

計畫編號：MOHW108-CDC- C-114-112102

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：國內幽門螺旋桿菌感染流行病學及抗藥性分析研究計畫

108 年度研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：劉志銘

研究人員：黃郁君、陳其煒、賴政豪

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 158 萬元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

頁 碼

封面

目錄

壹、摘要(字數以不超過 600 字為原則，應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項，並填寫 3-5 個中英文關鍵詞)

一、中文摘要 4

二、英文摘要 6

貳、本文

一、前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。 8

二、材料與方法。 16

三、結果。 24

四、討論。 27

五、結論與建議。 29

六、重要研究成果及具體建議。 30

七、參考文獻 31

八、圖次 34

九、表次 36

十、附錄：包括研究調查問卷、法規及其他重要資料。 41

參、經費支用情形 43

壹、摘要(字數以不超過 600 字為原則，應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項，並填寫 3-5 個中英文關鍵詞)

一、中文摘要

研究目的：

我們的研究的目的是評估台灣幽門螺旋桿菌感染的最新全國盛行率和幽門螺旋桿菌感染的抗藥性變化。

研究方法：

於 2019 至 2020 年間將招募 1200 名 20 歲以上成人未曾接受過幽門螺旋桿菌除菌的志願者，接受碳 13 尿素酶呼氣試驗、抽血與收集糞便做幽門螺旋桿菌糞便抗原快速檢測測試。此外，招募 300 位 20 歲以下之未曾接受過幽門螺旋桿菌除菌的青少年及兒童，收集糞便進行幽門螺旋桿菌糞便抗原快速檢測，以調查台灣幽門螺旋桿菌盛行率的情況。

邀請至醫院接受胃鏡檢查並同意接受幽門螺旋桿菌檢測的 20 歲以上之成年患者為收案對象做抗藥性分析，符合收案條件者將接受胃粘膜切片以進行組織學檢查，快速尿素酶試驗和幽門螺旋桿菌培養。將幽門螺旋桿菌菌株用瓊脂稀釋法進行藥敏試驗，用於鑑定抗生藥的最小抑菌濃度，並萃取 DNA 以檢測 23S rRNA 和 gyrase A 的點突變。

主要發現：

至報告撰寫日為止，納入 732 名無症狀受試者，其中 203 位為未成年人，529 名為成年人。以碳 13 呼氣測試來看，21.5% (151/701) 為幽門桿菌陽性患者，其中成年人為 26.5% (133/502)，未成年人為 9.1% (18/199)。估算出

成年人的年齡標準化盛行率為 27.5%。2019 年目前共成功培養 162 株菌株，以 Phenotypic resistance(瓊脂稀釋法)結果來看，Clarithromycin、Metronidazole、Amoxicillin、Levofloxacin 和 Tetracycline 的抗藥性分別為 17.6%、22.8%、1.9%、16.5%、和 5.7%。Genotypic resistance 結果顯示胃組織切片的 23S rRNA 和 gyrase A 的點突變分別為 21% (34/162)和 18% (29/161)。

結論與建議事項:

在改善公共衛生和根除幽門螺旋桿菌的國家政策後，台灣的幽門螺旋桿菌的盛行率減少，但幽門螺旋桿菌的抗藥性卻有上升的趨勢。東部區域感染率較高。年齡大和兄弟姊妹多可能是影響幽門桿菌感染的因素。台灣不同區域的幽門桿菌盛行率與抗藥性狀況確實有所不同，性別則不影響。未來宜因地制宜制定適合各區域的篩檢與除菌計畫。找出幽門螺旋桿菌感染和抗藥性增加的危險因子，協助政府制定相關防治策略，受限於第一年的收案數仍不夠，期待明年全程研究完成後能夠完整回答這個問題。

關鍵詞：幽門螺旋桿菌、抗藥性、性別、碳 13 尿素酶呼氣試驗

二、英文摘要

Study Objective:

Our study aimed to assess the updated prevalence of *H. pylori* (*Helicobacter Pylori*) infection and change of antimicrobial resistance for *H. pylori* infection in Taiwan.

Methods:

Between 2019 and 2020, 1,200 adult volunteers and 300 adolescents/children under the age of 20 who have not received *H. pylori* eradication will be recruited. The ¹³C-UBT (urea breath test) will be performed and stool specimen will be collected for *H. pylori* stool antigen test to assess the prevalence of *H. pylori* infection in Taiwan.

On the other hand, adult patients over the age of 20 who visit hospital for upper endoscopic exam and agree to receive test for *H. pylori* test are enrolled in the study for antimicrobial resistance. Eligible participants receive biopsy of gastric mucosa for histological exam, rapid urease test and culture *H. pylori*. The agar dilution method is used to identify the minimum inhibitory concentration of the antibiotics, and the point mutations of 23S rRNA and gyrase A are also detected.

Results:

As of the report writing date, 732 asymptomatic subjects, 203 of whom were adolescents/children and 529 were adults, were enrolled for the prevalence study. Using the diagnostic tool with ¹³C-UBT, we found that 21.5% (151/701) of participants were *H. pylori*-positive patients, including 26.5% (133/502) for adults and 9.1% (18/199) for adolescents/children. The age-standardized prevalence of *H. pylori* infection was 27.5% in asymptomatic adults after adjustment of the population structure in Taiwan. A total of 162 strains collected

in 2019 were sent for resistance analyses. The phenotypic resistance with the agar dilution method for Clarithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, Levofloxacin and Tetracycline were 17.6%, 22.8%, 1.9%, 16.5%, and 5.7%, respectively. The Genotypic resistance analyses showed that the point mutations of 23S rRNA and gyrase A were 21% (34/162) and 18% (29/161), respectively.

Conclusions and Recommendation:

Our study showed that the prevalence of *H. pylori* infection has decreased in Taiwan, but on the other hand, the antimicrobial resistance for *H. pylori* infection also has slightly increased. Older ages and more siblings may be associated with increased risk of *H. pylori* infection. The prevalence rates of *H. pylori* infection and antimicrobial resistance were different in different districts of Taiwan. There is no gender difference noted in our study. It is advisable to develop screening and treatment protocol in various regions according to local conditions. To identify the risk factors for *H. pylori* infection and antibiotic resistance could assist the government in formulating relevant prevention and treatment strategies. The participant enrolled in the first year is still insufficient. It is expected that this question will be fully answered after the completion of the whole study.

Expected results:

Key words : *Helicobacter pylori*; antibiotic resistance; gender; ¹³C urea breath test; gastric atrophy

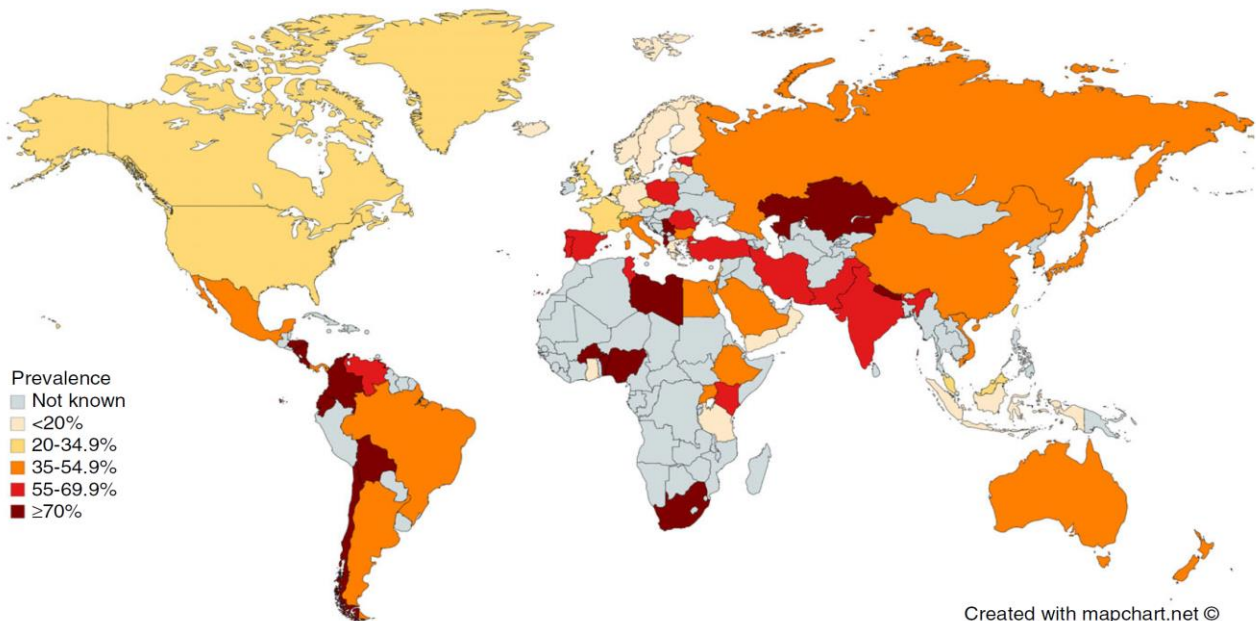
貳、本文

一、前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。

幽門螺旋桿菌重要性和全球盛行率

幽門螺旋桿菌是一種可生存在胃中的一種耐酸性細菌，已經廣為人知是造成胃癌和消化性潰瘍疾病的重要原因。幽門螺旋桿菌可通過製造氨（NH₃，是一種可中和酸的鹼性化合物）來抵消胃中的酸性環境。幽門螺旋桿菌是成人健康的一個重要問題，並且有許多與之相關的疾病，如消化性潰瘍病，慢性胃炎，胃癌和 MALToma（粘膜相關淋巴組織淋巴瘤）等。¹⁻³ 越來越多的證據表明根除幽門螺旋桿菌感染可以降低消化性潰瘍病的複發率，甚至可以減少胃癌的發生。⁴ 世界上約有 50% 以上的人口感染了這種細菌，未開發國家盛行率高於已開發國家，據估計，2015 年幽門螺旋桿菌的全球流行率為 44 億人。^{5,6}

Zamani et al. 等人將世界各地幽門螺旋桿菌感染流行以圖形表示：⁶



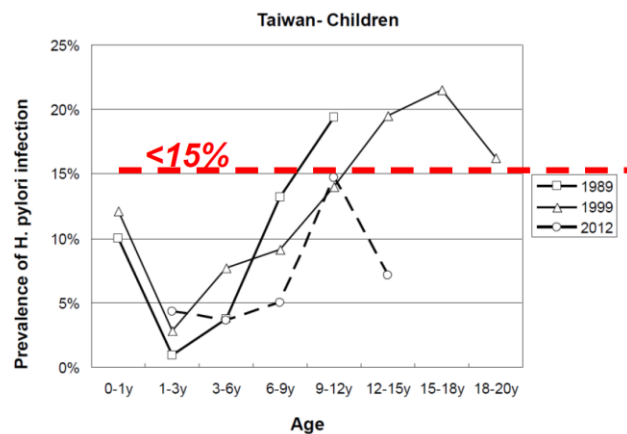
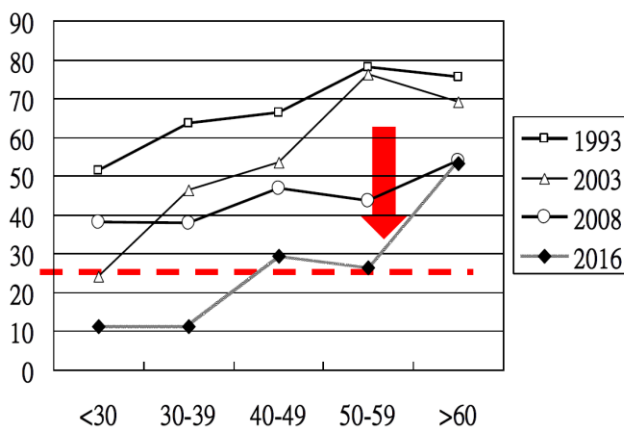
台灣幽門螺旋桿菌盛行率

