

Den normale tarmflora hos mennesket

Av Jørgen Lassen og Tov Omland

Jørgen Lassen er ansatt ved Statens Institutt for Folkehelse (SIFF), Tov Omland er ansatt ved Forsvarets mikrobiologiske laboratorium.

Undersøkelser av kroppens «normalflora» byr på så store metodologiske problemer at man fortsatt ikke kan gi noen fullstendig beskrivelse av denne. Problerene gjelder både kvalitative og, i enda større grad, kvantitative undersøkelser. De angivelser man finner i litteraturen om forekomst av forskjellige mikrobytyper, frekvenser og relative mengdeforhold kan derfor ikke tas for annet enn mer eller mindre grove anslag med rom for betydelig feilvurderinger (3).

Hvis vi hadde hatt bedre kjennskap til «normalfloraen», er det mulig at vi kunne inndelt den i en «basalflora» som ville være karakteristisk for mennesker under alle forhold (herunder ville f.eks. E.coli falle, som synes å være en normal intestinal parasitt hos alle mennesker i alle deler av verden), en «tilleggsflora» som forekommer i vekslende frekvenser, men som må betraktes som normale parasitter hos mennesker i store deler av verden og til slutt en flora som bare forekommer i begrensete områder, eller perioeder, avhengig av lokale eller forbıgående miljøfaktorer (4).

Mikrobene i en normalflora må opprettholde sin eksistens i et samspill hovedsaklig til to sider: for det første mot makroorganismen (verten), for det annet mot de øvrige mikrober i floraen. Hvilke faktorer som er avgjørende i dette fler-

sidige samspillet er langt på vei ukjent, men tilsammen bevirker de at en «normalflora» tenderer til å være forholdsvis stabil. Mikrober som først er etablert i en normalflora lar seg vanligvis ikke uten drastiske midler erstatte av andre mikrobytyper (1).

Den normale tarmfloraen hos mennesker varierer sterkt mellom de enkelte tarmavsnitt, både kvalitativt og kvantitativt. Normalfloraens sammensetning, fordeling og aktivitet er til enhver tid avhengig av 1) vertens «antibakterielle systemer» (slimhinner, sekreter, enzymer, pH-forhold, peristaltikk, immunsystemer) og 2) tarmens øvrige innhold.

Tarmen og tarminnholdet representerer således ikke et optimalt miljø for mikrober. Som et uttrykk for dette, vil mikrobene regelmessig formere seg langsommere her enn under optimale betingelser, et forhold som sannsynligvis er av betydning for floraens stabilitet. En «nykomling» vil i dette ujestmiljøet vanligvis gå til grunne før den får tid til å adaptere seg.

Dieten ble lenge ansett for å være av avgjørende betydning for tarmfloraens sammensetning, en oppfatning som nå er betraktelig modifisert (1).

For tynntarmsfloraen vil dieten ha en indirekte betydning idet den kan være

avgjørende for mavesyreproduksjon, enzymsekresjon og peristaltikk.

For tykktarmsfloraen skal det imidlertid nærmest ekstreme dietforandringer til før det avspeiles i floraen. Således kan en ekstrem kullhydratrik diet fører til et øket totalantall mikrober med en relativ overvekt av bifidogruppen innen familien *Lactobacillaceae*. En sterk fettrik diett vil undertrykke den samme mikrogruppen i likhet med *Str.faecalis* (enterokokker), mens *Bacteroides* blir fremmet på en slik diet.

Derimot skal selv en meget proteinrik diet ikke føre til signifikante forandringer av tarmfloraen. En variasjon av dieten innen «rimelighetens grenser» fører ikke til noen som helst forandring av tykktarmsfloraen. Dette henger sannsynligvis sammen med den uhyre effektive absorpsjonen som finner sted i tynntarmen. Det som blir igjen av dieten til tykktarmsfloraen begrenser seg stort sett til ikke-resorberbare rester som plantesteroider, fibrer og eventuelle næringsmiddeltilsetninger. Manipuleringer med slike stoffer er derfor mer effektive til å forandre floraen enn selve dieten. Ved tilsetning av cyclamat er det således påvist en cyclamatavhengig forandring av fæcesfloraen.

En gjennomgripende destruksjon av normalfloraen vil man imidlertid kunne påvise etter bruk av ikke-resorberbare antibakterielle legemidler. Normalfloraen vil da fort bli erstattet med «nye» og resistente mikrobetyper som eventuelt kan være patogene.

Bakterielle interaksjoner: Samspillet mellom de enkelte mikrobetyper spiller sannsynligvis en stor rolle for sammensetningen, særlig i tykktarmen. Men mekanismene her er fortsatt stort sett ukjente.

Vanligvis vil de forskjellige bakteriegruppene hemme hverandre (næringskonkurranse), men kan også av og til stimulere hverandre. Således vil aerobe og fakultativt aerobe bakterier (f.eks. enterobakterier) forbruke surstoff og dermed skape en nødvendig forutsetning for anaerobe bakterier. En selektiv hemming av koliforme bakterier vil således sekundært føre til en reduksjon av de anaerobe *Bacteroides*. Enkelte mikrober kan produsere spesifikke substanser (f.eks. bacteriociner) som hemmer (i sjeldne tilfelle fremmer) andre bakteriegrupper.

