

幽門螺旋桿菌簡介

幽門螺旋桿菌簡介

翁麗秋¹ 陳啓清¹ 郭佑啓² 陳佩伶¹ 黃媛芝¹ 林明澄³

歷新醫院 ¹病理檢驗科 ²腸胃肝膽科 ³台北榮民總醫院 感染管制室

前 言

1983 年澳洲的 Marshall 與 Warren 正式成功自人類胃中分離出幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)，此發現打破過去胃中不可能存活細菌的觀念。*H. pylori* 是主要引起人類胃炎之致病菌，它可存留在胃內長達 10 年，被 *H. pylori* 感染後可能會進展為慢性胃炎、十二指腸和胃潰瘍，甚至演變為胃腺癌或胃黏膜相關組織淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)[1]。

依林等研究：

H. pylori 大約感染了一半的世界人口，在台灣地區年齡為 1 至 74 歲的人口中，感染率為 54.4%，其中男性感染率為 53.7%，女性為 55.2%，男女比例相當，且均會隨著年齡增長而增加，台灣地區孩童感染率隨著年齡增長而增加，1-3 歲之嬰幼兒感染率為 0.9%，3-6 歲 3.7%，6-9 歲 13.2%，9-12 歲 19.4%[2]。

十二指腸潰瘍的病人 *H. pylori* 感染率為 87.4%，胃潰瘍為 76.2%，胃癌為 60.3%，非潰瘍性消化不良為 55.5%，一般健康民眾 *H.pylori* 之感染率為 58.1%[2]。

公共衛生和經濟條件為 *H. pylori* 感染之重要因素。若同時生長在環境衛生不佳及無熱水設備者，易受感染。在開發中國家，有 2/3 的孩童 10 歲以前就被感染了，但是若以全母乳哺育之嬰兒，盛行率則會降低，可能是因為母乳中含有 *H. pylori* IgA 抗體；在已開發中國家 10 歲以前盛行率只有 10%，但低社經地區、衛生條件較差、有家族史、盛行率則會較高[3,4]。由此可顯示出 *H.pylori* 感染率與消化性潰瘍有密切相關性，與家庭內子女數、居住環境、種族差異及社會經濟狀況亦有相關。

感染途徑

H. pylori 主要是經由口傳染，口經口之感染途徑包含：(1)接觸到被 *H.pylori* 感染的人之胃和食道逆流物；(2)使用消毒不完全之醫療器材做檢查，例如內視鏡等。糞口途徑為攝取被糞便污染之食物或水，因為 *H. pylori* 可存在於人類、動物之糞便中及未經處理之食物或水表面[1]。

有研究提出 *H. pylori* 有可能會經由性行為傳播，因為女性之陰道可提供好的環境當 *H. pylori* 之暫時性或永久性之儲存窩[5]。

Helicobacter pylori 特性

H. pylori 可於強酸且微氧之胃環境中存在，常附著於黏膜層表面，並形成雲霧狀薄膜，藉此中和胃酸而保護 H. pylori 能在低 PH 環境下生存，且胃環境提供了 H. pylori 必需之營養物質尿素，尿素經 H. pylori 之尿素酉每水解後產生 NH₃ 和 CO₂ 而可中和胃中之 PH 值[1]。

H. pylori 之致病因子

臨床上 H. pylori 感染與年齡、環境、宿主及遺傳異質性(genetic heterogeneity)等因子有關，目前有數個與致病力有關之基因被鑑定出來，包括 VacA(vacuolating cytotoxin A)、CagA(cytotoxin associated gene A)和 IceA，其中 CagA+/VacAs1 strain 與胃潰瘍治療或感染有強烈的相關性。胃潰瘍病人 CagA 陽性之機率大於胃炎病人，且 CagA 也與 VacAs1 有關。

VacA 出現在所有 H. pylori 中，可使細胞產生空泡狀之變化而受損，依基因上核苷酸之變異性可分成 4 single sequence type (a1a, s1b, s1c, s2) 和 3 middle region type (m1, m2a, m2b)，如 s1/m1 之細胞毒素活性大於 s1/m2。分類出 VacA 基因型，也可能會找出與一般胃炎或胃潰瘍之關聯性。

CagA 與活化訊息傳遞(activation of signal transduction)和附著胃細胞有關，也是一種與細胞毒素有關之基因，但並沒有出現在所有 H. pylori 中，它是一種有致病力的標記，在細菌基因上佔 35-40kbp，可在胃黏膜上產生細胞激素(cytokine)，而產生嚴重之胃炎，故胃潰瘍病人 CagA 陽性之機率大於一般胃炎[6,7]。