台灣幽門螺旋桿菌的血清陽性率在 1993 年於隨機選擇的群體中為 54.4 %，患病率隨年齡增長而增加。(8) 一項台灣於 1994 年發表的研究發現十二指

腸潰瘍，胃潰瘍和非潰瘍性消化不良患者利用胃組織病理檢查和快速尿素酶試驗（CLO test）檢測的幽門螺旋桿菌感染率分別為 93.6%（5/74）、85.4%（6/35）和 76.2%（15/48）。⁷ 2005 年台大吳明賢團隊的研究發現體重指數<25 的受試者的幽門螺旋桿菌血清陽性率為 60%（410/683），且患病率隨年齡增長而增加。對於那些等於或大於 40 歲的受試者，血清陽性率為 72.3%（201/278）。⁸ 台灣全國性的全民健康保險（NHI）於 1995 年開始實施，目前已有超過 99% 的台灣人納入保險。⁹ 全民健保為那些患有十二指腸潰瘍和胃潰瘍的患者支付幽門螺旋桿菌治療費用。我們 2010 年的一篇關於幽門螺旋桿菌的除菌研究發現幽門螺旋桿菌感染的感染率在就診病患中約為 39%。¹⁰ 衛生改善和根除幽門螺旋桿菌的國家政策或許可以解釋為什麼台灣幽門螺旋桿菌感染的流行率下降。

我們的團隊關於台灣幽門螺旋桿菌長期盛行率的初步成果

以下左圖為 1993-2016 年間幽門螺旋桿菌在台灣的盛行率變化，除了 2008 年至 2016 年間>60 歲族群幽門螺旋桿菌盛行率持平以外，各年齡別的幽門螺旋桿菌盛行率皆呈現下降的趨勢。而從以下右圖觀察可發現<15 歲的孩童在 2012 年幽門螺旋桿菌盛行率小於 15%。



Liou et al. Helicobacter Research 2015
Liou et al. unpublished data 2018

台灣幽門螺旋桿菌盛行率調查與國家政策制定

一篇薈萃分析比較 1970 - 1999 年和 2000 - 2016 年期間幽門螺旋桿菌感染率，發現在歐洲（48.8%降至 39.8%）和北美（42.4%降至 26.6%）幽門螺旋桿菌感染率是下降的，但在西亞和加勒比海地區則保持不變。他們認為幽門螺旋桿菌感染率國與國之間存在差異，地理區域和時間的差異顯示感染率是受衛生狀況和工業化程度等生活條件的影響。⁶ 台灣全民健康保險（NHI）自 2005 年以來為特定的消化性潰瘍病患者支付幽門螺旋桿菌感染之除菌費用，就幾篇相關研究數據幽門螺旋桿菌感染率顯示有下降的趨勢，公共衛生條件進步及醫療政策推行都可能與此相關。但不論對於一般民眾或是有症狀之病患，台灣都缺乏系統性的全國性盛行率數據。而根據日本的研究，醫療保險支付幽門螺旋桿菌感染除菌之費用確實顯著降低日本的幽門螺旋桿菌感染率。¹¹ 如果台灣有完整的盛行率調查，將有助於公共政策之擬定。

幽門螺旋桿菌抗藥性的重要性

根據之前的研究，我們知道影響幽門螺旋桿菌最大的因素除了病人藥物依從性(compliance)不佳就是因為細菌對藥物的抗藥性所導致。¹² 幽門螺旋桿菌之抗藥性對除菌的成功率影響很大，比方說 clarithromycin 抗藥性是沒有辦法被增加劑量或者是延長治療時間所克服，所以當 clarithromycin 抗藥性盛行率超過 15-20%，則 clarithromycin 不建議使用於處方中。¹³ Metronidazole 抗藥性之影響沒有 clarithromycin 抗藥性這麼大，因為它可以靠增加劑量或者是延長治療時間改善除菌率，但如果盛行率超過 40%的區域仍不建議使用。¹⁴ 我們團隊的研究發現 amoxicillin 的抗藥性比率雖然不高但依舊會影響除菌成功率。¹⁵ 根據趨勢，全球 clarithromycin、metronidazole 及 levofloxacin 對幽門螺旋桿菌的抗藥性皆在上升，抗生素抗藥性的問題在未來將更加的重要。¹⁶

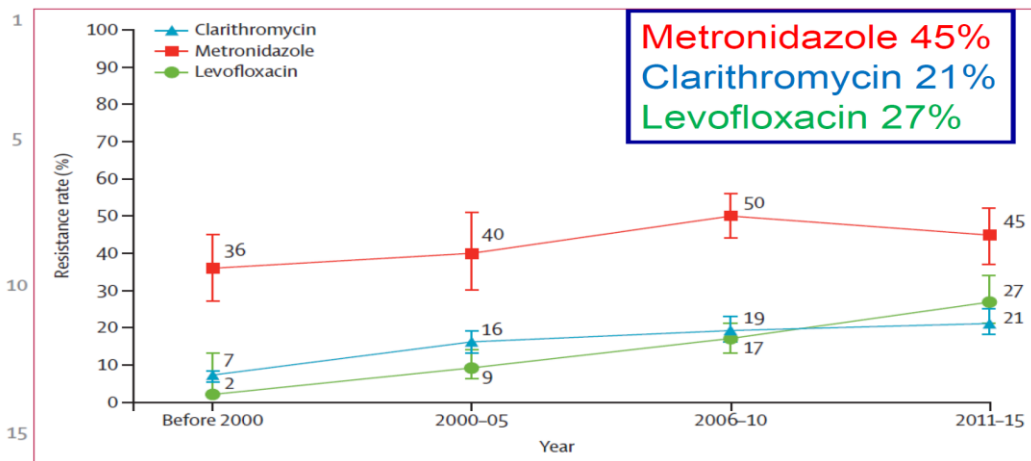
亞太與台灣幽門螺旋桿菌抗藥性狀況

我們之前就亞太幽門螺旋桿菌的抗藥性狀況做過分析，發現

clarithromycin、metronidazole 及 levofloxacin 的抗藥性在近 20 年是增加的。¹⁷

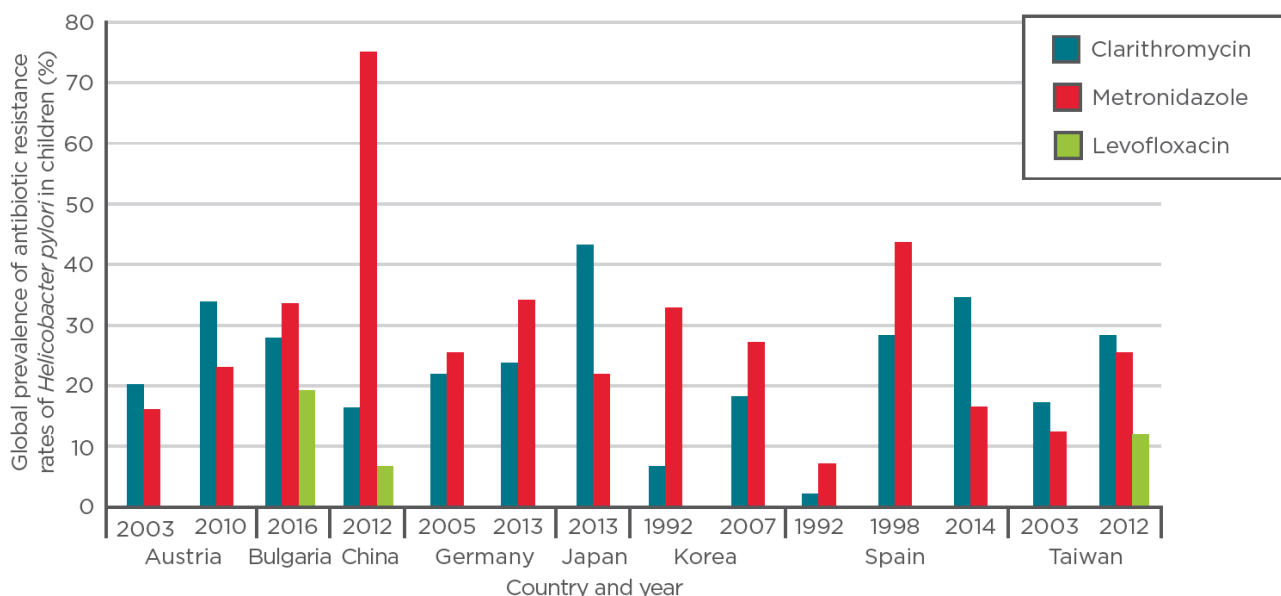
THE LANCET
Gastroenterology & Hepatology
Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis

Yu-Ting Kuo*, Jyh-Ming Liou*, Emad M El-Omar, Jeng-Yih Wu, Alex Hwong Ruey Leow, Khean Lee Goh, Das Rajashree, Hong Lu, Jaw-Town Lin, Yu-Kang Tu, Yoshio Yamaoka, Ming-Shiang Wu, for the Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota



Kuo an Liou et al, Lancet Gastroenterol and Hepatol, 2017;2:707-715.

