

PROBIOTICS-益生菌

酪酸菌(宮入菌)

Clostridium butyricum MIYAIRI

改善腸道的各種症狀。

活性生菌製劑 Miyarisan BM
(妙利散BM®)

Miyarisan-S
(妙利散-益斯錠®)



 ミヤリサン株式会社

長野営業センター
〒389-0682 長野県埴科郡坂城町中之条102-15

 裕心企業有限公司

台灣總代理
高雄市苓雅區青年一路1~3號 / TEL.886-7-7211010 / FAX.886-7-7245500

BACTERIOLOGY

酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)的細菌學性狀

Origin

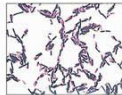
酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)的由來

Clostridium butyricum MIYAIRI是具有芽孢的厭氧酪酸菌，存在於10%~20%正常人的腸道內。1933年千葉醫科大學衛生學衛生室(現為千葉大學醫學部)的宮入近治博士首次發現*Clostridium butyricum*中的MIYAIRI菌株，並作為在腸道內對腐敗菌具有很強作用的酪酸菌進行了報導。本菌不但對腐敗菌和其他消化道內病原菌有抑制作用，而且有促進雙歧桿菌和乳酸菌等腸內有益菌的增殖，與有益菌共存而發揮整腸作用。另外，與乳酸菌相比本菌具有芽孢，不但由於不易受胃酸和抗生素的影響使含本菌的藥品能在腸道內充分發揮藥效，而且由於不易受酸鹼和熱壓力等各種理化因素的影響，使含本菌的藥品穩定性良好容易保存。

Cell & Colony Morphology

酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)的型態和培養所見¹⁾

Clostridium butyricum MIYAIRI是呈直線狀或稍彎曲鈍圓形、革蘭氏染色顯陽性、有卵圓形亞端性芽孢的厭氧芽孢桿菌，具有運動性。BL瓊脂培養基厭氧培養時，菌落呈正圓形~不規則形、灰褐色和中央呈茶色。



酪酸菌的革蘭氏染色性



酪酸菌對腐敗菌的抑制作用



酪酸菌的電子顯微鏡像

Safety

安全性(謎鼠、小鼠、狗)^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)}

急性、亞急性和慢性毒性試驗表明，口服妙利散的有效成分酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)可能的最大量後，未發現有中毒症狀和臟器的病理變化，變異原性試驗也未發現有異常。妙利散的有效成分酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)與耐鏈黴素的大腸菌、MRSA和耐萬古黴素的腸球菌(VRE)分別進行一起培養時證明，酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)不感受這些耐藥菌的耐藥因子。此外，對641例進行含有有效成分酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)妙利散的臨床試驗結果也未發現有任何副作用。

酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)之生化特性¹⁾

	<i>C. butyricum</i>	
	MIYAIRI	ATCC 19398 [*]
Cell morphology	Slightly irregular gray white	
Colony morphology	Gram-positive straight rods with rounded ends, subterminal spores	
Acid from:		
Arabinose	+	+
Xylose	+	+
Rhamnose	-	-
Ribose	+	+
Glucose	+	+
Mannose	+	+
Fructose	+	+
Sucrose	+	+
Maltose	+	+
Cellobiose	+	+
Lactose	+	+
Trehalose	+	+
Melibiose	+	+
Raffinose	+	+
Melezitose	-	-
Starch	+	+
Glycogen	+	+
Glycerol	w	w
Mannitol	-	-
Sorbitol	-	-
Inositol	-	-
Esculin	w	w
Salicin	+	+
Amygdalin	+	+
Gelatin liquefaction	-	-
H ₂ S production	-	-
Indole production	-	-
Nitrate reduction	-	-
Growth in 20% in bile	+	+
Gas from glucose	+	+
Motility	+	+
Esculin hydrolysis	+	+
Starch hydrolysis	+	+
End-products from PYG	酪酸：酢酸	酪酸：酢酸
DNA GC mol%	25.9	24.7
DNA homology	91%	

