

## Collagenous colitisの診断と治療

梅野, 淳嗣  
九州大学大学院 医学研究院病態機能内科学

松本, 主之  
九州大学大学院 医学研究院病態機能内科学

中村, 昌太郎  
九州大学大学院 医学研究院病態機能内科学

飯田, 三雄  
九州大学大学院 医学研究院病態機能内科学

<https://hdl.handle.net/2324/26599>

---

出版情報：日本消化器内視鏡学会雑誌. 52 (4), pp.1233-1242, 2010-04. 日本消化器内視鏡学会  
バージョン：  
権利関係：(C) 2010 Japan Gastroenterological Endoscopy Society



## 総説

## Collagenous colitis の診断と治療

梅野淳嗣 松本主之 中村昌太郎 飯田三雄

九州大学大学院 医学研究院病態機能内科学

## 要 旨

Collagenous colitis の診断と治療について概説した。本症は慢性の水様性下痢と大腸粘膜直下の膠原線維帯の肥厚を特徴とし、中年以降の女性に好発する。原因として遺伝的要因、薬剤（プロトンポンプ阻害薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、アスピリン、チクロピジンなど）、自己免疫疾患、腸管感染症、一酸化窒素などが示唆されている。本症の内視鏡所見は、正常あるいは毛細血管の増生などの非特異的所見にとどまることが多いが、mucosal tears と呼ばれる幅の狭い縦走潰瘍がみられることもある。本症の診断基準は臨床症状および病理組織学的所見よりなり、薬剤が関与する場合にはその薬剤の中止のみで改善することもある。治療薬として、アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤などの有効性が報告されている。

**Key words** collagenous colitis/microscopic colitis/膠原線維帯/水様下痢/縦走潰瘍

## I はじめに

Collagenous colitis は 1976 年に Lindström<sup>1)</sup> によって提唱された、慢性の水様性下痢と大腸上皮直下の膠原線維帯の肥厚を特徴とする疾患である。通常、内視鏡的には異常所見を認めないことから、lymphocytic colitis と共に microscopic colitis の範疇に分類されている。欧米で好発するのに対し、本邦ではまれな疾患と考えられてきたが、最近本邦でも報告例が増加しつつある。本稿では collagenous colitis の診断と治療について概説する。なお、本症はコラーゲン蓄積大腸炎または膠原線維性大腸炎と和訳されることがあるが、本稿では collagenous colitis の名称を用いる。

## II 疫 学

Collagenous colitis は 50 歳以降の女性に好発し、男女比は約 1:7 である (Figure 1)<sup>2),3)</sup>。欧米では慢性下痢の原因疾患として比較的頻度の高い疾患で、地域差があるものの 10 万人あたりの年間発症率は 0.8~7.2 人と算出されている (Table 1)<sup>2),4)~9)</sup>。スウェーデンや米国の長期間に及ぶ疫学調査では、発症率が経年的に増加しており<sup>2),5)</sup>、有病率は 10 万人あたり 10~15.7 人程度と推測されている<sup>4),7)</sup>。一方、本邦ではまれな疾患とされてきたが、堀田ら<sup>10)</sup>は、血便を伴わない慢性下痢患者 82 例中 15 例 (18.3%) が本症であり、欧米<sup>5)</sup> (5.0%) より頻度が高いことを報告している。

## III 病因・病態

Collagenous colitis の病因は不明であるが、遺伝的要因と環境要因が関与する多因子疾患と考えられている。特に、粘膜内の炎症細胞はリンパ球が主体でステロイド治療が奏効すること、小腸瘻を造設すると改善すること<sup>11)</sup>などから、腸管内物質に対する粘膜内の免疫反応が発症に寄与する可能性が推測されている。

Gastroenterol Endosc 2010 ; 52 : 1233-42.

Junji UMEMO

Diagnosis and Management of Collagenous Colitis.

別刷請求先: 〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学大学院 医学研究院病態機能内科学  
梅野淳嗣

Table 1 欧米における collagenous colitis の人口 10 万人あたりの年間発症率.

地域と研究期間	
Örebro, Sweden 1984-1988	0.8
Örebro, Sweden 1989-1993	2.7
Örebro, Sweden 1993-1995	3.7
Örebro, Sweden 1996-1998	6.1
Örebro, Sweden 1999-2004	5.2
Franche-Comté, France 1987-92	0.6
Terassa, Spain 1993-1997	2.3
Iceland 1995-1999	5.2
Olmsted County, USA 1985-1989	0.3
Olmsted County, USA 1990-1993	1.6
Olmsted County, USA 1994-1997	3.9
Olmsted County, USA 1997-2001	6.2
Lothian, UK 1998-2003	0.8
Tayside, UK 1999-2004	1.1
Calgary, Canada 2002-2004	4.6

(文献 6 より改変引用)

本症患者の大腸粘膜では IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-15 など Th1 型サイトカインの mRNA 増加していることから, 細胞性免疫が関与すると考えられる<sup>12)</sup>. さらに, フリーラジカルの一つである一酸化窒素 (nitric oxide ; NO) が大腸粘膜で増加していること<sup>13),14)</sup>や, 誘導型 NO 合成酵素 (inducible NO synthase ; iNOS) の mRNA 発現が治療前に増加しており, ステロイド治療後に抑制されることも報告されている<sup>15)</sup>.