一個台灣針對孩童幽門螺旋桿菌抗藥性的研究，利用 Epsilometer 測試測定最小抑菌濃度。整體孩童對 clarithromycin、metronidazole 及 levofloxacin，分別為 23.4%，20.3%和 11.8%。¹⁸ 與十年前的相比抗藥性比率均有所增加。¹⁹ 如下圖所示：¹⁹



在我們團隊的研究在 2015 年刊登在 Plos One 的研究中發現成人原發性抗菌藥物抗藥性的比率 clarithromycin、metronidazole、levofloxacin、amoxicillin 和 tetracycline 為 11.2% (95%CI 9.6%-13%)、25.7% (95%CI 23.5%-28.1%)、8.8% (95%CI 7.4%-10.4%)、2.3% (95%CI 1.7%-3.3%) 和 2.7% (95%CI 2%-3.7%)。²⁰

下表為 2000-2012 年間的未接受過幽門螺旋桿菌除菌治療患者 (treatment-naïve patients) 之菌株抗藥性分析的結果。

2000-2012 年幽門螺旋桿菌原發性抗藥性(Primary antibiotic resistance)

	CLA	LEV	MET	AMO	TET
研究區間					
2000-2007	10.1% (31/306)	4.9% (15/306)	22.6% (69/305)	1.3% (4/305)	5.0% (15/298)
2008-2010	10.8% (78/721)	8.3% (60/726)	27.9% (202/723)	3.2% (23/724)	2.3% (16/703)
2011-2012	12.8% (45/351)	13.4% (47/352)	23.9% (84/352)	1.4% (5/352)	1.7% (6/352)
p-values	0.500	0.001	0.133	0.083	0.019
性別					
男	9.5% (67/702)	9.5% (67/705)	18.8% (132/703)	1.8% (13/704)	3.8% (26/689)
女	13% (87/669)	8.2% (55/672)	33.1% (222/670)	2.8% (19/670)	1.7% (11/657)
p-values	0.043	0.389	<0.001	0.224	0.019
居住區域					
北部	10.6% (69/653)	7.0% (46/655)	25.2% (165/654)	2.6% (17/653)	2.5% (16/640)
中部	14.7% (47/319)	11.6% (37/320)	25.9% (83/320)	2.8% (9/320)	1.9% (6/320)
南部	11.2% (32/286)	12.1% (35/289)	31.1% (89/286)	1.7% (5/288)	4.8% (13/273)
東部	5.0% (6/120)	3.3% (4/120)	15.0% (18/120)	0.8% (1/120)	1.7% (2/120)
p-values	0.03	0.003	0.009	0.536	0.124
CagA genotype					
陰性	9.5% (19/201)	9.4% (19/202)	30.2% (61/202)	1.5% (3/202)	0.5% (1/192)
陽性	11.5% (135/1175)	8.7% (103/1180)	25.0% (294/1176)	2.5% (29/1177)	3.1% (36/1159)

p-values	0.397	0.754	0.119	0.611	0.042
VacA genotype					
s1m1	10.9% (63/578)	7.6% (44/581)	26.9% (155/577)	2.4% (14/579)	4.3% (24/564)
s1m2	11.8% (76/643)	9.6% (62/646)	25.1% (162/646)	2.0% (13/645)	1.7% (11/634)
s2m1	0% (0/3)	0% (0/3)	66.7% (2/3)	0% (0/3)	0% (0/3)
s2m2	0% (0/5)	20% (1/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)
p-values	0.733	0.443	0.183	0.938	0.073

CLA: clarithromycin; LEV: levofloxacin; MET: metronidazole; AMO: amoxicillin; TET: tetracycline; GU: gastric ulcer; DU: duodenal ulcer; CagA: cytotoxin-associated gene A; VacA: Vacuolating cytotoxin A.

2015-2017 年間我們有另一個研究比較 14 day 序列療法和 10 天鉍劑四合一療法，下表為這些病患的抗藥性盛行率。

台灣 2015-2017 抗生素抗藥性的盛行率

	ST14	BQ10	p-value
First-line therapy	N=310	N=310	
23S <i>rRNA</i> mutation (tissue)	13.6% (32/235)	15.3% (36/236)	0.613
23S <i>rRNA</i> mutation (strain)	10.8% (20/190)	14.5% (26/179)	0.278
Clarithromycin resistance	12.1% (23/190)	14.5% (28/193)	0.489
Metronidazole resistance	24.2% (46/190)	23.3% (45/193)	0.837
Amoxicillin resistance	3.2% (6/190)	3.6% (7/193)	0.800
Levofloxacin resistance	16.3% (31/190)	21.2% (41/193)	0.217
Tetracycline resistance	5.3% (10/190)	7.8% (15/193)	0.320

Abbreviation: ST14: sequential therapy for 14 days; BQ10: bismuth quadruple therapy for 10 days; M: male; F: female; SD: standard deviation; N: number; PM: poor metabolizer; BMI: body mass index; N/A: not available;

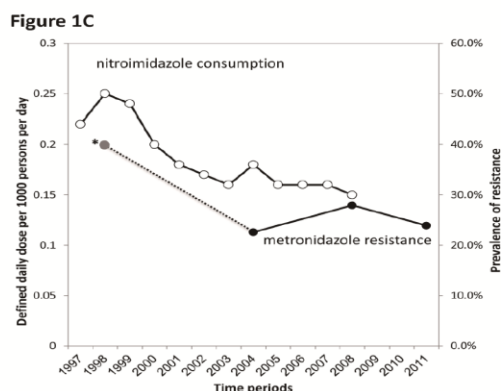
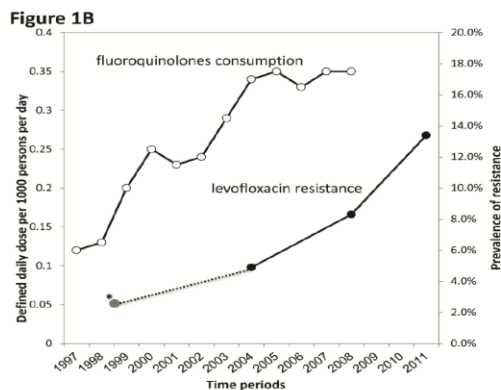
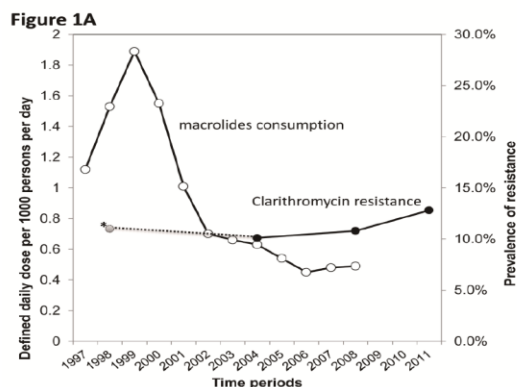
國家抗生素管制政策影響幽門螺旋桿菌抗藥性

幽門螺旋桿菌抗生素抗藥性的出現是一個嚴重的全球性問題，歸因於全球

抗生素用量的增加。^{21,22} 自 1995 年全民健康保險啟動以來，台灣的抗生素使用增加，上呼吸道感染的抗生素處方於 2000 年高達為 30%。因此，台灣健保局於 2001 年利用申報限制任何抗生素在上呼吸道感染患者，僅限於其他有細菌感染證據的患者才可使用。^{23,24} 台灣幽門螺旋桿菌一線治療中的抗生素包括 amoxicillin、clarithromycin 和 metronidazole。二線及三線治療常用含鈹劑的四合一治療(含有 tetracycline) 和含 levofloxacin 的三合一治療。

在以下的圖中我們可以看到當 macrolide、nitronidazole 這兩類抗生素在國家管控抗生素的使用政策下使用量持平或減少，而 clarithromycin 和 metronidazole 的抗藥性比例維持低且持平的狀態。而 levofloxacin 抗藥性則隨著 fluoroquinolone 類抗生素使用增加而急速增加。²⁰，這個結果可以看到抗生素的限制讓抗藥性比例不增加，但如果抗生素濫用狀況嚴重，抗藥性可預期將增加。這是我們團隊發表於 2015 年 Plos one 的研究，這可做為國家政策或法令制定相當重要的依據。**台灣門診抗生素使用量及幽門螺旋桿菌抗藥性(primary resistance)的時間趨勢如下圖：**

The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption



H. pylori strains isolated from treatment naïve (N=1395) and failure from prior eradication therapies (N=360) between 2000 and 2012 from 9 hospitals in Taiwan were used for analysis.

Liou et al. PLoS One. 2015;10:e0124199

citations: 29

胃蛋白酶原 I 及 II (Pepsinogen I/II ratio)

胃體部黏膜萎縮和胃癌的發生率有關，早期確認胃黏膜萎縮是預防胃癌的方法之一。胃鏡的觀察加上胃黏膜切片當然是最好確認胃黏膜萎縮的方式，不過這是一個侵襲性的檢查也不是每一個病患或受試者都會願意或能夠接受到胃鏡的檢查，這時候就需要藉助一些非侵襲性的檢查方式，例如抽血檢查胃蛋白酶原 I 及 II (Pepsinogen I and II; PG-I and PG-II)。Graham 的研究團隊證實了胃體部黏膜萎縮程度和胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 的比率 (Pepsinogen I/II ratio) 存在顯著的反比關係。²⁵ 台大研究團隊也發現 PG-1 < 30 μg/L (HR: 3.27; 95% CI: 1.11-9.61) 和 PG-1 < 30 μg/L 或 PG-I/II 比率 < 3 (HR: 3.45; 95% CI: 1.18-10.12) 與胃癌死亡風險顯著相關²⁶ 測定胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 的比率可以讓我們了解國人胃黏膜萎縮之狀態，甚或以推測國人胃癌風險。

研究目標(Specific Aims)

全程計畫之總目標

1. 瞭解並監測國內幽門螺旋桿菌感染之流行現況。
2. 瞭解幽門螺旋桿菌感染所造成之疾病負擔。
3. 分析國人幽門螺旋桿菌感染菌株之抗藥性。
4. 預估國人胃黏膜萎縮狀態及可能的胃癌風險。

研究計畫預計完成工作之項目

本計畫將分二年執行，執行進度與詳細研究方法如下

每年希望能達到的研究進度及目的：

目的（第一年）：

1. 針對台灣及國際幽門螺旋桿菌盛行率及抗藥性狀態進行文獻探討與彙整。
2. 對台灣本島各區幽門螺旋桿菌的盛行率做完整且廣泛的調查，分析流行病學之現況。
3. 經由門診，對於有意願接受胃鏡及幽門螺旋桿菌檢查的病患收案，使其接受完整的幽門螺旋桿菌檢查及抗藥性分析。而幽門螺旋桿菌抗藥性之檢測方式：將以 agar dilution test 測定最低抑菌濃度 (MIC) 並檢測 23S RNA 及 gyrase A 的突變
4. 對於收集到的資料進行初步分析。對於菌株抗藥性分析的部分可以分區域了解各地的抗藥性分布，找出可能影響抗藥性的因素。

目的（第二年）：

1. 持續收集自願受試者及於醫院端收案。
2. 使用之前試驗的結果來做分析，找出各地幽門螺旋桿菌的盛行率及抗藥性趨勢，希望找出影響因子(例如地區性等環境因素或性別等個人因素)
3. 對於菌株抗藥性分析的部分除了可以分區域了解各地的抗藥性分布，亦