^{*} *Clostridium butyricum* 的基準株

+: 陽性、-: 陰性、W: 弱陽性

含酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 妙利散的特點

FEATURE

活菌製劑妙利散BM和妙利散－益斯錠改善腸內菌群紊亂而所致的各種消化道症狀

作用

- 1.具有改善急性慢性腹瀉和便秘的作用。
- 2.不會因胃酸的影響而減效，即不易受胃酸的影響。(in vitro)
- 3.與各種抗生素合用不減效，即不易受抗生素的影響。(Rat)
- 4.改善因使用抗生素和化療時的腸內菌群紊亂引起的腹部症狀。
- 5.在消化道內分泌對人體健康有益的短鏈脂肪酸(酪酸)。
- 6.降低腸道炎症性參數。(Rat)
- 7.抑制各種腸道內病原菌的增殖，與雙歧桿菌共存。(in vitro、鼯鼠)

功能・效果

治療和改善因各種原因引起的腸道內菌群紊亂而所致的消化道症狀。

組成・包裝

妙利散BM [®]	每g含菌入菌40mg	1gmx1000包 / 1gmx21包	盒裝
妙利散－益斯錠 [®]	每錠含菌入菌30mg	240錠 / 120錠	瓶裝

用法・用量

妙利散BM[®]：通常成人每次0.5~1.0克，每日三次，口服。或根據患者的年齡、症狀不同適當增減，或遵醫囑。

妙利散－益斯錠[®]：通常成人每次1~2錠，每日三次，口服。或根據患者的年齡、症狀不同適當增減，或遵醫囑。

使用上的禁忌和注意

無特別禁忌，可長期服用。



CLINICAL EFFICACY 臨床治療效果

妙利散BM改善各種消化道疾病和症狀的效果

■ 對各種消化道症狀的治療效果

臨床治療結果顯示，妙利散對腹痛等腹部症狀的改善率為 80% (271/338 例)、對腹瀉的改善率為 97%(117/121 例)。^{6) 7) 8)}

對像疾患	改善率
腸胃炎	75% (3/4 例)
腹部症狀	80% (271/338 例)
下痢	97% (117/121 例)
便秘	67% (6/9 例)
交替性大便秘結	80% (8/10 例)
軟便	59% (94/159 例)

■ 對使用抗生素所引起的腹瀉和軟便的臨床效果

兒童（包括嬰幼兒）使用抗生素時，腹瀉和軟便的發生率為47.5%(19/40 例)，使用抗生素同時併用妙利散時，腹瀉和軟便的發生率降低至18.6%(17/91 例)。⁹⁾

妙利散BM [®] 投與量	PC系	CEP系	其他	合計
對照群	6/12例 (50.5%) *	11/25例 (44.0%) *	2/3例 (66.7%)	19/40例 (47.5%) *
1g投與群	10/33例 (30.3%) *	5/21例 (23.8%) *	1/3例 (33.3%)	16/57例 (28.0%) *
3g投與群	0/13例 (0%) *	1/17例 (5.8%) *	0/4例 (0%)	1/34例 (2.9%) *
1g投與群+3g投與群	10/46例 (21.7%)	6/38例 (15.8%)	1/7例 (14.3%)	17/91例 (18.6%)

*:有意差... χ^2 檢定 $p < 0.05$ ():下痢及軟便發症率

■ 對預防使用抗生素時 *C.difficile* 感染的防禦效果

成人在使用抗生素時，糞便中導致抗生素性腹瀉和偽膜性大腸炎的病原菌*C.difficile*的檢出率(菌數和毒素)顯著增加，然而併用妙利散時，病原菌*C.difficile*的檢出率明顯降低。¹⁰⁾

抗生物質療法施行時，*C.difficile*生菌及毒素之檢出及投與醱酸菌後之影響

檢出結果	妙利散BM			
	非投與群		投與群	
	患者例數 20例	大便採樣數 40	患者例數 14例	大便採樣數 31
<i>C. difficile</i> + , Toxin A -	1	5	0	0
<i>C. difficile</i> - , Toxin A +	2	2	1	1
<i>C. difficile</i> + , Toxin A +	3	5	0	0
總檢出數	6	12	1	1
陽性率	30%	30%	7%	3%

臨床治療效果

CLINICAL EFFICACY

妙利散BM[®] 高效臨床症狀改善率

■ 對腸易激綜合症(IRS)腹部症狀的治療效果

反覆交替性腹痛、腹瀉、便秘或混合腹部症狀的腸易激綜合症(IRS)的患者口服妙利散後，各種腹部症狀的改善率為 80.5% (99/123例)。⁷⁾

症狀	服用前例數	使用後
		(改善率%)
腹痛	20	16 (80.0)
下痢	22	19 (86.4)
腹部膨滿感	16	14 (87.5)
便秘	9	6 (66.7)
食後不快感	11	9 (81.8)
消化不良	14	11 (78.6)
腹鳴	21	16 (76.2)
交替性大便異常	10	8 (80.0)

