

激躁性大腸症候群治療最新發展

高雄醫學大學附設醫院藥師 劉雅琪

高雄醫學大學附設醫院醫師 余方榮

高雄長庚醫院醫師 陳志信

壹、前言

激躁性大腸症候群(irritable bowel syndrome, 簡稱IBS)是臨床上最常見且最具代表性的腸道機能障礙疾病,又稱大腸激躁症,是一種常以腹痛或腹部不適伴隨排便習慣改變為特徵的功能性腸道疾病。其症狀包含腹痛、排便習慣改變、脹氣、腹脹、感覺解便不完全,或糞便中出現黏液等等。通常此病患者之解便習慣無一定之準則—有時便秘,有時腹瀉,有時亦於短期內同時發生這兩種狀況。激躁性大腸症候群與器質病變之差異,在於其症狀無法由具體的病灶來解釋,甚至也無法明確地以病理生理學闡明。因此,臨床上多數只能由患者自述的症狀來診斷。以下病例為例:

48歲女性病患,主訴在住院前約三個月開始有間歇性腹痛及腹瀉的現象求診。在過去十四年中偶有間歇性腹痛、腹脹、酸逆流及腹瀉時腸子快速蠕動現象,無解黑便、嘔血、吞嚥困難情形,且時常有急性胃腸炎但服藥後都可緩解,這次入院因

腹痛頻率增加而前來求診。腹痛主要位置在下腹部,呈絞痛狀,有時亦會延伸到背部,吃東西與坐著時會更痛,但排便或排氣後,腹痛即會緩解,但排便後仍感覺未解乾淨,大便形態為軟且半液體狀態,有腹脹及腸子快速蠕動之情形。過去病史並無其他全身性的疾病。病人入院時的理學檢查,血壓122/88mmHg、心跳82/分、體溫(耳溫)36.2°C,營養狀況良好,理學檢查並無貧血及黃疸的現象,頭部、頸部、腋下及鼠蹊部檢查亦無淋巴腺腫大。胸部檢查可以聽到清晰的呼吸聲,無囉音或是哮喘聲;心跳頻率正常,無雜音。腹部柔軟且平坦,肝與脾無腫大、右上腹有輕微的壓痛、無反彈痛、無腫塊或腹水。實驗室檢查結果顯示,白血球計數5640/ul,血紅素14.3g/dl,血比容44.5%;血清的生化檢驗結果如下:血清白蛋白4.9g/dl,AST 31U/L(正常值<34U/L),ALT 16U/L(正常值<36U/L),Alk-P 69U/L(正常值<94U/L),BUN 12mg/dl(正常值<21mg/dl),creatinine 1.0mg/dl(正常值<1.3 mg/dl)。糞便檢驗無潛

血與寄生蟲致病菌，但糞便含有黏液。腹部電腦斷層檢查顯示無惡性腫瘤。在大腸激躁症的診斷下，給予鎮痙劑 (antispasmodic agents) 及止瀉劑治療後獲得改善，出院後門診追蹤治療。

貳、討論

一、流行病學

根據不同定義及不同時期之研究，大腸激躁症之盛行率約自5%至65%不等，發生率則為1%至36%不等，^{1,2}變異相當大。美國及全世界均有著相似的流行率約佔成年人的12%。根據Thompson等人於1980年所發表英國人因腹痛求診之問題比例，及Bi-Zhen等人於1988年對中國人所做之類似研究相較，發現大腸激躁症之種種症狀中，困擾東西方人之型態及比率，相當類似。^{3,4}激躁性大腸症候群之盛行率，女性為14.5%，男性為7.7%，女性是男性的兩倍比率。激躁性大腸症候群幾乎在任何的年紀皆有可能發生，以青春早期發生比率最多，二、三十歲達到顛峰，五十歲較不常見。⁵

二、病因及致病機轉

激躁性大腸症候群的病因和致病機轉目前尚不十分清楚。一般認為屬多因素的生理心理疾病，就病理生理學而言，有三種相互有關的因素可影響患者的症狀：1.改變胃腸的蠕動：腸道對腸腔內刺激如食物、腸擴張、發炎、細菌因素或環境性刺激如心理社會刺激而發生腸道蠕動功