正常大腸における膠原線維帯の主成分はIV型コラーゲンである. これに対し, 本症において肥厚した膠原線維帯は主にテネイシンやVI型コラーゲンで構成されている<sup>16),17)</sup>. テネイシンは細胞外マトリクス糖蛋白の一つで, 基質リモデリングのマーカーであることから, 本症では膠原線維の合成が亢進していることが示唆されている. また膠原線維の分解酵素である matrix-metalloproteinase-1 (MMP-1) の発現低下も報告されており<sup>18)</sup>, 膠原線維の合成・分解の不均衡から膠原線維帯の肥厚が引き起こされると考えられる.

### 1) 遺伝的要因, 自己免疫疾患

家系内発症がみられること<sup>19),20)</sup>から遺伝的要因が本症の発症に関与すると考えられる. セリアック病に関与する HLA-DR3-DQ2 のハプロタイプや TNF 遺伝子に代表される MHC 領域と本症に強い関連を指摘した患者・対照研究が報告され

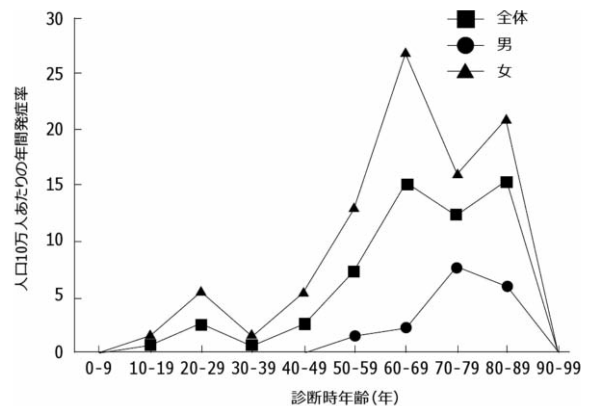


Figure 1 Collagenous colitis の性別, 年齢別の発症率. (文献 5 より改変引用)

ている<sup>21)</sup>. また, 甲状腺疾患, セリアック病, 糖尿病や関節リウマチの合併がしばしばみられることから<sup>3)</sup>, 自己免疫疾患の関与も示唆されている.

### 2) 腸管内因子

胆汁酸の吸収不全が collagenous colitis 患者の 27~44% に見られること, 胆汁酸と結合するコレスチラミンなどの陰イオン交換樹脂が有効であることなどから本症の発症に胆汁酸が関与する可能性が示唆されている<sup>22),23)</sup>. 一方, 本症患者では便培養で病原性細菌が検出されることはほぼないが, *Clostridium difficile* や *Yersinia enterocolitica* などの腸管感染合併例の報告があり, 腸管感染症との関連も完全には否定できない.

### 3) 薬剤

欧米では collagenous colitis 患者の 17~71% で非ステロイド性消炎鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) の内服歴が確認されており<sup>24)~27)</sup>, 患者・対照研究においても NSAIDs と本症の関連が示されている<sup>28)</sup>. さらに, Beaugerie ら<sup>29)</sup>の文献報告例の解析においては, NSAIDs のみならず, アスピリン, ランソプラゾールやチクロピジンと本症との関係が示唆されている.

なかでも, 近年ではランソプラゾールに関連した collagenous colitis が注目されている. 本症患者におけるランソプラゾールの内服率は, 欧米の報告では 8% と少ない<sup>28)</sup>のに対し, 本邦では 53~83% と極めて高い<sup>10),30),31)</sup>.

