

ANCA 関連腎炎の経過中にランソプラゾールによる コラーゲン性大腸炎の発症が考えられた 1 症例

笹富佳江*¹ 高畑正文*¹ 安部泰弘*¹ 石村春令*¹
三宅勝久*¹ 小河原 悟*¹ 村田敏晃*¹ 中島 衡*¹
前田和弘*² 斉藤喬雄*¹

A case of suspicious lansoprazole-associated collagenous colitis in ANCA-associated nephritis

Yoshie SASATOMI*¹, Masafumi TAKAHATA*¹, Yasuhiro ABE*¹, Atsunori ISHIMURA*¹,
Katsuhisa MIYAKE*¹, Satoru OGAHARA*¹, Toshiaki MURATA*¹, Hitoshi NAKASHIMA*¹,
Kazuhiro MAEDA*², and Takao SAITO*¹

*¹Division of Nephrology & Rheumatology, *²Gastroenterology Departments of Internal Medicine, Fukuoka University
School of Medicine, Fukuoka, Japan

要 旨

症例は 70 歳、女性。2003 年 1 月、不明熱にて本院内科を受診した。顕微鏡的血尿、蛋白尿、血中尿素窒素(BUN) 41 mg/dL、血清クレアチニン(Cr) 2.1 mg/dL、MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 44 U/mL があり、ANCA 関連腎炎が疑われた。入院後に自然解熱したが、他の症状は改善しなかった。腎生検は片腎のため施行されなかったが、急速進行性糸球体腎炎を呈した ANCA 関連腎炎と診断され、プレドニゾロン (PSL) の投与(初期投与量 40 mg/日)が開始された。徐々に腎機能の改善(Cr 1.5 mg/dL)を認め PSL を減量していたが、2006 年 10 月頃より徐々に尿蛋白、潜血が再出現、ならびに腎機能が増悪した(Cr 1.9 mg/dL)。原因として、血圧(BP)低下と感冒症状があったためその関与が考えられた。そのため、2 週間ほどの入院による安静と食事療法、およびエナラプリル 5 mg/日から 2.5 mg/日への減量とフロセミド 20 mg/日の中止を行った。MPO-ANCA は 10EU 未満で明らかな臨床症状もなかったため PSL の増量は行わなかった。約 11 カ月後より胃薬としてランソプラゾール 30 mg/日の投与が開始されたが、同月下旬より両側足関節の腫脹、発赤、圧痛が出現し歩行困難となった。また、38°C の発熱と腎機能の増悪があり入院した。下肢静脈血栓症の診断でワルファリン内服が開始となり、症状は改善して治療開始 1 カ月後に退院した。その後、1 日 3~4 行の水様性下痢が出現した。ワルファリン内服 50 日目に中止とするも下痢は継続した。細菌培養や下部消化管内視鏡(生検なし)では、大腸びらんのみで原因は明らかではなかった。そこでランソプラゾールを投与開始後 181 日目に中止したところ、約 5 日後より水様性下痢の消失を認めた。

今回われわれは、慢性下痢を伴うものの、予後の良い比較的稀な薬剤による炎症性腸炎であるコラーゲン性大腸炎が疑われた症例を経験したので報告する。薬剤使用中に原因不明の慢性下痢が続く場合は、薬剤性のコラーゲン性大腸炎の考慮が必要である。

In January 2003, a 70-year-old female consulted a doctor for a fever of unknown origin. She had microscopic hematuria, proteinuria, BUN 41 mg/dL, Cr 2.1 mg/dL and MPO-ANCA 44 U/mL, and was suspected of having ANCA-associated nephritis. A renal biopsy was not conducted because the patient had just one kidney.

