

## 幽門螺旋桿菌根除失敗原因及對策

---

郭佑啓 1 張煥禎 2 陳啓清 3

壙新醫院 1 內科部 2 家庭醫學科 3 病理檢驗科

幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*; Hp)可造成胃炎、胃及十二指腸潰瘍，更被列為胃的第一級致癌物。以氫質子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor;PPI)為基礎合併兩種抗生素的"三合一"根除 Hp 療法已廣被使用。然而仍有約 15%的病人以此法治療失敗。治療失敗的主因包括胃內高含菌量、細菌的基因型、宿主代謝 PPI 的 cytochrome-P450 的同功西每的基因多樣性。此外，病人的服藥遵從性及 Hp 本身的抗藥性也是治療失敗的主因。本文也同時對於治療失敗的病人提供一些因應之道。

### 前 言

自從 Marshall 及 Warren 培養分離出幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*; Hp)迄今已有 20 年[1]，目前公認 Hp 是造成胃炎、胃及十二指腸潰瘍及胃癌的主因[2]。Hp 是人類慢性細菌性感染最常見的主因之一，據估計它在開發中國家有 80%至 90%的人口受到感染[3]。典型的 Hp 感染多是小孩時感染，在不知不覺中逐漸破壞胃黏膜，通常到成年時才產生症狀。一般而言約每 6 個感染者有一個會產生消化性潰瘍[4]，而感染者終其一生胃腺癌的危險性約為 1%至 3%[4]，所以世界衛生組織更在 1994 年把 Hp 列為第一級致癌物[5]。Hp 感染是一種無聲無息具破壞性但是可治癒的感染[3]，所以正如同其他的細菌感染，Hp 的感染也應治療[6]。

然而在經過近 20 年的 Hp 治療經驗，仍沒有一個理想的處方能完全治癒此感染。以目前最有效的氫質子幫浦抑制劑(PPI)為基礎合併兩種抗生素的"三合一"第一線藥物治療 7 至 14 天，也仍有 10%至 20%的病人無法根除[2,3]。隨著 Hp 根除治療廣泛使用，Hp 根除失敗的問題也愈來愈值得重視。一方面是因第一線治療失敗後會選擇性留下難以殺死的抗藥性菌種[7]，使得再次療法更顯困難，另一方面是目前並無明確一致的第二線再次療法[7]，因此本文將探討三合一療法失敗的原因及因應之道。

### 根除失敗的因素

Hp 根除失敗的原因主要是抗藥性的問題，又區分與病人有關之外部因素和 Hp 有關之內部因素[8]。外部因素包括宿主(病人)的感染程度、免疫狀態、胃酸的 pH 值、服藥的遵從性。內部的因素包括微生物本身及其抗藥機制[8]。

#### 一、外部因素(病人有關之因素)

(一)服藥的遵從性：這是預測治療成敗的主因。病人可因藥物的副作用、服藥期間的長短比及處方的複雜性而降低服藥的遵從性。Graham 等人分析，如果病人服用超過處方總量 60%的藥物，則 Hp 根除率可達 96%，反之則只有 69%[9]。Wermeille 等人分析 30 位病人，服藥超過處方總量 60%則根除率可達 72%，反之則只有 20%[10]。因此使用副作用少，簡單藥物及縮短服藥期間，皆有助服藥的遵從性[11]。

(二)胃酸 pH 值：大部份抗生素對抗 Hp 的最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)濃度主要決定於胃酸的 pH 值。一般檢驗都在 pH7 或 7.4 時測定 MIC，隨著 pH 值愈低，MIC 便逐漸提高(如表一)，但當 pH 值 < 5 時，標準的 MIC 值測定方法便無法運作[12]。

正因胃內是酸性環境，所以三合一療法中必須有抗酸分泌藥物提高 pH 值，如此才能使抗菌藥物有較好的效果[13]，較高的 pH 值才有較好的根除率，這就是為什麼三合一療法中必須使用 PPI，而且使用雙倍劑量的理由。由於大部份的 PPI 是經由肝臟中的 cytochrome450 的同功西每 C19 代謝，因此根據基因的多樣性 (polymorphism)可將病人分為快速代謝型(homozygous extensive metabolizer, heterozygous extensive metabolizer)及緩慢代謝型(poor metabolizer)。在快速代謝型如使用 lansoprazole(30mg)，平均 24 小時胃內 pH 值為 4.5，而緩慢代謝型則為 5.5[14]。另外也有研究指出，在快速代謝型的病人使用 omeprazole 要比緩慢代謝型者高達 4 倍的劑量才能在血清中獲得相同的 AUC (area under the plasma concentration-time curve) [15]。所以 CYP 2C19 快速代謝型者可能對 Hp 的根除有負面的效果，然而在臨床試驗 CYP 2C19 的多樣性對 Hp 的根除率並無有顯著的差異[16]。這可能是樣本數不夠大或在多變項分析時沒有把其他的危險因子算入所致。