可配合我們研究團隊過去 10 年所收集的幽門螺旋桿菌抗藥性資料可觀察這些年的長期趨勢與變化，提供給未來公衛研究與政策制定很重要的參考資訊。

4. 根據 pepsinogen I/II ratio 結果，評估國人胃黏膜萎縮狀態及可能的胃癌風險。

二、材料與方法。

以下將分為社區性篩檢評估盛行率及醫院端收案進行幽門螺旋桿菌抗藥性分析：

一、社區篩檢收案（評估幽門螺旋桿菌盛行率）

Part 1: 社區收案流程圖

台灣本島為主，分為北、中、南、東四個區域，於主要 19 個鄉鎮行政區分別收案。

由專家會議就人口分佈及流病資料決定各區預計收案人數。

根據都市及區域發展統計彙編：

台灣本島為主，分為北、中、南、東四個區域。

北部區域：包括臺北市、新北市、基隆市、新竹市、桃園市、新竹縣及宜蘭縣。

中部區域：包括臺中市、苗栗縣、彰化縣、南投縣及雲林縣。

南部區域：包括高雄市、臺南市、嘉義市、嘉義縣、屏東縣。

東部區域：包括花蓮縣及臺東縣。

Part 2: 收案對象與排除條件

收案對象：第一年(2019/1/1 至 2019/12/31 期間)於社區篩檢預計收 700 人經廣告招募之自願受試者。在受試者完成簽署知情同意書後納入研究 (成人 500 名，未成年 200 名)。

第二年(2020/1/1 至 2020/12/31 期間)預計希望於北、中、南、東根據第一年收案情形，決定各區預計收案人數後，預計招募 800 人的自願受試者(成人 700 名，未成年 100 名)。

收案排除條件包括：

1. 懷孕婦女
2. 曾經接受幽門螺旋桿菌除菌治療者
3. 曾接受半胃或全胃切除者

△受試者在進行幽門螺旋桿菌檢查前兩週不得使用正離子幫浦阻斷劑(Proton pump inhibitor)或組織胺-2 受體阻斷劑(Histamine-2 antagonist)

Part 3: 研究方法

評估符合者將接受

先填寫受試者同意書、問卷評估個人飲食、生理習慣及健康狀況 (含是否有慢性病，需要隨時服藥等)。

體檢，包括問診、體位測驗、及抽血 20ml，檢測 pepsinogen I 及 II。

碳 13-呼氣試驗：為檢測幽門螺旋桿菌之有無；檢查方式為：空腹兩小時，呼一口氣至吹氣袋中，呼氣後喝 150ml 幽門桿菌測試劑，等待 30 分鐘後再呼一口氣至吹氣袋中即可。。

留取糞便檢體，檢測幽門桿菌糞便抗原(以下簡稱 HpSA)

未來也將連結健保資料庫、癌症登記資料庫及衛生福利部統計資料庫，

追蹤有接受篩檢者，未來癌症發生率及死亡率是否低於全國民眾之標準化癌症發生率及死亡率。

Part 4: 幽門螺旋桿菌篩檢

檢查幽門螺旋桿菌的方式採取非侵襲性的方式，包括 C13 尿素呼氣試驗及糞便抗原檢測。受試者在進行幽門螺旋桿菌檢查前兩週不得使用正離子幫浦阻斷劑(Proton pump inhibitor)或組織胺-2 受體阻斷劑(Histamine-2 antagonist)

1. 碳 13 呼氣試驗

受測者需空腹二小時，受檢者於喝下碳 13 尿素試劑前與三十分鐘後，分別呼氣入分別的收集袋，收集後送檢。將碳 13 呼氣試驗樣品送到台灣台北台灣病理研究所進行紅外光譜儀測定。陽性定義為 ≥ 4 單位的 delta 值， < 4 單位的定義為陰性。

2. 糞便幽門螺旋桿菌試驗

幽門螺旋桿菌抗原快速檢測試劑盒(Vstrip)用於檢測糞便幽門螺旋桿菌抗原。將與稀釋劑混合的糞便樣品滴在樣品區上，然後移至檢測區。如果糞便樣品中存在幽門螺旋桿菌抗原，則抗原將與抗體結合以產生免疫複合物。之後，通過幽門螺旋桿菌抗體的組合會將免疫複合物固定在檢測區，如為幽門螺旋桿菌陽性，則檢測區域中會變色。

3. 將血清樣本送至台北病理研究所進行幽門螺旋桿菌血清學檢查（血清 HpAb）。陽性血清學結果定義為 $\geq 10\text{U/ml}$ ，陰性結果定義為 $< 10\text{U/ml}$ 。

4. 胃蛋白酶原 I 及 II (Pepsinogen I/II ratio)檢測

同時將抽血 20ml 檢驗胃蛋白酶原 I/II 濃度比(pepsinogen I/II ratio), 可做為有無胃黏膜萎縮之標誌。血清 PG-I 和 PG-II 值測定是使用商業放射

免疫測定試劑盒測定

(Sorin Biomedica, Saluggia, 意大利), PG-I 和 PG-I/II 比率斷點(cut-off value)

根據製造商的說明分別設定為 30 $\mu\text{g/L}$ 和 3。

二、醫院收案 (用以幽門螺旋桿菌抗藥性分析)

Part 1: 醫院收案流程 (用於抗藥性分析)

台灣本身分北、中、南、東四區, 經由幽門螺旋桿菌試驗聯盟中的 11 所醫療院共同進行收案。邀請因病情需求而至合作醫療院所接受胃鏡檢查之病患加入研究。請見下頁(27 頁)

Part 2: 收案對象與排除條件

醫院端收案流程 (抗藥性分析研究)

收案對象: 因腹部不適或其他原因(如接受健檢)接受內視鏡檢查的成人(年滿 20 歲以上), 若有意願接受幽門螺旋桿菌篩檢即符合收案條件。

第一年(2019/1/1 至 2019/12/31 期間) 於全台灣各地合作醫院邀請因病情需求預計接受胃鏡檢查之受試者加入, 預計篩檢 500 名受試者, 由於幽門桿菌盛行率降低, 希望收 100-200 名新收案菌株做抗生素敏感性測試 (Antimicrobial susceptibility test)。

第二年(2020/1/1 至 2020/12/31 期間), 預計篩檢 500 名受試者, 由於幽門桿菌盛行率降低, 希望收 100-200 名新收案菌株做抗生素敏感性測試 (Antimicrobial susceptibility test)。

收案排除條件包括:

1. 年齡小於 20 歲。

2. 懷孕婦女
3. 有凝血功能異常者
4. 曾經接受幽門螺旋桿菌除菌治療者
5. 為惡性腫瘤病患或曾接受半胃或全胃切除者

△受試者在進行幽門螺旋桿菌檢查前兩週不得使用正離子幫浦阻斷劑(Proton pump inhibitor)或組織胺-2 受體阻斷劑(Histamine-2 antagonist)

Part 3: 研究方法

評估符合者將接受

1. 先填寫受試者同意書、問卷評估個人飲食、生理習慣及健康狀況(含是否有慢性病, 需要隨時服藥等)。體檢, 包括問診、體位測驗。
2. 於胃鏡檢查時進行切片檢查, 檢測胃發炎程度、有無幽門桿菌感染(病理檢查、快速尿素試驗)。
3. 將抽血 20ml 檢測胃蛋白酶原濃度比(pepsinogen I/II ratio, 可做為有無胃黏膜萎縮之標誌)。
4. 胃鏡檢查的切片組織也將用來進行細菌培養, 培養出來之菌株將進行抗藥性分析。

測幽門桿菌 23S ribosomal RNA 及 gyrase A 的點突變。

對於幽門螺旋桿菌陽性的受試者視病情狀況及其意願, 未來將邀請他們接受一線幽門螺旋桿菌除菌治療。對於同意並接受除菌的受試者將按其抗藥性分析結果(phenotypic(MIC) resistance 和 genotypic resistance)、使用處方、服藥順從性、個人病史或基因分析等分析可能造成除菌失敗的原因。此外, 此案中接受除菌者的除菌成功率將與我們之前 10 年研究比較, 觀察

台灣幽門螺旋桿菌除菌成功率的變化，看是否有 eradication 失敗增加的趨勢，我們將就資料進行進一步分析以找出答案。

Part 4: 幽門螺旋桿菌檢查

檢查幽門螺旋桿菌為胃黏膜切片做病理檢查、快速尿素酶試驗及細菌培養。受試者在進行幽門螺旋桿菌檢查前兩週不得使用正離子幫浦阻斷劑 (Proton pump inhibitor) 或組織胺-2 受體阻斷劑 (Histamine-2 antagonist)

1. 胃黏膜切片: 組織病理檢查及快速尿素酶檢查

△ 根據 Dixon 等人的建議，從以下部位獲得標準化的活檢標本：共取 5 片胃黏膜。

胃竇部: 共 4 片 (1 片用於快速尿素酶試驗; 2 片用於幽門螺旋桿菌培養; 1 片組織病理)

胃體部: 共 1 片 (組織病理)

另外，會從所見的任何可疑病變中進行額外的活檢。

△ 組織學活檢標本立即用 10% 緩衝福爾馬林固定，用 H-E 和吉姆薩 (Giemsa stain) 染色，檢視幽門螺旋桿菌的密度。在形態上識別是否有腸上皮化生 (Intestinal metaplasia) 或胃黏膜萎縮。活檢標本的所有切片和組織病理學由個別中心的專職病理學家判讀。病理學家應該對相應患者的臨床和內視鏡檢查結果不知情。

△ 獲得來自胃竇的單個活檢標本用於快速尿素酶試驗 (CLO 試驗)。在加入樣品後 24 小時內，在室溫下觀察 CLO 測試結果的顏色變化。

2. 抗藥性分析: 利用我們團隊已經建立的抗藥性平台，測定 Phenotypic 及 Genotypic resistance。

△ Phenotypic resistance (MIC, minimum inhibitory concentration)-Agar dilution test

活檢標本在國立台灣大學醫院培養。最小抑制濃度 (MIC) 將通過瓊脂稀釋測試 (agar dilution method) 來確定。來自胃竇的活檢標本在含有 7 % 羊血的布魯氏菌巧克力瓊脂平板 (Brucella chocolate agar plate) 上培養。在微需氧條件 (5% O₂, 10% CO₂) 下，將這些樣品育成 7 天。通過瓊脂稀釋法測定 MIC。在研究中，我們將測定個別抗生素 (如 clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, amoxicillin, 和 tetracycline 等) 的抗藥性。

△ Genotypic resistance: 測幽門桿菌 23S ribosomal RNA 及 gyrase A 的點突變:

近年來的研究發現幽門桿菌 23S ribosomal RNA 及 gyrase A 的點突變與 clarithromycin 及 levofloxacin 的抗藥性有相關，我們先前的研究也發現 23S rRNA 及 gyrA 的點突變與幽門桿菌根除治療成功與否有相關。使用 DNA 提取試劑盒提取幽門螺旋桿菌和活檢標本的 DNA，gyrA 和 23S rRNA 的基因型將通過聚合酶鏈反應 (PCR) 確定，然後使用自動測序儀 (ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer, Applied Biosystems) 直接測序。進行藥敏試驗和基因分型的技術人員將對彼此的結果是雙盲。

3. 血液胃蛋白酶原 I 及 II (Pepsinogen I/II ratio) 檢測

同時將抽血 20ml 檢驗胃蛋白酶原 I/II 濃度比 (pepsinogen I/II ratio)，可做為有無胃黏膜萎縮之標誌。血清 PG-I 和 PG-II 值測定是使用商業放射免疫測定試劑盒測定，PG-I 和 PG-I/II 比率斷點 (cut-off value) 根據製造商的說明分別設定為 30 μg/L 和 3。

