

大腸激躁症的治療

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥學部藥師 楊瓊瑜、蔡憶萱、陳季君

嘉南藥理大學藥學系學生 周愷元

摘要

大腸激躁症是最常見的功能性胃腸道疾病之一。在全世界的患病率估計約為11%，年輕人和女性患病率較高。它是一種慢性疾病，特徵為沒有器質性疾病的情形下慢性腹痛及排便習慣改變。大腸激躁症的診斷標準參照 Rome IV，主要症狀至少六個月前開始，在過去三個月內平均每週至少出現一次復發性腹痛，同時下列症狀至少兩項：腹痛與排便相關、排便頻率改變、糞便外觀形狀的改變。

大腸激躁症的亞型依照主要的排便習慣作分別，分為便秘型、腹瀉型、混合型及未分類。輕度或間歇性症狀的患者，我們建議從生活方式改變和飲食調整開始（例如，排除產氣食物）。對於中度或重度症狀的病人，使用藥物作為輔助治療。大腸激躁症為複合式的症狀表現，藥物治療應以主要症狀作為藥物選擇的依據。本文將論述大腸激躁症的藥物與非藥物治療，希望藉由治療改善病人症狀、提升生活品質。

關鍵字：大腸激躁症、功能性胃腸道疾病、irritable bowel syndrome

壹、前言

大腸激躁症 (Irritable bowel syndrome；IBS) 是常見的胃腸道疾病，疾病特徵為慢性、復發性腹痛及糞便形態的改變¹。引起大腸激躁症的病理生理學仍不明確，可能是由很多因素相互影響而引起，目前暫無特異性。主要因素包括胃腸道機能失調、內臟超敏反應 (visceral hypersensitivity)，最近的研究探討與發炎反應、糞便菌叢

改變 (alterations in fecal flora)、食物敏感性 (food sensitivity)、遺傳易感性 (genetic predisposition) 可能相關²。

大腸激躁症使用布里斯托糞便型態量表 (Bristol stool form scale；BSFS)，紀錄糞便黏稠度，依照病人的排便異常的紀錄報告區分疾病亞型¹。分別為一、便秘型 IBS (IBS with predominant constipation；IBS-C)：排便異常通常是便秘。二、腹瀉型 IBS (IBS

通訊作者：楊瓊瑜／通訊地址：高雄市三民區自由一路100號

服務單位：高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥學部藥師／聯絡電話：(0) 07-3121101 ext 7174

with predominant diarrhea；IBS-D)：排便異常通常是腹瀉。三、混合型 IBS (IBS with mixed bowel habits；IBS-M)：便秘及腹瀉交替出現，排便異常中有便秘及腹瀉比例皆大於25%。四、未分類 IBS (IBS unclassified；IBS-U)：符合 IBS 疾病診斷標準，但排便異常中出現便秘及腹瀉比例皆小於25%^{1,3}。

大腸激躁症雖無致命風險，但日常排便習慣改變，會影響生活品質，增加醫療支出。多數病人的嚴重程度會隨著時間推移而增加，且病人可能有疾病亞型的改變³。藥物治療須依照病人的主要症狀作選擇，並搭配生活型態改變與飲食調整。本文將論述大腸激躁症藥物與非藥物治療的機轉，過去研究的療效與可能的副作用，飲食上的注意事項，提供臨床上更多的選擇。

貳、非藥物治療

大腸激躁症的治療須先與病人建立良好的醫病關係，衛教病人共同參與疾病的管理¹。對於不會影響生活品質，輕微到中等程度症狀的病人，建議先以生活方式與飲食改變。對於治療無效或症狀影響生活品質的病人，再以藥物作為輔助療法⁴。