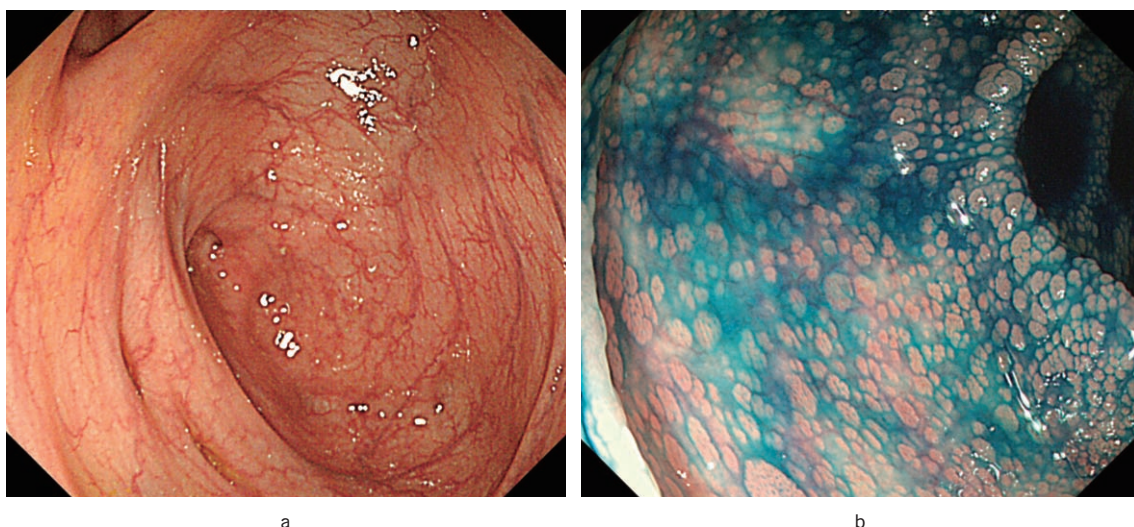


Figure 2 内視鏡所見 (軽微な異常所見).  
a: 毛細血管の増生.  
b: 顆粒状変化.

#### IV 臨床症状・検査所見

慢性・持続性の水様下痢が必発し、しばしば血便、腹痛や体重減少を伴う<sup>3)</sup>。通常、急性発症を示し、感染性腸炎との鑑別が困難なこともある。脂肪便<sup>32)</sup>や蛋白漏出性胃腸症<sup>33),34)</sup>がみられる場合もある。さらに、穿孔<sup>35),36)</sup>や中毒性巨大結腸症<sup>37)</sup>を来した症例の報告もあるが、これらの重篤な合併症はまれである。また、大腸癌のリスクは上昇しないと考えられている<sup>38)</sup>。

血液検査ではCRPの上昇、血沈の亢進や軽度の貧血を認めることがある<sup>32)</sup>。50%以上の症例で抗核抗体が陽性であり、perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) やリウマチ因子が陽性となることも少なくない<sup>39)</sup>。上記以外にもC3, C4などの補体も上昇するが、いずれも特異的な検査所見とはいえず、診断に寄与するものではない。

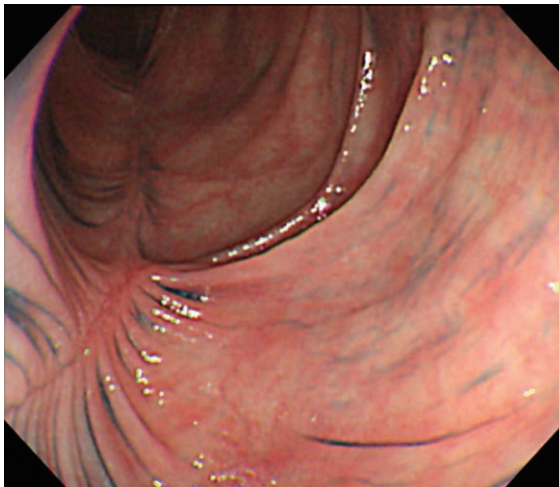
#### V 内視鏡所見

Collagenous colitisの内視鏡所見の特徴として、正常、あるいは発赤、浮腫、毛細血管の増生、粘膜の顆粒状変化などの軽微な所見にとどまることが知られている (Figure 2-a, b)<sup>3),40),41)</sup>。これらはいずれも特異的な所見とはいえず、内視鏡所見のみで本症と診断することは不可能である。

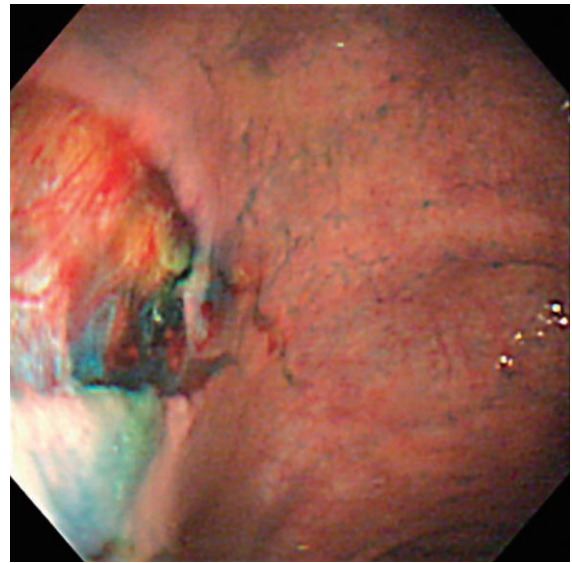
一方、近年“mucosal tears”または“linear mucosal defect”と表現される特徴的な縦走潰瘍を呈した症例の報告が増加している<sup>10),30),31),35),36),42)~52)</sup>。この縦走潰瘍は、細長く、粘膜が裂けたような形態を呈しており、開放性潰瘍の場合でも境界明瞭、かつ潰瘍辺縁の浮腫や発赤に乏しいことから虚血性大腸炎やクローン病でみられる縦走潰瘍とは様相が異なっている (Figure 3-a~c)<sup>49)</sup>。欧米の collagenous colitis における縦走潰瘍陽性率は1~3%と低く、右側結腸に好発しているのに対し<sup>43),44),47)</sup>、本邦では、陽性率が35~46%と高く、左側結腸を中心に分布している<sup>30),31)</sup>。従って、欧米と本邦では縦走潰瘍の病態が異なる可能性が否定できない (Table 2)。これらの縦走潰瘍の成因は未だ不明であるが、腸管の伸展性の低下、腸管内圧の上昇、あるいは肥厚した膠原線維帯による粘膜の脆弱性などの関与が推測されている<sup>31),35),43),47)</sup>。また、内視鏡検査や注腸造影検査後に穿孔を来した collagenous colitis 症例も報告されており<sup>35),36),53),54)</sup>、内視鏡検査を行う際は、過度な送気や腸管の過伸展を避けるよう注意する必要がある。

