

幽門桿菌的故事與成大研究群現況

成大幽門桿菌研究團隊

一、發現幽門桿菌

生物能在pH值僅有2的環境下優遊自在，實在令人難以置信。更令人難以忍受的是：它可能就在你我的胃中。這就是幽門桿菌——一個連科學家都不相信能存在強烈酸液中的生物。1979年西澳皇家柏斯醫院的病理學家Robin Warren（圖一），觀察慢性胃炎的組織切片時發現胃黏膜表面有很多微小的細菌，他和同是西澳皇家柏斯醫院的醫師Barry Marshall（圖一）認為這是類似Campylobacter的新菌種（Campylobacter-like organisms; CLO）。

細菌之致病研究須符合柯霍氏假說（Koch's postulates）第一條：「病原菌總是存在有病的個體」；第二條：「病原菌必須能從有病的個體中分離，而且可在體外培養」；第三條：「在體外培養的病原菌能再次感染個體造成疾病」；第四條：「病原菌必須要能夠從再次感染的個體中分離出」。Barry Marshall是個非常瘋狂的人，為了符合柯霍氏假說，Marshall曾吞了30毫升的菌液。

最早發現螺旋菌時，依據同為革蘭氏陰性桿菌，具有鞭毛及微需氧的特性，將其納入Campylobacter這一

屬，而且由於它最常出現在胃的幽門處，故將其命名為Campylobacter pyloridis。1989年Stuart Goodwin等人證實這隻細菌並非屬Campylobacter，於是重新依其螺旋特徵獨立成一個新屬，並正名為Helicobacter pylori。

二、幽門桿菌與疾病的關係

幽門桿菌是感染胃腸道最普遍的細菌，已知幽門桿菌會引起胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃黏膜萎縮，甚至胃癌和部份低惡性B細胞之黏膜層胃淋巴瘤（圖五）。在70~80%胃潰瘍患者、95%十二指腸潰瘍病人及胃癌和黏膜層胃淋巴瘤患者的胃裡都能發現幽門桿菌，其與疾病間的強烈關係我們已經能夠看出端倪，也因此幽門桿菌發表後的11年，1994年，WHO正式將幽門桿菌列入第一型致癌物質（Type I carcinogen）。

目前世界上超過5成的人在孩童時期就已經感染幽門桿菌，但感染的人中也只有一至二成的人會發病。什麼同樣是幽門桿菌的感染，卻只有部分的人會發病，而且還會演變為不同的病程是所有科學家想了解的謎。流行病學的調查發現，

如發展中國家等衛生環境較差的地方，人民感染幽門桿菌的比例很高；甚至有報告指出，蟑螂可能是傳播幽門桿菌的媒介。

三、幽門桿菌的診斷與治療策略

過去，診斷是否遭感染的方式多為侵入性，例如內視鏡切片檢查。目前臨床上則致力於發展非侵入性檢查，如血清學、偵測糞便中的抗原或尿素碳13呼吸試驗（ ^{13}C -urea breath test；UBT）。其中，應用尿素碳13呼吸試驗的診斷率達95%以上，故目前廣泛使用於臨床診斷上。

在治療方面，依據Maastricht 2~2000歐洲幽門桿菌研究會議中所達成的共識，凡罹患消化性潰瘍、黏膜層胃淋巴瘤（MALToma）、萎縮性胃炎（Atrophic gastritis）、胃癌切除後、一等親是胃癌的患者和病患期望（Patients' wish）均被強烈（Strongly）建議要根除幽門桿菌。治療策略上第一線的治療用藥應該選擇氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitor）或ranitidine bismuth citrate，合併clarithromycin和amoxicillin，或合併clarithromycin和

metronidazole的三合一療法；當第一線的治療失敗時可考慮第二線之四合一療法，即氫離子幫浦抑制劑、鉍鹽（bismuth）、metronidazole和tetracycline。由於抗生素的治療有其缺點，目前有其他研究單位想利用疫苗注射的方式來預防或治療幽門桿菌感染，不過研究結果仍待更進一步的突破。

四、幽門桿菌研究現況及成大團隊研究成果

幽門桿菌在1983年經被披露為一新發現之胃內致病菌後，已知與很多疾病有關。幽門桿菌本身為一同種菌類中具多元性菌株差異之細菌，然而這些基因上之差異，是否造成不同疾病之致病機轉或是地理上之差異，目前仍缺乏大型且深入之研究。此外在治療上，目前只有八至九成的成功率，這些未能治療成功之患者仍待進一步的研究，找尋替代治療方式以嘉惠病患。

為了更了解國人幽門桿菌感染之菌類特性及其致病機轉，在1995年2月，由醫學院與附設醫院內幾位基礎的老師、學生和臨床醫師、助理們組成了幽門桿菌研究群（*Helicobacter pylori* Study Group；HPSG）。首先建立了如血清學、組

幽門桿菌的故事與成大研究群現況

組織學、細菌培養、免疫分析法偵測細菌的表現型、抗藥性分析、幽門桿菌基因型分析、尿素碳13呼吸試驗及檢測糞便中的抗原等確認診斷的方法。其中由成大與原委會核研所共同發展之尿素碳13呼吸試驗已經進入臨床廣泛服務之階段。