一、飲食調整

三餐規律，避免過量，咖啡因、酒精、含糖飲料減少攝取，水果建議一天少於240克⁵。飲食調整雖未被證實可減緩 IBS 的症狀，但須避免會引發或加劇症狀的食物。(一)排除產氣食物：例如過量脂肪(可能導致氣體滯留)、發酵食物(如豆類、捲心菜、西蘭花、花椰菜，難以消化，導致氣體形成)、過量的咖啡因或碳酸飲料⁶。(二)採用低 FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides Monosaccharides and Polyols；

FODMAP) 飲食，以減緩腸道不適。FODMAP 飲食是指腸道難以吸收，容易發酵的短鏈碳水化合物。過去研究顯示採用低 FODMAP 的病人，在腹痛、腹脹、糞便黏稠度有改善¹。(三)增加纖維攝取建議作為第一線的治療，攝取不足會使 IBS-C 病人的便秘更加嚴重。然而某些纖維食物生成的氣體會加重脹氣，故建議病人攝取可溶性纖維如水果中的果膠、種子中的黏質、海藻類或燕麥內的植物膠等等^{5,6}。

二、心理治療或行為療法

包括認知行為療法 (cognitive behavioral therapy；CBT)、人際療法 (interpersonal therapy)、腸道催眠療法 (gut-directed hypnosis)、正念療法 (mindfulness-based therapy)。目前認知行為療法的證據等級較佳，藉由衛教病人改變生活行為的細節及建構對病情的了解，研究顯示可改善 IBS 患者的生活品質並降低症狀嚴重程度，特別是在疼痛感知及共病抑鬱和焦慮症方面⁶。

三、生活型態改變 (lifestyle adjustment)

包括規律的運動和壓力的管理，和緩的運動像是走路，被證實可以緩解腹脹和產氣的情形。舒壓也對病症有所幫助，像是瑜珈、冥想、心理諮詢和充足的睡眠⁶。

參、藥物治療

藥物治療的目標是減緩病情，包括疼痛、腹瀉、便秘及避免症狀惡化⁷。依照症狀選擇藥物，作用機轉與建議劑量列於表一~三。以下為藥物個論：

一、滲透型緩瀉劑 (osmotic laxatives)

藉由增加腸道蠕動頻率而改善便秘症狀。但高張製劑像是鎂乳劑、檸檬酸鎂、磷

酸鈉，會將水分抽取至腸道內，可能造成電解質不平衡及脫水，老年與腎臟功能受損者使用須注意。Lactulose 會被菌群分解產生過量的氣體，在 IBS 避免使用。PEG 是環氧乙烷的長鏈聚合物，可以使水保留在結腸，從而軟化糞便增加排便次數，經美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用於偶爾便秘的成人和兒童的短期 (2週) 治療，適用於 IBS-C 患者⁶。

二、腸道促泌素 (intestinal secretagogues)

(一) lubiprostone 是前列腺素衍生物，作用在腸道細胞膜上的 CIC-2 氯離子通道，使活性氯離子分泌，鈉離子和水被動進入腸道，使糞便鬆散。第三期的臨床試驗用於 IBS-C 治療 12 週，在整體症狀、腹痛、糞便黏稠度有改善，但對生活品質沒有影響⁸。(二) linaclotide 是 guanylate cyclase C receptor agonist。增加細胞內 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)，誘導氯離子和碳酸氫鹽的分泌，使腸液分泌增加、抑制大腸液體吸收。cGMP 的增加也對感覺傳入神經元產生影響，導致疼痛抑制。被批准用於治療 IBS-C，作為緩瀉劑無法緩解時的二線療法^{6,8}。(三) plecanatide 是 endogenous agonist，可結合並激活上皮細胞內表達的 guanylate cyclase-C (GC-C) 受體。作用於上消化道，刺激腸液分泌、促進腸道蠕動。2017 年 1 月被核准用於 IBS-C⁸。

三、5-HT₄ 受體促進劑

(一) tegaserod：是選擇性的促進劑，藉由加速腸道運動，調節內臟的超敏性來改善症狀。對於 IBS-C 及需反覆治療皆有效，但 2007 年發現造成缺血性心臟疾病因而下

