

# 益生菌在胃腸道疾病的應用

范琇荼 林珍芳

## 壹、益生菌簡介

益生菌是一種活的、對人體健康有益的微生物，可做為健康食品或藥品，也常用於發酵乳品，有單一或合併多種菌種的劑型。最常見的益生菌是由乳酸桿菌 *Lactobacillus* 所衍生，它是一種會製造乳酸的厭氧性革蘭氏陽性桿菌，會黏附於胃腸道黏膜並叢生，可穩定黏膜屏障避免病原細菌的上皮附著，也可與病原競爭黏膜結合部位，並在厭氧環境下製造過氧化氫抑制革蘭氏陽性與陰性菌的生長，對某些病原菌也有殺菌作用。比菲德氏菌 *Bifidobacterium* 也是益生菌產品常用的菌種，它也是一種會製造乳酸的厭氧性革蘭氏陽性桿菌，被認為是胃腸道提供感染微生物屏障的最重要菌種，它會製造抗菌物質來對抗各種革蘭氏陽、陰性菌。*Streptococcus thermophilus* 是一種會製造乳酸的革蘭氏陽性菌，常用來製造起司、牛奶及其他乳品。*S. thermophilus* 的發酵可提供噬菌體（感染和殺死細菌的病毒）適應恢復力，也讓乳製品味道與口感一致。很多益生菌產品中可見到的酵母菌 *Saccharomyces boulardii*，酵母菌無法在胃腸道中複製，所以需每天補充以維持有效濃度。

## 貳、益生菌的臨床應用

### 一、抗生素引起之腹瀉

大部分研究益生菌的益處主要集中在兒童使用抗生素引起之腹瀉，成人資料有限。益生菌用來治療與預防抗生素引起之腹瀉的機轉包括降低結腸 pH 值、與胃腸道上皮細胞結合、黏附結腸壁、消耗病原菌生長所需營養素以及提升免疫系統。在抗生素治療期間使用益生菌可阻止或減少正常菌叢的耗盡與病原菌的叢生。大部分的研究是益生菌與抗生素同時使用。與安慰劑比較起來，使用益生菌者兒童腹瀉可減少 11.9% 到 52%。一項關於兒科病人統合分析結論指出，每 7 位發生抗生素引起之腹瀉的病人，使用益生菌將可減少 1 位病人發生腹瀉，也就是抗生素引起之腹瀉發生率減少 14.3%。另外研究建議投予合併菌種的益生菌（如 *B. lactis* 及 *S. thermophilus*）可有效預防兒童使用抗生素引起之腹瀉。高劑量每天至少  $10^{10}$  CFU 的 *L. rhamnosus* GG 也可預防抗生素引起之腹瀉。成人方面，在抗生素開始治療時使用 *S. boulardii* 可降低抗生素引起之腹瀉發生率 51% 到 56.7%。合併 *L. acidophilus* 與 *L. bulgaricus* 的益生菌可避免成人使用抗生素引起之腹瀉。

因廣效性抗生素的使用增加，使得 *Clostridium difficile* 導致的腹瀉（*C. difficile* associated diarrhea, CDAD）及毒性更強的 *C. difficile* 菌株成為重要的臨床問題。使用益生菌治療成人 CDAD 的隨機控制研究很少且結果仍有爭論。

雖然益生菌相當安全，但在免疫功能有缺陷的病人如 CDAD 使用益生菌時，還是可能有黴菌血症或菌血症的危險。目前資料仍不足以建議成人或兒童常規使用益生菌來預防或治療 CDAD。

