



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 03 月 15 日

98 年 2 月第 48 期

本期專題：

偽膜性大腸炎 (Pseudomembranous Colitis)

偽膜性大腸炎 (Pseudomembranous Colitis)

撰稿：官玫秀總藥師；校稿：曾啟庭主任

壹、前言

自從抗生素發現後，使得細菌感染造成的疾病獲得有效的治療，然而抗生素造成腹瀉的問題卻容易被忽視。常見患者反應服用抗生素後開始發生水瀉的狀況，有人一天達六到八次，有時甚至有血便的現象。一般來說，服用廣效性抗生素可能引起腸內菌叢的改變而影響正常菌叢的平衡，造成某些特殊的菌，如梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 等過度繁殖，當這些細菌增生時會釋放毒素 (toxin)，導致腸道發炎而引起腹瀉。根據研究統計，成人使用抗生素後，有高達百分之二十的人會有腹瀉，其中七成五到九成病患會有輕微、單純的腹瀉；少數會有嚴重腹瀉，例如偽膜性大腸炎 (Pseudomembranous Colitis) 者。

貳、歷史

1893 年，Finney 是第一位描述偽膜性大腸炎的臨床症狀者，並認為是腸道缺血所致。1950 年，因抗生素的大量使用，偽膜性腸炎開始被懷疑與抗生素的使用有關，而且以金黃葡萄球菌最有可能。1953 年，首次在健康新生兒身上分離出梭孢桿菌屬 (*clostridium*) 的菌種；1977 年，一名 12 歲女孩口服 penicillin 後發生偽膜性大腸炎，並從糞便中檢測出毒素。1978 年的研究報告，確定 *Clostridium difficile* 是糞便毒素的來源。

參、病原學

Clostridium difficile 是革蘭陽性厭氧性桿菌，可形成孢子，廣泛分佈於一般環境中，在醫院的患者及護理之家的老人身上，存在的梭狀桿菌更高達 10% 至 25%。*Clostridium difficile* 能產生數種毒素（4 種以上），毒素 A (toxin A) 是腸毒素 (enterotoxin)，會導致腸液分泌，發炎反應；毒素 B (toxin B) 是細胞毒素 (cytotoxin)，可被 *Clostridium sordelli* 抗毒素中和。毒素 A 是主要病原，毒素 B 是 *Clostridium difficile* 感染的證明。

肆、病理

服用廣效性抗生素可能引起腸內菌叢的改變而影響正常菌叢的平衡，某些特殊的菌如 *Clostridium difficile* 或其他細菌過度繁殖，當這些細菌增生時會釋放有毒素 (toxin) 導致腸道發炎而引起腹瀉。與偽膜性大腸炎最相關的抗生素為 fluoroquinolones、penicillins、lincosamides (clindamycin)、cephalosporins。然而實際上所有的抗生素都有可能引起偽膜性大腸炎，甚至是手術前後用來預防手術感染的抗生素都有可能。

使用抗生素導致偽膜性大腸炎的危險因子包括有，年齡大於 65 歲、免疫系統不全的人；罹患結腸疾病，如發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 及結腸直腸癌；動過腸道手術，罹患癌症使用化療藥物，如 5-fluorouracil 和 cisplatin 者皆有可能發生。

伍、症狀

偽膜性大腸炎最典型的症狀為腹瀉、腹痛、發燒及血中白血球數目增高。腹瀉的特徵是少量、多次、黏液樣便，糞便中可發現白血球或潛血反應；其他症狀則有腹部絞痛、急便、噁心及脫水。偽膜性大腸炎與抗生素使用的劑量無關，一般來說症狀於開始使用抗生素的第一天至第二天就會發生，或是直到停藥後的數週，症狀才出現都有可能。

陸、併發症

如果偽膜性大腸炎沒有及時被診斷及治療，有可能會併發以下幾種嚴重的併發症，例如因為過度腹瀉導致鉀離子流失而造成低血鉀症（hypokalemia），因為脫水進而導致的低血壓及腎臟衰竭。若蛋白質由結腸壁流失，造成蛋白質低下血症（hypoproteinemia）、結腸穿孔（perforated colon），毒性巨結腸症（toxic megacolon），則為少見但嚴重的併發症。

大部分的病人對治療反應良好，但若偽膜性大腸炎沒有接受有效的治療仍有致死的危險，其中老年人是高危險群。

柒、診斷

由於有許多其他的疾病，如克隆氏病（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎、細菌感染，或是寄生蟲感染也會引起腹瀉，及其他與偽膜性大腸炎相似的症狀，因此必須做一些檢驗來鑑別診斷，以排除其他的疾病。

偽膜性大腸炎的診斷要靠詳細病史的詢問，包括有無使用抗生素及腹瀉大便的特性。做糞便的檢查，分析是否有 *Clostridium difficile* 毒素以利診斷，方法大致分為組織培養（cell culture）、酵素免疫分析法（enzyme immunoassays）與毒素培養分析（toxin culture assays）。因為偽膜性大腸炎會造成白血球數目增加（leukocytosis），因此抽血做相關檢驗也是需要的。