Tarmfloraens sammensetning:

Tynntarm: Hos friske personer vil den øverste del av tynntarmen (tolvfingertarmen) enten være steril eller ha en sparsom, temporær flora som er blitt overført fra magesekken. Også de følgende deler av tynntarmen (jejunum og øvre deler av ileum) inneholder bare få mikrober (ca. 10^3 pr. ml. tarminnhold). Denne floraen er hovedsaklig bygget opp av streptokokker og laktobasiller. Derimot vil man bare finne koliforme bakterier her ved visse sykdommer som f.eks. ved infantile gastroenteritter, levercirrhose, etter gastrektomi og ved en kronisk redusert alimentilstand.

I de nedre deler av ileum blir floraen noe rikere og mer permanent, den inneholder nå de fleste av de grupper man også finner i tykktarmen.

Tykktarmen: Tykktarmsfloraen ansees — på grunnlag av et meget begrenset antall arbeider — å være mer eller mindre identisk med fæcalfloraen. (Se tabell 1). Bakterier utgjør omlag 1/4 til 1/3 av den fæcrale tørrvekten (dvs. ca. 10^{10} - 10^{11} mikrober pr. gram fæces). Langt de fleste synes å være døde når de skiller ut.

Table 1* Occurrence of selected bacterial groups in faeces

| Log ₁₀ bacteria/gram faeces. Mean (Range) | | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Enterobacteriaceae | Bacteroides | Streptococcus | Lactobacillus | Gram+ non-sporing anaerobes | References |
| 7.6(7-7.8) | 8.4(6-9) | 7.(5-9.7) | 6.4(4-9) | 6.6(4-8.6) | Seeliger and Werner, (1962) |
| 7.1(6.5-7.6) | 10(9.5-10.5) | 4(3.2-4.5) | 4.5(4-5) | D | Zubrzych and Spaulding, (1962) |
| 8.4 | 8 | 7.4 | 7.5 | 8.1 | Ketyi and Barna, (1964) |
| 7(5-8) | 8.8(8-9.5) | 5(5-5) | 3.6(3-4) | 6.6(5-8) | Gorbach, et al. (1967) |
| 6(4-9) | 10.5(10-11.5) | 5(2-8) | 4(2-7) | 10.5(9-11) | Drasar, et al. (1969) |
| 6.6(N-10.1) | 9.8(8-11.4) | 4.9(N-9.4) | 3.5(N-10) | 5.6(N-10.8) | Finegold, et al. (1970) |

N = Not detected; D = Less than 100 bacteria

* Drasar, B. S. & M. J. Hill: Human Intestinal Flora. Academic Press, 1974.

Med unntak av når patogene mikrober lykkes å invadere tarmen, synes floraen i tykktarmen å utgjøre et forholdsvis stabilt og selvregulerende system. Når det gjelder de dominerende bakteriegruppene, viser disse bare ganske små variasjoner i kvantitativ og kvalitativ sammensetning. Disse variasjonene er betydelig mindre ved gjentatte dyrkninger hos samme individ enn mellom forskjellige individer.

I særlig grad har variasjonene innen *E.coli*-floraen vært undersøkt. Det viser seg at hvert enkelt individ bare har et ganske lite utvalg av de i alt ca. 140 eksisterende serotypene av denne mikroben i sin normalflora. Disse ble tidligere inndelt i «permanente» og «passagere» typer (2), hvorav de første var konstant tilstede gjennom flere år, mens de siste var variable i sitt nærvær.

Grundigere undersøkelser viser imidlertid at mange av de «passagerere» typene også er «permanente», men ofte tilstede i så lite antall at de er vanskelige å opp-

dage. De få dominerende serotypene er vanligvis mer stabile og kraftigere bakteriocinprodusenter enn de øvrige typene.

Det kan være betydelige forskjeller i mikrobefloraens sammensetning mellom forskjellige geografiske områder (se tabell 2), men overalt dominerer ikke-sporedannende anaerobe bakterier. De fleste av disse tilhører de Gram-negative *Bacteroides* og de Gram-positive *Bifidobacterium* og *Eubacterium*.

Bacteroides dominerer i den europeiske og amerikanske befolkningen, *Eubacterium* i den japanske. Den japanske befolkning er forøvrig den eneste hvor de fakultativt aerobe mikrobene i antall kan komme opp mot de obligat anaerobe.

De absolutte tall varierer betydelig, men de dominerende artene vil vanligvis foreligge i et antall på omlag 10^9 – 10^{10} pr. gram fæces.