統計方法:

連續數據表示為平均值±標準偏差，分類數據表示為百分比（%）。所有 p 值均為雙尾， $p < 0.05$ 被認為是顯著的。邏輯回歸模型用於計算可能變項與幽門螺旋桿菌感染之間關聯的勝算比（Odds ratio）和 95% 信賴區間（confidence interval）。在調整後的模型（adjusted model）中，調整可能變項，包括性別，年齡，症狀，兄弟姐妹的數量和居住地等，用以分析幽門螺旋桿菌感染的可能風險因素。使用 SAS 9.4 軟體進行這些分析。

標準化發生率（standardized incidence ratio, SIR）和標準化死亡比（standardized mortality ratio, SMR）是屬於間接標準化。用各年齡組人口數乘以標準人口之年齡別標準胃癌發生率之總和，當作預期胃癌發生人數，然後將胃癌發生之總人數除以預期死亡人數即可得 SIR。當 $SIR > 100\%$ 時，表示該地區胃癌發生風險高於標準人口之胃癌發生率。用各年齡組人口數乘以標準人口之年齡別標準死亡率之總和，當作預期死亡人數，然後將死亡之總人數除以預期死亡人數即可得 SMR。當 $SMR > 100\%$ 時，表示該地區死亡風險高於標準人口之死亡率。

三、結果。

收案人數與進度（至 2019 年 11 月為止）請見圖一，分為盛行率研究與抗藥性研究說明。

第一部分：社區端盛行率研究初步結果

社區端收案包括 **未成年人 203 名** 和成年人 563 名，由於有些檢查項目未完全完成，已納入盛行率研究的受試者仍有一些資料缺少的狀況。納入期末報告分析的未成年人為 **203 名**，而成年人則為 529 名。研究參與者的性別、年齡分布、現居地與幽門螺旋桿菌感染率表列於表一。以碳 13 呼氣測試

結果來看，21.5% (151/701)為幽門桿菌陽性患者，其中成年人為 26.5% (133/502)，未成年人為 9.1% (18/199)。以糞便幽門桿菌抗原測試結果來看，28.5% (187/657)為幽門桿菌陽性患者，其中成年人為 29.8% (144/483)，未成年人為 24.7% (43/174)。以血清幽門桿菌抗體測試結果來看，成年人為 28% (140/500)，未成年人未接受抽血檢查，所以沒有此項資料。(表一) 圖二顯示各年齡層的幽門桿菌感染率，可以發現隨著年齡增加，幽門桿菌感染率有增加的趨勢。碳 13 呼氣測試和糞便幽門桿菌抗原測試結果接近，不過在未成年人(<20 歲)與大於 60 歲成年人的部分，兩項檢查結果差異較大。1992 年的研究顯示台灣幽門桿菌血清抗體陽性率為 54.4%，從我們的研究可以看出台灣的幽門桿菌的感染率是減少的。但由於各年齡層收案數仍少，需要等待收案量增加方比較可以更看出全貌。

根據民國 106 年都市及區域發展統計彙編，臺灣地區包括北部、中部、南部及東部區域。北部區域包括臺北市、新北市、基隆市、新竹市、桃園市、新竹縣及宜蘭縣。中部區域包括臺中市、苗栗縣、彰化縣、南投縣及雲林縣。南部區域包括高雄市、臺南市、嘉義市、嘉義縣、屏東縣及澎湖縣。東部區域包括花蓮縣及臺東縣。以碳 13 呼氣測試結果來看，北部、中部、南部和東部的幽門桿菌感染率分別為 20.8% (69/332)、21.7% (66/304)、16.3% (8/49)和 50% (8/16)。以糞便幽門桿菌抗原測試結果來看，北部、中部、南部和東部的幽門桿菌感染率分別為 31.3% (91/291)、24.4% (78/320)、30.3% (10/33)和 61.5% (8/13)。(表二) 調整台灣人口結構後，無症狀成年人的幽門螺桿菌感染的年齡標準化患病率 27.5%。據估計，台灣約有 5,291,537 成年人感染了幽門桿菌。(表三) 做盛行率的危險因子分析，我們可以發現台灣東部的盛行率是明顯高於其他區域，此外，年齡大和手足多似乎也是幽門桿菌感染的危險因子，不過在多變數回歸分析時，因為樣

本數不足，無法達到顯著意義。(表四)

第二部分：醫院端抗藥性研究初步結果

醫院端收案對象為成年人，皆已完成胃鏡檢查，留取胃切片檢體，對其胃黏膜切片檢體做培養並測定表型(Phenotypic) 及基因型(Genotypic) 抗藥性。目前 2019 年篩檢 513 人，成功完成 162 筆菌株的培養(圖一)，通過瓊脂稀釋試驗(Agar dilution test)測定最小抑菌濃度(Minimum inhibitory Concentrations, MIC)。Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazole, Tetracycline, 和 Levofloxacin 的最小抑菌濃度分別定義為 ≥ 0.5 、 ≥ 1 、 ≥ 8 、 ≥ 0.5 ，和 $\geq 1\mu\text{g} / \text{mL}$ 。以 Phenotypic resistance(瓊脂稀釋法)結果來看，Clarithromycin、Metronidazole、Amoxicillin、Levofloxacin 和 Tetracycline 的抗藥性分別為 17.6%、22.8%、1.9%、16.5%、和 5.7%。(表五)

將 23S rRNA 和促旋酶 A (Gyrase A)基因型的基型通過聚合酶鏈反應測定，然後使用自動測序儀 (ABIPRISM 3100 Genetic Analyzer; Applied Biosystems, Carlsbad, CA) 定序。Genotypic resistance 結果顯示胃組織切片的 23S rRNA 和 gyrase A 的點突變分別為 21% (34/162)和 18% (29/161)。培養出來的菌株仍有一部分結果並未全部出來，菌株菌株的 23S rRNA 和 gyrase A 的點突變分別為 21.2% (22/104)和 9.6% (10/104)(表五)

表六顯示 2017 年和 2018 的幽門桿菌抗生素抗藥性的盛行率，加上表五中 2019 年抗藥性盛行率，我們繪製了圖三(A-E)分別來顯示 2000 年至 2019 年間的 Clarithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, Levofloxacin 和 Tetracycline 的 Phenotypic resistance 比率。圖三(A) 除了 Clarithromycin 的 MIC 結果以外再加上 23S rRNA 的點突變比率。圖三(D) 除了 Levofloxacin 的 MIC 結果以外再加上 gyrase A 的點突變比率。從圖三(A)和圖三(D)我們可以發現近三年的 Clarithromycin 和 Levofloxacin 的抗藥性和之前相比有增

加的狀況。

根據 2019 年的抗藥性分析，以不同區域來看，Clarithromycin 的抗藥性以北部為最高，不論在使用 MIC 測定的 Phenotypic resistance，還是分子測定胃黏膜組織和菌株的 23S rRNA 突變(Genotypic resistance)北部要比中、南部有較高 clarithromycin 抗藥性的比例。Levofloxacin 的抗藥性以北部和南部為最高，Metronidazole 的抗藥性以東部為最高，不過樣本數小代表性不足，我們目前這個結果尚且不能反映全台灣的抗藥性狀態。(表七)

我們利用 Kappa 一致性係數 (Kappa coefficient of agreement) 來分析一致性，Kappa 值通常介於 0 與 1 之間；當完全一致時，則 $K=1$ ，當完全不一致時，則 $K=0$ 。使用 2019 年的菌株作分析，我們發現當 Clarithromycin MIC 斷點為 $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ 時，Clarithromycin 的 phenotypic resistance 和組織及菌株 genotypic (23S rRNA)之間的 kappa 係數分別為 0.8 (95% CI: 0.68-0.92) 及 0.91(95% CI: 0.84-1.00)，有 almost perfect 的一致性。當 Levofloxacin MIC 斷點為 $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ 時，Levofloxacin 的 phenotypic resistance 和組織及菌株 genotypic (Gyrase A)之間的 kappa 係數分別為 0.73 (95% CI: 0.59-0.88) 及 0.65 (95% CI: 0.44-0.87)，有高度(Substantial)的一致性。(表八)

我們利用 2019 年收集的 162 株菌株以 Clarithromycin 的 Phenotypic 抗藥性結果嘗試做危險因子分析。其中分析的變項包括性別、年齡、現居區域、孩童時期居住都市或鄉村、手足數目，並未發現明顯增加 Clarithromycin 抗藥性的因子，但是可以觀察出來北部區域的 Clarithromycin 抗藥性還是比較高的。(表九) 由於個案數不足，如果希望更好的回答這個問題，需要繼續增加收案量。

四、討論。

幽門螺旋桿菌已被證明是胃癌和消化性潰瘍的重要誘發因素。然而台灣缺乏幽門螺旋桿菌感染的全國盛行率資料。這個研究發現台灣幽門螺旋桿菌感染率下降但除菌使用的抗生素原發性抗藥性有增加的趨勢。

台灣根除幽門桿菌的國家健保政策以及台灣的衛生和經濟狀況改善可能解釋了為何台灣幽門桿菌感染率下降。在台灣，國家全民健康保險於 1995 年實施，覆蓋率超過了總人口的 99%。自 1998 年以來，健保給付了十二指腸潰瘍和胃潰瘍患者的幽門桿菌根除治療。隨著幽門桿菌感染率的降低和正離子幫浦阻斷劑的使用，台灣地區 1997 年至 2006 年因胃或十二指腸潰瘍住院的比率也降低了約 5 成。幽門桿菌感染與惡劣的環境衛生和擁擠，社會經濟狀況差，和兄弟姐妹數量多有關。近 10 年來，台灣的社會經濟地位和公共衛生狀況改善很多，可以解釋幽門桿菌盛行率降低的現象。已知感染的危險因子包括年齡、社經地位、兄弟姊妹數目及居住地點等。我們的初步分析發現東部的盛行率顯著高於其他區域。年齡大和手足多為可能的危險因子，但在多變數迴歸分析時未達顯著差異。待未來此案收案數目增加會再予以分析。

初步統計分析 2017-2019 年的抗藥性，和之前我們的研究相比發現抗藥性是有增加的。在亞群分析時發現北部的 Clarithromycin 抗藥性較中部、南部為高，猜測可能的因素為北部區域由於自費健檢多而導致有較多人口接受過除菌，不過這仍需更多抗藥性樣本結果與仍待進一步流病的驗證。根據目前幽門桿菌治療指引，如果 Clarithromycin 抗藥性超過 15%，經驗性的抗生素處方是不建議使用含 Clarithromycin 的三合一處方，而目前台灣仍相當常用三合一處方。如若台灣局部區域 Clarithromycin 抗藥性比率升高，則需要監測幽門桿菌一線處方使用三合一處方的除菌率甚或應該避免使用含

