

[千葉醫學 52, 121-125, 1976]

## 口服 妙利散 *Clostridium butyricum* Miyairi 588 株對 腸內細菌叢造成的變化

\*千葉大學醫學部附屬病院檢查部

\*\*千葉大學醫學部附屬肺癌研究施設第一臨床研究部

小林章男\* 有田正明\*\*

天野喜美子\* 山口 豐\*\*

(昭和 51 年 3 月 24 日)

### 總論

使胸部外科手術後的成人住院患者口服妙利散 *Clostridium butyricum* Miyairi，並於服用前、後測定糞便中的各種細菌數和妙利散 *Clostridium butyricum* Miyairi 的菌數。

實驗研究人員於給予妙利散 *Clostridium butyricum* Miyairi 數天後，測出每 1g 的糞便中含有  $10^6 \sim 10^7$  個。讓沒有腹部症狀的患者服用妙利散 Miya BM 時，糞便中的大腸菌、*Lactobacillus*、腸球菌的數量比服用前增加。相反的克雷白氏桿菌(*Klebsiella*)和念珠菌的數量減少。讓有腹部症狀的患者服用妙利散 Miya BM 時，大腸菌和 *Lactobacillus* 的數量同樣的增加，但是以往大量出現於糞便中的克雷白氏桿菌、念珠菌、綠膿菌和變形菌的數量卻減少，症狀也消失。

從以前就知道造成腹瀉的細菌有沙門氏菌、痢疾等。最近令人頭痛的細菌包括 *Yersinia*、*Pseudomonas*、*Ecomonas* 等。但是於實際進行診療時，卻難以從腹瀉症狀檢查出這些細菌。特別是沒有發燒的腹瀉時，更難檢查出這些已知的細菌。一部分的原因被證明是腸內菌叢的混亂，但是詳細原因不明。

在此對經常出現於報告中，對腹瀉和其他各種胃腸症狀有效的妙利散 *Clostridium butyricum* Miyairi，從腸內細菌叢變化的觀點檢討口服時在何種條件下有效。

### 對象和方法

對象：以 1.5 歲到 75 歲(平均 51 歲)的 24 位住院患者為對象，從胸部外科手術前 10 天到手術後，原則上每星期 2 次從自然排便中分離細菌。於此期間中，從手術後開始口服妙利散 *Clostridium butyricum* Miyairi 芽胞型(Miya BM)1 天 3g 分成 3 次服用。幾乎所有的病例同時以口服以外的方法給予抗生素。此次使用的妙利散 Miya BM 由妙利散(Miyarisan)製藥株式會社製造，1 g 中含有 40mg 的乾燥芽胞菌。

糞便的定量培養：從採便到開始檢查為止通常經過 5 小時，其間將試樣密封後置

於冰箱保存。糞便在濕潤狀態下秤量，加上 9 倍的稀釋液後攪拌，小心地使其離心沈澱後將上清層稀釋 10 倍，各取出 0.05ml 的稀釋液塗抹於下列的各種平板培養基上。然後在需氣性或以密封袋(BBL)形成的厭氣性環境下，以 37°C 培養 1~2 天後，以發育集聚數測定糞便中的菌數。

分離和鑑定：以 GAM 培養基(日水)測定總厭氣性菌數。Bifidobacterium 以 BS 培養基、Bacteroidaceae 以 NBGT 培養基、**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 以 CLM 培養基、Enterococcus 以 TATAC 培養基、Lactobacillus 以 LBS 培養基、念珠菌以 GS 培養基(榮研)進行選擇性培養，並以集聚的形狀、Gram 染色性和形態、是否為需氣性等判定菌種。大腸菌和克雷白氏桿菌(Klebsiella)則以 BTB 培養基(榮研)培養，以常規法(routine)鑑定。

## 結果

**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 於糞便中出現：顯示於口服**妙利散** Miya BM 後，觀察該菌於糞便中出現的狀況。口服後最快在 3 天以內，最慢在 24 天以內於糞便中出現。但是有 2 位於第 3 天和第 6 天停止觀察，於停止時沒有菌種出現。於出現時此**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 於糞便中的菌數極多，幾乎全部高達  $10^6\sim 10^7/g$ 。

口服**妙利散** Miya BM 時對糞便內細菌叢造成的變化：使沒有腹部症狀的患者服用**妙利散** Miya BM，並最少於服用前測定 3 次，於服用後 4 天以內和 5~10 天採便，調查各病例於糞便中的各種細菌數。此外，在上述的 3 個期間中調查 2 次以上時，以平均菌數計算。

大腸菌的菌數於口服**妙利散** Miya BM 之前的分布範圍極廣，從  $10^3/g$  到  $10^9/g$ ，平均為  $10^7/g$ 。但是於口服**妙利散** Miya BM 後，大腸菌的菌數隨著時間的經過而增加，菌數的分布範圍也縮小。Enterococcus 也出現同樣的傾向。但是無論任何時期的菌數皆稍微小於大腸菌的菌數。雖然 Lactobacillus 也出現同樣的傾向，但是各時期的平均菌數更少。Bifidobacterium 和 Bacteroidaceae 的病例數不多，於服用前、後的菌數並無明顯變化。前者於 3 時期的菌數大都為  $10^{10}/g$ ，後者則大都為  $10^9/g$ 。

