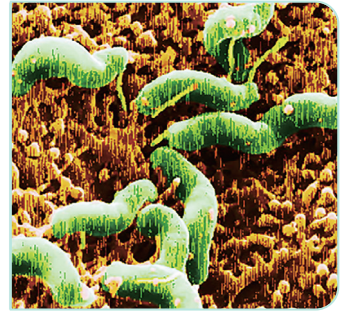




幽門螺旋桿菌除菌治療新趨勢

鄭佳瑤 葉忻瑜 洪壽宏



前言

幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染已被證實與胃部疾病(慢性胃炎、消化性潰瘍)、胃癌及胃粘膜相關淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma)有高度相關性,世界衛生組織已於1994年明確地把幽門桿菌列為第一類的致癌物^[1-4]。

目前幽門螺旋桿菌的根除療法大多依據歐洲馬斯垂克共識(Maastricht consensus report)^[5]與亞太胃癌防治會議所提出之治療指引。至今,胃癌在台灣仍是最常見的癌症之一,抗藥性的上升也成為近年來幽門螺旋桿菌根除治療失敗的隱憂。各地的抗藥性不同與胃鏡普及度也影響治療的成效,因此,如何選用適合的處方則成為治療成功的關鍵。本文將針對幽門螺旋桿菌治療指引^[5]與台灣所提出的最新治療共識^[6]做一概論,提供臨床醫師治療時參考。

國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院社區及家庭醫學部
關鍵詞: *Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance, triple therapy, quadruple therapy
通訊作者: 洪壽宏

流行病學

根據流行病學的研究,幽門螺旋桿菌是感染人類胃腸道最普遍的細菌之一。不同的地區有顯著的盛行率差異,胃鏡的普及率同時也是影響盛行率的重要因素。根據統計,開發中國家50歲以下成人的盛行率約為80%;在已開發國家(如:美國),感染率隨著年齡增長而提升,18-30歲以下成人盛行率約為10%,60歲以上盛行率則在50-60%,其中又以社經地位較低者盛行率較高,鄉村地區的盛行率也比城市高^[7-8]。

台灣盛行率方面,1993年一項系統性大規模研究顯示平均盛行率為54.4%,男女比例相仿,且盛行率隨年齡增加而增加^[9]。1999年另一項在台灣五區域(台北、宜蘭、台中、高雄、桃園)血清學研究顯示盛行率約為43.9%,其中20歲以下的血清盛行率為20%,20歲以上的盛行率為55%,且在中部(台中37.3%)及南部(高雄34%)有較高的盛行率。截至2010年的資料統計,台灣整體盛行率已降低至35-40%左右,推測與台灣步入已開發國家,公共衛生與生活水準大幅提升有關^[10]。



幽門螺旋桿菌與疾病

研究顯示，感染幽門螺旋桿菌消化道潰瘍發生率是未感染者的3-10倍，感染者約有10-20%會產生胃潰瘍或十二指腸潰瘍，還可能引起出血、穿孔等嚴重副作用。慢性幽門螺旋桿菌感染者有80-90%有慢性活動性胃炎；長期的慢性胃炎將導致萎縮性胃炎及小腸化生的發生，上述兩者皆為胃腺癌之前驅病灶。帶菌者中約有1-3%的人最後會演變成胃癌^[10]，相較於未感染幽門螺旋桿菌者，罹患胃癌的風險增加6倍^[11]。感染幽門螺旋桿菌同時也是原發性胃淋巴瘤(MALToma)最主要的危險因子，約有小於1%的感染者會進展成胃淋巴瘤^[12]。

全球癌症好發率中胃癌排名第五，也是癌症相關死因的第三名。根除幽門螺旋桿菌已證實可降低約四到五成的胃癌發生率、停止胃部癌前病灶的惡化；約有六到八成的早期胃淋巴瘤在根治幽門螺旋桿菌後可被治癒，同時也可降低切除病灶後的胃癌復發率。此外，根除幽門螺旋桿菌也可減輕甚至治癒非潰瘍性消化不良者的症狀，防止進展成消化道潰瘍^[6,11]。