She was treated with prednisolone (PSL ; 40 mg/day). Subsequently, because of Cr level improvement, the amount of PSL was decreased. In October 2006, the patient again had microscopic hematuria, proteinuria and a slightly elevated Cr level. Lowering of BP and dehydration caused by a common cold were considered to be the cause of her renal dysfunction. She was admitted to Fukuoka University Hospital for 2 weeks, where she received diet therapy and a changed medication schedule in which furosemide was stopped and the dose of enalapril was decreased from 5 mg/day to 2.5 mg/day. Because the MPO-ANCA level was <10 EU, the amount of PSL was not changed. After 11 months, treatment with lansoprazole at 30 mg/day was started. At the end of the same month, however, she exhibited gait disturbance due to swelling, redness and tenderness in the bilateral pedal joints. After one month of receiving lansoprazole, she experienced a high fever and an elevated Cr level. Accordingly she was again admitted to the hospital, where she was diagnosed with venous thrombosis in the lower limbs, and warfarinization was begun. Her condition improved, gradually, and she was discharged from the hospital. After the discharge, she began to exhibit watery diarrhea three to four times per day. Therefore, treatment with warfarin potassium was stopped 50 days after it was begun. In spite of the cessation of warfarinization, the diarrhea continued. She underwent bacterial culturing and lower endoscopic examinations (no biopsy was done), which showed erosion of the colon, but the cause of the diarrhea was not found. After 181 days of treatment with lansoprazole, administration of this drug was stopped. The symptoms disappeared within 5 days. There have been few reports of collagenous colitis with chronic diarrhea, but a good prognosis has been described in these cases. Clinicians should consider drug treatment as a possible cause of collagenous colitis in the case of patients with chronic diarrhea of unknown origin during the administration of medication.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 141-146.

Key words : collagenous colitis, lansoprazole, ANCA-associated nephritis

緒 言

コラーゲン性大腸炎は 1976 年に初めて Lindström により報告された¹⁾。慢性水様性下痢を伴う腸管の炎症性疾患であり、病理学的には粘膜上皮下に平均 10~100 μ m のコラーゲン線維束肥厚を認める^{2,3)}。病因として、非ステロイド性抗炎症薬、ランソプラゾールなどの薬剤によるもの、喫煙、自己免疫性疾患との関与が考えられている。しかし依然不明な点が多い^{3,4)}。特にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) ではランソプラゾールのみにしか報告がない^{4~7)} ことも興味深いところである。

今回われわれは、ANCA 関連腎炎の経過中にランソプラゾールによるコラーゲン性大腸炎が疑われた症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 70 歳, 女性

主 訴 : 水様性下痢, 体重減少

既往歴 : 52 歳時 ; 右腎サンゴ状結石にて右腎摘出

家族歴 : 両親ともに脳卒中

現病歴 : 2003 年 1 月, 不明熱にて本院内科を受診した。顕微鏡的血尿, 蛋白尿, BUN 41 mg/dL, Cr 2.1 mg/dL, MPO-ANCA 44 U/mL があり, ANCA 関連腎炎が疑われた。入院後に自然解熱したが, 他の症状は改善しなかった。腎生検

は片腎のため施行されなかったが, 急速進行性糸球体腎炎を呈した ANCA 関連腎炎の診断にてプレドニゾロン (PSL) 40 mg/日の投与が開始された。以後漸減されたが, 2006 年 10 月頃より徐々に尿蛋白, 潜血の再出現, ならびに腎機能が Cr 1.5 mg/dL から 1.9 mg/dL に増悪した (Fig. 1.)。原因として, 血圧低下と感冒症状があったため, その関与が考えられた。そのため, 2 週間ほどの入院による安静と食事療法, およびエナラプリル 5 mg/日から 2.5 mg/日への減量とフロセミド 20 mg/日の中止を行った。MPO-ANCA は 10 EU 未満で明らかな臨床症状もなかったため PSL の増量は行わなかった。約 11 カ月後より胃薬としてランソプラゾール 30 mg/日の投与を開始したが, 同月下旬より両側足関節の腫脹, 発赤, 圧痛が出現し歩行困難となった。また, 38°C の発熱と尿蛋白 (1+), 尿潜血 (±) および腎機能の増悪 (Cr 3.0 mg/dL) があり (Fig. 1.) 入院した。MPO-ANCA 陰性, 生検病理組織の所見は脂肪織炎であった。また両側下腿の硬結あり, 静脈エコーにて皮下の腫脹と両側下腿の後脛骨静脈に軽度の拡張した静脈内の血栓を認めたため, 下肢静脈血栓症の診断でワルファリンおよびピペラシリン 2 g/日の投与が開始された。原因として内服中であったラロキシフェンによる血栓形成の副作用も考えられたため中止となった。その後, 症状の改善傾向があり治療開始 1 カ月後に退院した。その後, 1 日 3~4 回の水溶性下痢が出現した。体重減少もあり 12 月初旬に外来受診となった。