■ 腸易激綜合症患者的腸內菌群異常和服用妙利散後的菌群變化

對腸易激綜合症患者(30例)和正常健康人(30例)的腸內菌群構成進行比較後發現，前者的乳酸菌、雙歧桿菌和厭氧菌總數減少，Clostridia 增加，患者服用妙利散後則恢復至正常健康人的腸內菌群構成。⁷⁾

	正常健康人(n=30)	患者(n=30)	
		服用前	服用後*
Enterobacteriaceae	7.34 ± 0.45**	8.09 ± 0.49	7.63 ± 0.36
Enterococci	4.29 ± 0.24	5.51 ± 0.49	4.26 ± 0.34
Lactobacilli	7.79 ± 0.75	6.55 ± 0.98	8.37 ± 0.36
Clostridia	4.38 ± 0.51	10.05 ± 1.21	4.40 ± 0.52
Bifidobacteria	9.04 ± 0.56	4.79 ± 1.08	9.26 ± 0.41
Bacteroidaceae	8.74 ± 0.63	9.10 ± 0.51	8.40 ± 0.43
厭氧菌總數	11.79 ± 0.51	9.15 ± 0.51	11.47 ± 0.54

* : 妙利散BM[®] 1日9g，每日三回，服用二週。

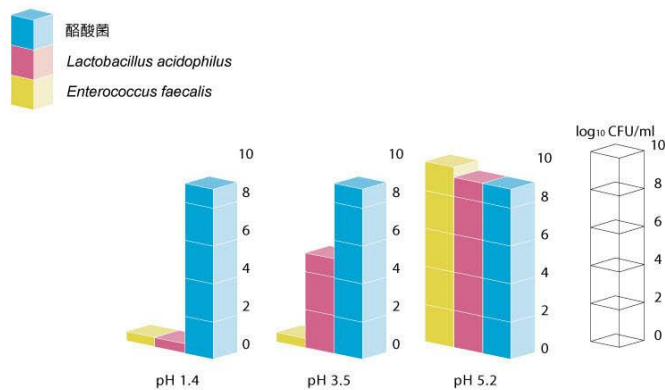
** : Log₁₀CFU/g feces

EFFICACY

有效性：酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 的體內動態 對胃酸和抗生素的抵抗性及發芽・增殖性

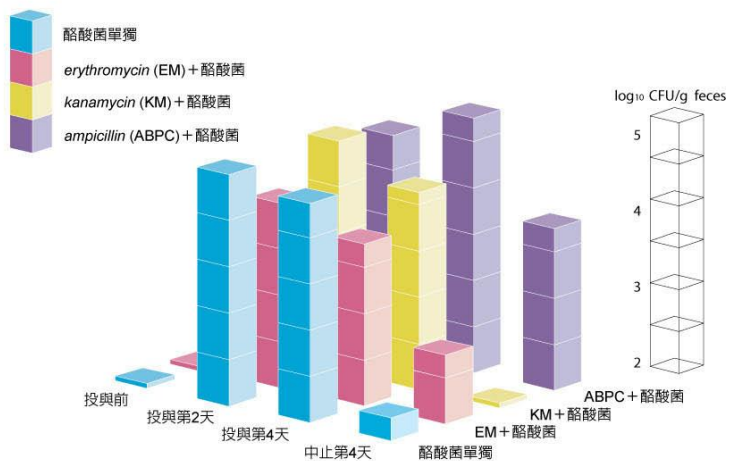
■ 對胃液的穩定性(in vitro)¹¹⁾

在健康成人男性的胃液(PH1.0~5.4)中於37℃振動1小時後，乳酸菌和腸球菌的菌數明顯減少，而酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 不受影響。



■ 對抗生素的抵抗性 (鼯鼠)¹²⁾

投用各種抗生素的鼯鼠同時併用酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI)，鼯鼠糞便中的酪酸菌檢出率與單獨服用酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 時基本相同，從而認為酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 不受抗生素的影響。



