

# 從實證觀點探討益生菌之臨床應用

義大醫院藥劑部藥師 林梅芳、蔡斌智

林口長庚紀念醫院藥劑部藥師 謝明杰

## 摘要

近幾年來益生菌的臨床應用成為研究人員及消費者的新寵兒，越來越多的臨床證據支持益生菌的使用對於人們的健康是有幫助的，特別是抗生素引起之腹瀉和急性感染性腹瀉。某些研究證實其對於兒童異位性皮膚炎有治療效果。

益生菌存在於膳食的補充劑和食品中包括酵母或細菌。目前市面上有製成為膠囊，錠劑，小包裝或粉末及存在於各種發酵食品中，最常見的如優格或牛奶飲料。本文章將以實證醫學的角度探討益生菌之臨床應用包括藥理作用、使用、副作用、藥物交互作用、警語及禁忌等。

**關鍵字：**益生菌、抗生素引起腹瀉、急性感染性腹瀉、probiotics、antibiotic-associated diarrhea diseases、acute infectious diarrhea

## 壹、前言

近幾年來益生菌（probiotics）的臨床應用成為研究人員及消費者的新寵兒，越來越多的臨床證據支持益生菌的使用對於人們的健康是有幫助的，特別是抗生素引起的腹瀉和急性感染性腹瀉。學術上的用詞「probiotics」，中文譯為「益生菌」或「原生保健性菌種」，為科學家經研究證實後，於1960年代首度發表，目前對於益生菌的定義為「活的微生物」，其可以改善宿主（如動物或人類）腸內微生物相的平衡，並對宿主有正面的效益<sup>1</sup>。

## 貳、藥理作用

對於益生菌確切的藥理作用機轉至今並無定論，但是有幾個藥理作用機轉較被討論，且可能同時存在數種不同的作用機制而產生對宿主正面的效益。人們在出生前胎兒時期，腸道並沒有菌群，但是在出生過程，母親的腸道群菌種類就會大部份傳給嬰兒，加上母乳的餵養，嬰兒可在一歲前，完成腸道菌群的培養。人們的腸道中存有超過500種以上、總數超過100兆個的細菌，與人類維持著微妙的共生關係。研究指出當腸菌群與宿主的

共生關係表現出正面的效益時，如胃腸道感染時，益生菌其可能的作用是在腸道直接與病原菌共同競爭，調解及提高免疫力，而達到治療效果。對於小孩易發生對於食物過敏情況，有研究發現益生菌可增加腸道滲透性及增強血清免疫球蛋白A (IgA) 的反應提高免疫力。其中有些是有利於人類健康的好菌，如乳酸菌屬 (Lactobacillus spp.)、雙歧桿菌屬 (Bifidobacterium spp.) 這些細菌會產生乳酸 (lactic acid)、醋酸 (acetic acid) 及丙酸 (propionic acid) 可降低腸道酸鹼值及抑制各種致病菌的生長建立腸內菌的平衡機制，目前市面上常見的益生菌種類如表一<sup>2-4</sup>。

表一 常見的益生菌種類<sup>4</sup>

一、Bacteria 細菌類	二、Yeast 酵母菌
<i>Lactobacillus species</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. casei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. lactis</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus GG</i> <i>Bifidobacterium species</i> <i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli Nissle</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>

### 參、臨床療效

目前研究證據顯示益生菌對於降低抗生素引起腹瀉之發生率及降低抗所有感染性腹瀉之嚴重度及罹病期間是具臨床療效，證據等級最佳；而益生菌對於降低大腸急躁症病患之疼痛嚴重度、腹脹感及降低高危險嬰兒 (risk-infants) 之異位性皮膚炎發生率及治療症狀，證據等級次之如表二<sup>5</sup>。某些研究發現對於陰道念珠菌感染 (vaginal candidiasis)、胃部幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)、腸道發炎性疾病 (inflammatory bowel disease) 及上呼吸道感染等益生菌也有其治療角色但是以實證的角度分析則顯得臨床證據不強<sup>5</sup>。

