膠原線維帯が認められると膠原線維性大腸炎に，認められなければ，リンパ球性腸炎に分類される。症状は長期に水様下痢を繰り返すが，血性下痢になることはない¹⁾。発生機序は不明で，異常免疫反応や腸管粘膜バリア障害などが考えられている²⁾。Okamotoらの報告によれば大腸内視鏡観察時にいくつかの所見が認められるとしている³⁾。MCの確定診断には病理診断が欠かせず，膠原線維帯や粘膜内リンパ球浸潤の程度によって分類される²⁾。リスクとなる薬剤としてプロトンポンプ阻害薬，選択的セロトニン再取り込み阻害薬，非ステロイド抗炎症薬，スタチンなどがあげられる⁴⁾。オルメサルタンは2013年にアメリカ食品医薬局からスブルー様腸炎のリスクがあるとして薬剤安全レポートが発表された⁵⁾。オルメサルタンによる

Fig. 1 Infiltration of a number of CD3-positive lymphocytes in lamina propria mucosae was observed in the biopsy region of the mucosa in the large intestine with edema (IHC $\times$ 20).

Fig. 2 Examination of biopsy specimen of healed mucosal tissue revealed that the number of infiltrated CD3-positive lymphocytes had decreased (IHC $\times 20$).

腸炎の発生頻度は、フランスからの報告によれば、9,010,303人年において218件が発生し、入院調整比率ではアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)と比較して2.49倍、他のアンギオテンシンII阻害薬(ARB)と比較して3.17倍であるとしている⁶⁾。

2016年にアメリカ消化器病学会からMCに対するガイドラインが発表され、治療薬としてBudesonideが推奨された⁷⁾。日本でも2016年にCrohn病治療薬として同薬が上市された⁸⁾。今後MCに対する治療薬としての適応拡大が待たれる。

長期難治性下痢を認めた場合には、内視鏡検査で粘膜面の観察を行い、生検からMCの診断につながる。治療は原因となる薬剤を中止することで改善しうる。

文 献

- 1) 佐藤 茂, 松井敏幸, 八尾恒良: 7. 膠原線維性大腸炎とリンパ球性大腸炎: 日本大腸肛門病会誌 54: 960-964, 2001
- 2) Langner C, Aust D, Ensari A, et al: Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 66: 613-626, 2015
- 3) Okamoto R, Negi M, Tomii S, et al: Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clin J Gastroenterol* 9: 169-174, 2016
- 4) Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al: Incidence, Prevalence, and temporal terand of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 110: 265-276, 2015
- 5) FDAホームページ: 薬物安全性情報(www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm)
- 6) Basson M, Mezzarobba M, Weil A, et al: Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut* 65: 1664-1669, 2015
- 7) Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, et al: American gastroenterological association institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 150:

242-246, 2016

- 8) クロロン病診療薬「センターコート®カプセル 3 mg」新発売のお知らせ(www.zeria.co.jp/image/upimg/mv14750424061.pdf)

〈カラーはp. 11に掲載〉

Lymphocytic colitis associated with olmesartan ; a case report

Soichiro Yamamoto*	Hirohito Miyako
Takahiro Kenmochi	Yuu Kitahara
Kouichiro Miyashita	Kouhei Minami

A 60s woman with frequent watery diarrhea who was urgently hospitalized with renal dysfunction. Previously she had been prescribed olmesartan and rosuvastatin by a local doctor because her medical history included hypertension and hyperlipidemia.

Colonoscopic examination revealed edematous mucosa of the left colon and an indistinct vascular pattern. Biopsy of the same region revealed abundant lymphocytic infiltration in the mucosa, and the likely diagnosis was lymphocytic colitis. Two weeks after cessation of these medications, the diarrhea had improved. Then approximately three months after discontinuation of the drugs, colonoscopic examination showed improvement in the mucosal edema and the vascular pattern.

Examination of a biopsy specimen revealed that the pathological findings of lymphocytic colitis had also disappeared. Thereafter, treatment with olmesartan was resumed temporarily. However, it was again discontinued because the diarrhea had recurred. Subsequently these symptoms resolved. Thus, the patient was diagnosed as having lymphocytic colitis associated with olmesartan.

Department of Gastroenterology, Niwa Hospital

*Corresponding author: soichiro@is.icc.u-tokai.ac.jp