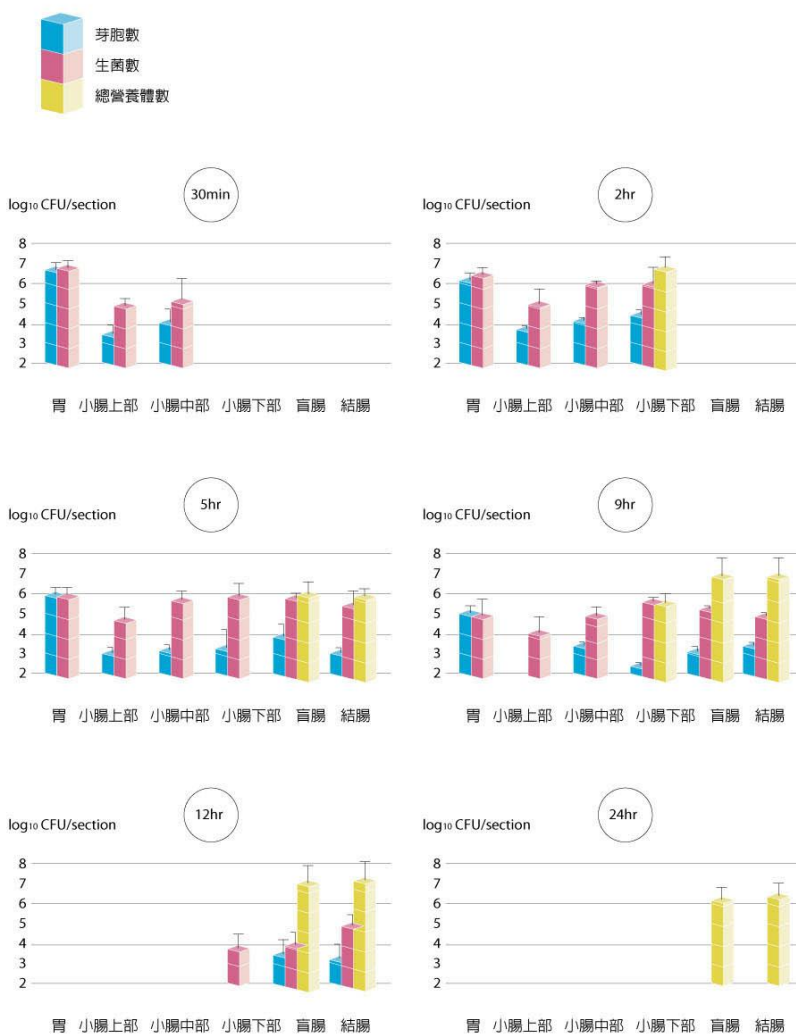
有效性：酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 的體內動態

EFFICACY

對胃酸和抗生素的抵抗性及發芽・增殖性

■ 酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 在腸內的發芽和增殖 (小鼠) ^{13) 14)}

小鼠服用後的酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI)，分別於30分鐘後在小腸上部發芽、2小時後在小腸下部分裂增殖，5小時後廣泛的分佈於胃和大腸，3天以內被排泄。