表二 以實證觀點分析益生菌臨床療效證據等級<sup>5</sup>

臨床證據	證據等級 <sup>a</sup>	註解
益生菌可以降低抗生素引起腹瀉之發生率	A	大部份是有效的如 <i>Saccharomyces boulardii</i> and <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
益生菌可以降低抗所有感染性腹瀉之嚴重度及罹病期間	A	一個大型的meta-analysis研究所證實，其研究對象包括病毒型腹瀉及旅行者腹瀉
益生菌可以降低大腸急躁症病患之疼痛嚴重度及腹脹感	B	少數的臨床試驗
益生菌可以降低高危險嬰兒之異位性皮膚炎發生率及治療症狀	B	

註<sup>a</sup>：

1. 證據等級A代表：具一致性，品質良好之病人導向證據 (good-quality patient-oriented evidence)
2. 證據等級B代表：不具一致性或品質受限之病人導向證據 (limited-quality patient-oriented evidence)
3. 證據等級C代表：共識，以疾病為導向之證據，通常的做法，專家的意見，或一系列個案 (disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series.)

## 一、抗生素引起的腹瀉 (Antibiotic-associated Diarrhea)

依據一篇大型且嚴謹的 meta-analysis 研究，分析了34個隨機、安慰劑對照組試驗。結果發現益生菌對於抗生素引起腹瀉之發生率顯著的下降達52% (95%CI 35-65%)，減少了旅行性腹瀉8% (範圍為-6%至21%)；而針對兒童族群則可降低57% (35%-71%)，成人則可降低26% (7%-49%) 的。研究發現菌種間療效並無差異性，如 *Saccharomyces boulardii*、*Lactobacillus rhamnosus GG*、*Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus bulgaricus* 或其它菌株不論單獨使用或合併二種以上菌株療效相當<sup>6</sup>。

## 二、急性感染性腹瀉 (Acute Infectious Diarrhea)

依據 Cochrane 資料庫分析23個研究，總病患數為1917人，使用各種菌種的益生菌治療急性感染性腹瀉，此研究分析

的感染性腹瀉型態包括病毒感染引起的腹瀉及旅行者腹瀉 (traveler's diarrhea)。結果發現益生菌給予三天則可以顯著降低腹瀉 (RR = 0.66; 95% CI, 0.55 to 0.77; P = .02)，其平均降低腹瀉時間為30.48小時 (95% CI, 18.51 to 42.46 hours; P < .00001)，作者認為益生菌不論應用於而兒童或成人皆可以有有效的輔助急性感染性腹瀉之體液補充治療<sup>7</sup>。

## 三、大腸急躁症 (Irritable Bowel Syndrome ; IBS)

目前仍缺乏可靠的證據，僅有幾個研究證實益生菌可以減緩大腸急躁症病患的症狀如腹部疼痛及腹脹感。有個系統性的回顧 (Systematic Review) 研究，初步收納了16個隨機對照試驗研究，其中11個研究顯示非嚴謹的試驗包括缺乏盲性試驗 (blinding)，研究期間不夠長，樣本數不足，或缺乏 intention-to-treat 分析。對於耐受度 (tolerability) 及副作用事件 (adverse events) 並沒有研究可以提供可量化的數據。其中有一個研究總共收了362病患，一組使用 *Bifidobacterium infantis* 35624 益生菌另一組給於安慰劑，結果發現可以有20%病患可以改善症狀，統計學上具差異性 (P < 0.05)。其他研究皆未發現益生菌可以顯著改善大腸急躁症之症狀<sup>8-9</sup>。

## 四、異位性皮膚炎 (Atopic Dermatitis)

目前僅有幾個小型的隨機對照試驗研究發現對於兒童異位性皮膚炎益生菌有其療效，尚須更大型及嚴謹的臨床試驗來探討益生菌於異位性皮膚炎的角色<sup>4-5</sup>。由Kalliomaki等人設計一個隨機對照試驗研究，針對具有家族性異位性皮膚炎的孕婦159位於生產前二至四週給予L. rhamnosus GG而嬰兒持續給予六週，研究結果發現有實驗組23%發生異位性皮膚炎而安慰劑組發生率為46%，相對風險為0.51達到統計學上差異性（23% versus 46%；RR, 0.51; 95% CI, 0.32–0.84; p = 0.008）<sup>10</sup>。