## 二、急性胃腸炎

一些以益生菌來預防 4 到 10 個月嬰兒的急性胃腸炎的研究建議，添加益生菌至嬰兒配方奶中可降低腹瀉發生次數。一研究以益生菌 *L. reuteri* 或 *B. lactis* 添加在配方奶達 21 個月，相較未添加益生菌的嬰兒，發生腹瀉的次數較少且時間較短。在急性胃腸炎開始之前使用益生菌最為有效，因急性胃腸炎發作時胃腸道蠕動增加，使得益生菌無法黏附與在腸內適當叢生。雖然仍需更多研究來支持，但在嬰兒急性胃腸炎方面，益生菌應可提供預防效果。至於兒童部分，有些研究認為預防性益生菌在急性胃腸炎方面可提供保護作用，大部分研究把益生菌視為輔助治療。資料顯示效果與劑量有關，許多益生菌劑量少於  $10^{10}$ CFU 的研究無法證明有統計上的意義。兒童急性胃腸炎 48 小時內投予超過  $10^{10-11}$ CFU 的 *L. casei*, *L. rhamnosus* GG 與 *S. boulardii* 時，可減少腹瀉持續的時間。整體而益生菌可減少兒童急性胃腸炎腹瀉持續的時間、住院期間與急性胃腸炎在兒童間的傳染。至於成人方面仍更多研究來支持。

## 叁、益生菌治療的可能益處

### 一、發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease)

有證據顯示在發炎性腸道疾病患者身上，*Lactobacillus* 與 *Bifidobacterium* 量會減少，所以才會進行益生菌在潰瘍性結腸炎、克隆氏症、結腸袋炎治療之研究。

#### (一)、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)

研究比較益生菌 *E. coli* Nissle 1917 或 VSL#3(包含 *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus* 與 *S. thermophilus* 的合併製劑) 與 5-aminosalicylic acid 在維持潰瘍性結腸炎緩解方面，顯示益生菌效果類似 5-aminosalicylic acid。大部分研究規模都很小，且是開放標籤

(open-label) 研究設計，治療期間亦短。一個有 327 位潰瘍性結腸炎患者之大型研究，比較 0.2g 的 *E. coli* Nissle 1917 與每天 1.5 g 5-aminosalicylic acid 用於誘發緩解，結果復發率分別為 45% 與 36%。在有更進一步的控制臨床試驗前，益生菌應只保留用在潰瘍性結腸炎的維持緩解。

#### (二)、結腸袋炎 (Pouchitis)

細菌的過度生長與結腸袋中 *Lactobacillus* 與 *Bifidobacterium* 濃度減少可能導致結腸袋炎，抗生素 metronidazole 加上 ciprofloxacin 是標準療法，但仍有 5% 到 15% 患者發生難治癒或復發型的結腸袋炎。2005 年美國結腸直腸外科醫師協會建議益生菌可用來預防及維持結腸袋炎的緩解。持續 9 個月至 1 年的研究發現 VSL#3 可預防結腸袋炎或維持其緩解。一小型研究納入 23 位輕度結腸

袋炎患者，每天服用 36 億 CFU 的 VSL#3 持續 4 週，69% 患者有緩解的情形。雖然未來 VSL#3 仍需要更大型研究，但 VSL#3 在抗生素治療失敗的輕至中度結腸袋炎患者可能有幫助。

### (三)、克隆氏症 (Crohn's disease)

益生菌不建議用在誘發或維持克隆氏症的緩解。研究指出 *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, VSL#3 與 mesalamine 比較，或 *E. coli* Nissle 1917 與安慰劑比較，益生菌皆無效果，但這些研究人數少且多為開放標籤設計，所以仍需更多研究來證明。