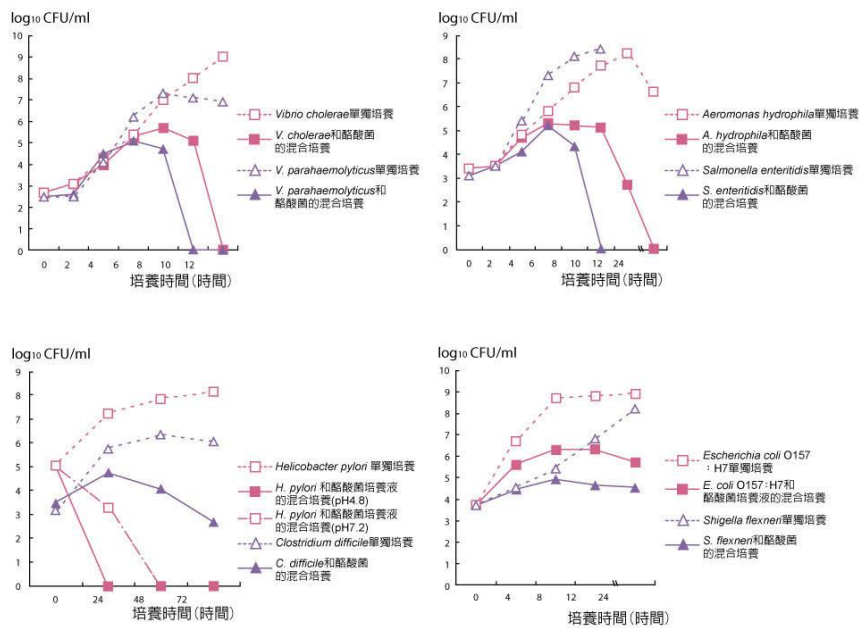
EFFICACY

有效性：酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 對腸內病原菌的作用

酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 調節腸內菌群作用

■ 抑制腸內病原菌的增殖 (in vitro) ^{15) 16) 17) 18) 21)}

將酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 分別與各種腸內病原菌 *Vibrio cholerae*、*V. parahaemolyticus*、*Aeromonas hydrophila*、*Salmonella enteritidis*、出血性大腸菌 O157:H7、*Shigella flexneri*、*Helicobacter pylori* 和 *C. difficile* 進行混合培養時，各種腸內病原菌的增殖明顯的受到抑制。



■ 酪酸抑制毒素原性大腸菌的耐熱性毒素(LT)的分泌(in vitro) ^{22) 23)}

將毒素原性大腸菌分別培養於添加相同濃度的各種有機酸的液體培養基進行培養後證明，添加n-酪酸的培養基中耐熱性毒素(LT)的分泌明顯受到抑制。

有機酸 (2mg/ml)	毒素原性大腸菌的培養上清的稀釋倍數								
	2 ⁰	2 ¹	2 ²	2 ³	2 ⁴	2 ⁵	2 ⁶	2 ⁷	2 ⁸
對照	++	++	++	++	++	++	++	+	—
n-酪酸	++	+	—	—	—	—	—	—	—
酢酸	++	++	++	++	++	++	++	++	++
乳酸	++	++	++	++	++	++	++	++	++

++：強陽性 ++：陽性 +：弱陽性 —：陰性

有效性：酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 對腸內病原菌的作用

EFFICACY

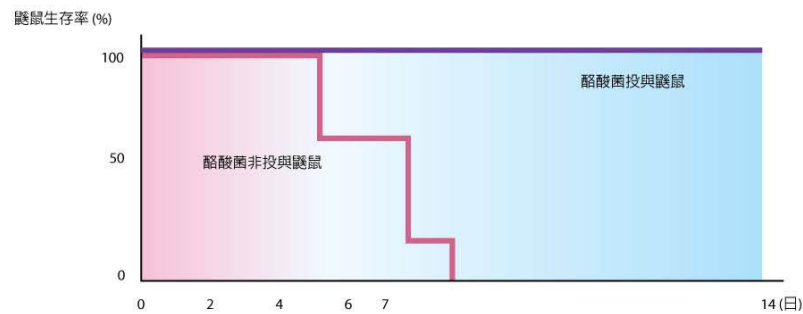
酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 調節腸內菌群作用

■ 酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 預防出血性大腸菌感染的作用

(18) (19) (20)

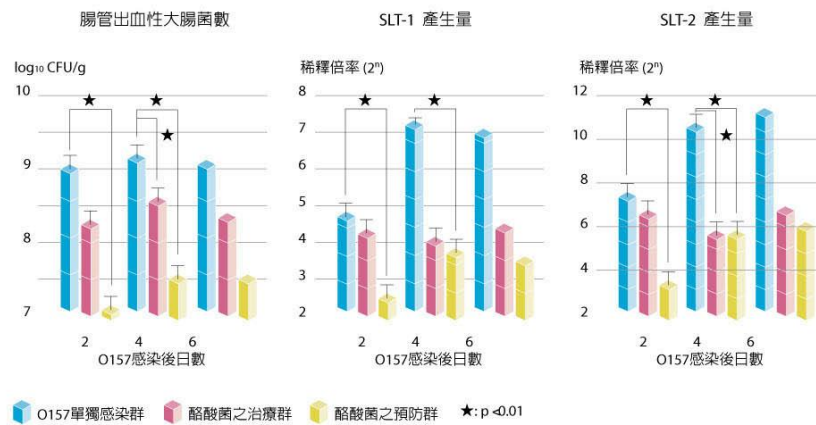
I、預防出血性大腸菌 O157:H7 致死性感染的作用

使無菌小鼠感染出血性大腸菌 O157:H7，至感染後第 7 天所有的小鼠均死亡，然而同時投用酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 的小鼠均存活。