結腸鏡或乙狀結腸鏡檢查，可見明顯發炎腫脹，嚴重時有黃白斑塊黏附，更甚者黏膜壞死。如果發生較嚴重的症狀，而懷疑為毒性巨結腸症或結腸破裂，則必須照腹部 X 光或是電腦斷層掃描。

捌、治療

依照美國感染症協會與美國流行病保健協會，共同制定的偽膜性結腸炎之治療與疾病控制準則，首先必須停用懷疑導致疾病的抗生素，同時避免使用 clindamycin、penicillin 與 cephalosporin 等易導致偽膜性大腸炎的抗生素。通常停藥後就能減輕症狀，至少能緩解腹瀉的嚴重度；若症狀於停藥後仍未見改善，就必須開始考慮使用治療藥物。

一、藥物治療

給予支持性療法，提供病人足夠的水分避免脫水，若有電解質異常則給予電解質溶液以補充流失的電解質。

抗生素 metronidazole 是首選藥，不過目前有研究顯示 vancomycin 療效較快速，復發率也較低，因此如果症狀較嚴重的病人可以考慮先使用 vancomycin 治療，但因為 vancomycin 只有口服有療效，若病情嚴重到無法進食，則需考慮給予 IV metronidazole。一般來說考量經濟及抗藥性（vancomycin-resistant enterococcus）的因素，vancomycin 還是盡量保留給先前使用 metronidazole 治療而復發的病人使用。

口服 metronidazole 劑量為每八個小時給予 500mg，或每六個小時給予 250mg。口服 vancomycin 劑量為每六個小時 125mg，療程共十天。病人於服藥後一天便能退燒，四到五天後腹瀉會獲得緩解。

雖然 metronidazole 懷孕分級為 B，但其在懷孕的前期（first trimester）對胎兒有致畸胎性，因此孕婦不應使用。哺乳方面，因為對嬰兒的影響未知，並不建議授乳婦女使用本藥。另外十歲以下的兒童也不適合使用 metronidazole，因此建議孕婦、授乳婦、十歲以下兒童均改用口服 vancomycin。

當病人對口服 metronidazole 或 vancomycin 治療無反應時，首先應考慮治療的劑量是否足夠，包括考慮導致腹瀉是否有其他因素；或治療藥物是否能有效到達腸道，若是腸阻塞的病人則需使用大劑量的 vancomycin（500mg qid），或改用人工腸管或肛管灌注藥物。

未列入治療準則的治療方式包括 cholestyramine 4g，每天三次，利用膽酸樹脂特性來吸附 *Clostridium difficile* 毒性。另外也有小型研究發現益生菌（probiotic）-*Saccharomyces boulardii* 500mg，每天兩次，能縮短腹瀉的時間，持續一個月能降低復發率。也有研究嘗試使用免疫球蛋白，但因價格昂貴且缺乏足夠的文獻支持，臨床上很少使用。使用人類糞便進行灌腸治療（fecal bacteriotherapy）-與益生菌相關的方式，其治療成效還不錯，可藉此重建正常腸道的菌叢分佈，但因為必須承擔感染的風險，因此並未被納入常規治療準則內。

二、手術

當抗生素的治療沒無法緩解發炎、減輕症狀，病人的病情每況愈下時，則需要考慮進行腸道手術。除此之外，當病情進展到器官衰竭、結腸破裂、腹膜炎時，手術也是一個治療選擇。一般來說，需要動手術的情況相當罕見，大約只佔 4%；手術只需要將病灶切除即可，也就是所謂的部份結腸切除術（subtotal colectomy）。

玖、預防

依美國流行病保健協會制定之偽膜性大腸炎疾病控制準則，為避免造成 *Clostridium difficile* 院內感染，醫療人員務必經常使用肥皂洗手，若為病人執行照護而有直接接觸者，則務必戴手套。病人環境須以清潔劑消毒，避免使用肛溫計。

居家治療的病人也應做好衛教，提醒病人要注意，勿將病菌散播給家人，養成勤洗手的習慣。內褲也應以熱水及漂白水清洗，避免與家人共用刮鬍刀、毛巾、衣服。

非必要時絕不擅用抗生素，特別是病人曾經有偽膜性大腸炎的病史。有些研究顯示益生

菌的使用可以預防該病的發生，使用時機包括給予抗生素前、中、後。最常用來預防偽膜性大腸炎發生的益生菌，即為前述可當作輔助療法的 *Saccharomyces boulardii*，該益生菌在歐洲及美國都被廣泛使用，但若對酵母菌過敏的病人則要避免。

拾、參考文獻

1. Bartlett JG. Antibiotic associated diarrhea. N Engl J Med: 2002; 346: 334-9.
2. Jacobs NF Jr. Antibiotic-induced diarrhea and pseudomembranous colitis. Postgraduate Medicine: 1994 Jun. 95(8): 111-4, 117-20.
3. Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. Clostridium difficile infection and pseudomembranous colitis. Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology: 2003 Jun, 17(3): 475-93.
4. Counihan TC, Roberts PL. Pseudomembranous colitis. Surgical Clinics of North America: 1993 Oct. 73(5): 1063-74.
5. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA. 271 (24): 1913–18.
6. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double. BMJ. 2007 Jul 14; 335(7610):80.