(三)高含菌量：大型的研究顯示胃內高含菌量是 Hp 根除失敗的一個重要因素，然而目前並無一有效的方法來定量胃內 Hp 的含量，只能由組織學或尿素西每呼氣試驗(urea breath test;UBT)等方法來做半定量。以 UBT 而言，超過基準線值 35 0/00 為根除失敗的高危險值[12]。而酗酒者可能因胃內 Hp 含菌量低有助於提高 Hp 的根除率[17]。

(四)處方藥物、頻率以及治療期間：Hp 的療法與 Hp 的根除率也有很大的關係，包括使用的藥物，藥物的劑量、種類、服藥的頻率及治療期間的長短。一般言，使用 PPI 為基礎的三合一療法要比只用二種抗生素或一種抗生素加上 PPI 的二合一療法根除率高[18]。而三合一療法中 PPI 一天服用 2 次又要比一天只服用一次根除率高[19,20]。三合一療法如果給藥 10-14 天又要比 7 天的根除率高[21]。因此理想的治療應該是包括全劑量的藥物、最適當的給藥頻率以及足夠的治療期間。

(五)抽煙：Suzuki 等人[22]及 Jenks[23]皆指出抽煙也是造成 Hp 根除失敗的一個因素。抽煙對 Hp 根除率的負面效果，可能的機轉為(1)抽煙會減少胃部血流及胃粘液分泌，因此減少抗生素運送至胃部。(2)抽煙會刺激胃酸分泌，如前所述，amoxicillin 對酸相當敏感，所以抽煙者 amoxicillin 之效力自然較差，因此根除率較差。(3)抽煙會調節與 PPI 代謝有關的 CYP450 同功西每(CYP2C19)的活性。(4)抽煙者服藥的遵從性可能較差[22]。

## 二、內部因素(Hp 本身因素)

(一)Hp 的抗藥性：Hp 可經由基因交換及染色體突變產生抗藥性[24]，但主要還是經染色體突變獲得抗藥性。

Hp 複製時可自然發生基因突變。此時使用抗生素便會留下抗藥性突變種 Hp，對 macrolides[12]、nitroimidazoles、fluoroquinolones、rifamycins 及 tetracyclines 之類的藥物產生抗藥性，但從臨床觀點來看，只有對 metronidazole 及 macrolides (尤其是 clarithromycin)的抗藥性較重要，因為這二種是最常使用的藥物，macrolides 的抗藥性是在 Hp 菌株 rDNA235 V 區上的點突變[25]。而 Hp 對 metronidazole 的耐藥是 NADPH 硝基還原西每的 rdr A 基因突變[26]。其他藥物抗藥性與相對的基因突變及抗藥性頻率如表二。

(二)Hp 菌種：有研究指出毒素基因 cag A-菌種也是治療失敗的一個危險因子。Marais 等人的研究指出以 PPI 為基礎的三合一療法 cag A+的根除率為 87%(54/62)，而 cag A-卻只有 69%(47/68)[27]。這也說明了消化性潰

瘍比非潰瘍性消化不良之 Hp 的根除率為高的現象，主要是消化性潰瘍大都是屬於毒性較高的菌種(cag A+)所致。

## 根除療法失敗之對策

當第一線根除療法失敗後，再次治療時，除了要改善服藥的遵從性，也可使用相同的藥物但增加劑量及延長治療時間來提高再次治療的根除率[28,29]，或者改用其他藥物。目前並無一致的二線療法，但一般而言不建議使用一線治療時已用過之抗生素，使用新的抗生素如：rifabutin 合併 PPI 及 amoxicillin，或合併 RBC(ranitidine bismuth citrate)及 amoxicillin 也都有不錯的療效[29]。最近的研究顯示四合一療法(包括：PPI、鉍化合物、四環素及 metronidazole)以及 RBC 為基礎的三合一療法是最佳的二線治療[30]。此外以 quinolone 為基礎的拯救療法，亦有不錯的療效[31]，對於多次治療失敗的病人，應以胃鏡檢查取得組織培養 Hp，再根據抗生素敏感試驗結果給予處方治療[29]。

## 結 論

全世界有一半的人口感染 Hp，感染途徑主要是經由口糞傳染，其感染與環境衛生關係密切，因此衛生環境的改善、避免使用不潔的食物與水，才可有效預防感染[32]。一旦感染雖然過去的 10 年對 Hp 的治療有很大的進步，但仍有 5-15%的病人無法根除。隨著接受 Hp 根除療法人數增加，根除失敗的問題逐漸被重視並成爲主要議題，如何找出並克服根除失敗之原因是未來的重要目標。

**表一 各種抗生素在不同 pH 值對 *Helicobacter pylori* 之 MIC<sub>90</sub>\* 的變化**

抗生素	MIC <sub>90</sub> (mg/L)		
	pH7.5	pH6.0	pH5.5
Penicillin	0.03	0.5	0.5
Ampicillin	0.06	0.25	0.5
Cephalexin	2	16	32
Erythromycin	0.06	2	8
Clarithromycin	0.03	0.06	0.25
Ciprofloxacin	0.12	0.5	2
Tetracycline	0.12	0.25	0.5
Nitrofurantoin	1	2	2
Metronidazole	2	2	2
Bismuth subcitrate	16	8	—