相反的，克雷白氏桿菌(Klebsiella)和念珠菌於口服**妙利散** Miya BM 後的菌數減少。前者於口服**妙利散**前的菌數分布於  $< 10^2\sim 10^{10}/g$ ，平均為  $10^8/g$ ，口服**妙利散**後的菌數減少。口服**妙利散** 5~10 天後的平均菌數為  $10^6/g$ 。後者於口服**妙利散**前分布於  $< 10^2\sim 10^8/g$ ，口服**妙利散**後的菌數稍減。

**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 於口服後的菌數並無明顯變化。各時期的糞便 pH 都沒有變化。

口服**妙利散** Miya BM 和腹部症狀的關係：使有腹部膨脹感、腹痛、軟便、惡心等症狀的 4 個病例口服**妙利散** Miya BM，調查症狀和糞便內細菌叢的推移。

病例 1 於症狀出現時，口服**妙利散** Miya BM 前的菌數分布互相比較時，大腸菌的菌數減少，念珠菌數增加，Lactobacillus 較少。口服**妙利散** Miya BM 後，大腸菌和 Lactobacillus 的菌數增加，念珠菌數減少。病例 2 於症狀出現時，口服**妙利散** Miya BM 前的菌數分布互相比較時，大腸菌和 Lactobacillus 的菌數減少，克雷白氏桿菌 (Klebsiella) 菌數增加，綠膿菌數  $10^5/g$ 。口服 Miya BM 後，大腸菌和 Lactobacillus 的菌數增加，克雷白氏桿菌 (Klebsiella) 菌數減少，綠膿菌消失。病例 3 於症狀出現時，Lactobacillus 的菌數減少，大腸菌和綠膿菌平均分布，變形菌數  $10^7/g$ 。口服**妙利散** Miya BM 後，Lactobacillus 的菌數增加，大腸菌也呈增加傾向。念珠菌和變形菌減少。

### 考察

**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 為宮入於 1935 年從人體和土壤分離出的厭氣性有芽胞型酪酸菌。根據報告指出於厭氣狀態下產生此菌的低級脂肪酸等對各種病原菌具有抗菌作用，對病原大腸菌、黃色葡萄球菌、需鹽菌(腸炎弧菌)和白色念珠菌等有殺菌性作用，對痢疾 Sonne 型、傷寒菌、副傷寒菌和變形菌有靜菌性作用。本菌的培養濾液還有促進 Bifidobacterium、Lactobacillus acidophilus 和 St. faecalis 等乳酸菌類的發育，和**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 本菌共存。此外，**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 為有芽胞菌，在芽胞狀態下對環境變化具抵抗力，耐胃酸並且對人體無害。

從上述各點，筆者等認為只要每天服用**妙利散** Miya BM 就可以阻止病原菌於腸管內的繁殖，並因為能夠促進乳酸菌的發育，使腸管內的 pH 變成酸性，可以抑制外部病原菌於腸管內的附著和繁殖。事實上有許多報告指出於臨床上使以腹瀉為首的各種腸炎口服**妙利散** Miya BM 極為有效。

實驗研究人員安排住院成人患者口服**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi，雖然同時口服外另給予抗生素，但是確認了口服數日後於糞便中出現大量的**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi。但是一部分的病例於口服**妙利散** Miya BM 後，經過一段時間才於糞便中出現此菌。有腸沾黏症狀的患者則於口服**妙利散** 24 日後出現。所有病例於出現時的菌數都達  $10^5/g$  以上。從上述的事實，研究人員認為**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 先於腸管內繁殖後再排泄於糞便中。其他研究論文（北村哲男）也顯示從停止口服後 4~7 天於糞便中測出之點，推測此菌於腸管內繁殖。

腹部症狀的 3 個病例於口服**妙利散** Miya BM 上一致，其症狀也消失。觀察細菌於這些病例的糞便中消長的情形時，所有病例於症狀減輕的同時，多數存在於腸管內的大腸菌和 Lactobacillus 增加，一般少數存在於腸管內的克雷白氏桿菌 (Klebsiella) 菌、念珠菌、綠膿菌、變形菌等一致顯著的減少。上述的 2 種菌群受到**妙利散** *Clostridium butyricum* 影響的程度不在本研究範圍。根據各種狀況顯示變形菌和 Pseudomonas 與

人體腹瀉的關聯性，研究人員密切注意各病例的各種胃腸症狀與這些菌株於消長之間的關係。

最後，讓無症狀的患者口服**妙利散** Miya BM 時，大腸菌、乳酸菌和 *Enterococcus* 等好菌增加，克雷白氏桿菌和念珠菌等壞菌減少，有症狀的患者也出現相同狀況，因為皆是受到口服**妙利散** Miya BM 的影響。其他研究論文(小林)也指出讓嬰兒口服**妙利散** *Clostridium butyricum* Miyairi 時，於糞便中的乳酸菌 *Lactobacillus* 和 *Streptococcus* 量增加。