

輪狀病毒治療 - 新生兒治療案例細探

新光吳火獅紀念醫院藥劑部藥師 陳弘益、王春玉

摘要

本案例報告一位新生兒感染輪狀病毒，因脫水體重減輕，住進小兒科加護病房，藥師在臨床訪視中主動發現藥物問題，並給予藥物治療上的建議，包含用藥

劑量計算方式、藥物選用、藥物使用評估、副作用監視上都有較詳細的探究。

關鍵字：

新生兒、輪狀病毒、藥物治療

壹、前言

輪狀病毒是嬰兒腸胃炎的主因，全世界每年約有1.3億個案例，其中44萬死亡(死亡率約0.34%)¹。台灣小於五歲的兒童，每10萬人約有1,528 - 1,997位因輪狀病毒感染而住院。醫療花費甚鉅²。輪狀病毒腸胃炎傳染途徑主要是由攝入不乾淨的食物與水，亦有呼吸道飛沫傳染的案例。全世界80%的輪狀病毒感染4種主要血清型引起G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]³。輪狀病毒具有11段雙股RNA，其中6段合成病毒蛋白(virus proteins; VPS)使病毒具有感染性，VP1、VP2、VP3、VP4、VP6、VP7。另5段合成非結構性蛋白(nonstructural proteins; NSPs)NSP1，NSP2，NSP3，NSP4，NSP5。外殼蛋白是病毒分類的依據，由VP4(protease cleaved protein, P血清型)，和VP7(Glycoprotein, G血清型)構成。Rotateq預防G1，G2，G3，G4及含

有P1之G血清型如G9。Rotarix預防G1，G2，G3，G4，G9^{4,5}。

貳、案例報告

一、入院時臨床症狀

病人為九天大女嬰，地方診所出生，妊娠38週，自然產足月兒，無家族性疾病。G2P2SA0AA0，出生體重2,680 g，身高48 cm，Apgar score 8轉9，據診所護士轉述，一開始瓶餵，50-60 mL嬰兒配方。之後發現有水瀉現象，無血便，無發燒也沒有嘔吐，有明顯體重減輕，排尿一天兩次。換奶仍發現腹瀉一天6-7次體重減輕，食慾30-40 mL q3h，故入院，入院體重2,200 g。入院後水瀉曾達16次/天(一般正常情況最多8次)。

二、治療

(一)、水瀉

醫師開立cholestyramine。膽酸吸收不良引起的下痢屬於osmotic diarrhea，過多的膽酸將水吸引到腸道中，引起腹瀉。Cholestyramine在腸道中吸收膽酸成為不溶性複合物，將膽酸變為osmotically inactive，複合物經糞便排出體外，不被人體吸收。目標是減少水分流失，體重回升15-25 g/day。使用無乳糖配方奶粉，避免乳糖不耐引起的腹脹腹瀉，提供足夠熱量，使用乳酸菌藉以減少腹瀉天數。監測脫水量，電解質，補充水分、bicarbonate。使用cholestyramine 5天仍

然水瀉，大便未成型，因入院時採檢之糞便檢查出輪狀病毒抗原呈現陰性，故醫師開立loperamide 0.25 mg tid (八分之一顆)，藉以減少體液流失。13-20公斤兒童建議劑量為1 mg tid (0.15~0.23 mg/kg/day)，醫師處方劑量0.25 mg tid (0.33 mg/kg/day)，藥師懷疑劑量過量，請醫師確認(住院期間用藥整理請見表一)。醫師表示口誤，劑量應為「每次八分之一毫克」，而非「每次八分之一顆膠囊」⁶。持續使用無乳糖配方奶粉，乳酸菌。使用loperamide 5天排便次數下降，但體重未回升。

表一 病患用藥紀錄

藥名/劑量/頻次	途徑	8/29	9/2	9/5	9/10	9/12	9/14	9/17	9/19	9/20	10/5	10/8
Ampicillin 67 mg q8h	IV	█	█		█							
Gentamicin 6.7 mg q12h	IV	█	█		█							
Ranitidine 2 mg q12h	IV	█	█									
Dimethicone 1.25 mg tid	PO		█	█	█	█	█	█	█	█		
Lac-B 100 mg tid	PO		█	█	125mg tid	█						
K.B.T 0.067 tab tid	PO		█	█	0.095 Tab tid	█	█	█	█	█		
Cholestyramine 500 mg q6h	PO			1g bid	0.5g q6h	█	█	█	█	█		
Diocathedral smectite 1 g tid	PO		█	█	9/8 1g tid							
Sodium bicarbonate 0.1 g tid	PO									0.1g bid	█	█
Sodium bicarbonate 0.1 g q12h	IV							█	█			
Loperamide 0.125 mg tid	PO				0.25 mg tid	█	█	█	█	█		
Cefotaxime 84 mg q6h	IV					█	█					
Metronidazole 34 mg q12h	IV					█	█	█				
Teicoplanin 7 mg qd	IV						█	█	█			
Meropenem 44 mg q8h	IV						█	█	█	█		
Amphotericin B 2.5 mg qd	IV									█	█	