最近、共焦点内視鏡 (confocal endomicroscopy) を用い超拡大内視鏡で膠原線維帯の肥厚が確認でき、生検結果を待たずに本症と診断できた症例も報告されている<sup>55),56)</sup>。

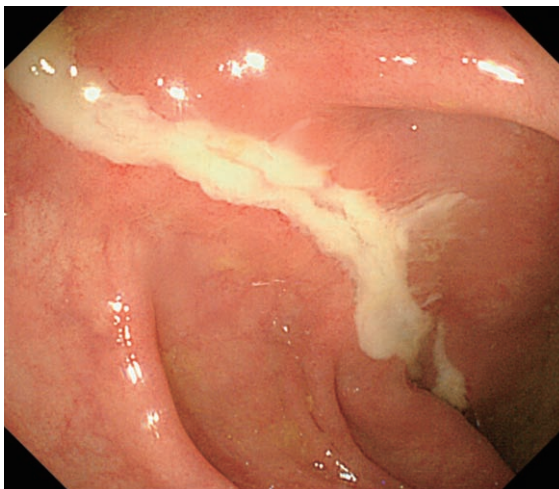




a



b



c

Figure 3 縦走潰瘍.

a: 細長い縦走潰瘍瘢痕.

b, c: 活動性縦走潰瘍. 潰瘍辺縁は明瞭であり, 周囲の浮腫はほとんど認めない.

## VI 病理組織所見

上皮直下の膠原線維帯の肥厚, および粘膜固有層における単球を主体とした炎症細胞浸潤が collagenous colitis の病理組織学的特徴であり, 時に上皮内リンパ球が増加する (Table 3, Figure 4-a)<sup>57)</sup>. 膠原線維帯はヘマトキシリン・エオジン染色で好酸性に, マッソン・トリクローム染色で青色に染色され (Figure 4-a, b), その程度として垂直方向に 10 $\mu$ m 以上の厚さが本症の診断基準となっている. ただし, 標本作製時のななめ切れに伴うアーチファクト, 加齢に伴う基底膜の肥厚, 虚血性変化に伴う線維化やアミロイドーシスを除外することが重要である. 従って, 垂直方向に

スライスされた切片を評価することが肝要である. 虚血性変化に伴う線維化やアミロイドーシスでは, 好酸性の沈着物が上皮直下ではなく, 粘膜深層や筋板付近にびまん性に分布することが多い, また, アミロイドーシスとの鑑別にはコンゴアレッド染色やダイロン染色が有用である<sup>30)</sup>.

膠原線維帯の肥厚は通常上行結腸から横行結腸にかけての深部大腸で顕著であり<sup>58)</sup>, 直腸のみの生検では 11~40% の症例で偽陰性となる<sup>7), 59)</sup>. 従って, 本症の診断においては深部大腸を含めた複数箇所が生検を行うことが推奨されている<sup>60)</sup>.

## VII 診断

臨床症状と大腸生検標本の病理組織所見を考慮

Table 2 縦走潰瘍を伴う collagenous colitis の自験例と欧米報告例の比較.

	自験例 (n=11)	欧米報告例 (n=30)
年齢(歳)	37-92	27-91
平均±SD	72.2±13.5	65.0±13.5
性別 男	1	4
女	10	26
症状		
腹痛	1/11( 9%)	8/30( 27%)
血便	2/11( 18%)	0/30( 0%)
体重減少	4/11( 36%)	4/30( 13%)
病歴期間	2週-4カ月	3週-15年
中央値	2カ月	3カ月
基礎疾患		
自己免疫疾患	2/11( 18%)	3/20( 15%)
高血圧	9/11( 82%)	5/20( 25%)
併用薬剤		
NSAIDs	1/11( 9%)	3/15( 20%)
アスピリン	4/11( 4%)	4/15( 27%)
ランソプラゾール	11/11(100%)	2/15( 13%)
縦走潰瘍		
多発性	7/11( 64%)	27/30( 90%)
局在		
右側結腸に局限	2/11( 18%)	21/30( 70%)
盲腸	1/11( 9%)	5/30( 17%)
上行結腸	1/11( 9%)	15/30( 50%)
横行結腸	6/11( 55%)	16/30( 53%)
下行結腸	6/11( 55%)	2/30( 7%)
S状結腸	9/11( 82%)	4/30( 13%)
直腸	0/11( 0%)	1/30( 3%)
穿孔例	0/11( 0%)	14/30( 47%)

