

國內外新知

# 使用益生菌預防及治療艱難梭狀桿菌相關腹瀉之臨床發展

編輯部

*Clostridium difficile* (艱難梭狀桿菌)，為革蘭氏陽性可產孢子桿菌。於30年代自正常新生兒腸道中分離出，於1978年證實與偽膜性結腸炎有關。其可造成自輕微之腹瀉至嚴重之猛暴性大腸炎、巨結腸症甚至死亡。其造成之結腸炎為最常見之院內感染性腹瀉。

健康成人之腸道約3%可分離出此菌，而住院病患可高達15-35%。健康人之腸道正常菌叢可抑制艱難梭狀桿菌之生長繁殖及毒素生成，而使用抗生素會使此抑制能力下降。而益生菌 (probiotics) 可增進此抑制能力。

隨著醫學及製藥科技的發展，人類使用廣效性抗微生物製劑對抗感染症之用量逐年上升。在過去20年間，艱難梭狀桿菌相關腹瀉 (*C. difficile* associated diarrhea; CDAD) 之發生率亦急劇上升，根據英國的研究，於2006年中住院病患之發生率約為24.8%，尤以長期居住於長期照顧機構之年長者為最。雖然CDAD會造成臨床之併發症及增加相關之醫療支出，但

其所導致之死亡率很低(約1.5%)。但近來發現於北美地區之新菌株 (BI/NAP1) 其導致的併發症及死亡率較傳統艱難梭狀桿菌高出許多(6-12%)。

因艱難梭狀桿菌可為人類腸道之正常移生菌，造成CDAD是因人類對艱難梭狀桿菌所釋放之毒素產生的免疫反應導致。此細胞毒素會攻擊結腸上皮產生腹瀉、發炎甚至典型之偽膜性結腸炎。現今診斷CDAD通常藉由偵測糞便中是否存在此類毒素。但如只單獨測定toxin A之存在與否常造成偽陰性。

針對CDAD之治療常使用metronidazole及vancomycin；通常以metronidazole為第一線治療藥物，其優點為便宜及較不易篩選出抗藥性菌種，如vancomycin resistant *Enterococcus*。然而近年有病例報告指出使用metronidazole治療失敗之機率有上昇之現象。儘管給予適當之藥物治療，仍約有10-40%後復發，而且是同一菌株再次感染，應是腸道細菌未完全清除導致的。其復發的危險因子為toxin A

之腸道特異性免疫球蛋白減少所致，可能與結腸之IgA分泌細胞減少有關。

減少抗生素使用，如clindamycin及第3代cephalosporins可減少CDAD的發生。而高毒性株BI/NAP1/027可能與fluoroquinolones之使用有關。但病患有感染症而不得不使用抗微生物製劑與減少抗生素使用以減少CDAD之原則相背離，故使用益生菌加強宿主腸道之正常菌叢之抵抗力，或許可作為CDAD之初級或次級預防之另類生物療法。

世界衛生組織(WHO)對於益生菌的定義為「一種活的微生物，給予一定的數量之上( $10^7$ - $10^{11}$  cfu/day)會對人體產生益處」。因益生菌有上述的效用，故近年有許多研究針對其預防或治療CDAD。益生菌可於多種食物中發現，如優格、發酵乳等，其包含如*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Saccharomyces boulardii*等多種微生物。雖然其在醫學上的使用仍有爭議，但近年有部分研究證實其對兒童腸胃炎、壞死性腸炎、潰瘍性結腸炎及腸燥症之治療有助益。

要成為可用之益生菌必須符合多種嚴格的標準。一、需鑑定菌株特性，包含phenotype及genotype以利後續純化及複製使用。二、需不被一般抗微生物製劑殺死。三、對人類無危害或副作用。四、可存活於人類腸道中且能保持其活性及生物功能。

益生菌藉由多種機轉刺激腸道的

免疫反應。經由細胞及動物研究發現益生菌可增強先天免疫及樹突細胞的抗發炎反應。而CDAD的嚴重度決定於宿主對toxin A之免疫反應強弱，經動物實驗證實*S. boulardii*可增加對抗toxin A之特異型IgA以減輕CDAD之症狀。