(二)、感染

此外，病人疑似繼發性細菌感染。9/10發燒 37.6°C ，體重2245 g，排便次數16次，黃色稀便。CRP14.5 mg/dL，WBC $19.1 \times 10^9/\text{L}$ ，seg 20，band 27，ANC $8.97 \times 10^9/\text{L}$ ，疑似輪狀病毒引起繼發性細菌感染，進行血液細菌培養，給予廣效經驗性抗生素ampicillin、gentamicin⁷。9/12仍發燒 37.8°C ，改cefotaxime，9/14持續發燒 37.8°C ，用teicoplanin涵蓋葛蘭氏陽性菌及methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)、用meropenem涵蓋大多數的葛蘭氏陰性菌、許多葛蘭氏陽性菌及厭氧菌後，感染改善(用藥整理請見表一)⁸，發燒緩解。追蹤血液培養結果未長出細菌。

(三)、靜脈營養治療

因為給予止瀉藥物後病人體重增長仍不佳，懷疑腸黏膜受損，需使用靜脈營養(parenteral nutrition, PN)讓腸道休息^{6,9}，且文獻指出足夠的熱量有助病人早日康復。於是9/11開始給予靜脈營養。低於10 kg的重症嬰兒急性期： $50\text{-}80 \text{ kcal/kg/day}$ 故每天約需 $112\text{-}179 \text{ kcal/day}$ 。半奶30 mLq3h算出每天提供 80.4 kcal/day 。靜脈營養中dextrose提供 3.4 kcal/g ，應佔總熱量30-50%，脂質應佔總熱量20-30%，對中樞神經發育，細胞膜修復很重要。蛋白質急性期需 $1\text{-}2 \text{ g/kg/day}$ 。應添加heparin 60U防止PCVC阻塞。

靜脈營養處方為本院TPN-A，含有10% dextrose，總體積共120 mL故 $120 \times 10\% \times 3.4 \text{ kcal/g} = 40.8 \text{ kcal}$ 。含有2%

胺基酸 $120 \times 2\% \times 4 \text{ kcal/g} = 9.6 \text{ kcal}$ ，另外脂質供應來源是20%之lipofundin，一天12毫升， 2 kcal/mL ($12 \times 2 = 24 \text{ kcal}$)。靜脈營養一天總共提供 $40.8 + 9.6 + 24 = 74.4 \text{ kcal}$ 。7%配方奶每毫升提供 0.34 kcal 故30 mL q3h提供 $30 \text{ mL} \times 8 \text{ 餐} \times 0.34 \text{ kcal} = 81.6 \text{ kcal/day}$ ，病人的靜脈營養處方加上牛奶，共 $74.4 + 81.6 = 156 \text{ kcal/day}$ 。(約 70 kcal/kg/day)在合理範圍之內。靜脈營養使用9天後，因9/20念珠菌感染而停用。

(四)、念珠菌感染

9/20病人發燒 38.5°C ，WBC $7.3 \times 10^9/\text{L}$ ，seg 56%，band 5%，血液培養：Candida albicans感染(而9/12發燒乃疑似細菌感染，之後用meropenem加上teicoplanin後改善)，醫師處方amphotericin B 2.5 mg qd IV(用藥整理請見表一)。Candida albicans感染時，amphotericin B是首選藥之一。感染確定後，應盡速移除導管，停止TPN。持續使用抗黴菌藥物，在血液培養陰性之後amphotericin B 2.5 mg qd IV或fluconazole 25 mg po qd需再使用14-21天^{10,11}。病人10/8出院，體重2370 g，回診時 37.5°C ，體重2.6 kg，大便次數5-7次成形。飲食排便皆正常。

參、討論

一、輪狀病毒腸胃炎治療目標

保持體液平衡，預防並治療脫水。若體重 $<10 \text{ kg}$ ，每日所需水分至少 100 mL/kg/day ，第二目標是保持營養充足。

Lactobacillus species在輕微案例可以縮短腹瀉時間。嚴重脫水或休克才由靜脈注射補水。WHO建議之口服液一次餵5~15c.c.¹²，一些具有對照組的研究結果顯示antiemetic和antidiarrhea藥物對輪狀病毒腸胃炎沒有助益。Bismuth subsalicylate也有成功的案例報告，可吸收大腸中多餘水分與毒素，形成保護膜，有抗分泌效果及抗菌抗病毒效果。

