



益生菌的臨床應用現況

陳建甫¹ 徐美菁² 謝昌成³ 吳克恭⁴

前言

目前臺灣坊間有很多益生菌 (probiotics) 的廣告，強調改善腸道生態、治療過敏的療效。這個健康食品每年數十億的大餅，引起各方的搶食大戰。做為醫療從業者的我們，是否有能力從中得到一些啟發，或者進一步提供民眾正確的醫療建議，這個近年來最熱門的健康食品 - 益生菌。人體全身皮膚、消化腸胃道、上呼吸道覆滿了細菌。包括了正常菌叢及移生致病菌。腸道中以 *Lactobacillus* spp.、*Bacteroides*、*Bifidobacteria* spp 等厭氧菌最多，其次為 *Enterobacteriaceae* spp. 等腸內桿菌屬、*Enterococci*、*S. aureus* 等，有將近 100 多種的正常菌叢。其中 *Lactobacillus* species 和 *Bifidobacterium* species 兩大類為益生菌，能夠與致病菌競爭。近年來，益生菌在預防與治療感染性疾病和過敏性疾病的研​​究，獲得不錯的成果。越來越多的研究顯示：益生菌可以預防嬰兒腹瀉及發

燒，而且有預防或治療與食物過敏相關的異位性皮膚炎效力。由這些發現，讓我們對於細菌生態平衡及細菌間互相制衡，更加重視。極可能的假設：益生菌主要的影響是與腸道有關的疾病。

腸道正常菌

新生兒在子宮時是處於無菌環境，胎便也是無菌。出生後接觸產道，餵食，呼吸，環境時才接觸到細菌。出生二至三天後，全身皮膚、消化腸胃道、上呼吸道已覆蓋了正常的菌叢。腸道中以 *Lactobacillus* spp., *Bacteroides*, *Bifidobacteria* spp 等厭氧菌最多，其次為 *Enterobacteriaceae* spp. 等腸內桿菌屬、*Enterococci*, *S. aureus* 等，有將近 100 多種的正常菌叢。在糞便中之正常菌叢，*Lactobacillus* 等厭氧菌最多約佔 $10^{11}/g$ ，其次為大腸桿菌等腸內桿菌屬為 $10^8/g$ ，其他為腸球菌 (*Enterococcus*) *S. aureus* 等約 $<10^5/g$ 。腸道微生物是人類一生中，最大的微生物暴露源。也是新生兒，最初及最重要的微生物暴露源。出生後幾週，微生物大量的增加。喝母乳的嬰兒，腸道移生菌中，*Bifidobacteria* 較多，*Clostridium* 較少；而喝配方奶粉的嬰兒有

1 佛教大林慈濟綜合醫院 小兒過敏科主任

2 佛教大林慈濟綜合醫院 前院長室專員

3 佛教大林慈濟綜合醫院 家庭醫學科住院醫師

4 台北榮民總醫院 小兒感染科主任

關鍵字: probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, allergic diseases



較多的Lactobacilli, Bacteroides與Clostridium，及較少的Bifidobacterium。當開始餵食副食品後，兩者皆以Bacteroides與革蘭氏陽性厭氧球菌為主。直到二歲，其腸道菌叢生態才像成人般穩定，革蘭氏陰性厭氧菌的數目會增加到成人的狀態。腸道微生物菌叢，可以刺激局部及全身的免疫反應，使腸道免疫系統成熟，從新生兒開始並持續終生。包括免疫球蛋白的產生、食物過敏的口服耐受性等。其中，Bifidobacteria是腸道健康的最重要指標菌。

何謂益生菌

就是可以和人體共生，而對宿主產生益處的的細菌。於1965年首次由Lilly及Stillwell提出。益生菌(probiotics)是從希臘字所衍生出來，字義是"for life"為生活。益生菌是活的微生物，普遍存在於人類的腸道中，屬於人體的正常菌叢，沒有致病性或致病性低，能夠抵抗消化系統，與致病菌競爭，改善腸道菌叢的平衡，有益宿主的健康。人體實驗已證實，嬰兒越早使用益生菌，愈能改變腸道菌叢生態。而成人效果則不彰。