Clarithromycin 的三合一處方。但以目前看到的資料仍不能達到這樣的結論或用於臨床建議使用。我們希望依照目前和疾病管制署合作的研究計畫(2019-2020)，收集足夠且最新的幽門桿菌盛行率與抗藥性資料，確認全國與地區性的資料，來提供台灣未來幽門桿菌診斷和經驗性抗生素治療的重要參考。

這項研究的優勢包括使用碳 13 呼氣試驗作為幽門桿菌感染的標準測試法，並同時比較了糞便抗原檢測法與血清抗體檢驗。我們也提供了台灣最新的年齡標準化的幽門螺桿菌感染率。抗藥性研究我們除了使用黃金診斷標準(瓊脂稀釋試驗)以外，我們還使用基因檢測方式測定抗藥性，這提供未來檢測和監測抗藥性重要的參考。但是，這項研究存在一些局限性。首先，這項研究雖然在台灣本島全區進行，但目前南部收案量仍是比較少的。再者，由於抗藥性研究主要以醫院收案為主，參與的病患族群未必能夠完全代表一般社區民眾。

五、結論與建議。

結論：

至報告撰寫日為止，於 2019 年收集的 732 名無症狀受試者納入分析，其中 203 位為未成年人，529 名為成年人。以碳 13 呼氣測試來看，21.5% 為幽門桿菌陽性患者，其中成年人感染率為 26.5%，未成年人感染率為 9.1%。估算出的成年人年齡標準化盛行率為 27.5%。2019 年 162 株菌株分析，以瓊脂稀釋法結果來看，Clarithromycin、Metronidazole、Amoxicillin、Levofloxacin 和 Tetracycline 的抗藥性分別為 17.6%、22.8%、1.9%、16.5%、和 5.7%。Genotypic resistance 結果顯示胃組織切片的 23S rRNA 和 gyrase A

的點突變分別為 21% 和 18%。這個研究提供了台灣全區的資料，發現台灣幽門螺旋桿菌感染率下降，但除菌使用的抗生素(Clarithromycin 和 Levofloxacin 抗藥性和之前相比有增加的趨勢。

建議：

在改善公共衛生和根除幽門螺旋桿菌的國家政策後，台灣的幽門螺旋桿菌的盛行率減少，但幽門螺旋桿菌的抗藥性卻有上升的趨勢。年齡大和兄弟姊妹多可能是影響幽門桿菌感染的因素。台灣不同區域的幽門桿菌盛行率與抗藥性狀況確實有所不同，性別則不影響。未來宜因地制宜制定適合各區域的篩檢與除菌計畫。

六、重要研究成果及具體建議。

研究成果與論文發表：

以下為第一年研究成果

1. 完成台灣本島各區域幽門螺旋桿菌的盛行率及抗藥性的調查，可做為未來台灣相關領域學者引用之重要文獻數據。

2. 研究發現台灣各區域的幽門螺旋桿菌的感染率及抗藥性分布是不同的，分析個人、環境或是政策在其中的影響，作為政府關於幽門螺旋桿菌預防與治療政策重要的參考。

3. 相關論文發表：Chen MJ, Fang YJ, Wu MS, Chen CC, Chen YN, Yu CC, Kuo CC, Chiu MC, Hu WH, Tsai MH, Hsieh CL, Chen HH, Bair MJ, Liou JM; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Application of Helicobacter pylori stool antigen test to survey the updated prevalence of H. pylori infection in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 13. doi: 10.1111/jgh.14828. [Epub ahead of print]

具體建議

1. 國家幽門螺旋桿菌治療政策：

社會環境改善與國家健保支應幽門桿菌除菌政策，可以觀察到幽門桿菌的盛行率下降。惟因各地區幽門桿菌抗藥性狀況不同，應該因地制宜，廣泛調查以便於為各區域民眾提供共有效安全的治療建議。此外，推廣有效且簡便的抗藥性檢測法將可以降低因為抗藥性增加而導致的幽門桿菌治療失敗。

2. 國家抗生素管制政策：

長時間的抗藥性變化將可讓我們了解抗生素管制政策下各種抗生素抗藥性產生的狀況，可做為管制政策改進的依據。本研究發現各區域個別抗生素抗藥性狀況不同，且幽門桿菌對 Clarithromycin 和 Levofloxacin 的抗藥性有增加的趨勢，宜因結合台灣抗生素使用量情形，做更進一步分析與持續監控觀察。

七、參考文獻：

- [1] Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis.* 1999; **179**: 1523-30.
- [2] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; **347**: 1175-86.
- [3] McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2010; **362**: 1597-604.
- [4] Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *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.

[5] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, *et al.* Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; **153**: 420-9.

[6] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; **47**: 868-76.

[7] Sheu BS, Shiesh SC, Yang HB, Su IJ, Chen CY, Lin XZ. Implications of Helicobacter pylori serological titer for the histological severity of antral gastritis. *Endoscopy*. 1997; **29**: 27-30.

[8] Wu MS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT. A case-control study of association of Helicobacter pylori infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 1552-5.

[9] National Health Insurance Research Institute. National Health Insurance Research Database. Available from <https://www.nhi.gov.tw/Default.aspx>, accessed 9 September, 2018.

[10] Liou JM, Lin JT, Chang CY, *et al.* Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for Helicobacter pylori infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut*. 2010; **59**: 572-8.

[11] Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, Kawakami K. Impact of health insurance coverage for Helicobacter pylori gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data. *BMJ Open*. 2017; **7**: e015855.

[12] Zullo A, De Francesco V, Hassan C. Predicting Helicobacter pylori eradication: how to teach an old dog new tricks! *J Clin Gastroenterol*. 2012; **46**: 259-61.

[13] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, *et al.* The Toronto Consensus for the

Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016; **151**: 51-69 e14.

[14]Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs*. 2008; **68**: 725-36.

[15]Chen MJ, Wu MS, Chen CC, *et al.* Impact of amoxicillin resistance on the efficacy of amoxicillin-containing regimens for *Helicobacter pylori* eradication: analysis of five randomized trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017; **72**: 3481-9.

[16]Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, *et al.* Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; **43**: 514-33.

[17]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.

[18]Changing antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children in southern Taiwan, 1998-2016. Abstract 38. Proceedings of the 230th Scientific Meeting of Taiwan Pediatric Association, April 2017.

[19]Yeung CY, Lee HC. Paediatric *Helicobacter Pylori* infection in Taiwan: current status and perspectives *EMJ gastroenterol*. 2017; **6**: 90-7.

[20]Liou JM, Chang CY, Chen MJ, *et al.* The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One*. 2015; **10**: e0124199.

[21]Megraud F, Coenen S, Versporten A, *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013; **62**: 34-42.

[22]Camargo MC, Garcia A, Riquelme A, *et al.* The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014; **109**: 485-95.

[23]Chang SC, Chen YC, Hu OY. Antibiotic use in public hospitals in Taiwan after the implementation of National Health Insurance. *J Formos Med Assoc.* 2001; **100**: 155-61.

[24]Ho M, Hsiung CA, Yu HT, Chi CL, Chang HJ. Changes before and after a policy to restrict antimicrobial usage in upper respiratory infections in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; **23**: 438-45.

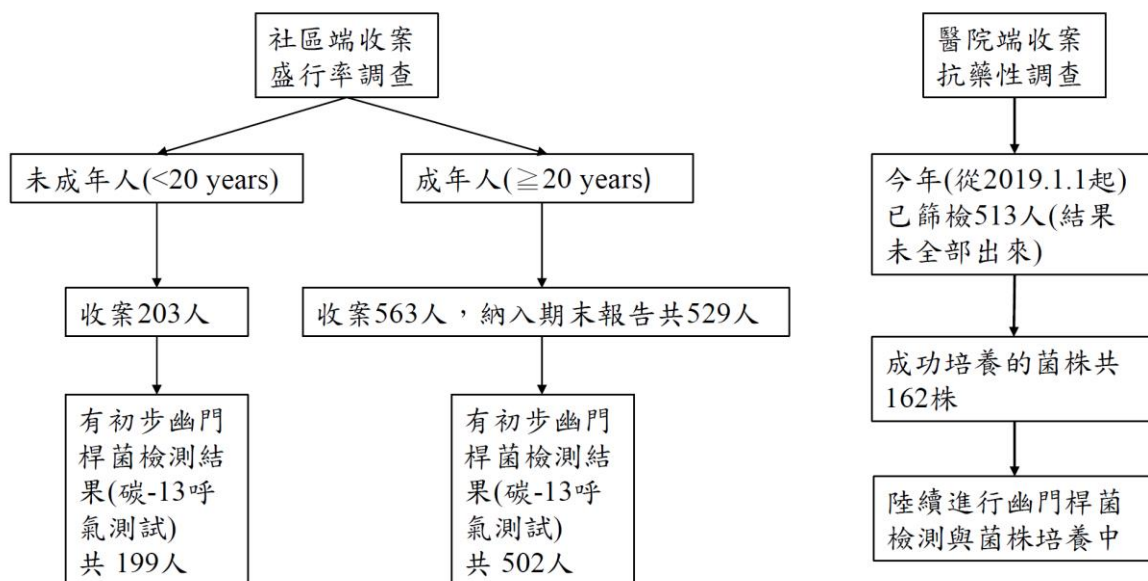
[25]Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, *et al.* Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; **4**: 306-14.

[26]Chiang TH, Chiu SY, Chen SL, *et al.* Serum Pepsinogen as a Predictor for Gastric Cancer Death: A 16-Year Community-based Cohort Study. *J Clin Gastroenterol.* 2018.