診 斷

診斷 H. pylori 感染方式可分為侵入性與非侵入性檢查，非侵入性檢查比侵入性安全且比較不會引起病人的不舒適或痛苦之感覺，故可當優先診斷工具。

一、非侵入性檢查

1. 幽門螺旋桿菌抗體分析(H. pylori antibody assay)：可用來偵測血液、血清中 H. pylori 之 IgG 抗體，IgG 抗體陽性則表示有幽門螺旋桿菌感染或曾經感染過幽門螺旋桿菌[9]。

2. 幽門螺旋桿菌抗原分析(H. pylori antigen Assay)：使用免疫酵素分析方式，為定性檢查糞便中是否有 H. pylori，此方式與血清學方式不同，血清學方式無法辨別現在或過去感染 H. pylori，而此方式只會測出目前有無感染，敏感度為 94%，特異性為 92%。檢體保存方式為存放在 4°C 冷藏但不可超過 72 小時或放於 -20°C 冷凍但解凍不可超過 2 次[8]。

3. 尿素呼氣試驗(urea breath test; UBT)：在尿素上標識碳的同位素 C-13 或 C-14，病人喝下時若內有 H. pylori，則會將尿素水解為氨和二氧化碳，當在做呼氣試驗時若測到二氧化碳內有碳的同位素，則代表胃內有 H. pylori；敏感度幾乎為 100%，特異性為 92%[3,8,9]。

二、侵入性檢查

1. 快速尿素酉每試驗(CLO test)：

H. pylori 最早之名稱為 Campylobacter like organism，故以前稱此試驗為 CLO test；將經由胃鏡檢查採檢之胃黏膜組織，直接放在含有尿素之培養基上，因為 H. pylori 含有豐富的尿素酉每，故會在短時間內與尿素作用

而使培養基呈現粉紅色，通常 20 分鐘內即會有陽性反應，若 24 小時後未變色即判定為陰性；CLOtest 敏感度為 95%，特異性為 98%。檢體之保存方式為密封保存於 25°C 或直接先放在 35°C 環境中[8,9]。

2.微生物診斷：

將胃鏡採檢之胃組織黏膜以生理食鹽水、20%葡萄糖、巧克力培養基、glycerol、或尿素酉每試管當傳送培養基，且必須於 3 小時內送達實驗室，之後將檢體搗碎後進行細菌培養。若檢體置於組織切片之固定液福馬林內則不可以作培養[8]。

H. pylori 為革蘭氏陰性桿菌具單端鞭毛在革蘭氏染色下為海鷗狀(gull wing)外觀，寬 0.3-1 μm ，長 1-5 μm ，須在微氧下生長會分泌 cytotoxin，經過培養後會形成 U 型(圖一)，若菌株放比較久或長時間暴露在空氣中則可能會形成球狀(cocccoidal forms)外觀[1,8]。

微生物培養為診斷 *H. pylori* 之標準鑑定方法，特異性 100%，但若遇到不易治療之 *H. pylori* 感染，可經由培養然後測試其抗藥性情形，在治療上會有很大的幫助，但培養條件較為嚴苛，通常培養未列為常規之檢查，須生長在含血之培養皿，例如 BAP、BHI(含 7%馬血)，Brucellaagar 或巧克力培養基；或選擇性培養基上，例如 Modified Thayer-Martin medium、Campy-CVA、Columbia agar。必須在微需氧之環境生長(85% N₂，10% CO₂，5% O₂)，於 37°C 較濕的環境下培養 3-5 天，有些菌株 2 天即可培養出來，也有需要 7 天才培養的出來，故培養的時間需延長一點，以避免漏掉。菌落較小呈現灰色或半透明或些微~90 刃溶血，菌落大小為 1-2mm，*H. pylori* 具有大量的尿素酉每、catalase 及 oxidase。故生化反應為 urease(+), catalase(+), oxidase(+)[8]。*H. pylori* 藥物感受性試驗 NCCLS (national committee clinical for laboratory standard)建議使用最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)方式，一般多採用 E-test。