\*MIC<sub>90</sub>: 90% 菌株的最低抑菌濃度

註：摘自參考文獻 [12]

表二 *Helicobacter pylori* 影響各種抗生素抗藥性的基因突變區及抗藥頻率

抗生素	突變基因	抗藥性頻率
Macrolides	23S rRNA	0-20%
Metronidazole	<i>rdxA</i> , <i>frxA</i>	10-90%
Quinolones	<i>gyrA</i>	0-10%
Rifamycins	<i>rpoB</i>	0-5%
Amoxicillin	PBP-1A	少數病例
Tetracycline	16S rDNA	少數病例

註：摘自參考文獻 [12]

### 參考文獻

- 1.Goddard AF, Logan RPH: Antimicrobial resistance and *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 1996;37:639-43.
- 2.Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al: Rescue therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failure. Helicobacter 2003;8:90-44.
- 3.Megraud F: Strategies to treat patients with antibiotic resistant *Helicobacter pylori*. Int J Antimicrob Agents 2000;16:507-9.
- 4.Qureshi W, Graham DY: Antibiotic resistance *Helicobacter pylori* infection and its treatment. Current Pharmaceutical Design 2000;6: 1537-44.
- 5.World Health Organization: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human; Vol. 61. Geneva: World Health Organization 1994:177-240.

6. Gisbert JP, Pajares JM: Helicobacter pylori therapy: first line options and rescue regimen. Dig Dis 2001;19:134-43.
7. Parente F, Cucino C, Parro B: Treatment options for patients with Helicobacter pylori infection resistant to one or more eradication attempts. Dig Liver Dis 2003;35:523-8.
8. Hoffman PS: Antibiotic resistance mechanism of Helicobacter pylori. Can J Gastroenterol 1999;13:243-9.
9. Graham D, Lew GM, Malaty HM, et al: Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology 1992;102:493-6.
10. Wermeille J, Dederding JP, Cunningham M, et al: Failure of Helicobacter pylori eradication in an ambulatory population: is poor compliance the main cause? Digestion 1998;59:437.
11. Bazzoli F, Berretti D, Luca LD, et al: What can be learned from the new data about antibiotic resistance? Are there any practical clinical consequences of Helicobacter pylori antibiotic resistance? Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:39-42.
12. Megraud F, Lamouliatte H: Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2003;17: 1333-43.
13. Megraud F. Adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: role of lansoprazole shown in vitro. J Clin Gastroenterol 1995;20:24-7.

14.Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al: Effect of high dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450 2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:484-92.

15.Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, et al: Optimal dose of omeprazole for CYP 2C19 extensive metabolizers in anti-Helicobacter pylori therapy: pharmacokinetic considerations. *Biol Pharm Bull* 2002;25:923-7.

16.Dojo M, Azuma T, Saito T, et al: Effects of CYP 2C19 gene polymorphism on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with proton pump inhibitor (omeprazole or rabeprazole), amoxicillin and clarithromycin in Japan. *Dig Liver Dis* 2001;33:671-5.

17.Baena JM, Lopez C, Hidalgo A, et al: Relation between alcohol consumption and the success of Helicobacter pylori eradication therapy using omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for 1 week. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:291-6.

18.Lind T, Bardhan KD, Bayerdoffer E, et al: The MACH 2 study: optimal Helicobacter pylori therapy needs omeprazole and can be assessed by UBT [abstract]. *Gastroenterology* 1997; 112:200.

19.Pipkin GA, Williamson R, Wood JR: Review article: one-week clarithromycin

triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:823-37.

20.Huang JQ, Wilkinson JM, Hunt RH: Lansoprazole given bid is better than once daily in combination with antibiotic(s) for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1616.

21.Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al: Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:1029-33.

22.Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al: Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006;119:217-24.

23.Jenks PJ: Cause of failure of eradication of *Helicobacter pylori*. *BMJ* 2002;325:3-4.

24.Megraud F, Hazell S, Glupczynski Y: Antibiotic susceptibility and resistance. In Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, eds. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington DC: ASM Press. 2001:511-30.

25.Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M: Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:19-26.

26.Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, et al: Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (*rdrA*) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitro reductase. *Mol Microbiol* 1998;28:383-93.

27. Marais A, Monteiro L, Lamouliatte H, et al:

Cag negative

status of *Helicobacter pylori* is a risk factor for failure of PPI-based triple therapies in non-ulcer dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:214.

28. Calvet, Gracia, Lopez, et al: A meta-analysis

of short

versus long therapy with a

proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for

treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*

2000;14:603-9.

29. Goh KL: *Helicobacter pylori* and other causes

of gastric

ulceration. Up date on the

management of *Helicobacter pylori* infection, including drug-resistant organism. *J*

*Gastroenterol Hepatol* 2002;17:482-7.

30. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, et al: Pool analysis on the

efficacy of the

*Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:

690-700.

31. Gisbert JP, Gastro-Fernandez M, Bermejo F,

et al:

Third-line rescue therapy

with levofloxacin after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Am J*

*Gastroenterol* 2006;101:243-47.

32. 翁麗秋，陳啓清，郭佑啓等：幽門螺旋桿菌簡介。感控雜誌

2005;15:167-71.