架⁷。(二) prucalopride 刺激腸道蠕動，促進胃排空，改善糞便黏稠性，緩解腹痛。比 tegaserod 更具選擇性，更安全¹⁰。

四、迴腸膽酸轉運體抑制劑 (ileal bile acid transporter ; IBAT inhibitor)

Elobixibat，調節腸肝膽酸循環 (enterohepatic bile acid circulation)，增強膽汁酸向結腸的輸送，增加結腸運動和分泌，是治療慢性便秘的新藥¹¹。

五、阿片類受體作用劑

(一) loperamide 及 diphenoxylate 是 μ -opioid agonists，抗腹瀉藥，增加腸壁細胞對水和電解質的吸收¹⁰，可以改善腹瀉，但無法緩解腹痛及其他 IBS 症狀。對於 2 歲以下兒童，由於擔心呼吸抑制，感染性病理性腹瀉和急性痢疾，禁忌使用⁹。(二) eluxadoline 為 κ μ -opioid receptor agonist， δ -opioid receptor antagonist。大型臨床試驗證實緩解腹瀉的療效，常見的不良反應為噁心和頭痛。現已獲得美國 IBS-D 治療許可，但 FDA 建議患有膽道梗塞，膽囊切除術，胰腺炎，嚴重肝功能損害或嚴重便秘史的患者不應該使用 eluxadoline⁸。

六、5-HT₃ 受體拮抗劑

Serotonin (5-HT) 是大腦和腸神經系統中的重要神經遞質，5-HT₃ 受體也是內臟痛的重要介質⁸。藉由抑制 5-HT₃ 受體，以減慢腸道運動，降低臟器的超敏性。過去 FDA 核准 alosetron 治療 IBS-D，但由於曾有嚴重便秘及缺血性大腸炎的不良反應於 2000 年曾下架，之後重新評估，目前限制用於對傳統治療無效的女性病人⁷。Ondansetron 對糞便的黏稠度，排便的迫切性，排便頻率及腹脹有療效，但對於腹痛沒有影響⁸。在 IBS-D

的病人，使用 5-HT₃ 拮抗劑可能引起便秘，可藉由調整劑量來改善⁸。

七、膽酸螯合劑 (bile acid sequestrants)

約有 25% 的 IBS-D 患者有膽酸吸收不良的問題。但相關藥物缺乏對照性的隨機臨床研究，過去單中心的開放性研究使用每天兩次 1875 mg 的 colestevlam 在 IBS-D 的病人治療 10 天，研究顯示可改善大便黏稠性。每週排便次數與螯合在糞便中的總膽酸成反比，可能是改善腹瀉的要因^{1,2}。

八、抗生素

抗生素濫用或在不適當的臨床適應症中給藥，會對腸道微生物群產生負面影響，可能會加劇 IBS 症狀¹⁰。IBS 病人可能有潛在的小腸細菌過度生長 (small intestinal bacterial overgrowth; SIBO)，可以用 rifaximin 來逆轉。Rifaximin 是一種不可吸收的抗生素，在幾項試驗中改善了 IBS 的整體症狀和腹脹，FDA 核准 rifaximin 用於 IBS-D，在症狀復發的情況下最多可進行兩次重複治療⁸。功效可能隨著時間的推移而減少，需要再次給藥⁶。

九、解痙攣藥物 (antispasmodic drugs)

抗痙攣藥抑制乙醯膽鹼對 muscarinic 受體的作用，或通過阻斷鈣通道對胃腸道平滑肌的作用。Mebeverine 直接作用於平滑肌細胞膜，治療肌肉過度收縮及過度鬆弛。Trimebutine 是體內 encephalonic receptors k, m, d 的作用劑，可調節腸道功能，改善腸道運動功能，對便秘和腹瀉均有效¹⁰。2008 年的薈萃分析分析 12 個抗痙攣藥物，和安慰劑相比降低症狀的相對風險為 0.68(95%