Også sporedannende anaerobe mikrober som de Gram-positive *Clostridium* per-

Tabell 2* Comparison of the numbers of selected bacteria groups isolated from people on various diets

| Log ₁₀ bacteria/gram of faeces (Mean) | | | | | | | |
|--|-------------------|--------------------|-------------|-----------------------------------|--------------|------------------------------|------------|
| Diet | Country of origin | Enterobacteriaceae | Bacteroides | Enterococci (faecal streptococci) | Lactobacilli | Gram + non-sporing anaerobes | Clostridia |
| <i>Mixed western diet</i> | | | | | | | |
| 3000-3200 calories/day | U.S.A. | 7.4 | 9.7 | 5.9 | 6.5 | 10.0 | 5.4 |
| 85-100 g protein/day | England | 7.9 | 9.8 | 5.8 | 6.5 | 9.8 | 5.7 |
| 50-70 g animal protein/day | Scotland | 7.6 | 9.8 | 5.3 | 7.7 | 9.9 | 5.6 |
| | Uganda | 7.4 | 9.8 | 5.3 | 5.3 | 9.5 | 4.7 |
| <i>High carbohydrate diets</i> | | | | | | | |
| (a) Rice | India | 7.9 | 9.2 | 7.3 | 7.6 | 9.6 | 5.7 |
| 1700-2000 calories/day | | | | | | | |
| 45-50 g protein/day | | | | | | | |
| 0.5 g animal protein/day | | | | | | | |
| 2000-2500 calories/day | | | | | | | |
| 60-80 g protein/day | Japan | 9.4 | 9.4 | 8.1 | 7.4 | 9.7 | 5.6 |
| 10-30 g animal protein/day | | | | | | | |
| (b) Matoke | | | | | | | |
| 1500-2000 calories/day | | | | | | | |
| 50 g protein/day | Uganda | 8.0 | 8.2 | 7.0 | 7.2 | 9.3 | 5.1 |
| 0.5 g animal protein/day | | | | | | | |
| <i>Vegan diet</i> | | | | | | | |
| 2000-3500 calories/day | England | 7.0 | 9.7 | 4.8 | 7.4 | 9.6 | 5.4 |
| 80-100 g protein/day | | | | | | | |
| <i>Liquid formulae diet</i> | | | | | | | |
| 1800 calories/day | England | 8.2 | 10.2 | 4.0 | 4.3 | 9.9 | 3.1 |
| 35 g amionoacids/day | | | | | | | |

* Drasar, B. S. & M. J. Hill: Human Intestinal Flora, Academic Press, 1974.

fringens og *Cl. bif fermentans* finnes vanligvis i alle grupper, men i betydelig mindre antall enn de ikke-sporedannende (ca. 10³-10⁵ pr. gram fæces). *Lactobacillaceae* ble tidligere angitt å utgjøre en domi-

nerende del av floraen, men sannsynligvis har man forvekslet denne gruppen med *Bifidobacterium*. Lactobaciller foreligger i samme størrelsesorden som Clostridier.

De anaerobe mikrobene utgjør som re-

gel 99% eller mer av totalantallet mikrober.

Av den resterende floraen, som utgjøres av aerobe og fakultative aerobe mikrober, er det overalt familien *Enterobacteriaceae* som dominerer. Innen denne familien igjen er det *Escherichia coli* (*E.coli*) som dominerer, en mikrobe som åpenbart alltid er til stede i faeces. Som nevnt vil et individ som regel bare ha et meget begrenset antall forskjellige serotyper av denne mikroben i sin flora, og serotypene kan variere fra individ til individ og mellom ulike geografiske områder. Antallet av denne mikroben ligger ofte på omlag 10^6 — 10^7 pr. gram faeces. Andre genera innen *Enterobacteriaceae* som Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter (de såkalte koliforme bakterier), Proteus, Serratia osv. finnes bare i én viss del av en normalbefolknings og stort sett i et lite antall.

Av kokker forekommer de Gram-positive *Str. faecalis* (enterokokker) regelmessig, men i mindre antall enn *Enterobacteriaceae* (10^4 — 10^6 pr. gram faeces). Hos strenge vegetarianere vil dette tallet være enda lavere. Stafylokokker og anaerobe kokker er mer sjeldne, og vil hos friske personer sjeldent nå opp i et antall over 10^3 pr. gram faeces.

Variasjonene mellom de enkelte individ når det gjelder antall bakterier er stor, og det er klart at den intestinale floraen, kvantitativt sett, bare er «konstant» innenfor brede grenser. Følgelig skal det meget store og konstante forandringer i totalantall, forholdstall eller fordeling av de forskjellige mikrobetypene før man kan ta dette som et uttrykk for anomaliteter eller forstyrrelser i den intenstinalen floraen.

REFERANSER

1. Drasar, B. S. & M. J. Hill: *Human Intestinal Flora*. Academic Press, London, 1974.
2. Hartley, C. L., H. M. Clements & K. B. Linton: *Escherichia coli in the Faecal Flora of Man*. J. Appl. Bact.: 43, 261—269, 1977.
3. Skinner, F. A. & J. C. Carr: *The normal microbial flora of man*. Society for Applied Bacteriology, Symposium Series no. 3. Academic Press, London, 1974.
4. Wilson, G. S. & A. Miles: *Topley and Wilsons Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. 6. edition. Edward Arnold Publishers Ltd., London, 1975.