#### 肆、劑量、副作用、禁忌症及交互作用

目前益生菌給予的建議劑量及使用期間是依據疾病種類而異，匯整如表三<sup>4</sup>。僅有少數報告發現偶會發生輕度腹部脹氣不適；嚴重的副作用極為罕見，曾有報告對於疾病嚴重病患、免疫不全或短腸症兒童可能併發菌血症（bacteremia）。因此對於這樣高風險的族群建議應避免給予益生菌<sup>5</sup>。禁忌症方面目前對於益生菌中Lactobacillus sp、Bifidobacterium sp、S. thermophilus, 或S. boulardii.是沒有絕對的禁忌，但是若對於乳酸或牛奶過敏者則不建議使用Lactobacillus類的益生菌。對於交互作用方面，目前還有沒有已知的藥物或食物間發生交互作用藥物，但是對於若同時病患需使用抗生素者，則建議需與益生菌間隔至少二小時<sup>4-5</sup>。

表三 益生菌使用之建議劑量<sup>4</sup>

適應症及 益生菌種類	建議劑量及使用期間
<b>抗生素引起腹瀉</b>	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	$4 \times 10^9 - 2 \times 10^{10}$ CFU daily for 1–4 wk
LGG	$6 \times 10^9 - 4 \times 10^{10}$ CFU daily for 1–2 wk
<i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Lactobacillus Bulgaricus</i>	$2 \times 10^9$ CFU daily for 5–10 days
<i>L. acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium longum</i>	$5 \times 10^9$ CFU daily for 7 days
<i>L. acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i>	$1 \times 10^{11}$ CFU daily for 21 days
<b>嬰兒及兒童急性感染性腹瀉</b>	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	At least $10^{10}$ CFU in 250 mL of oral rehydration solution; $10^{10} - 10^{11}$ CFU twice daily for 2–5 days
<i>Lactobacillus reuteri</i>	$10^{10} - 10^{11}$ CFU daily up to 5 days
<b>大腸急躁症</b>	
VSL#3 <sup>b</sup>	$9 \times 10^{11}$ CFU daily for 8 wk
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	$10^6 - 10^{10}$ CFU daily for 4 wk
LGG and other organisms	$8 - 9 \times 10^9$ CFU daily for 6 mo
<b>異位性皮膚炎</b>	
LGG	$10^{10}$ CFU daily for 2–4 wk before expected delivery in pregnant women, followed by infant administration for 6 mo

備註：

<sup>a</sup>CFU = colony-forming units.

<sup>b</sup>VSL#3是一個有八種益生菌的混合包括*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. longum*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, 及*Streptococcus thermophilus*.

參考資料：

1. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 958-966.
2. Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1567-1576.
3. Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. Lactobacillus GG: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34(3): 483-498.
4. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 15; 67(6): 449-458.
5. Kligler B, Cohrssen A. Probiotics. *Am Fam Physician.* 2008; 1; 78(9): 1073-1078.
6. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(6): 374-382.
7. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2004; (2)CD003048.
8. Darren M Brenner, Matthew J Moeller, William D Chey, Philip S Schoenfeld. The Utility of Probiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review *The American Journal of Gastroenterology* 2009; 104(10): 1033-1049.
9. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al: Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(7): 1581-1590.
10. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 2001; 357: 1076-9.

# Evidence-based Medicine Perspective the Clinical Application of Probiotics

Mei-Fang Lin<sup>1</sup>, Ming-Chieh Hsieh<sup>2</sup>, Pin-Chin Tsai<sup>1</sup>

Department of Pharmacy, E-DA Hospital<sup>1</sup>

Department of Pharmacy, Chang Gung Memorial Hospital<sup>2</sup>

---

## Abstract

In recent years, both research and consumer interest in probiotics have grown. Increasing clinical evidence supports some of the proposed health benefits related to the use of probiotics, particularly in managing antibiotic-associated diarrhea diseases and acute infectious diarrhea. Some studies indicate a benefit in treating atopic dermatitis in children.

Probiotics which are regulated as dietary supplements and foods, consist of yeast or bacteria. They are available as capsules, tablets, packets, or powders and are contained in various fermented foods, most commonly yogurt or dairy drinks. This article will explore the evidence-based medicine point of view of clinical application of probiotics, including pharmacological effects, use, adverse effects, drug interactions, precautions, and contraindications.