CI:0.57~0.71)。抗痙攣藥的副作用最常見的是口乾，頭暈和視力模糊。Peppermint Oil 通過平滑肌細胞質膜中的 L 型鈣通道阻斷鈣內流來抑制胃腸道中的平滑肌收縮，具有緩和疼痛的效果。然而可能加重胃食管反流症狀，導致胃灼熱，口乾，薄荷味⁸。

十、抗憂鬱劑 (antidepressants)

藉由降低腸道運動及調整臟器的超敏性，緩解腹痛不適。主要使用三環抗抑鬱藥 (tricyclic antidepressants; TCAs) 治療臟器疼痛；使用選擇性血清素再回收抑制劑 (serotonine specific reuptake inhibitors; SSRI) 治療 IBS-C¹⁰。這類藥物需要數週才能起作用，且用於 IBS 所需的劑量遠低於治療憂鬱症的劑量⁸。TCA 中主要選擇 amitriptyline，緩解腹痛和腹瀉，改善患者的整體健康¹⁰。

十一、益生菌和益生元 (probiotics and prebiotics)

人體的腸道含有許多菌叢，相互調節以維持腸道平衡⁷。益生菌可以調節 IBS 的機制，包括影響腸道微生物群的組成、腸道蠕動、內臟超敏反應、改變炎症過程，但實際療效仍未得到研究證實，目前作為輔助治療¹⁰。

十二、研發中的藥品

包括 (一) asimadoline: κ -opioid-receptor agonist。(二) ibodutant: neurokinin-2-receptor antagonist。(三) AST-120: luminal adsorbents，前三者用於 IBS-D。(四) chenodeoxycholic acid: bile acid binders，用於 IBS-C⁶。(五) ketotifen: mast cell stabilizers，減少內臟超敏反應，改善 IBS 症狀⁶。

Commentary

表一 便秘型大腸激躁症的藥物治療^{1,6,7,10,11}

藥物 ^{1,10}	劑量 ^{1,10}	作用機轉
poly-ethyleneglycol	17 g qd-qid	增加糞便中的水分滯留 ¹
Lubiprostone	8 mcg bid	活化氯通道，增加腸液分泌和腸道蠕動 ¹
Linaclotide	290 mcg qd	增加腸液分泌和流動性，減輕腹痛，改善脹氣 ⁶
Tegaserod	6 mg bid	加速腸道蠕動，改善排便頻率 ⁷
Prucalopride	2 mg/day	改善大便稠度，緩解腹痛和腹脹 ¹⁰
Elobixibat	5-15 mg/day	增加結腸運動和分泌，治療慢性便秘 ¹¹

bid: twice daily; qd: every day; qid: four times a day

表二 腹瀉型大腸激躁症的藥物治療^{1,6,8,10}

藥物 ^{1,10}	劑量 ^{1,10}	作用機轉
Loperamide	4 mg x 1, then 2 mg with each, Max 16 mg/d ¹	抑制腸胃蠕動，延長運輸時間，減少大便次數 ⁶
Eluxadoline	100 mg bid	減緩胃腸道運輸，降低臟器疼痛 ⁶
Ondansetron	4-8 mg tid	改變糞便黏稠度及降低排便頻率 ¹
Alosetron	0.5-1 mg bid	限用於女性病人，可改善整體症狀 ¹
Colesevelam	1.875 g bid	與膽酸結合，增加糞便通過時間 ¹
Rifaximin	550 mg tid	改善腹脹及整體症狀 ⁸

bid: twice daily; max: maximum; tid: three times a day

表三 大腸激躁症的症狀治療藥物 (包括疼痛、腹脹)^{1, 6,10}

藥物 ^{1,10}	劑量 ^{1,10}	作用機轉
Mebeverine	135 mg tid or 200 mg bid	作用於平滑肌細胞膜，改善肌肉運動異常 ¹⁰
Trimebutine	100 mg tid	調節腸道功能，改善腸道運動功能 ¹⁰
Peppermint Oil	0.2-0.4 ml tid	平滑肌鬆弛，降低腸胃道運動 ¹
Amitriptyline	100-150 mg hs.	改善整體症狀與腹痛 ⁶
Probiotics		影響腸道微生物群的組成、腸道蠕動 ¹⁰