二、輪狀病毒可能引發細菌感染

西班牙之研究中¹³，收納入院前原本健康的29天大至5歲以下兒童，入院時血液尿液糞便細菌培養陰性，而排泄物的rotavirus antigen呈現陽性。自1997年至2006年，因輪狀病毒住院的病人共891位，2位產生細菌感染，發生率0.22% (2 of 891)。一位6週大，另一位10月大。另一兩年期的回溯性研究，收集因為輪狀病毒而住院的小於6歲的兒童病人，共1,145位，發生率約0.35% (4 of 1145)。其中4位小於1歲，細菌感染發生率較高，約0.68% (4 of 588)¹³。Enterobacter cloacae和Klebsiella pneumoniae是腸內菌科的成員，是葛蘭氏陰性菌，是人類小腸中的共生菌，在輪狀病毒引起腸胃炎時較容易侵犯人體，熱病記載對gentamicin治療有>60%之敏感性，因此，使用經驗性ampicillin + gentamicin屬合理用藥¹⁴。本病患當時體重約2,245 g，出生體重2,680 g，若體重低於出生體重，應使用出生體重計算抗生素劑量。

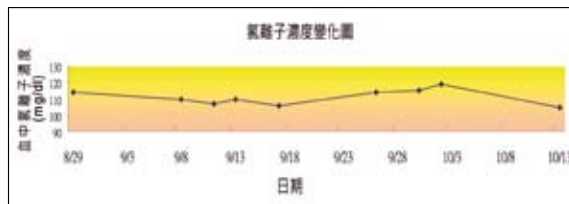
三、TPN併發症

感染是TPN常見的併發症：黴菌(Fungi)，通常是Candida albicans；常見細菌是Staphylococcus epidermidis，Staphylococcus aureus和葛蘭氏陰性菌。常見症狀是發燒或併有發燒前的寒顫(rigors)，白血球增加，糖尿(glycosuria)，血液培養採血應取自週邊血液或TPN管線。一旦敗血症(sepsis)確定應移除中央靜脈管路。等待抗生素敏感性試驗結果時，治療採用vancomycin和gentamicin (coagulase negative staphylococcus治療5天，S. aureus則治療14天)。其它如導管阻塞，亦是值得關注的併發症，若是因為血栓，可使用血栓溶解劑在中央靜脈導管(central venous catheter)滯留30-60分鐘，如alteplase 1 mg/mL或urokinase濃度5,000 U/mL¹²。至於嬰兒黴菌感染的危險因子包括使用中央靜脈導管、使用全靜脈營養、第三代cephalosporins、使用vancomycin、早發性嗜中性白血球缺乏、使用全身性類固醇、氣管插管、氧氣供應、使用抗組織胺、使用theophylline，本案例有前三項危險因子。

四、長期使用cholestyramine的合理性

膽酸過多引起之腹瀉，仿單建議治療三天未改善應使用其他藥物。本案例使用後水瀉並未改善，醫師表示無法知道病人沒有膽酸過多，不做手術引流，不知道膽酸的量，仍續用cholestyramine達33

天，查詢文獻記載selenohomocholic acid taurine test可用來診斷膽酸吸收不良，最接近本案例之文獻僅使用3天，一項安慰劑對照，隨機分派，雙盲試驗，收納是52位罹患非細菌性腹瀉之住院嬰兒，給予cholestyramine 8 g/天共三天(15位)，與等量的安慰劑(25位)比較，評估水瀉的平均天數及體重增加量，安慰劑組水瀉的平均天數 2.6 ± 1.4 天，用藥組 0.8 ± 0.7 天($p < 0.001$)，用藥組有體重增加傾向¹⁵，cholestyramine可能引起血中氯離子濃度升高(圖一)可能與cholestyramine在腸道中釋放出氯離子有關(嬰兒血中離子正常值為95-105 mEq/L)，bicarbonate (HCO_3^-)亦可能因為腹瀉流失，身體增加吸收氯離子(Cl^-)藉以維持電中性，10/3動脈血氧 $\text{pH}=7.324$ (正常 7.4 ± 0.04)偏酸， $\text{PaCO}_2=22.4$ mmHg(正常 40 ± 4)較正常值為低， $\text{HCO}_3^-=11.7$ mEq/L(正常 24 ± 2)較正常值為低，屬於代謝性酸中毒合併有呼吸性鹼中毒。由於高氯血性的代謝性酸中毒(9/8血中氯離子濃度110 mEq/L，9/11為107 mEq/L，9/13為110 mEq/L，9/17為106 mEq/L，9/26為114 mEq/L，9/30為115 mEq/L，9/30為119 mEq/L，10/7為112 mEq/L)將導致嬰兒無法成長，因此必須密切注意cholestyramine使用期間血中氯離子濃度，對本案例而言，高氯血性的代謝性酸中毒，亦可能是造成嬰兒體重無法順利增長的原因之一，故必須謹慎排除此項不利之因素。基於醫療費用及可能的副作用，應盡快在症狀改善後停止使用cholestyramine。