II、抑制出血性大腸菌 O157:H7 增殖及毒素分泌的作用

感染出血性大腸菌 O157:H7 的小鼠投用酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 後，腸內的出血性大腸菌增殖和毒素 (SLT) 1 型及 2 型的分泌受到抑制。



EFFICACY

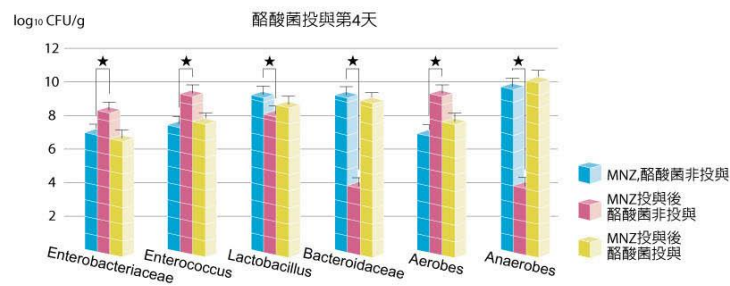
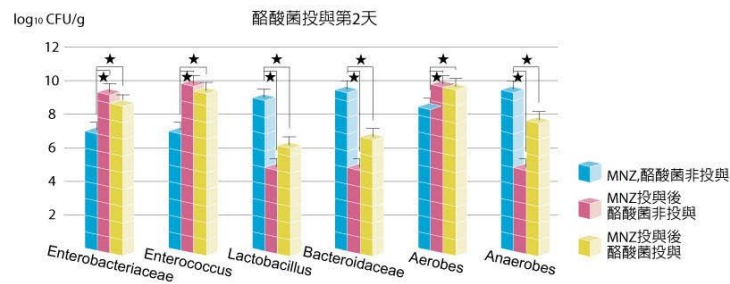
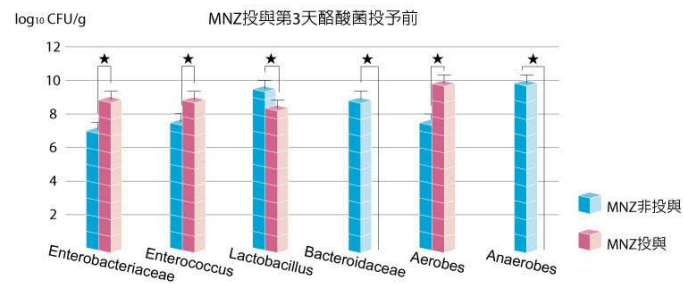
有效性：酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 對腸內病原菌的作用

酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 調節腸內菌群作用

■ 早期改善由化療所致的腸內菌群紊亂²⁴⁾

投用化療治劑(MNZ)後的小鼠，其腸內菌群發生紊亂，厭氧菌和短鏈脂肪酸分泌量減少。經投用酪酸菌 (*Clostridium butyricum* MIYAIRI)後，可促使其腸內菌群紊亂早期恢復。

★:p<0.05



EFFICACY

有效性：短鏈脂肪酸的作用

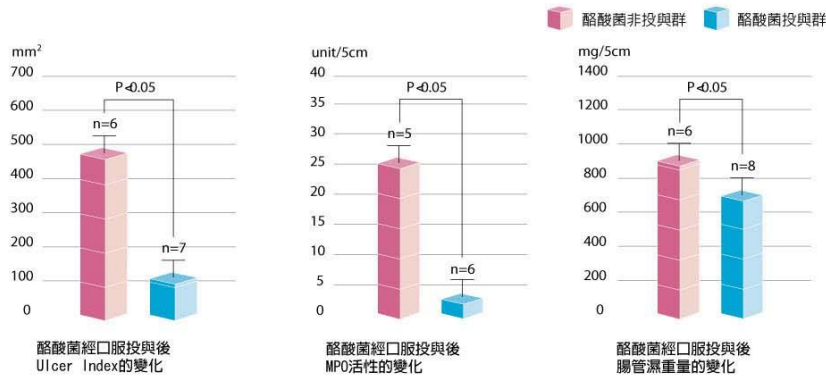
酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 抗炎症、改善腸粘膜萎縮和治療腹瀉作用

受注目的短鏈脂肪酸的生理活性

由腸內菌群所分泌的短鏈脂肪酸(酪酸、醋酸和丙酸)作為腸粘膜的能源被利用。短鏈脂肪酸除有促進水份吸收作用之外，據報導還有促進腸道粘膜上皮細胞的增殖和抑制炎症性免疫因子(cytokine)等抗炎症和抗潰瘍的作用。動物試驗證明，酪酸菌經口服後在腸內增殖和分泌酪酸，並顯示抗炎症和抗潰瘍的作用。