bid: twice daily; hs: at bedtime; tid: three times a day

肆、結語

大腸激躁症是複雜病因的疾病，目前確切的機制仍不明。診斷上缺乏明確的理學證據，須藉由病史詢問與臨床症狀評估，排除其他器質性疾病，以確切診斷作治療。依據症狀嚴重程度，建議先考慮改變生活習慣與飲食調整；對於治療無效或症狀影響生活品

質的病人，再以藥物作為輔助療法。目前的治療主要以症狀緩解為目標，尚無法針對病因改善。隨著時間，病人病情可能惡化或改變，需佐以建立良好醫病關係，衛教病人長期治療的重要性。依據病人的個別性、藥物的副作用，進行治療的選擇與搭配，以改善生活品質、降低症狀嚴重度、提升整體治療的成功率。

Treatment for Irritable Bowel Syndrome

Ai-Yu Yang¹, Yi-Hsuan Tsai¹, Chi-Chun Chen¹, Kai-Yuan Chou²

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University¹

Department of Pharmacy, Chia Nan University of Pharmacy and Science²

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders. The estimated prevalence of irritable bowel syndrome globally is approximately 11 percent with a higher prevalence in younger individuals and in women. It is a chronic condition characterized by chronic abdominal pain and altered bowel habits in the absence of an organic disease. Diagnosing irritable bowel syndrome with the Rome IV criteria necessitates that the patient have symptoms of recurrent abdominal pain or discomfort at least of 1 day per week for the previous 3 months, with symptom onset at least 6 months before presentation with two or more of the following: related to defecation, associated with change in frequency of stool, or associated with change in form of stool.

Subtypes of irritable bowel syndrome are recognized based on predominant bowel habit, it can be subtyped into IBS with constipation, IBS with diarrhea, or mixed IBS. In patients with mild and intermittent symptoms, we suggest to begin with lifestyle and dietary modification (eg, exclusion of gas-producing foods). In patients with moderate to severe symptoms, we use pharmacologic therapy as adjunctive treatment. Irritable bowel syndrome presents as a complex of symptoms, pharmacologic treatment should be based on the predominant symptom. This article reviews the nonpharmacologic and pharmacologic approaches for treating patients with Irritable bowel syndrome. We hope the treatment can improve the symptoms and quality of patients' life.

參考資料：

1. Defrees DN, Bailey J: Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care* 2017;44(4):655-671.
2. Arnold W: Pathophysiology of irritable bowel syndrome. UpToDate. Available at: <https://bit.ly/2OFcsTn> Accessed Nov 11, 2018.
3. Arnold W: Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. UpToDate. Available at: <https://bit.ly/2QEMLnK> Accessed Nov 11, 2018.
4. Arnold W: Treatment of irritable bowel syndrome in adults. UpToDate. Available at: <https://bit.ly/2RP5Gwi> Accessed Nov 11, 2018.
5. 蔡育瑾、鄭學謙、羅婉珊等：大腸激躁症之診斷與治療。家庭醫學與基層醫療 2016;31(4):116-121
6. Sultan S, Malhotra A: Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med* 2017;166(11):ITC81-ITC96.
7. 鄭正業、黃仁杰、蔡崇煌等：大腸激躁症。台灣醫界 2014;57(6):13-16。
8. Camilleri M, Ford AC: Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11). pii: E101.
9. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Updated review of current pharmacological and non-pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Life Sci* 2018;212:176-181.
10. Oświecimska J, Szymlak A, Roczniak W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017;62(1):17-30.
11. Chedid V, Vijayvargiya P, Camilleri M. Elobixibat for the Treatment of Constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018. [Epub ahead of print]