して総合的に診断する。内視鏡上明らかな異常を認めないことが多いことから、しばしば過敏性腸症候群と誤診される。最も重要な点は、正常あるいは軽微な内視鏡所見に留まる場合でも、本症を疑って積極的に生検を行うことである。

## VIII 治療

欧米の治療方針の概略を (Figure 5) に示す。まず内服歴を詳細に聴取し、薬剤との関連が疑われる場合は被疑薬(NSAIDs, アスピリン, ランソプラゾールやチクロピジンなど) を中止する。起因薬剤が明らかな場合には、薬剤の中止のみで軽快することが多い。カフェイン、アルコール、乳製品の過剰摂取は下痢の増悪因子となるため控えるべきである。このような治療でも症状が改善しない場合には、胆汁酸の吸収不全やセリアック病などの合併を考慮すべきである。本邦ではビスマ

ス製剤は認可されていないため、軽症患者には対症療法としてまずロペラミドやコレステラミン(保険適応外)の投与が推奨される。以上でも効果が不十分な場合に、メサラジンなどのアミノサリチル酸製剤、経口ステロイド剤やアザチオプリンなどの免疫抑制剤の投与を考慮する。極めて稀ではあるが、内科的治療に抵抗し、回腸瘻造設術や大腸全摘術などの外科的手術が必要になることもある。

### 1) 経口ステロイド剤

経口ステロイド剤の一つであるブデソニドは腸管などの局所で作用を発揮し、速やかに肝臓で代謝されるため、他の経口ステロイド剤よりも全身性の副作用が少ない<sup>61)</sup>。欧米ではCCの治療にブデソニドが広く用いられ、臨床試験の報告も多数なされている(本邦では未認可)。ブデソニドを投与したCC患者の80%以上で排便回数の減少などの効果がみられる。特に、寛解導入療法として、ブデソニド(9 mg/日)とプラセボを比較した3つの無作為化二重盲検試験が行われており、いずれにおいてもブデソニドの臨床効果が有意に高かった(Table 4)<sup>62)~64)</sup>。またメタ解析では、プラセボと比較したブデソニドの有効性のオッズ比は12.32(95%信頼区間5.53-27.46)と算出されており極めて有効性の高い治療法とされている<sup>65)</sup>。

しかしながら、ブデソニド短期投与後の再燃率は61~80%と高値を示しており、何らかの維持療法が必要である<sup>62)~64)</sup>。プラセボとの比較試験でブデソニド6 mg/日の長期間投与は維持療法としても有効であることが示されている(Table 5)<sup>66),67)</sup>。ただし維持療法においてもブデソニド中止後に高率に再発することが報告されている<sup>67)</sup>。経口ステロイド剤として本邦で広く使用されているプレドニゾロンも有効である<sup>34),68)</sup>が、プラセボとの比較試験は行われていない。

### 2) アミノサリチル酸製剤、陰イオン交換樹脂製剤

欧米では高コレステロール血症治療薬であるコレステラミンがcollagenous colitisに伴う下痢の治療薬として使用されている。本症患者の59~78%に有効であり、胆汁酸の吸収不全を伴う患者においてより効果的と報告されている<sup>3),22)</sup>。

スルファサラゾピリンやメサラジンは本症の治療薬として広く使用されているが、その効果は無



Table 3 Microscopic colitis の病理組織学的診断基準.

	collagenous colitis	lymphocytic colitis
上皮内リンパ球の割合	様々	上皮細胞 100 個中 20 個以上
上皮下の膠原線維帯の厚さ	10 $\mu$ m 以上	正常範囲内
粘膜固有層の慢性炎症細胞浸潤	あり	あり
陰窩の数	正常	正常
陰窩の形	正常	正常
陰窩のゆがみ	正常	正常

(文献 57 より改変引用)