幽門螺旋桿菌的診斷

常用的檢查工具可分為侵襲性與非侵襲性。侵襲性的檢查以內視鏡為主，可同時做組織生檢切片，由染色或培養得

知是否感染。目前臨床上最被廣泛應用的方法是快速尿素酶檢驗（rapid urease test, RUT又叫CLO test），其優點是簡單、反應快、便宜，且敏感度(80-100%)及特異度(97-99%)都很高^[13]。非侵襲性的檢查常用的是尿素呼氣檢測(urea breath test, UBT)以及糞便抗原檢測(stool antigen test, SAT)，兩者皆有很高的敏感度及特異度，且因其為非侵入性、便宜及方便，很適合社區大規模篩檢。

有消化性出血的患者可選擇做UBT檢查，因為出血後的檢體可能使RUT判讀結果呈現偽陰性；曾進行胃切除手術、尿毒症候群或洗腎患者，選擇SAT會比UBT有較高偵測率^[6]。一般建議除菌治療停藥後一個月、質子幫浦抑制劑停藥至少兩週後進行尿素呼氣檢測及糞便抗原檢測追蹤，作為除菌是否成功的指標^[5]。血清學IgG抗體檢測則因抗體效價在細菌根除後六個月才下降，一到二年後才轉陰性，因此偽陽性機率高，加上特異性低，目前多用於社區幽門螺旋桿菌盛行率的調查^[14]。

幽門螺旋桿菌的抗藥性

目前治療幽門螺旋桿菌有五種主要抗生素，分別為Clarithromycin、Levofloxacin、Metronidazole、Amoxicillin及Tetracycline。近年來因對Clarithromycin的抗藥性上升，使傳統的三合一療法失敗率大增，許多國家



的除菌率已低於80%^[6,19]。根據統計，目前對Clarithromycin的抗藥性，歐洲國家以西班牙、土耳其、義大利(30~40%)較高；亞洲地區則以韓國(~20%)、越南、日本(~40%)、中國(50~60%)較高^[13,19]。中國、越南、義大利以及墨西哥對Clarithromycin及Metronidazole皆有高度抗藥性，與地理因素較無相關^[13,19]。

2017年由台大團隊與多國專家合作的研究指出，亞太地區幽門螺旋桿菌的整體抗藥性分別為：Clarithromycin 17%、Levofloxacin 18%、Metronidazole 44%、Amoxicillin 3%、Tetracycline 4%。其中，Clarithromycin及Levofloxacin自2000年之前至2015年之間，抗藥性持續爬升，是目前治療失敗的主因；其餘3種的抗藥性則未有大幅度變動^[6]。Amoxicillin整體抗藥性一直以來在各國皆偏低(<5%)，近年來並未有顯著改變，因此，Amoxicillin可被視為治療成功的主要關鍵^[13,19]。

幽門螺旋桿菌的治療新進展

近年來因抗藥性上升，傳統的三合一療法在多個國家已不適用。許多新的治療共識陸續被提出，例如：將三合一療法天數由7天延長至14天、使用四合一療法或提高PPI劑量等。目前國際建議的一線療法如表1。

1. 在Clarithromycin抗藥性<15%的地區

一線用藥的選擇有：14天的含

Clarithromycin三合一療法（對Penicillin過敏的患者可改用Metronidazole）、10-14天的含鉍劑之四合療法(bismuth quadruple therapy)、7-14天的合併療法(concomitant therapy)、10-14天的序列性療法(sequential therapy)、10-14天的混合式療法(hybrid therapy)。馬斯垂克共識中提到，合併療法(concomitant therapy)是不含鉍劑之四合療法中效果最佳的療法，且治療天數建議10-14天為最佳^[20]。許多研究證實，在相同的治療天數下，序列性療法、合併療法與混合式療法的效果都比三合一療法更佳^[6]。台大團隊的研究也發現，10天的含鉍劑四合療法除菌率比14天的三合一療法高^[23]。對Penicillin過敏的患者也可使用含鉍劑四合療法（14天）做為替代治療^[20]。

2. 在Clarithromycin抗藥性>15%的地區

一線用藥的選擇為：10-14天的含鉍劑之四合療法、7-14天的合併療法以及10-14天的混合式療法^[6,19,20]。不論是對Clarithromycin抗藥性高或低之地區，含鉍劑之四合療法、合併療法及複合式療法都有很好的滅菌率^[20]。