能障礙，導致腹瀉或便秘症狀，此學說主張部分患者之腸道蠕動緩慢，部分較快，另有部分患者為快慢交替出現，型態多變⁶。2.腸道過度敏感：1980年之後，感覺異常之理論被提出，並引起廣泛的注意。⁷許多研究發現，如於直腸或乙狀結腸中置入氣球，當開始打氣時，激躁性大腸症候群患者會比正常人在較小的打氣量或壓力下即感到不適或疼痛。然而，大腸激躁症患者皮膚感覺疼痛之閾值與正常人無異，甚至更高，因此有“腸道過度敏感”之理論。這即可解釋為何激躁性大腸症候群患者對正常之刺激過度敏感，而產生不正常之反射及腸道運動；其導致腸道過度敏感的原因可能如下：腸道黏膜受損、腸道肌肉過度伸張、脊髓神經之交界處有滲漏現象及某種誘發訊號由較高層次之神經中樞經脊髓神經下傳與其有關。3.腦-腸軸 (brain-gut axis) 失調：可能伴隨有較高的刺激反應以及腸傳入信號的感知或調節改變，此症狀源於腸道神經控制系統之異常，而非腸道本身；目前許多研究著重於腸間神經叢，針對腸間神經叢及其與中樞神經系統關聯之研究，即所謂胃腸神經學。腸間神經叢相當複雜，包含中樞神經系統內所含大部分的神經傳導物質，其中5-HT (5-hydroxy tryptamine, serotonin) 與胃腸道蠕動、分泌及對內臟的感覺有關；目前研究5-HT至少有14種不同的接受體，其中3, 4接受體具明顯的生理病理功能。⁸

三、診斷

在1999年胃腸研究學者根據近年流行病學及臨床研究為證據，對以往提出的診斷標準Manning criteria及Rome I criteria為依據作修改，制定了Rome II Criteria^{9,10}即成為目前最廣為接受及應用之診斷標準；Rome II Criteria包括：1.過去12個月內有12星期或以上的腹部不適或疼痛的症狀(連續或再發)，且合併有下列三種情況的兩種：(1)排便後症狀改善。(2)排便次數改變。(3)大便軟硬改變。2.一種或以上的下列症狀，且至少有25%的發生次數或日數：(1)排便次數改變(大於一天三次或少於一星期三次)。(2)大便形態改變(硬、塊狀或水、稀狀)。(3)排便情況改變(須用力、有急迫感、裡急後重)。(4)有黏液排出。(5)腹脹或腹脹感。

診斷步驟需嚴格遵循上述診斷標準並排除器質性疾病基礎上作出診斷。當發現有發燒、體重減輕、血便或黑糞、持續腹瀉、最近才出現且持續未緩解之腹脹、貧血、腹部硬塊以及其它不能用功能性疾病解釋的症狀時，應做相關檢查。最近出現持續的大便習慣改變或與以往發作形式不同或症狀逐步加重者、有大腸癌家族史者、年齡等於或大於40歲者，應作結腸鏡檢查或鋇劑灌腸X光檢查及腹部超音波檢查。若無上述情況、年齡在40歲以下、具有典型激躁性大腸症候群症狀者，則以糞便常規(紅、白血球、潛血試驗、寄生蟲)為必要的檢查。

四、治療

根據臨床症狀，可分為腹瀉為主型、

便秘為主型和疼痛為主型三個亞型。又可分為非藥物治療及藥物治療兩方面做探討。

(一)、非藥物治療

提供膳食和生活方式調整的指導建議，亦可能有助於緩解症狀。過多飲食，咖啡因均需避免之；脂肪過多可能會增加腸道感覺和運動反射，因此其脂肪攝取需適量。以腹瀉症狀為主的病患，可能會有乳糖不耐受現象，因此吃過多水果或sorbitol可能會加重腹瀉症狀。¹¹患者有膨脹或胃腸氣脹的症狀時，應避免食用豆類飲食，而可改善症狀之適量運動亦是被建議的。纖維補充已廣泛用於治療激躁性大腸症候群，雖然目前支持數據仍然缺乏，補充纖維即可使糞便較軟、較濕，此能促進結腸的蠕動和容易排便，故可治療便秘，但並不能改善疼痛和腹瀉。¹²

心理社會壓力是引起激躁性大腸症候群的重要因素之一。因此，心理療法包括認知行為治療、互動心理療法、催眠術、減輕壓力、放鬆等能有效地減輕腹痛和腹瀉，並且有助於緩解焦慮和其它心理症狀。¹³

(二)、藥物治療

激躁性大腸症候群分為便秘為主型、腹瀉為主型和疼痛為主型三個亞型，其治療之藥物處理方針分述如下。

1. 以便秘為主型：

纖維如psyllium種子、methylcellulose 以及polycarbophil，可加速糞便移動排便，減少便秘，¹⁴對結腸蠕動較慢蠕動時間超過5天之便秘患者有治療效果。