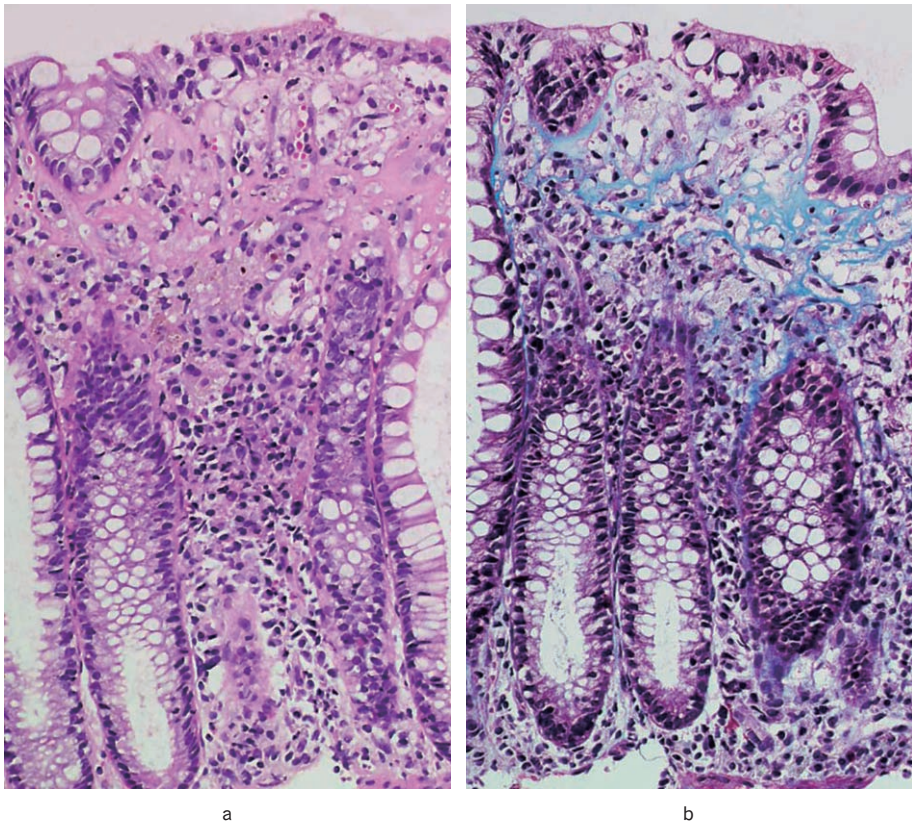


Figure 4 生検病理所見.  
a : 粘膜上皮直下に好酸性の膠原線維帯が肥厚しており (30  $\mu$ m), 粘膜固有層に炎症細胞の浸潤を認める (HE 染色).  
b : マッソン・トリクローム染色で膠原線維帯は青色に染色される.

作為化プラセボ比較試験では未だ検討されていない. メサラジン 2.4 g/日投与群とメサラジン 2.4 g/日・コレステラミン 4 g/日併用群の比較試験における有効率はそれぞれ 73% と 100% で有意差はないが, 併用群ではより早期に効果が発現したと報告されている<sup>69)</sup>.  
3) その他の治療法  
以前よりビスマス製剤<sup>70)</sup>やメトロニダゾール, エリスロマイシンなどの抗生剤が有効とされてい

るが, プラセボとの比較試験は行われておらず臨床的効果は未だ証明されていない. また, インド高地の乾燥地域に自生する常緑高木 *Boswellia serrata* の抽出液も治療に使用され, 少数例ではあるが有効性が示されている<sup>71)</sup>. 同様にアザチオプリン (2 mg/kg/日) は microscopic colitis の 89%, 低用量メソトレキセート (5-25mg/週) は collagenous colitis の 95% に有効であったと報告されており<sup>72),73)</sup>, ステロイド治療に抵抗性を示す患

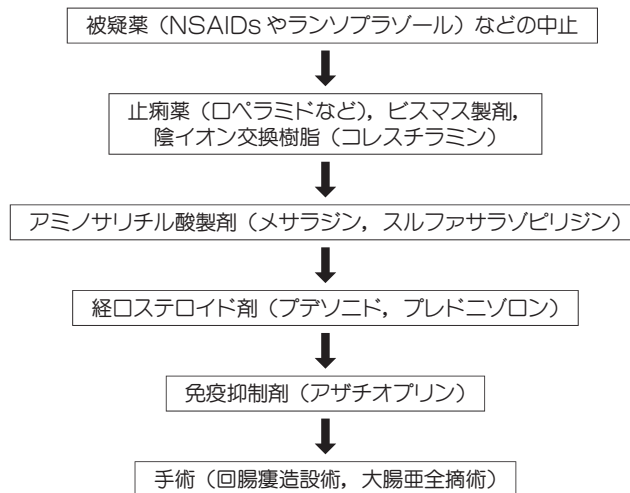


Figure 5 Collagenous colitis の治療方針の概略. (文献 6 より  
改変引用)

Table 4 Collagenous colitis の緩解導入療法における経口プレドニドの無作為化プラセボ対照試験.

著者	発行年	症例数	投与量	投与期間	治療効果(プレドニド vs プラセボ)		
					臨床症状の改善	組織学的所見の改善	
						炎症細胞浸潤	膠原線維帯
Baert ら	2002	28	9 mg/日	8 週	8/14 vs 3/14 (P=0.05)	9/13 vs 4/12 (P<0.001)	両群間に有意差なし
Miehlke ら	2002	45	9 mg/日	6 週	15/23 vs 0/22 (P<0.0001)	17/23 vs 5/22 (P<0.01)	両群間に有意差なし
Bonderup ら	2003	20	9 mg/日	8 週	10/10 vs 2/10 (P<0.001)		

(文献 6 より改変引用)

Table 5 Collagenous colitis の維持療法における経口プレドニドの無作為化試験.