3. 在台灣，大部分地區對幽門螺旋桿菌的抗藥性<15%，故三合一療法仍可為一線治療，將療程延長至14天也可有很好的除菌率^[6]。

雖然以上療法都擁有很好的滅菌率，但仍有3-24%的病人無法滅菌成功^[16]，因此需要使用二線的救援處方。因治療失敗會留下抗藥性菌株，故一般並不建議



表1 幽門螺旋桿菌一線治療處方

治療處方	療程	滅菌成功率	備註		
標準三合一療法(Triple therapy): PPI一類 + Clarithromycin 500mg+*Amoxicillin 1g, 一日兩次 *對Amoxicillin過敏者, 可換成Metronidazole 500mg 一日三次	14天	70-91% ^[19,21,22]	治療延長至14天, 有更高的滅菌率 ^[6]		
含鉍劑四合療法(Bismuth quadruple therapy): PPI一類一日二次+ Bismuth 300mg(一日四次)+ metronidazole 500mg(一日三次或四次)+ tetracycline 500mg(一日四次)	10-14天	75-91% ^[19,21]	在Clarithromycin抗藥性高或低的地區皆可為一線治療處方 ^[6,18]		
合併療法(Concomitant therapy): PPI一類+ Amoxicillin 1g+ Clarithromycin 500mg+ Metronidazole 500mg, 一日兩次	7-14天	88-95.2% ^[18,19,21]	用藥方式簡單, 在Clarithromycin抗藥性高的地區也有很好的除菌效果 ^[18]		
序列性療法 (Sequential therapy): PPI一類一日兩次使用10-14天, 加上 Amoxicillin 1g, 一日二次(前5-7天) *Clarithromycin 500 mg + Metronidazole 500 mg (或Tinidazole), 一日二次(後5-7天) *Clarithromycin抗藥性>15%地區可換成 Levofloxacin 500mg 一天一次(Levofloxacin sequential therapy)	10-14天	84.3-90.7% ^[19,21]	中途需更換處方, 服藥順從性為其隱憂 ^[18]		
混合式療法(Hybrid therapy): <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">前5-7天: PPI一類+ Amoxicillin 1g , 一天兩次</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">後5-7天: PPI一類+ Amoxicillin 1g+ Metronidazole 500 mg+ Clarithromycin 500 mg, 一天兩次</td> </tr> </table> 反轉式混合療法(Reverse hybrid therapy): 前半與後半的藥物使用順序對換	前5-7天: PPI一類+ Amoxicillin 1g , 一天兩次	後5-7天: PPI一類+ Amoxicillin 1g+ Metronidazole 500 mg+ Clarithromycin 500 mg, 一天兩次	10或14天	88.6-98.8% ^[18,19]	用藥方式複雜
前5-7天: PPI一類+ Amoxicillin 1g , 一天兩次	後5-7天: PPI一類+ Amoxicillin 1g+ Metronidazole 500 mg+ Clarithromycin 500 mg, 一天兩次				

資料來源：參考資料6,18,19,20,21

使用一線治療時已使用過的抗生素。

目前國際建議第二線の後援處方包括:含鉍劑的四合一療法(quadruple therapy)、含Levofloxacin的三合一或四合一療法, 以及Levofloxacin之序列療法(詳見表2)。

研究顯示, 使用含鉍劑之四合療法的除菌成功率與Metronidazole的抗藥性及治療天數有關, 使用14天的成功率明顯較佳^[16]。Levofloxacin之三合一療法(Levofloxacin triple therapy)若作為第一線治療雖也有不錯的滅菌率, 但因各地

表2 二線治療處方^[6,16,19,21]

治療處方	療程	滅菌成功率
含鉍劑四合療法(Bismuth quadruple therapy): PPI一顆一日二次+ Bismuth 300mg+ metronidazole 500mg + tetracycline 500mg，一日四次	10-14天	76%[16]
Levofloxacin之三合療法(Levofloxacin triple therapy): Levofloxacin 500 mg，一天一次 + PPI+ Amoxicillin 1000mg，一天二次	10或14天	50-81%[16]
Levofloxacin/Bismuth之四合療法(levofloxacin bismuth-based quadruple therapy): PPI一顆，一天兩次+ Levofloxacin 500mg，一天一次+ Bismuth 300mg，一天四次+*Tetracycline 500mg，一天四次 (*可換成Amoxicillin 1000mg，一天兩次)	10天	~98%[16]
Levofloxacin之序列療法(levofloxacin sequential therapy): PPI一顆+Amoxicillin 1000mg，一天兩次5-7天，再使用PPI一顆+ Levofloxacin 500 mg + Metronidazole 500 mg，一日二次5-7天	10-14天	84.3%[24]