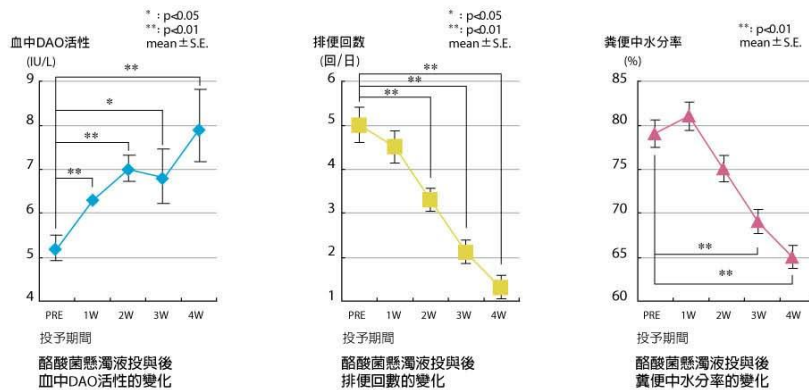
■ 酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 預防腸道的炎症性疾病 ²⁵⁾

給用葡聚糖硫酸鈉(DSS)誘發的患有腸道炎症和潰瘍的小鼠投用酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)後，炎症和潰瘍的指示 Ulcer index 和 MOP 活性降低，浮腫也明顯受到抑制。



■ 酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI) 改善進行鼻飼療法老年人的腸道粘膜功能 ²⁶⁾

進行鼻飼療法中的老年人併用酪酸菌(*Clostridium butyricum* MIYAIRI)後，其腸道粘膜萎縮指標二胺氧化酶(DAO)的活性增加，糞便中水份率減少，糞便性狀及大便次數也得到改善。



参考文献

- 1) Ikeda, T. et al.: Bifidobacteria Microflora, 7(1):57(1988)
- 2) 湯沢隆義 他：応用薬理、33(4):683(1987)
- 3) 湯沢隆義 他：応用薬理、34(2):215(1987)
- 4) 湯沢隆義 他：応用薬理、33(4):223(1987)
- 5) Tanaka, M. et al.: ミヤリサン(株)社内資料
- 6) 武田英二 他：新薬と臨床、25(9):1505(1976)
- 7) Zhang, D. et al.: Chin. J. Gastroenterol. 3(2):82(1998)
- 8) 岡林一夫 他：新薬と臨床、43(2):300(1994)
- 9) 倉田 晋 他：小児科臨床、41(10):2409(1988)
- 10) 黒岩豊秋 他：感染症学雑誌、64(11):1425(1990)
- 11) 下山 孝 他：総合臨床、26(6):1051(1977)
- 12) 山崎喜久雄 他：新薬と臨床、45(4):155(1996)
- 13) Sato, R. et al.: Microbiol. Immunol., 41(9):665(1997)
- 14) Sato, R. et al.: Microbiol. Ecol. Health Dis., 9:115(1996)
- 15) 黒岩豊秋 他：感染症学雑誌、64(3):257(1990)
- 16) 前田暁男 他：ミヤリサン(株)社内資料
- 17) 田口晴彦 他：Prog. Med., 17(5):1405(1997)
- 18) 高橋志達 他：Prog. Med., 17(7):1869(1997)
- 19) 高橋志達 他：感染症学雑誌、73(1):7(1999)
- 20) 高橋志達 他：細菌学雑誌、54(1):266(1999)
- 21) Takahashi, M. et al.: J. Microbiol., 49(7):635(2000)
- 22) 藤田逸樹 他：薬理と治療、14(10):6073(1986)
- 23) Takashi, K. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 50:495(1989)
- 24) 宮川夏樹 他：医学と生物学、141(1):1(2000)
- 25) Okamoto, T., et al.: J. Gastroenterol., 35(5):341(2000)
- 26) 伊藤いづみ 他：日本老年医学会雑誌、34(4):298(1997)



ミヤリサン株式会社

長野営業センター

〒389-0682 長野県埴科郡坂城町中之条102-15



裕心企業有限公司

台灣總代理

高雄市苓雅區青年一路1~3號 / TEL.886-7-7211010 / FAX.886-7-7245500