著者	発行年	症例数	投与量	投与期間	治療効果(プレドニド vs プラセボ)	
					緩解維持	組織学的所見の改善
Bonderup ら	2008	34	6 mg/日	24 週	13/17 vs 2/17 (P<0.001)	5/10 vs 1/11 (P=0.06)
Miehlke ら	2008	46	6 mg/日	6 ヶ月	17/23 vs 8/23 (P<0.05)	14/15 vs 5/8 (P=0.10)

者では、免疫抑制剤も治療薬の一つとなる。一方、内科的治療無効例に対して回腸瘻造設術や大腸全摘術などの外科的手術を行い、症状の改善をみたとの報告もある<sup>11),74)</sup>。

## IX おわりに

本邦ではまれと考えられてきた collagenous colitis について、診断と治療を中心に概説した。collagenous colitis は慢性下痢の鑑別疾患の一つとして重要であり、内視鏡的に明らかな異常がな

い場合でも本症を疑い複数箇所から生検組織を採取すべきである。予後は良好であるが、その病因は依然として不明な点が多く、今後のさらなる症例の集積と病態の解明が望まれる。

## 文 献

1. Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhea — a new entity? Pathol Eur 1976 ; 11 : 87-9.
2. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Smyrk TC et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population



- based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007 ; 56 : 504-8.
3. Bohr J, Tysk C, Eriksson S et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996 ; 39 : 846-51.
  4. Bohr J, Tysk C, Eriksson S et al. Collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995 ; 37 : 394-7.
  5. Olesen M, Eriksson S, Bohr J et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004 ; 53 : 346-50.
  6. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 7280-8.
  7. Fernández-Bañares F, Salas A, Forne M et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 418-23.
  8. Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB et al. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002 ; 47 : 1122-8.
  9. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 35-40.
  10. 堀田欣一, 小山恒男, 宮田佳典ほか. 慢性下痢症における Microscopic Colitis の頻度. *消化器内視鏡* 2008 ; 20 : 1357-61.
  11. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J et al. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 449-55.
  12. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007 ; 60 : 382-7.
  13. Lundberg JO, Herulf M, Olesen M et al. Increased nitric oxide production in collagenous and lymphocytic colitis. *Eur J Clin Invest* 1997 ; 27 : 869-71.
  14. Perner A, Nordgaard I, Matzen P et al. Colonic production of nitric oxide gas in ulcerative colitis, collagenous colitis and uninfamed bowel. *Scand J Gastroenterol* 2002 ; 37 : 183-8.
  15. Bonderup OK, Hansen JB, Madsen P et al. Budesonide treatment and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in colonic mucosa in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 18 : 1095-9.
  16. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 1590-6.
  17. Aigner T, Neureiter D, Muller S et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 136-43.
  18. Gunther U, Schuppan D, Bauer M et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *The American journal of pathology* 1999 ; 155 : 493-503.
  19. Jarnerot G, Hertvig E, Granno C et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol* 2001 ; 36 : 959-62.
  20. van Tilburg AJ, Lam HG, Seldenrijk CA et al. Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J Clin Gastroenterol* 1990 ; 12 : 279-85.
  21. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemela SE et al. Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 20 : 276-82.
  22. Ung KA, Gillberg R, Kilander A et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000 ; 46 : 170-5.
  23. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001 ; 46 : 2231-8.
  24. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992 ; 33 : 683-6.
  25. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995 ; 36 : 880-6.
  26. Baert F, Wouters K, D'Haens G et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999 ; 45 : 375-81.
  27. Goff JS, Barnett JL, Pelke T et al. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 57-60.
  28. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinos JC et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 324-30.
  29. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis — proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 22 : 277-84.
  30. 松原亜季子, 九嶋亮治, 柿木里枝ほか. Collagenous colitis: 日本人症例の特徴. *病理と臨床* 2008 ; 26 : 823-32.
  31. 梅野淳嗣, 松本主之, 中村昌太郎ほか. 薬剤起因性 collagenous colitis: Lansoprazole に関連した内視鏡的特徴を中心に. *胃と腸* 2009 ; in press.
  32. Giardiello FM, Bayless TM, Jessurun J et al. Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 46-9.
  33. Stark ME, Batts KP, Alexander GL. Protein-losing enteropathy with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 780-3.
  34. Sano S, Yamagami K, Tanaka A et al. A unique