在幽門桿菌根除治療之臨床試驗，研究群發現二合一療法失敗後以三合一療法可以有效根除幽門桿菌，而根除率與抗藥性有關，特別是metronidazole的抗藥性；研究MALToma的病人於幽門桿菌根除後，利用內視鏡超音波來預測病理上緩解的敏感度及專一度，並發現可有效地使小分子蛋白血清轉成陰性。另外，在慢性腎功能不全患者根除幽門桿菌研究中，合併使lansoprazole、clarithromycin和metronidazole的三合一療法，除了能增加幽門桿菌根除率，更可避免藥物對病患的強烈副作用。

研究群由臨床病患搜集幽門桿菌已超過800株以上，建立了菌株培養庫（Culture bank）。這些幽門桿菌已逐步完成致病因子（Virulence factor）基因型之鑑定分析，發現台灣的幽門桿菌致病因子基因型具有異

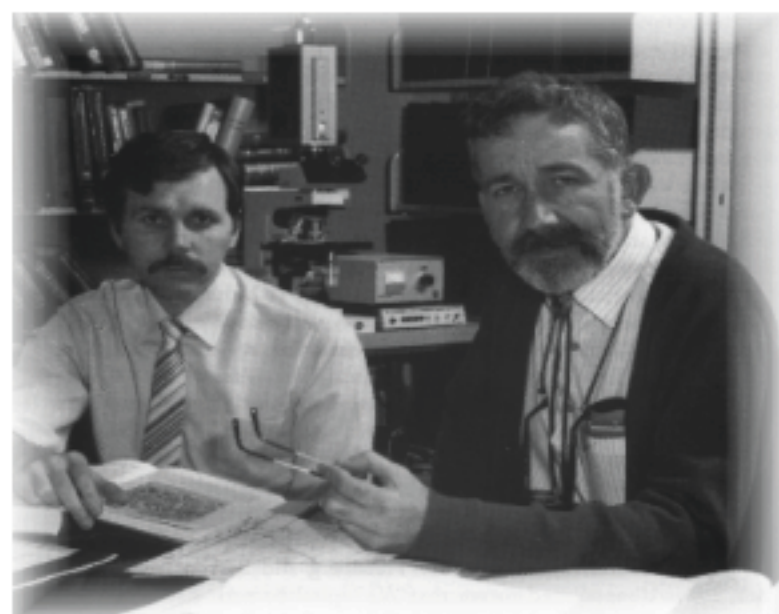
於歐美地區之本土特殊型態分佈。另外也發現台灣地區幽門桿菌babA2基因廣泛性的存在於不同臨床疾病的菌株（陽性率達100%），此項發現亦明顯異於50-60%陽性分佈的歐美國家。研究群利用成功構築的babA2和hsp60的突變株，瞭解到台灣地區幽門桿菌babA2和hsp60為感染之重要細菌致病因子；發現台灣地區幽門桿菌iceA1基因差異與引發黏膜病變有關；cagA3'-polymorphism與癌症前驅病變之形成可能扮演重要之角色；發現flgK基因在幽門桿菌鞭毛的形成和運動性的重要角色。

研究群也成功地運用台灣本土菌種於BALB/c，C57BL/6，SCID小鼠建立幽門桿菌感染動物模式，並利用小鼠糞便檢驗以監測感染活體模式之建立，並透過前瞻性設計，藉以瞭解cagA-positive基因型於台灣地區高盛行率是否會在小鼠胃內造成嚴重破壞。

於幽門桿菌感染者宿主紅血球的Lewis表現型，及胃病理變化（包括Lewis^{a,b,x,y}，gastric tissue expression）加以綜合分析的研究，發現幽門桿菌感染患者之Gastric

Lewis^b及Lewis^x antigen expression為幽門桿菌感染宿主之重要因子。

目前研究群致力於研究吸附因子Lewis antigen、babA2、sabA、hopZ、hsp60、hsp70等基因在吸附過程中交互作用的關係；利用小鼠模式探討cytokines及COX-2在造成潰瘍中所扮演的角色。期望集成大醫學中心人力與物力，未來能在治療及預防幽



▲Barry Marshall

▲Robin Warren

表一、幽門桿菌研究發展史

1893	Bizzozzero	Spirochetes in dog stomach
1896	Salomon	Gastric spirochetes transmitted
1906	Krienitz	Spirochetes in the stomach with gastric cancer
1924	Luck	Urease activity in the stomach
1938	Doenges	Spirochetes induce gastritis in monkeys and humans
1940	Freedberg/Barro n	Gastric spirochetes are not pathogenic
1940	Gorham	Acidophilic bacteria induce gastric ulcer
1954	Palmer	No spirochetes detected using H&E in 1140 suction biopsies
1979	Warren	Spiral bacteria in the human stomach
1983	Warren	Gastric spiral bacteria associated with gastritis in humans
1983	Marshall	<i>H. pylori</i> isolated and cultured
1985-1987	Marshall/Morris	Inoculation with <i>H. pylori</i> proved Koch's 3 rd postulate
1989	Goodwin	New spiral bacteria named <i>H. pylori</i>
1994	WHO	Type I carcinogen