益生菌的種類

有效益的益生菌，應該具備有幾項特點。最好來自於人類，無致病性、能人為處理及培養，抵抗胃液及膽汁，可移生長期存活於腸道，可以有多重機制來對抗致病菌，及不受抗生素影響。最常被應用的微生物，來自於健康人體的腸道菌

種，或發酵乳製品。包括乳酸桿菌(Lactobacillus species)和比菲德氏菌(Bifidobacterium species)即通稱B菌的兩大類。乳酸桿菌有嗜酸乳桿菌(Lactobacillus acidophilus)即通稱的A菌，L.casei, L.reuteri, L.bulgaricus, L.plantarum, L.johnsonii, L.lactis等。比菲德氏菌有B.bifidum, B.longum, B.breve, B.infantis, B.lactis, B.adolescentis等。其他也有應用到Bacillus cereus, Escherichia coli, Saccharomyces cerevisiae Enterococcus faecalis, Streptococcus thermophilus等。但須注意其致病性及安全性，是否會移轉抗藥性或在免疫不全的人身上產生敗血症，特別是Enterococcus。目前在兒童及成人，最被廣泛研究的是凱氏乳酸桿菌(Lactobacillus casei)，即通稱的C菌，為變異型Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)的變異株。

益生菌和感染的關係

益生菌在預防與治療感染性疾病的研究，已獲得不錯的成果。例如用LGG治療由輪狀病毒引起的急性腸炎，可以增進抗病毒的specific antibody產生。用Lactobacillus和Bifidobacterium來治療及預防抗生素引起的C. difficile腸炎。但臨床(in vivo)研究仍然較少。在體外(in vitro)研究發現，不同的益生菌對於不同致病原，如H. pylori, Salmonella與E. coli等有專一性。而有關疫苗及預防性病的研究仍在進行中。



益生菌和過敏性疾病的關係

過敏性疾病(allergic diseases)是一種與遺傳和環境有關的慢性發炎反應。主要包括：氣喘，臺灣兒童罹病率約8-10%，過敏性鼻炎約30-40%，過敏性結膜炎，異位性皮膚炎約4-6%，過敏性腸炎及蕁麻疹。過敏性疾病是兒童時期及青少年時期最常見的慢性疾病。研究發現：如果嬰兒早期糞便缺乏 *Bifidobacteria*，發展過敏性疾病的機會，將會提高。瑞典2001年有一追蹤至兩歲的研究顯示，後來產生異位性皮膚炎的患者，嬰兒期六個月大時，糞便中有意義較高的金黃色葡萄球菌數量，和一歲內有較低的 *Bifidobacterium* 數量。日本2003年有一研究顯示，異位性皮膚炎的患者，糞便中有意義較高的金黃色葡萄球菌數量，和較低的 *Bifidobacterium* 數量。而且異位性皮膚炎越嚴重，*Bifidobacterium* 數量越低。另有研究發現，二到十二歲的小孩，發生異位性皮膚炎的機會愈高或愈嚴重，則糞便中的 *Bifidobacteria* 愈少。*Bifidobacteria* 的組成也會改變，如 *B. adolescentis* 增加而 *B. bifidum* 減少。*Bifidobacteria* 在腸道黏膜的附著性也會降低，及IL-10的產生也會降低。但在過敏性氣管疾病的小孩，沒有發現這種現象。所以，腸道中，金黃色葡萄球菌及益生菌在異位性皮膚炎的發生及惡化，可能扮演一定的角色。