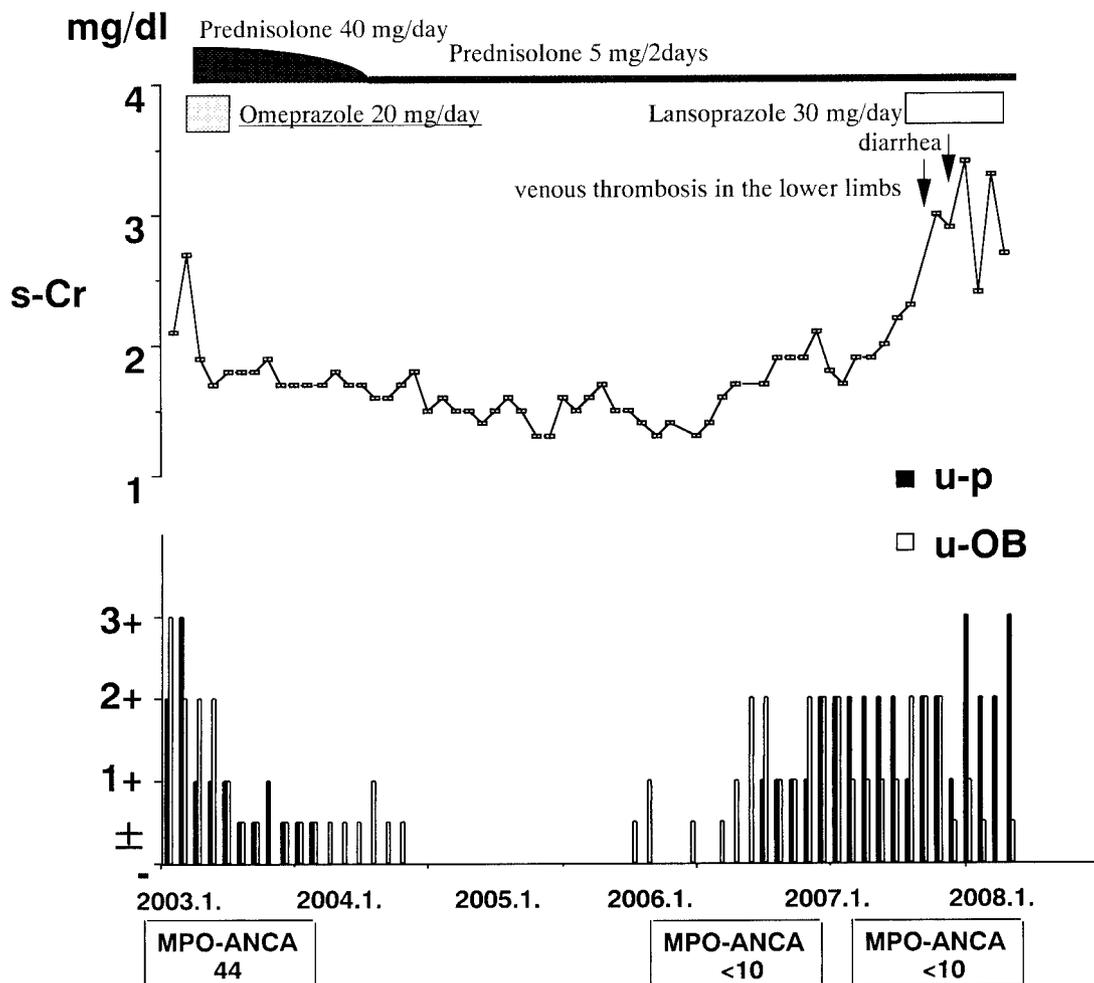


Fig. 1. Clinical course

Table. Laboratory findings

Urinalysis	Coagulation	CRP	(-)
Protein (3+ ; 3.1 g/gCr)	Prothrombin time	FBS	92 mg/dL
Occult blood (2+)	INR 2.21	IgG	451 mg/dL
Glucose (-)	Fbg 359 mg/dL	IgA	66 mg/dL
Sediment	Biochemistry	IgM	80 mg/dL
RBC 30~50/HPF	TP 5.7 g/dL	IgE	<20 IU/mL
WBC 1~4/HPF	Alb 3.5 g/dL	ANA	160 dil
Cast fat, waxy	BUN 46 mg/dL	RF	<15 IU/mL
Renal function	Cr 2.6 mg/dL	C ₃	105 mg/dL
eGFR 14.9 mL/min	Na 140 mEq/L	C ₄	25 mg/dL
Blood cell count	K 4.5 mEq/L	CH ₅₀	54 IU/mL
WBC 5,800/ μ L	Cl 110 mEq/L	MPO-ANCA	<10 EU
RBC 322 \times 10 ⁴ / μ L	Ca 8.5 mg/dL		
Hb 9.9 g/dL	P 4.6 mg/dL		
Ht 31.9 %	UA 6.4 mg/dL		
Pit 29.7 \times 10 ⁴ / μ L	T-Cho 232 mg/dL		



Fig. 2. Chest X-ray on admission



Fig. 3. ECG findings on admission