益生菌亦可減低腸道致病菌株對腸道黏膜之吸附及侵犯能力以減少移生現象。一般認為益生菌會產生短鏈脂肪酸以減低腸腔中的pH值而抑制細菌生長。經由體外研究發現益生菌可抑制大腸桿菌、沙門氏桿菌及艱難梭狀桿菌之生長。此外於動物實驗中亦發現，益生菌能分泌抗菌物質抑制致病菌吸附於腸道黏膜，亦能維持黏膜上的氯離子通道之功能而降低腹瀉之嚴重度。

McFarland LV合併使用*S. boulardii*及vancomycin治療CDAD，於4週後追蹤結果發現實驗組可減少疾病的復發，但次族群分析後發現於第一次發生CDAD的病患效果較反覆發作的病患效果差。此後針對反覆發作CDAD病患使用益生菌作為次級預防的研究均無達到明顯之統計顯著意義。Cochrane綜合多篇的相關文章做系統性的分析發現現今尚無足夠的證據證實益生菌可用來治療CDAD或次級預防。

Plummer等人使用*Lactobacillus acid-ophilus*及*Bifidobacterium bifidum*於高危險群的病患中預防CDAD，結果發現對於疾病的發生率於實驗組

及對照組間並無顯著的差異，此外對於艱難桿菌的帶菌比率亦無明顯差別。但是對於帶菌者族群次分析，發現實驗組病患之艱難梭狀桿菌相關毒素較少，可能與益生菌的抗毒素作用有關。Hickson 等人使用含有 *L. casei* 之發酵乳於超過 50 歲以上的住院病患（排除重症、免疫不全；及使用抗生素之高風險病患）預防 CDAD 的發生，結果發現實驗組之 CDAD 發生率明顯小於對照組。Rafiq 等人於臨床病患使用益生菌亦達到預防 CDAD 發生的效果。然而，對於各種益生菌是否真能用來做 CDAD 的初級預防上需更廣泛的臨床研究證實其效用。

依各個臨床實驗發現，益生菌是可安全使用於病患，雖然有部分病例報告其導致菌血症及敗血症，推測其原因為此類細菌可以正常移生於手掌及環境中，而病患使用中央靜脈導管等醫療措施時將其帶入血液中產生感染。建議於高風險病患（免疫不全、早產兒）及其他具有風險病患（中央靜脈導管置入、腸道異常、空腸造瘻灌食、嚴重瓣膜性心臟病）使用益生菌時需仔細評估及小心臨床醫療照護技術。

每一株益生菌對每一個特定族群患者皆有不同的效用，故仍需臨床進一步研究。此外，對於益生菌的抗藥性仍需進一步研究，且長期使用益生菌並使移生於腸道是否會造成腸道細菌間的抗藥機轉傳遞亦需仔細追蹤。

[譯者評] 益生菌為存在於自然界

中的微生物，經純化後培養而使用於臨床，為一種生物療法，利用微生物之間相互競爭生存空間的特性來治療及預防疾病的發生，比之現今使用抗微生物製劑治療感染症較不違反自然界的平衡，甚至不會因此而篩選出更多抗藥性菌株而改變自然界微生物的狀態，故值得進一步探討益生菌在各種感染症，甚至用以預防感染症發生的角色。依近年部分研究及臨床試驗結果，證實益生菌有預防疾病發生的效用，但用以治療疾病則無更有力證據支持其效果。現今發現且用於人類的益生菌只佔小部份，必須更進一步研究各種菌株於各族群病患間的效用。CDAD 為常見院內感染性腹瀉，因臨床治療其它感染症使用抗微生物製劑而導致，在無法停用原抗生素的狀況之下，使用 metronidazole 或 vancomycin 治療。但近年發現有抗藥菌株，且治療後疾病的復發率亦高，故輔之以另一種安全且有效的益生菌或許可提供另一種控制及預防的選擇。[屏東東港安泰醫院 陳光銘 摘評]

## 參考文獻

1. Gareth C Parkes, Jeremy D Sanderson, Kevin Whelan: The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Lancet Infect Dis* 2009;9:237-44.
2. 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* 1994;271:1913-8.

3. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al: *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004;7:59-62.
4. Hickson M, D' Souza AL, Muthu N, et al: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80.
5. Rafiq R, Pandey D, Osman S, et al: Prevention of *Clostridium difficile* diarrhoea with probiotics in hospitalized patients treated with antibiotics. *Gastroenterology* 2007;132:187.