對quinolone類藥物抗藥性上升，多個地區除菌率已 $< 80\%$ ^[23]，故目前只建議在quinolone抗藥性 $< 10\%$ 的地區使用。由於quinolone類藥物也有篩選出呼吸道或泌尿系統中抗藥性之菌株之隱憂，因此國際建議將其作為二線療法使用^[6,18,20]。台灣研究顯示，在作為二線治療使用10-14天的情況下，Levofloxacin之三合一療法效果會優於含鉍劑之四合療法，且病人的耐受性也較高^[6]。

若考慮到對quinolone類藥物抗藥性導致治療成功率下降，國際建議可使用Levofloxacin/Bismuth之四合療法做為第二線治療，其滅菌成功率優於Levofloxacin之三合一療法，且也許有做為所有一線治療失敗後的救援處方之潛力^[16,20]。

近年來台灣研究發現使用含

Levofloxacin的序列療法(Levofloxacin sequential therapy)在第二線治療的療效優於含Levofloxacin三合一療法^[24]。且也有研究顯示，在Clarithromycin抗藥性高之地區使用含Levofloxacin的序列療法，其療效優於傳統之序列療法^[25]。但若以上療法皆無法成功滅菌，還是要考慮進行藥物敏感性測試(susceptibility-guided therapy)做為第三線治療方向。

益生菌在治療上的角色

目前雖然有許多治療處方可使用且有很好的療效，但相對的副作用也較強(詳見表3)，如噁心、嘔吐等，最常見副作用是由Clarithromycin與Metronidazole引起的味覺異常(金屬味)^[20]。近年來研究發現特定的益生菌



表3 常見藥物副作用

藥物	常見副作用
Clarithromycin	味覺異常、腹痛、腹瀉、嘔吐
Metronidazole	味覺異常、噁心、嘔吐、頭痛、頭暈、周圍神經病變、癲癇發作、和酒精合用出現 disulfiram-like反應
Amoxicillin	皮疹、腹瀉
Tetracycline	光敏感、孕婦小孩禁止使用
Levofloxacin	厭食、噁心、嘔吐、腹部不適、皮疹與 QT 間期延長

菌種(乳桿菌屬*Lactobacillus*)與布拉酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)不但可提高滅菌成功率，還可降低治療帶來的副作用。台灣共識中也提到，乳桿菌屬中的*Lactobacillus acidophilus*、*L. casei*、*L. gasseri*與比菲德嬰兒岐桿菌(*Bifidobacterium infantis*)在一線或二線治療中都可提高三合一及四合一療法的治療效果，故合併使用益生菌將會是另一個可考慮的選擇^[6,20]。

結論

台灣健保新制中，如果民眾接受胃鏡檢查發現有消化性潰瘍，可給付幽門螺旋桿菌檢查以及治療費用^[26]。但若做胃鏡發現只是輕微胃炎，並無消化性潰瘍或其他厲害的黏膜病變，健保不給付幽門螺旋桿菌檢查費用，所以是否要做就視個人決定。但因台灣盛行率仍有40%以上，故建議年紀較輕、經濟許可者可加做幽門螺旋桿菌檢查，如有帶菌則可選擇自費治療，除菌成功將可減少未來中老年罹患胃癌的機會^[27]。目前幽門螺旋桿菌治療失敗主要

原因為服藥順應性不佳與抗藥性上升。為了提高根除率及降低醫療支出，應重視服藥順從性與病人衛教，並考慮該地區的抗藥性問題，選出最適合病人的處方（目前國際建議之治療原則如圖1）。幽門螺旋桿菌的根除已證實可減少癌前病變及胃癌的罹患率^[5]。107年10大癌症死因中，胃癌仍排名第七，選用合適處方進行除菌治療仍是臨床照護人員一大挑戰。

參考資料

1. Graham DY: Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997; 113: 1983-91.
2. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al: Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-65.
3. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al: The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-82.
4. Sheu BS, Shiesh SC, Wang JT, et al: Clinical application of 20 MHz endosonography and anti-Helicobacter pylori immunoblots to predict regression of low-grade gastric MALToma by H.