現 症：意識清明，身長 158.0 cm，体重 51.0 kg，血圧 120/60 mmHg，体温 36.8°C。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし。甲状腺，表在リンパ節を触知せず。胸部，腹部に異常なし。両側下腿背側に軽度浮腫と硬結あり。

検査所見(Table)：今回の症状出現時の検査所見を示す。RBC 322 万/ μ L，Hb 9.9 g/dL，Ht 31.9 %と軽度貧血を認めた。Alb 3.5 g/dL と低アルブミン血症があり，ワルファリン内服にて Prothrombin time, INR 2.21 と凝固能は抑制されていた。BUN 46 mg/dL，Cr 2.6 mg/dL，24hr Ccr 25 mL/min と腎機能の障害があり，T-Cho 232 mg/dL と高コレステロール血症であった。免疫グロブリン，補体，抗核抗体に異常値はみられなかった。今回 MPO-ANCA は 10 EU 未満とすでに陰性化していた。胸部 X 線検査(Fig. 2)，心電図(Fig. 3)では異常所見を認めなかった。

症状出現後の経過：下肢静脈血栓症の診断で投与していたワルファリン内服を中止したが，下痢は続いた。便の細菌培養ではロタウイルスやアデノウイルス抗原を認めず，常在菌のみであった。

下部消化管内視鏡(ランソプラゾール投与開始後 128 日目)では，直腸，S 状結腸に発赤を散見し(Fig. 4a)，同部は



Fig. 4. Endoscopic appearances

a : Sigmoid colon with erosion

b : A coarse surface of mucosa (Indigocarmine staining)

色素散布で粗糙粘膜を呈した(Fig. 4b)大腸びらんの診断であり，原因は明らかではなかった。ロペラミドやビフィドバクテリウムの投与でも症状の改善はみられなかった。そこでランソプラゾールを投与開始後 181 日目に中止したところ，約 5 日後より水様性下痢は消失し，10 日後には普通便となった。