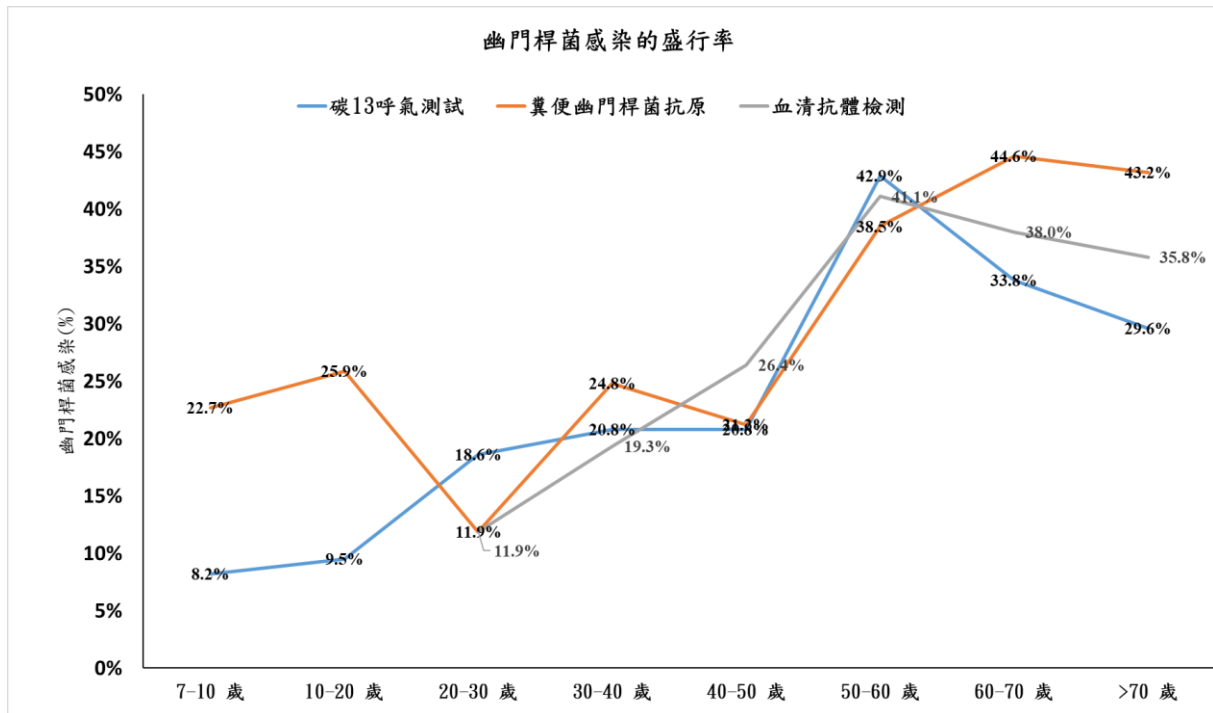
八、圖次

圖一

收案人數 (至2019.11 為止)

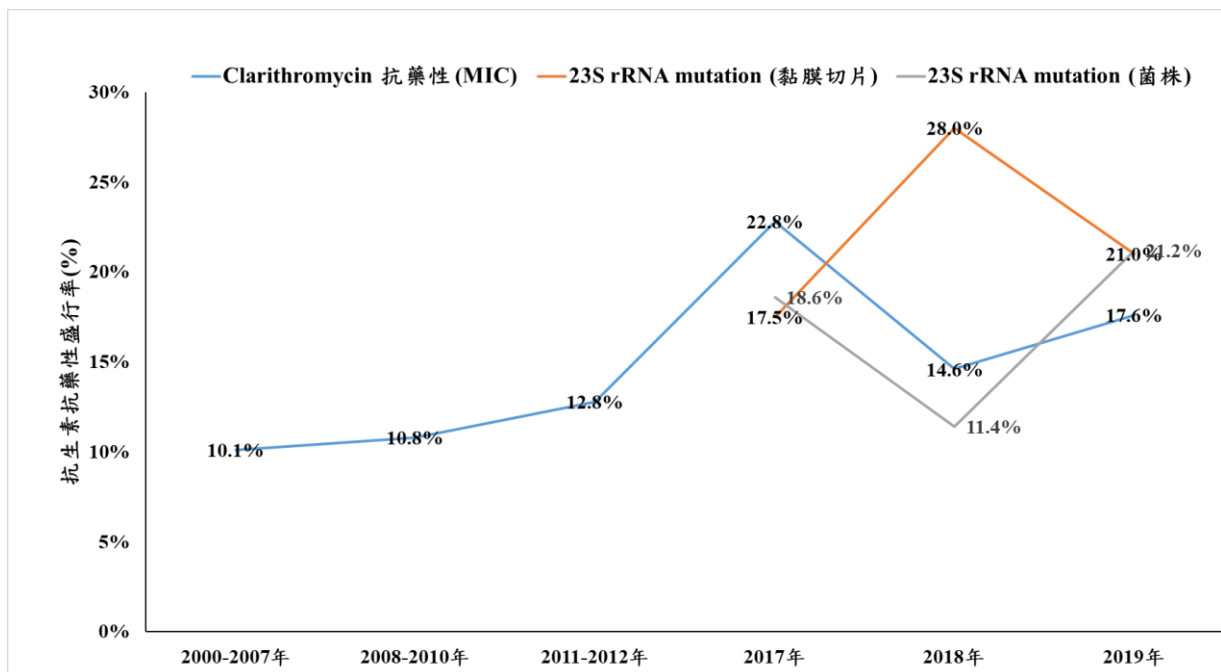


圖二.幽門桿菌感染在各年齡層的盛行率

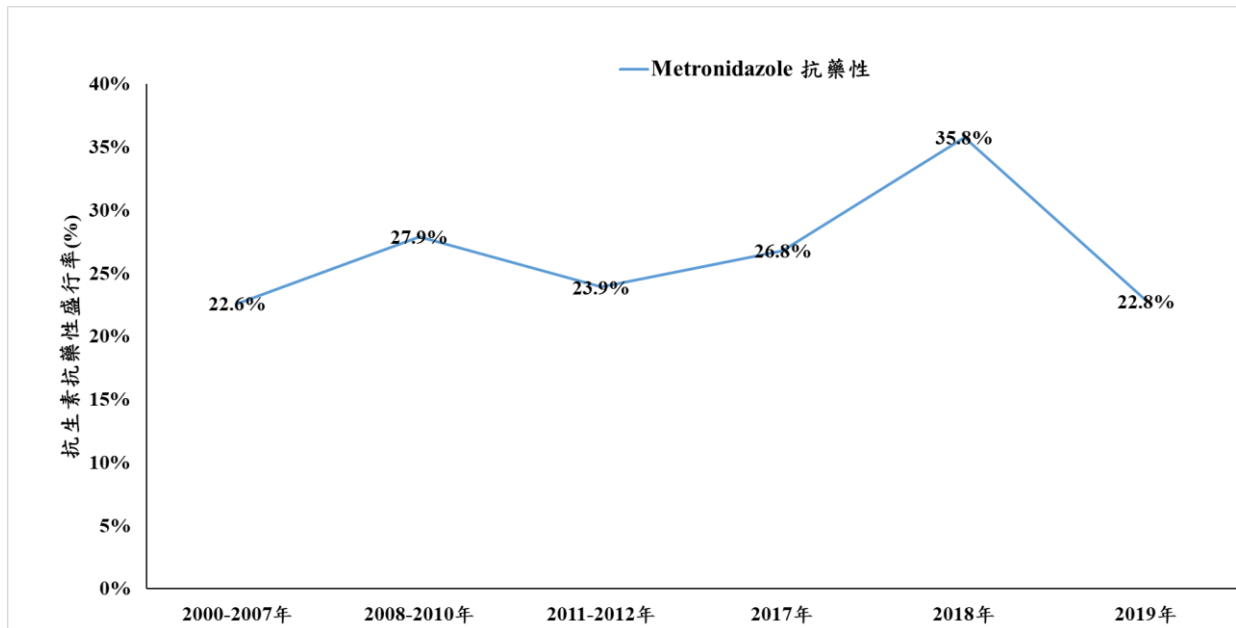


圖三. 2000-2019 年幽門螺旋桿菌抗藥性的盛行率 (按年份分)

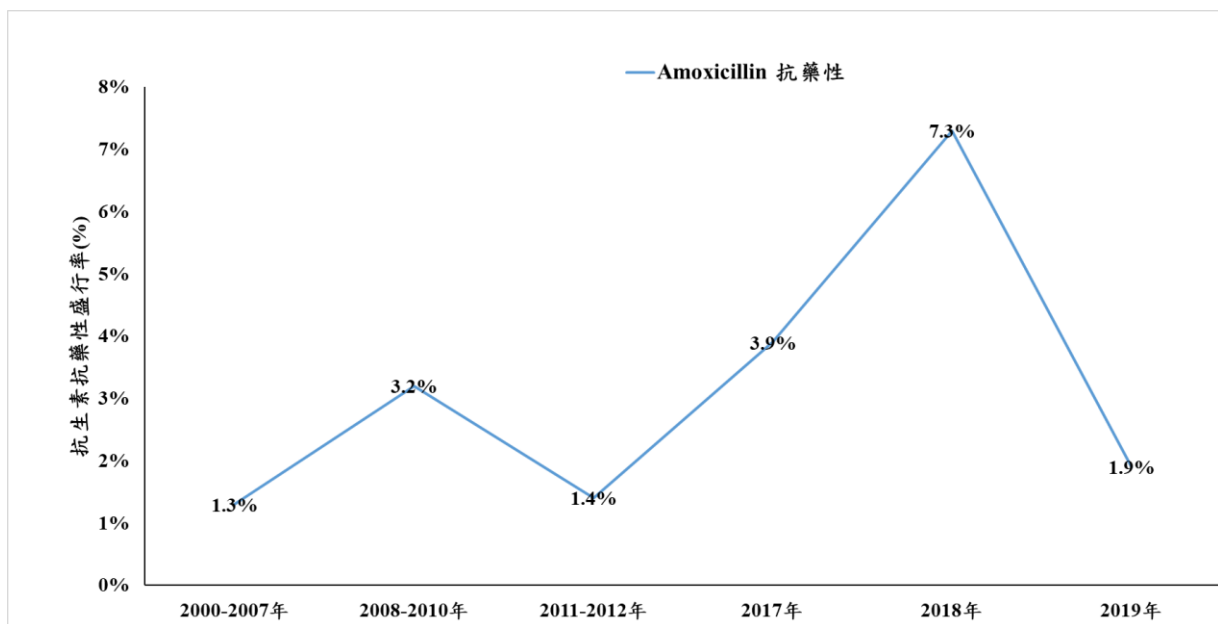
圖三(A). Clarithromycin 的表型(Phenotypic resistance)和基因型抗藥性 (Genotypic resistance)



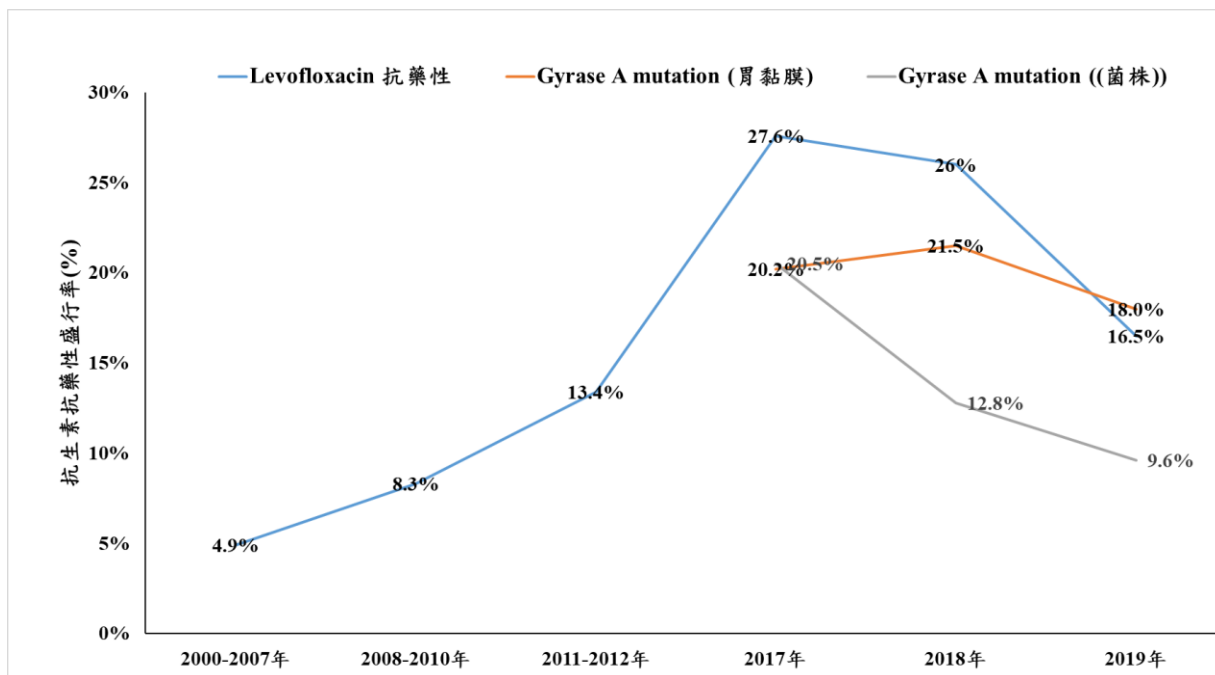
圖三(B). Metronidazole 的表型抗藥性 (Phenotypic resistance) (MIC)