圖一 血中氯離子濃度變化圖

五、輪狀病毒感染之營養治療

補充水份後，繼續給予該年齡之正常飲食，顯示能更快地自病毒性腸胃炎恢復正常。給予清淡液體(clear liquids)或稀釋過的配方奶太久(>12hr)沒有臨床上的利益且會延長腹瀉時間。在靜脈補水的階段也應該哺乳。低卡路里飲食低蛋白低脂質像BRAT (bananas, rice, cereal, applesauce, 和toast)並沒有比常規飲食好，某些嬰兒使用幾天無乳糖配方奶可以獲益，像是大豆配方奶等(soy-formula or lactose free cow's milk)雖然對大多數的兒童這樣做是不需要的。

六、Medication error

Medication error係指藥品在專業健康照護者或病人或消費者的使用之下，發生任何可以被預防之事件所導致之不適當用藥，或傷害病人的事件。在USP's MEDMARX database 2006-2007「不適當的劑量」佔37.5%，例如mg/kg/day與mg/kg/dose，單位換算(unit conversion)造成的錯誤，小數點造成十倍的劑量差異，本案例八分之一「毫克」與八分之一「顆」。建議醫療人員應再確認口述之醫囑及指示，特別是容易混淆的藥名或數量，執行病歷上的醫囑應「讀出聲音」。

七、感染輪狀病毒之後是否免疫？

出生後一個月內感染輪狀病毒之新生兒，仍可能被感染，但症狀較未感染過的嬰兒輕微。抗體保護效果並不持久，主要是靠小腸黏膜表面的病毒特異性IgA¹⁶。由於每一年流行的病毒株不同，感染過後仍應接種疫苗。

肆、結論

本病人住院共41天，費用甚鉅，小兒加護病房每日基本住院費15,000元，新生兒加護病房4,000元。秋冬流行期間應避免出入公共場所，勤洗手，使用含氯的清潔液消毒環境，藉以避免感染輪狀病毒。輪狀病毒感染後，繼發性細菌感染可能有致命危險，醫療人員應注意。新生兒體重變輕時，應使用出生體重計算劑量。而洛克飛賦型劑含乳糖澱粉，在給予lactose free營養期間是容易被忽略的一環，若經濟上許可建議選用賦型劑沒有乳糖等雙糖的藥物。

參考資料：

- Umesh D. Parashar, Erik G. Hummelman, Joseph S. Bresee, Mark A. Miller, and Roger I. Glass. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 565-572.
- Chun-Yi Lu, Tsai-Ling Lauderdale, Yin-Hua Fang, et al. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:176.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
- Rotateq、Rotarix仿單。
- 許慧玉、陳怡歡：輪狀病毒與疫苗。藥學雜誌2008; 24(2): 131-7.
- Desselberger U. Rotavirus Infections: Guidelines for Treatment and Prevention. *Drugs* 1999; 58(3): 447-452.
- Al-Gwaiz, Babay, H.H. The Diagnostic Value of Absolute Neutrophil Count, Band Count and Morphologic Changes of Neutrophils in Predicting Bacterial Infections *Med Princ Pract* 2007; 16: 344-347.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, eds. Drug information handbook international 13th ed. pp. 1834-35.
- Narendra C. Singh, Manual of pediatric critical care. W.B. Saunders Company. 1st edition. 1997. pp.306.
- Peter G. Pappas, John H. Rex, Jack D. Sobel, et al. IDSA Guidelines for Treatment of Candidiasis *Clinical Infectious Diseases.* 2004; 38: 161-89.
- Luca M. Bigatello, Rae M. Allain, Kenneth L. Haspel, et al. Critical care handbook of the Massachusetts general hospital I 4th ed. 2007. pp.539-540.
- John W. Graef, Joseph I. Wolfsdorf, David S. Greenes. Manual of pediatric therapeutics 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. pp.367-374.
- González-Carretero P, Noguera A, Fortuny C. Rotavirus gastroenteritis leading to secondary bacteremia in previously healthy infants. *Pediatrics.* 2006; 118; 2255-6.
- Lowenthal A, Livni G, Amir J, et al. Secondary bacteremia after rotavirus gastroenteritis in infancy. *Pediatrics.* 2006; 117; 224-6.
- Efficacy of cholestyramine in acute infantile diarrhoea: placebo-controlled double-blind trial in hospitalized children and in outpatients. Vesikari T, Isolauri E, Maki M. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1984; 2(3): 151-8.
- 李建瑩、蔡敏鈴、施宏哲：輪狀病毒之感染及疫苗的研發。藥學雜誌2007; 23(3): 91-8.