考 察

コラーゲン性大腸炎は 1976 年に初めて Lindström により報告された¹⁾。慢性水様性下痢を伴う腸管の炎症性疾患であり，原因として非ステロイド性抗炎症薬，ランソプラゾールなどの薬剤によるもの，喫煙，自己免疫性疾患との関係が考えられている^{3,4)}。本例ではランソプラゾール内服中止後に下痢症状は改善したという臨床経過，および内視鏡所見より同剤によるものが考えられ，また，ANCA 関連腎炎は非活動性であり，合併は偶然であると思われた。

腎機能障害に併発する胃潰瘍などについては，H₂受容体拮抗薬の多くは腎臓排泄型であるため，減量して投与するなど，使用しにくい面がある。一方，PPI は，慢性腎不全

の患者でも減量の必要がないため⁸⁾、日常診療でも頻用されている。Chande らは、ランソプラゾールによるコラーゲン性大腸炎を経験したためラベプラゾールに変更したところ、水様性下痢は消失している⁶⁾。これまでの報告をみても、ランソプラゾール以外の PPI での発症はないので、ランソプラゾールに特有の原因の追究が望まれる。

また、コラーゲン性大腸炎と自己免疫性疾患の合併例として甲状腺疾患⁹⁾、関節リウマチ^{4,9)}、SLE¹⁰⁾、強皮症¹¹⁾、皮膚性血管炎¹²⁾、皮膚筋炎¹³⁾の報告がある。さらに、上皮内の細胞での有意な CD8 上昇¹⁴⁾や血清 IgM¹⁵⁾あるいは IgG, C₃, C₄¹⁶⁾の上昇など免疫異常を示唆する報告もある。以上の点から、免疫異常にランソプラゾールのような薬剤の刺激が加わり、本症が発症する可能性がある。本症例では免疫グロブリン、補体、抗核抗体の異常はみられなかった。従来は中年以降の白人女性での報告が多く、わが国での発症は少ないとされてきた¹⁷⁾。最近わが国でも増加してきているため^{5,10,17-20)}、今後の症例蓄積が望まれる。

確定診断は、大腸内視鏡検査で粘膜に明らかな異常がない場合、各部位からの生検標本を待って、粘膜上皮下の平均 10~100 μm のコラーゲン線維束肥厚を認めることが重要である^{2,3)}。一方で Sato ら¹⁸⁾は、内視鏡検査で細かく不整な血管透見像、および色素散布像における粘膜面の微細、凹凸不整な顆粒状変化を認めたとしている。また渡邊ら¹⁹⁾の微細顆粒状粘膜とともに縦走潰瘍が多発したとの報告もある。今回は残念ながら生検を施行できなかったが、色素散布像は報告例の所見^{18,19)}と合致する顆粒状粘膜を呈していた。なお鑑別疾患として、臨床的にコラーゲン性大腸炎と同様の症状を示すが、生検標本にてコラーゲンバンドを欠き、粘膜上皮層のリンパ球の増加を認めるリンパ球性大腸炎がある。しかし、コラーゲンバンドや粘膜上皮層のリンパ球の有無によって簡単には両者の区別はつき難く、また、コラーゲン性大腸炎とリンパ球性大腸炎を同一のカテゴリーにする見解もあって疾患概念は統一されておらず、今回は両者の鑑別は困難であった¹⁷⁾。炎症性大腸疾患との鑑別においては、通常、注腸 X 線検査や内視鏡検査で大腸粘膜に肉眼的に異常を認めるが、本症例ではほとんど異常を認めなかった。

治療としては、原因がランソプラゾールによる場合には内服を中止すると、約 4~10 日で症状が改善する⁷⁾。自験例でも中止後 5 日目頃より水様性下痢が消失した。予後については、症状が寛解する場合と増悪する場合がある。悪性疾患の合併については田代ら²⁰⁾の早期癌併発例以外には報告はない^{3,21)}。