滲透性瀉劑如鎂鹽，磷酸鹽及聚乙烯，以polyethylene glycol為主的瀉劑，產生藥效遞減(tachyphylaxis)現象較少見。¹⁵非吸收性碳水化合物瀉劑如sorbitol和lactulose，有效但價錢較昂貴且會產生病患較不舒服之異味氣體。¹⁵刺激型瀉劑如bisacodyl和senna番瀉葉，較易痙攣、藥效遞減現象和依賴性，故長期應避免使用。¹⁶

Tegaserod(Zelmac[®])是一種選擇性的腸胃道5HT₄接受器部份促進劑，刺激5HT₄接受器導致神經傳導物質進一步從神經元釋出，其中包括經由感覺神經元釋出色素細胞生長素相關肽及經由5HT₄接受器間接促使acetylcholine釋放出來，並不直接刺激muscarinic cholinergic receptor，這些神經傳導物質可以促進消化道的蠕動及降低腸胃道臟器過度敏感，^{17,18}患者給予6毫克，每日2次，一般建議治療4至6週，副作用主要是腹瀉(10%發生率)及缺血性大腸炎；如果產生腹瀉時，一般最常發生於開始治療的第一週，多數會慢慢緩解，若腹瀉的情形很嚴重或是腹瀉的頻次很多(1-2%發生率)，或者出現嚴重腹痛，則必須考慮停止使用之；tegaserod主要是針對纖維或輕瀉劑和鎮痙劑無效者之顯著便秘婦女使用。

2. 以腹瀉為主型：

鴉片劑和鴉片類似物diphenoxylate-atropine和loperamide會刺激腸內神經系統感受器來抑制蠕動和液體的分泌；loperamide則可延長小腸及整個腸道之傳遞時間，減少解便次數，改善軟便、解便

急迫及腹鳴現象；¹⁹loperamide沒有anticholinergic成分，故不會對任何劑量引起欣快感；膽酸結合劑如cholestyramine可以控制頑固型腹瀉及膽囊切除手術患者也有效。²⁰

5-HT₃之拮抗劑，是近年研發之新藥；serotonin-3接受體位於腸神經感覺神經元中，當黏膜刺激後，胃腸內分泌細胞會釋放serotonin，此時serotonin擴散至末梢神經並且結合5-HT₃和5-HT₄接受體來刺激蠕動，活化的5-HT₃接受體會刺激腸道蠕動、分泌和感覺。5-HT₃拮抗劑作用會降低結腸的傳送比率、降低胃結腸反射，增加結腸的順從性及增加腸道感覺神經元之敏感度。²¹Alosetron(Lotronex[®])為最新之5-HT₃拮抗劑，²²可用於無便秘之患者減輕腹痛，改善腹瀉、急迫性、稀軟水便現象。有報告指出Alosetron優於mebeverine，²³是一種鎮痙劑，主要是針對腹痛為主激躁性大腸症候群而言。副作用為便秘，所以，alosectron治療應該局限於婦女沒有便秘之激躁性大腸症候群患者。劑量為一天兩次，一次1mg，若有便秘情況發生，則建議停藥數天，或多食纖維質的食物以及使用通便劑以改善便秘狀況。

3. 以疼痛為主型：

鎮痙劑(antispasmodic agents)作用是放鬆腸道平滑肌或降低收縮力，包括anticholinergic、鈣離子阻斷劑及鴉片類。Anticholinergic能降低飯後因胃結腸反射作用導致蠕動增加引起腹瀉和痙攣之過度的收縮力，²⁴故需飯前30分鐘服用來

抑制胃大腸反射，降低飯後便意急迫感和痙攣，藥物有dicyclomine和hyoscyamine。副作用包括口乾，視覺模糊，疲勞和尿滯留，狹窄型青光眼和尿滯留是禁忌。另外，把anticholinergic劑與benzodiazepine或barbiturate鎮靜劑合併起來的結合製劑，²⁵其作用因鎮靜劑可降低腸收縮的優點及鎮痙劑可降低腸的運動反應，因此，需注意應避免同時使用酒精或其他鎮靜劑。

肌肉鬆弛劑及鈣離子阻斷劑的使用根據1959年至1992年26項以肌肉鬆弛劑施予激躁性大腸症候群患者之隨機雙盲以安慰劑控制之試驗顯示，改善整體症狀及疼痛，肌肉鬆弛劑明顯優於安慰劑（ $p < 0.01$ ），於腹脹、便秘方面無明顯療效。²⁶Mebeverine為一種不含抗乙酰膽素效果之肌肉鬆弛劑，可抑制迴腸及結腸之蠕動，發現對80%以上之患者有效。此外，pinaverium為選擇性之腸道鈣離子阻斷劑，可抑制腸道之蠕動及傳導過速，因而減輕攝食後之腹痛。