益生菌在過敏性疾病的治療

有數個研究顯示，孕婦生產前二至四週，及產後哺乳期間，服用益生菌LGG直到三至六個月大。可以降低幼兒二歲或四歲以前，罹患異位性皮膚炎的機會及降低氣管發炎。但對過敏性鼻炎及氣喘的預防，沒有直接幫助。直接餵食含LGG奶粉的嬰兒，可以降低異位性皮膚炎發生率；而母親服用LGG而哺育母乳的嬰兒比直接餵食含LGG奶粉的嬰兒，更能降低一倍的異位性皮膚炎發生率，但目前機制仍不清楚。有多個研究顯示，益生菌LGG可以改善嬰幼兒異位性皮膚炎。益生菌可以改善有食物過敏的異位性皮膚炎，但是否能藉由降低腸胃道滲透性而改善食物過敏，目前仍未確定。益生菌是否能治療過敏性鼻炎，很多的研究報告結果不盡相同，但設計最好的研究顯示沒有療效，而對於氣喘也沒證實療效。

活性機制

至今，益生菌保護與治療的主要機制，還不清楚。有多個假設機轉，主要是益生菌，利用細菌之間的干擾競爭，減少致病菌的效力；以及全身或腸道免疫調節及增進。例如，LGG和 *L. plantarum* 競爭抑制enteropathogenic *E. coli* 0157H7 附著HT-29 human colonic cancer cells。其他包括促進維生素合成（Vit B群及Vit K）、降低腸道酸鹼值、產生抗菌物質、誘發免疫反應活性、增進抗病毒的



specific antibody產生、改變過敏原的抗原性，降低過敏反應的程度等。Mucosa-associated lactobacilli (主要L. paracasei) 可以刺激活性IL-12, 增進cell-mediated 免疫反應，調降Th-2 免疫反應，減少IL-4 和 IgE。這個發現，對於解釋益生菌在預防過敏方面有所助益。

結論與展望

目前益生菌的研究，因為益生菌株的品種、給予的劑量及途徑、研究病患之間的差異，不同菌株的效力還未建立，並非每一株益生菌皆具有效力，需要分別進行臨床實驗，所以評估困難。對於益生菌作用機制也尚未明瞭。益生菌在預防與治療感染性疾病和過敏性疾病的研究，已獲得不錯的成果。越來越多的研究顯示：益生菌可以預防嬰兒腹瀉及發燒但無法防止呼吸道感染。益生菌治療異位性皮膚炎的角色，限制在年輕患童皮膚炎及食物過敏的改善，但在預防異位性皮膚炎發生方面，還有進一步發展的空間。但對於過敏性氣管疾病方面，如過敏性鼻結膜炎及氣喘，則沒有臨床效益。雖然多篇研究已支持益生菌有預防或治療異位性皮膚炎患童的效力，可以改善患異位性皮膚炎嬰兒腸子發炎及滲透，穩定腸內微生物組成，年齡愈小效果愈好，可能可以改善緩解食物過敏及改善腸道過敏疾病，但是否有臨床意義還不很清楚。未來值得我們更進一步研究。

參考資料

1. 鍾清如、林明滢：人體各部位存在之微生物簡介。院內感染控制雜誌2001；08：248-56。
2. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL et al: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307:1915-20.
3. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML: Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.
4. Allen SJ, Okoko B, Martinez E et al: Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003048.
5. Bjorksten B, Sepp E, Julge K et al: Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:516-20.
6. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S et al: Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:587-91.
7. Murray CS, Tannock GW, Simon MA et al. Fecal microbiota in sensitized wheezy and non-sensitized non-wheezy children: a nested case-control study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:741-5.
8. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T et al: Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60:494-500.
9. Michail S, Wei S, Mack DR: Escherichia coli strain E2348/69 in vitro adhesion is reduced in the presence of a Lactobacillus species. *Gastroenterology* 1997; 112:1042.
10. Kirjavainen PV, Gibson GR: Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of microflora. *Ann Med* 1999; 31:288-92.