結 語

今回われわれは、非活動期の ANCA 関連腎炎の経過中にランソプラゾールによるコラーゲン性大腸炎が偶然に合併発症したと考えられる症例を経験した。薬剤使用中に原因不明の慢性下痢が続く場合は、薬剤性のコラーゲン性大腸炎も考慮する必要があると思われた。

謝 辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金「進行性腎障害に関する調査研究」によった。

文 献

1. Lindström CG. "Collagenous colitis" with watery diarrhea—a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89.
2. Lagorce-Pages C, Fabiani B, Bouvier R, Scoazec JY, Durand L, Flejou JF. Collagenous gastritis: a report of six cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1174-1179.
3. 本多啓介, 飯田三雄. コラーゲン性大腸炎. 林 紀夫, 坪内博仁, 日比紀文(編), 標準消化器病学, 東京: 医学書院, 2003: 252-253.
4. de la Iglesia Fanjul I, de Castro Losa MR, Izquierdo Garcia F. Collagenous colitis. Clinicopathological study of 18 cases. *Rev Clin Esp* 2007; 207: 394-398.
5. 山子泰加, 面家敏宏, 林 真也, 井上 篤, 上原留美, 木村哲夫, 高橋幸志, 小島 愛, 鈴木康博, 中本次郎, 青木秀俊, 矢野充保, 山本洋介. 慢性下痢を主訴とした collagenous colitis の 2 例. 徳島県立中央病院医誌 2007; 28: 43-47.
6. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 530-533.
7. Thomason RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2908-2913.
8. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京: 東京医学社, 2007: 95.
9. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Bayless TM. Pitfalls in the diagnosis of collagenous colitis: experience with 75 cases from a registry of collagenous colitis at the Johns Hopkins Hospital. *Hum Pathol* 1990; 21: 905-910.
10. 坂根 学, 中島敦夫, 金子礼志, 松崎 剛, 平野大地, 岩川賀世, 竹之内研二, 永島正一, 吉野慎一, 辰口篤志. Collagenous colitis を合併した SLE の一症例. 関節リウマチ 2005; 38: 215-222.
11. Ekiz F, Coban S, Savas B, Goren D, Ensari A, Ormeci N. Collagenous colitis in a patient with systemic sclerosis: a rare entity. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 681-682.
12. Procopiou M, Egger JF, De Torrente A. Collagenous colitis and cutaneous polyarteritis nodosa in the same patient. *Scand J*

- Gastroenterol 2004 ; 39 : 89-92.
13. Germany RE, Cohen SM. Hepatitis C, collagenous colitis, and dermatomyositis occurring in the same patient. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1848-1849.
 14. Mosnier JF, Larvol L, Barge j, Dubois S, De La Biqne G, Henin D, Cerf M. Lymphocytic and collagenous colitis : an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 709-713.
 15. Bohr J, Tysk C, Yang P, Danielsson D, Jarnerot G. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996 ; 39 : 73-76.
 16. Giardiello FM, Bayless TM, Yardley JH. Collagenous colitis. *Compr Ther* 1989 ; 15 : 49-54.
 17. 佐藤 茂, 松井敏幸, 八尾恒良. 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* 2001 ; 54 : 960-964.
 18. Sato S, Benoni C, Toth E, Veress B, Fork FT. Chromoendoscopic appearance of collagenous colitis—a case report using Indigo Carmine. *Endoscopy* 1998 ; 30 : S80-81.
 19. 渡邊 隆, 平川克哉, 佐藤 茂, 河内修司, 中島 豊, 青柳邦彦, 松本主之, 飯田三雄. 縦走潰瘍が多発した collagenous colitis の 1 例. *日消内視鏡会誌* 2008 ; 50 : 27-33.
 20. 田代興一, 小島英吾, 太島丈洋, 成田 淳, 弾塚孝雄, 東原 進. Collagenous colitis に早期癌を伴った 1 症例. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease* 2007 ; 23 : 64.
 21. Madisch A, Miehke S, Lindner M, Bethke B, Stolte M. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol* 2006 ; 44 : 971-974.