低劑量三環抗抑鬱劑對疼痛有效，其作用機轉是未知，可能機轉是降低週邊神經敏感性及改變內臟痛苦閾值(threshold)。²⁷藥物包括amitriptyline、desipramine、clomipramine、doxepin和trimipramine。因為嗜睡情形可能發生，故應該睡前服用，一般建議開始劑量為每日10至25毫克，可逐漸增加到25至100毫克，一周內即可看見效果，可持續6到12個月，之後則應該減量。選擇性serotonin-reuptake抑制劑和其他更新抗抑鬱劑已經

廣泛地用來治療激躁性大腸症候群，²⁸雖然缺乏支持證據，但當三環抗抑鬱劑失敗時可使用之。抗抑鬱劑建議用於中度至重度的疼痛症狀，對於較輕症狀可能也有幫助。副作用便秘，疲勞，嗜睡，口乾和尿滯留。

4. 替代及輔助療法：

最近由於研究探討腸道細菌過度生長成為引起本症狀的原因之一，因此建議使用抗生素來治療激躁性大腸症候群的患者。²⁹在隨機、雙盲試驗中，激躁性大腸症候群的111位病患被用neomycin抗生素或安慰劑治療後作比較，其治療一週有50%患者改善激躁性大腸症候群症狀。中藥草治療如Lactobacillus及Fumaria（延胡索），Curcuma（鬱金屬），Ayurvedic（印度草藥）等，目前尚未有足夠證據證明有效；薄荷油已被作為治療工具之一，其療效是對胃腸平滑肌有直接鬆弛作用，可視為鎮痙劑；leuprolideg是一種促性腺激素釋放激素拮抗劑，可能對激躁性大腸症候群之女性患者有益，³⁰但曾有無月經之副作用，故不被建議使用。

參、新藥研發及未來之展望

近來之研究顯示，作用於不同神經傳導物質之接受器上的促進劑及拮抗劑已陸續被研發出來，並在進行試驗中。目前在研發之其他新藥，尚有cholecystokinin (CCK)-A拮抗劑(deoxyglumide)，多巴明拮抗劑(deoxyglumide)，P物質拮抗劑，neurokinin-1和neurokinin-3拮抗劑， κ -opiate促進劑，muscarinic-3乙酰膽素

拮抗劑， α -2腎上腺激導促進劑等，對激躁性大腸症候群之未來治療，亦可提供許多新的研究方向。

參考資料：

1. Heaton KW. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 465-9.
2. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med* 1994; 236: 23-30.
3. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980; 79: 283-8.
4. Bi-Zhen W, Qi-Ying P. Functional bowel disorders in apparently healthy Chinese people. *Chin J Epidemiol* 1988; 9: 345-9.
5. Drossman DA, Andruzzi E, Temple RD, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-80.
6. Rao SSC, Hatfield RA, Suls JM, Chamberlain MJ. Psychological and physical stress induce differential effects on human colonic motility. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 985-90.
7. Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1275-85.
8. Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1998; 42: 845-9.
9. Thompson WG, Longstreth GF. Functional bowel disorders. In: Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, eds. *Rome II: the functional gastrointestinal disorders*. 2nd ed. McLean, Va.: Degnon, 2000: 351-96.
10. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2912-7.
11. Nanda R, James R, Smith H, Dudley CR, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 1099-104.
12. Muller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 615-7.
13. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100: 450-7.
14. Mertz H, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and physiology in severe chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 131-8.
15. Attar A, Lemann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyeth-

- ylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999; 44: 226-30.
16. Smith BA. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut* 1968; 9: 139-43.
17. Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-Hydroxytryptamine₄ receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998; 115: 370-80.
18. Degen L, Matzinger D, Merz M, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1745-51.
19. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-47.
20. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Malaguti P. Post-cholecystectomy diarrhea: evidence of bile acid malabsorption assessed by SeHCAT test. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1852-4.
21. Bjornsson ES, Chey WD, Ladabaum U, et al. Differential 5-HT₃ mediation of human gastrocolonic response and colonic peristaltic reflex. *Am J Physiol* 1998; 275: G498-G505.
22. Gunput MD. Clinical pharmacology of alosetron. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: Suppl 2: 70-6.
23. Jones RH, Holtmann G, Rodrigo L, et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1419-27.
24. Chey WY, Jin HO, Lee MH, et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-506.
25. Rhodes JB, Abrams JH, Manning RT. Controlled clinical trial of sedative-anticholinergic drugs in patients with the irritable bowel syndrome. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 340-5.
26. Lu CL, Chen CY, Chang FY, Lee SD. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 25-930.
27. Poitras P, Riberdy Poitras M, Plourde V, Boivin M, Verrier P. Evolution of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 914-20.
28. McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *BMJ* 1997; 314: 763-4.
29. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6.
30. Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1131-5.