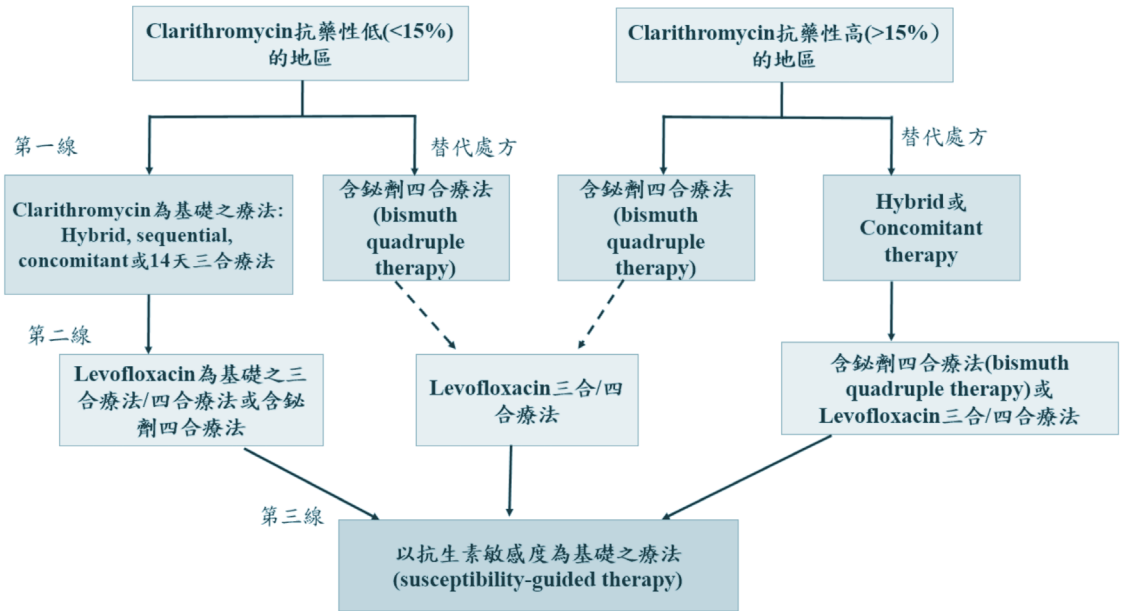


圖1 幽門螺旋桿菌治療原則

(資料來源：參考資料6,16,18,19,20)

pylori eradication. *Helicobacter* 2003; 8: 36-45.

- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al: Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
- Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, et al: Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017; 22.
- Pounder RE, Ng D: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 33-9.
- Eshraghian A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: a systematic review of prevalence and risk factors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17618-25.
- 林肇堂：幽門螺旋桿菌之流行病學。台灣醫學 2002；6：859-60。
- Jaw-Town Lin: Updated clinical research on *Helicobacter pylori* in Taiwan. 12th Japan-Korea Joint Symposium on *Helicobacter* Infection.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-90.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
- Uotani T, Graham DY: Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med* 2015; 3: 9.
- Miernyk KM, Bruden DL, Bruce MG: Dynamics of *Helicobacter pylori*-Specific Immunoglobulin G for 2 Years after Successful Eradication of *Helicobacter pylori* Infection in an American Indian and Alaska Native Population. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 85-6.
- Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al: Primary



- antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 707-15.
16. Lin TF, Hsu PI: Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now?. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4548-53.
 17. Suzuki H, Mori H: World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. *J Gastroenterol* 2018; 53: 354-61.
 18. Huang CC, Tsai KW, Tsai TJ, et al: Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection - a continuing challenge from an old enemy. *Biomark Res* 2017; 5: 23.
 19. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al: ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-39.
 20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al: Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
 21. 林政仁、李建瑩: 幽門螺旋桿菌之治療。藥學雜誌 2016 ; 32 : 50-54。
 22. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al: High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233-8.
 23. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al: Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355-65.
 24. Liou JM, Bair MJ, Chen CC, et al: Levofloxacin sequential therapy vs levofloxacin triple therapy in the second-line treatment of *Helicobacter pylori*: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 381-7.
 25. Moradniani M, Mirbeik-Sabzevari M, Jaferian S, et al: Levofloxacin based vs clarithromycin based sequential therapy in *Helicobacter pylori* eradication; a randomized clinical trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018; 11: 19-26.
 26. 衛生福利部中央健康保險署：全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準部分診療項目修正項目資料。
 27. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al: *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174.