E-test 操作方式：

- (1)將 *H. pylori* 之菌株濃度調為 3 MacFarland。
- (2)將菌液分三個方向均勻的塗抹在含 5%綿羊血之 Mueller Hinton agar 上。
- (3)將塗好之 Mueller Hinton agar 靜置 15 分鐘後，貼上 E-test 紙錠。
- (4)將 Mueller Hinton agar 放入大型厭氧缸中，並放入 3 包微氧產氣包及一些濕紗布，以成為微氧並潮濕之環境。
- (5)將厭氧缸放於 35°C 溫箱中，72 小時後判讀結果(圖二)。
- (6)依抑制環大小決定其 MIC 結果。
- (7)E-test 抑制環大小參考值：

抗生素	S	I	R
Amoxicillin	≤ 1	-	≥ 4
Clarithromycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Metronidazole	≤ 8	-	≥ 16
Tetracycline	≤ 4	-	≥ 16

3. 聚合西每鏈連鎖反應 (polymerase chain reaction; PCR) :

利用分子生物方式直接偵測 H. pylori，可在數小時內知道有無 H. pylori 感染。

治 療

H. pylori 治療方式主要是以一種質子幫浦抑制劑(proton pump inhi-bitor，如：omeprazole、lansoprazole)，再加上 2-3 種抗生素合併治療，抗生素通常會使用 metronidazole、amoxicillin 或 clarithromycin；若 H. pylori 菌株對抗生素有抗藥性則治療效果可能會從 86% 下降至 58%，而且目前抗藥性情形正日益增加中，在開發中國家 metronidazole 抗藥性從 7% 上升到 90%，clarithromycin 則由 4% 上升到 7%，近年來亦有 amoxicillin 抗藥性菌株被報告出來過。

通常 H.pylori 從培養出來到藥物感受性報告發出，大約需要 10-14 天，故醫師在結果出來前，一般會依照經驗先給予藥物治療；若 H. pylori 培養直接選用含有抗生素之培養基當作篩選性培養基，則初步報告時間僅需 3-5 天即可，但篩選性培養基會有以下之缺點：1. 會有偽敏感性(false sensitive)；2. 若菌量太少，細菌會長不出來；3. 容易被其他雜菌污染。故篩選性培養基並不適合單獨使用，應該需搭配 E-test 來當做最終之報告結果[10]。

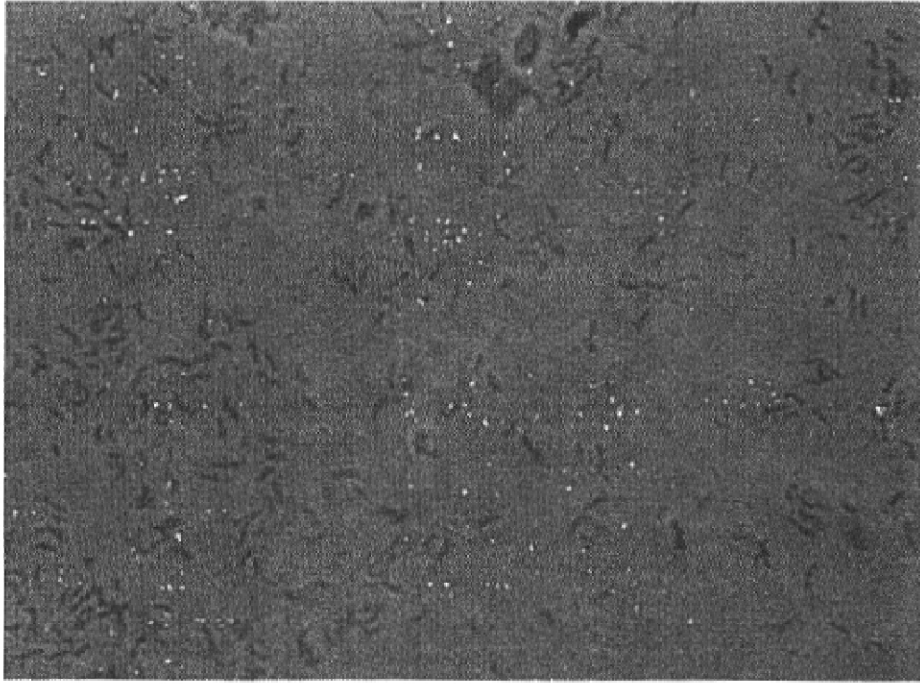
感染管制措施

H. pylori 之感染途徑主要口對口傳染或糞口傳染，它可於水中存活亦可藉由媒介物(例如蒼蠅)而傳播，此外使用消毒不完全之醫療器材會將 H. pylori 傳染給其他病人，故衛生情況與 H. pylori 之關係密不可分，建議感染管制措施為：1. 不飲用生水，及避免食用不潔食物。2. 不與他人共用餐具。3. 平時要多洗手。4. 注意個人衛生及環境之清潔。5. 若家庭成員中有人有 H. pylori 感染則其它他家庭成員感染之機會也會增加，則更需要加強上述之感染管制措施。6. 每次內視鏡檢查後需徹底執行高層次消毒步驟。