## 二、腸躁症 (Irritable Bowel Syndrome, IBS)

腸躁症是一種功能性腸道疾病，會有腹脹、腹痛、不舒服、便秘或腹瀉等症狀，大部分原因不明，胃腸道細菌過度生長是可能原因之一。當小腸的細菌過度生長，使得原本應在遠端迴腸及結腸前吸收消化的澱粉，提早在細菌濃度超過正常的近端迴腸與空腸進行發酵及產生結腸氣體。小腸的細菌過度生長可解釋為何沒有進食仍會有腹痛與脹氣，腸道發酵製造的氣體也可解釋為何有些病人會腹瀉、便秘或兩者皆有。一研究 77 人使用 *B. infantis*，發現對於減少腹痛、腹脹及腸蠕動困難的情形，明顯比安慰劑與 *L. salivarius* 來的好。一維持 6 週 274 個便秘為主 IBS 病人的研究發現，*B. animalis* 可改善生活品質與腹脹。也有研究顯示 VSL#3 可減少腹脹與脹氣。現有研究的限制包括了樣本數小、治療期間短、主要治療終點差異大，還是需要大型、隨機控制試驗。截至目前應可建議 IBS 病人使用益生菌治療，若 4 到 6 週未改善則應停用。

## 三、幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)

幽門螺旋桿菌是革蘭氏陽性螺旋桿菌，在 50% 以上人類的胃中叢生，是造成慢性胃炎與胃潰瘍的主要原因。幽門螺旋桿菌製造出的 urease 會提升 *H. pylori* 在胃部酸性環境的存活，而 hydrogenase 藉由氧化大腸菌群製造出的氫離子來提供能量。*Lactobacilli* 與 *bifidobacteria* 會黏附在胃腸道黏膜形成對 *H. Pylori* 的屏障，也可與 *H. Pylori* 競爭營養素，亦會抑制 urease，*bifidobacteria* 還會減少大腸菌群製造出氫離子的氧化，這些機轉都跟 *H. Pylori* 的清除有關。益生菌用在治療 *H. Pylori* 的隨機安慰劑控制研究有限。*Lactobacilli* 單一治療在體外試驗與老鼠模式可見清除 *H. Pylori*，但人類使用則少有實證支持。一研究 14 人以高劑量 (40 億 CFU 一天三次) 8 週的 *Lactobacilli* 治療顯示可清除 *H. Pylori*。大部分研究是用標準療法合併益生菌來提高 *H. Pylori* 清除及/或降低副作用，但其作用機轉、最有效的菌種、益生菌的劑量、適當治療期間等仍待解決。使用三合一或四合一療法產生副作用的病人，特別是腹瀉與味覺異常 (機轉仍未明瞭)，或之前 *H. Pylori* 治療失敗的病人可考慮使用益生菌來治療。目前以 *lactobacilli* 及 *bifidobacteria* 有最佳實證可減少 *H. Pylori* 的濃度 (大部分研究顯示在 6-8 週有反應) 與降低抗生素治療的副作用。

## 肆、益生菌治療的併發症

益生菌安全廣泛使用在食品製造過程已有一段歷史，已經藉由檢查其感染性、代謝活性、內生活性、藥物動力學、致病性與致病力來確認其安全性。健康人使用益生菌發生有害作用的報告很少，在免疫不全的病人身上，可能因胃腸道屏障受損讓細菌轉移而導致菌血症，已有使用益生菌發生黴菌血症的案例報告，都發生在免疫缺陷、虛弱或慢性疾病者身上。總括來說，醫療文獻支持益生菌在健康人的使用，但在免疫功能缺陷者則要小心。

## 伍、藥師的角色

建議病人使用益生菌時，藥師應該考量益生菌的劑型、有效劑量、品質管制測量方法與疾病的型態。

### 一、產品選擇

發酵食品如優格及牛奶是最常添加益生菌的食品，由於很難確定各食品的益生菌含量，且相關療效的研究有限，**藥師應建議民眾以粉末、錠劑或膠囊劑型的形式來補充益生菌**。益生菌對酸鹼值、溫度、濕度、空氣與光線等環境因素很敏感，一旦做成製劑，活的 CFU 的數量就會隨著益生菌菌種的自然生命週期而減少，為了要讓益生菌有效，必須讓益生菌能在胃腸道存活、叢生與複製。各菌種到達胃腸道並叢生的數量，與其劑量、劑型、胃酸 pH 值、胃腸蠕動及併用食物或牛奶（可能有助於益生菌的生存）有關。大部分研究使用的益生菌劑量至少  $10^8$  CFU 以上，如此才能增加益生菌在胃腸道生存與叢生到適合數量，故益生菌製劑至少應含  $10^8$  CFU。並非所有益生菌製劑都是相等的，益生菌產品的內容與標示不如藥品般嚴格標準，產品標籤可能不會列出儲存方法，菌種與 CFU 也可能不正確，宣稱的療效也可能造成誤解。**目前藥師應只建議使用經衛生署核准之益生菌藥品，或經衛生署審核通過之益生菌相關食品。**