- case of collagenous colitis presenting as protein-losing enteropathy successfully treated with prednisolone. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 6083-6.
35. Sherman A, Ackert JJ, Rajapaksa R et al. Fractured colon : an endoscopically distinctive lesion associated with colonic perforation following colonoscopy in patients with collagenous colitis. *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38 : 341-5.
  36. Allende DS, Taylor SL, Bronner MP. Colonic perforation as a complication of collagenous colitis in a series of 12 patients. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 2598-604.
  37. Bains S, Lloyd GM, Sutton CD et al. A case of toxic megacolon in a patient with collagenous colitis. *Tech Coloproctol* 2009 ; 13 : 165-6.
  38. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJ et al. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999 ; 5 : 40-3.
  39. Bohr J, Tysk C, Yang P et al. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996 ; 39 : 73-6.
  40. Katsinelos P, Katsos I, Patsiaoura K et al. A new endoscopic appearance of collagenous colitis. *Endoscopy* 1997 ; 29 : 135.
  41. Sato S, Benoni C, Toth E et al. Chromoendoscopic appearance of collagenous colitis — a case report using indigo carmine. *Endoscopy* 1998 ; 30 : S 80-1.
  42. Richieri JP, Bonneau HP, Cano N et al. Collagenous colitis: an unusual endoscopic appearance. *Gastrointest Endosc* 1993 ; 39 : 192-4.
  43. Cruz-Correa M, Milligan F, Giardiello FM et al. Collagenous colitis with mucosal tears on endoscopic insufflation: a unique presentation. *Gut* 2002 ; 51 : 600.
  44. Kakar S, Pardi DS, Burgart LJ. Colonic ulcers accompanying collagenous colitis: implication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1834-7.
  45. Poupardin-Moulin C, Atlani M, Sabate JM et al. [Mucosal tears in a patient with collagenous colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 310-1.
  46. Koulaouzidis A, Henry JA, Saeed AA. Mucosal tears can occur spontaneously in collagenous colitis. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 549.
  47. Wickbom A, Lindqvist M, Bohr J et al. Colonic mucosal tears in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 726-9.
  48. Smith RR, Ragput A. Mucosal tears on endoscopic insufflation resulting in perforation: an interesting presentation of collagenous colitis. *J Am Coll Surg* 2007 ; 205 : 725.
  49. Umeno J, Matsumoto T, Nakamura S et al. Linear mucosal defect may be characteristic of lansoprazole-associated collagenous colitis. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 67 : 1185-91.
  50. Dunzendorfer T, Wilkins S, Johnson R. Mucosal Tear in Collagenous Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008.
  51. Couto G, Bispo M, Barreiro P et al. Unique endoscopy findings in collagenous colitis. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 1186-8.
  52. Cuoco L, Bertoncello V, Salvagnini M. Colonic perforation after colonoscopy in patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1846-7 ; author reply 7.
  53. Mitchell JD, Teague R, Bolton R et al. Submucosal “dissection” in collagenous colitis. *Gut* 2004 ; 53 : 470.
  54. Bohr J, Larsson LG, Eriksson S et al. Colonic perforation in collagenous colitis: an unusual complication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 121-4.
  55. Kiesslich R, Hoffman A, Goetz M et al. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy. *Gut* 2006 ; 55 : 591-2.
  56. Zambelli A, Villanacci V, Buscarini E et al. Collagenous colitis: a case series with confocal laser microscopy and histology correlation. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 606-8.
  57. Liszka L, Woszczyk D, Pajak J. Histopathological diagnosis of microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 21 : 792-7.
  58. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992 ; 33 : 65-70.
  59. Zins BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA. Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leukocytes. *Mayo Clin Proc* 1995 ; 70 : 430-3.
  60. Yantiss RK, Odze RD. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 774-83.
  61. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 842-5.
  62. Miehleke S, Heymer P, Bethke B et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 978-84.
  63. Baert F, Schmit A, D'Haens G et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 20-5.
  64. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003 ; 52 : 248-51.
  65. Chande N, MacDonald JK, McDonald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 235-41 ; quiz 4, 42.
  66. Miehleke S, Madisch A, Bethke B et al. Oral

- budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1510-6.
67. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009 ; 58 : 68-72.
68. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E et al. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 606-10.
69. Calabrese C, Fabbri A, Areni A et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 809-14.
70. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 29-36.
71. Madisch A, Miehke S, Eichele O et al. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007 ; 22 : 1445-51.
72. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1483-4.
73. Riddell J, Hillman L, Chiragakis L et al. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 1589-93.
74. Williams RA, Gelfand DV. Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2147.

## DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLLAGENOUS COLITIS

Junji UMENO, Takayuki MATSUMOTO, Shotaro NAKAMURA  
AND Mitsuo IIDA

*Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.*

Collagenous colitis (CC) is a distinct clinicopathological entity characterized by chronic watery diarrhea and a thickened subepithelial collagen band, and mainly affects middle-aged and elderly women. The etiology of CC is largely unknown ; however, a variety of factors have been implicated including genetic factors, autoimmune diseases, intestinal infections, bile salts and drugs such as proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory analgesics, aspirin, and ticlopidine. Although endoscopy usually reveals only normal or non-specific minimal abnormalities of the colonic mucosa, such as increased capillary growth and multiple longitudinal ulcers called mucosal tears, are occasionally observed. The diagnosis of CC is made based on clinical symptoms and histopathologic features of colonic mucosal biopsies. Improvement may be achieved by cessation of possible causative drugs alone. Antidiarrheal drugs such as loperamide and cholestyramine are recommended as first line treatments, followed by subsequent administration of mesalazine, oral corticosteroids and immunosuppressive drugs in non-respondent cases.