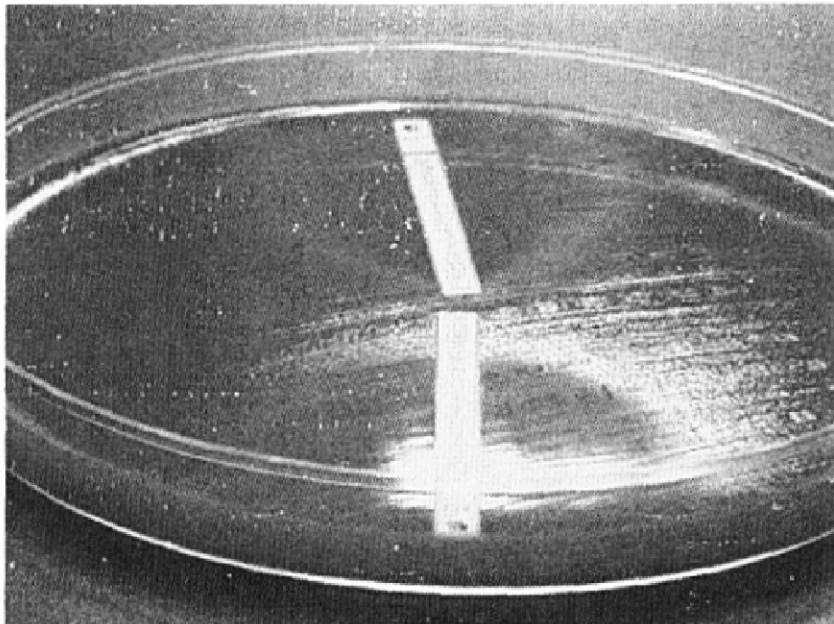
結 語

在我們實驗室培養經驗中，使用厭氧 BAP agar，放在厭氧培養箱中培養，傳送以生理食鹽水當培養基亦可得到很好的培養結果，雖然我們的培養環境未達到標準，但是卻可以將 H. pylori 培養出來，經我們推測可能是每天在開關厭氧培養箱時，有少量之空氣進入厭氧箱，而提供了微量氧氣供 H.pylori 生長，至於 H. pylori 之生長條件在完全無氧之環境是否會生長，可能要再進一步實驗才能確認。

全世界有一半之人口感染了 H. pylori，H. pylori 感染途徑主要是經由糞口傳染，其感染與環境衛生關係密切，因此衛生環境的改善，避免食用不潔的食物與水，才可有效的預防這與胃疾息息相關之細菌。



圖一 *H. pylori* 顯微鏡下之外觀



圖二 E-test

參考文獻

1. Gebel J, Vacata V, Sigler K, et al: Disinfectant activity against different morphological of *Helicobacter pylori*: first result. *J Hosp Infect* 2001;48:558-63.
2. 林肇堂：幽門螺旋桿菌之流行病學。台灣醫學 2002;6:859-60。
3. 程美美，吳子聰：小兒幽門螺旋桿菌感染之現況。臨床醫學 2003;51:241-7。
4. 林靖南，盧納密，徐淑英等：台南地區幽門螺旋桿菌盛行率與個體社經狀況之關係。內科醫誌 1997;8:187-93。
5. Eslick GD: *Helicobacter pylori* infection transmitted sexually via oral-genital contact: a hypothetical model. *Sexually Transmitted Infect* 2000;76:489-92.
6. Atherton JC: Cag A: a role at last. *Int J Gastroenterol Hepatol* 2000;47:330-1.
7. van Doorn L-J, Schneeberger PM, Nouhan N, et al: Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Int J Gastroenterol Hepatol* 2000;46:321-6.
8. Isenberg HD: *Clinical Microbiology Proceres Hand Book*. 2nd ed. USA: ASM Press 2004:3841-6.
9. 王文明：幽門螺旋桿菌之診斷與治療。台灣醫學 2002;6:866-70。
10. Warburton-Timms VJ, McNulty CAM: Role of screening agar plate for in vitro susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a routine laboratory setting. *J Clin Pathol* 2001;54:408-11.