### 二、病患教育

因市場、網路上多種產品及媒體的誤導與宣傳，藥師應該教導病患如何選擇（表一）、正確使用、儲存益生菌以增加治療成功率。表二舉出本院衛生署核准之益生菌藥品。藥師可衛教病患，有藥品許可證字號的益生菌藥品，表示經衛生署核准具有醫療效能的合法藥品，可上行政院衛生署網站查詢“西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢”。至於健康食品部分，可至行政院衛生署網站的食品資訊網，查詢是否經衛生署審核通過之健康食品。

### 參考資料

1. Smith LS, Greene JB. Probiotics in Gastrointestinal Disease. Pharmacotherapy Self-Assessment Program, 6<sup>th</sup> ed. 2009:83-94.
2. 行政院衛生署網站 <http://www.doh.gov.tw>

表一、對胃腸道疾病最有效的益生菌

疾病	益生菌
抗生素引起之腹瀉 — 兒童	<i>Bifidobacterium lactis</i> (雷特氏 B 菌) <i>Streptococcus thermophilus</i> (嗜熱鏈球菌) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG 菌)
抗生素引起之腹瀉 — 成人	<i>Saccharomyces boulardii</i> (酵母菌) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (嗜酸乳酸桿菌、A 菌) 與 <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (保加利亞乳酸桿菌) 合併製劑
急性胃腸炎	<i>Lactobacillus casei</i> (凱氏乳酸桿菌、C 菌) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG 菌) <i>Saccharomyces boulardii</i>
維持緩解潰瘍性 結腸炎	<i>E. coli</i> Nissle 1917
結腸袋炎	VSL#3
腸躁症	VSL#3 <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium animalis</i> <i>Lactobacillus salivarius</i>
幽門螺旋桿菌	<i>Lactobacilli</i> (乳酸桿菌) <i>Bifidobacteria</i> (比菲德氏菌)

表二、本院衛生署核可之益生菌藥品

藥品 許可證字號	中文 品名	英文 品名	主成分與含量	適應症	使用劑量	儲存 條件
衛署藥製字第 014618 號	妙利散	Miyarisan BM	每包 1g 含 宮入菌 <i>Clostridium</i> <i>butyricum</i> MIYAIRI 40mg	緩解輕度腹 瀉、腹痛及便 秘、整腸(調整 排便)、軟便	一天 3 次或需要時服用 12 歲以上每次 1 包 6 至 12 歲每次半包 3 至 6 歲每次 1/4 包 牛乳或乳製品耐受不良 者不建議使用	陰涼處
衛署藥輸字第 008644 號	洛克飛顆 粒	Lac-B Granular Powder	每包 1g 含 <i>Lactobacillus</i> <i>bifidus</i> powder 10mg	腸內異常酵 酵、消化不 良、腹瀉、軟 便	每日 3 次飯後服用，可增 加一次用量或服用次數 成人每次 1-2 包 小孩每次 0.5-1 包 3 歲以下每次 0.3-0.5 包	陰涼處
衛署藥輸字第 015456 號	阿德比膠 囊	<i>Antibiophilu</i> <i>s</i> Capsules	每顆 250mg 含 <i>Lactobacillus</i> <i>casei</i> variety <i>rhamnosus</i> $2 \times 10^8$ 個細胞	暫時緩解輕度 腹瀉、腹痛及 便秘、整腸(調 整排便)、軟便	每天 2 至 8 顆 兩餐之間服用較佳	陰涼處