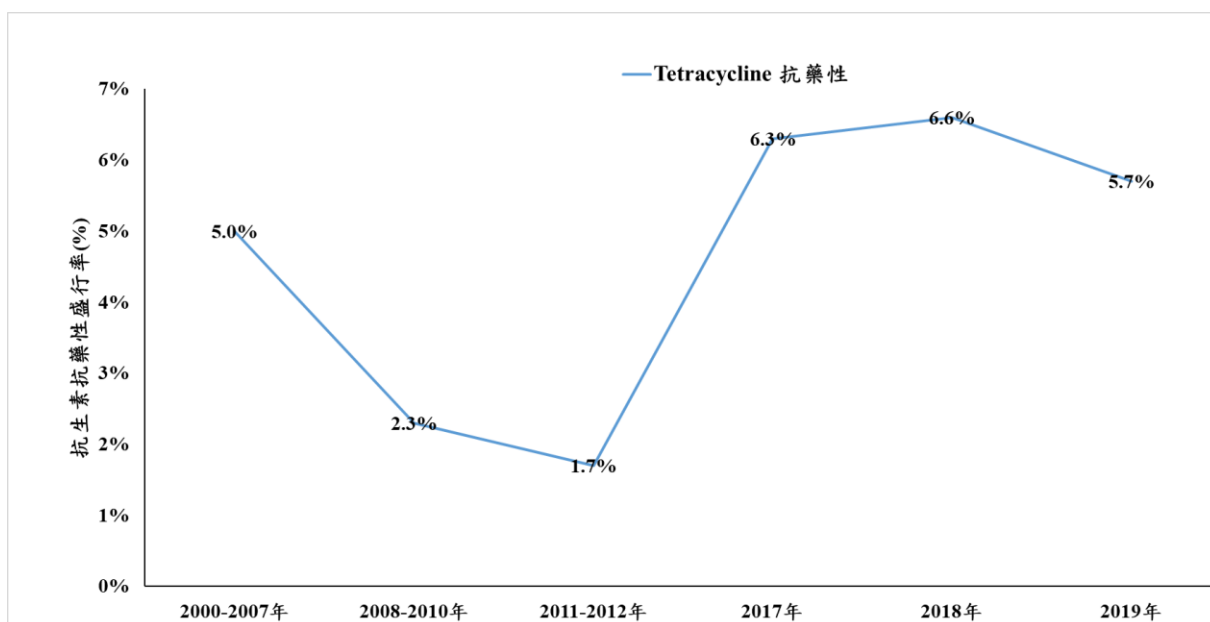
圖三(C). Amoxicillin 的表型抗藥性 (Phenotypic resistance) (MIC)



圖三(D). Levofloxacin 的表型 (Phenotypic resistance) 和基因型抗藥性 (Genotypic resistance)



圖三(E). Tetracycline 的表型抗藥性 (Phenotypic resistance) (MIC)



九、表次

表一. 研究參與者的基本資料與幽門桿菌盛行率

無症狀受試者
(N=732)

類別	個數/總數	%
性別		
男性	275/732	37.6%
女性	457/732	62.4%
年齡區間		
7-10 歲	76/732	10.4%
10-20 歲	127/732	17.4%
20-30 歲	62/732	8.5%
30-40 歲	132/732	18.0%
40-50 歲	109/732	14.9%
50-60 歲	58/732	7.9%
60-70 歲	83/732	11.3%
>70 歲	85/732	11.6%
現居地		
北部	336/732	45.9%
中部	331/732	45.2%
南部	49/732	6.7%
東部	16/732	2.2%
幽門桿菌感染 (<i>H. pylori</i>)		
全體		
陽性(碳 13 呼氣測試)	151/701	21.5%
陽性(糞便幽門桿菌抗原)	187/657	28.5%
成年人(>20 歲)		
陽性(碳 13 呼氣測試)	133/502	26.5%
陽性(糞便幽門桿菌抗原)	144/483	29.8%
陽性(血清抗體檢測)	140/500	28%
未成年人(<20 歲)		
陽性(碳 13 呼氣測試)	18/199	9.1%
陽性(糞便幽門桿菌抗原)	43/174	24.7%

*糞便幽門桿菌抗原在 691 件已檢驗的糞便檢體中有 34 件(34/691=4.92%)檢驗失敗。

表二. 台灣不同區域的幽門桿菌感染盛行率

台灣區域	幽門桿菌感染盛行率	
	碳 13 呼氣測試	糞便幽門桿菌抗原
北部	20.8% (69/332)	31.3% (91/291)

中部	21.7% (66/304)	24.4% (78/320)
南部	16.3% (8/49)	30.3% (10/33)
東部	50% (8/16)	61.5% (8/13)

表三. 成年人幽門螺旋桿菌感染的年齡標準化盛行率 (以碳 13 呼氣測試為檢測工具)

年齡 (歲)	受試者人數	幽門桿菌感染者人數	感染率	台灣各年齡群人數	台灣預估幽門桿菌感染人數
20-30	59	11	11/59	3,168,141	590,670
30-40	120	25	25/120	3,676,236	765,883
40-50	106	22	22/106	3,702,918	768,530
50-60	56	24	24/56	3,644,485	1,561,922
60-70	80	27	27/80	2,907,657	981,334
>70	81	24	24/81	2,103,293	623,198
總共	502	133		19,202,730	5,291,537
				年齡標準化盛行率: 27.5%	

表四. 成年人幽門螺旋桿菌感染危險因子分析

類別	幽門桿菌陰性 (n=369)	幽門桿菌陽性 (n=133)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
性別				
女性 (v.s.男性)	256 (113)	86 (47)	0.81(0.53-1.23)	0.84(0.55-1.31)
年齡族群 (%)				
20-40	143 (38.8)	36 (27.1)	-	-
40-60	116 (31.4)	46 (34.6)	1.58(0.96-2.60)	1.4(0.82-2.4)
≥60	110 (29.8)	51 (38.4)	1.84(1.12-3.02)	1.4(0.7-2.81)
現居區域				
台灣北部 (%)	186 (50.4)	63 (47.4)	-	-
台灣中部 (%)	174 (47.2)	61 (45.9)	1.04 (0.69-1.56)	1.37(0.83-2.27)
台灣南部 (%)	1 (0.27)	1 (0.75)	2.95(0.18-47.9)	4.48(0.26-76.9)
台灣東部 (%)	9 (2.17)	8 (6.0)	2.95(1.06-8.19)	3.09(1.07-8.93)
孩童住居				
都市為主 (%)	159 (43.7)	54 (41.2)	-	-
鄉村為主 (%)	168 (46.2)	64 (48.9)	1.12(0.74-1.71)	0.88(0.55-1.41)

都市鄉村各半 (%)	37 (10.2)	13 (9.9)	1.04(0.51-2.09)	0.94(0.45-1.94)
兄弟姊妹數量(%)				
0-1 (%)	77 (21.2)	18 (13.7)	-	-
2-3 (%)	182 (50.1)	60 (45.8)	1.41(0.78-2.55)	1.24(0.67-2.31)
4-5 (%)	72 (19.8)	34 (26.0)	2.02(1.05-3.89)	1.73(0.8-3.75)
≥6 (%)	32 (8.8)	19 (14.5)	2.54(1.18-5.45)	2.24(0.87-5.74)

*校正變數包括性別、年齡、現居地點、孩童時期住居狀況及兄弟姊妹數量。

表五. 抗藥性研究參與者的基本資料與抗藥性資料

類別	受試者 (N=162)	
	個數/總數.	%
性別		
男性	72/162	44.4%
女性	90/162	55.6%
年齡	平均: 51.3 歲	標準差: 13.7
年齡區間		
20-30 歲	8/162	4.9%
30-40 歲	31/162	19.1%
40-50 歲	34/162	21%
50-60 歲	45/162	27.8%
60-70 歲	28/162	17.3%
>70 歲	16/162	9.9%
現居地		
北部	44/162	27.2%
中部	40/162	24.7%
南部	56/162	34.6%
東部	22/162	13.6%
幽門桿菌感染抗藥性		
Phenotypic resistance		
Clarithromycin resistance	28/159	17.6%
Metronidazole resistance	36/158	22.8%
Amoxicillin resistance	3/159	1.9%
Levofloxacin resistance	26/158	16.5%
Tetracycline resistance	9/159	5.7%

Genotypic resistance

23S <i>rRNA</i> mutation (tissue)	34/162	21%
23S <i>rRNA</i> mutation (strain)	22/104	21.2%
<i>Gyrase A</i> mutation (tissue)	29/161	18%
<i>Gyrase A</i> mutation (strain)	10/104	9.6%

註：菌株的抗藥性分子分析仍有 58 筆未完成

表六.台灣 2017-2018 抗生素抗藥性的盛行率(以年份做區分)

	2017	2018	p-value
Clarithromycin resistance	22.8% (29/127)	14.6% (18/123)	0.097
Metronidazole resistance	26.8% (34/127)	35.8% (44/123)	0.171
Amoxicillin resistance	3.9% (5/127)	7.3% (9/123)	0.245
Levofloxacin resistance	27.6% (35/127)	26.0% (32/123)	0.783
Tetracycline resistance	6.3% (8/127)	6.6% (8/122)	0.934
23S <i>rRNA</i> mutation (tissue)	17.5% (44/251)	28.0% (45/161)	0.012*
23S <i>rRNA</i> mutation (strain)	18.6% (30/161)	11.4% (10/88)	0.135
<i>Gyrase A</i> mutation (tissue)	20.2% (50/247)	21.5% (31/144)	0.762
<i>Gyrase A</i> mutation (strain)	20.5% (32/156)	12.8% (11/86)	0.133

表七.台灣 2019 年抗生素抗藥性的盛行率(以區域做區分)

	北部	中部	南部	東部
Clarithromycin resistance	25.6% (11/43)	15% (6/40)	12.5% (7/56)	20% (4/20)
Metronidazole resistance*	16.3% (7/43)	20% (8/40)	16.4% (9/55)	60% (12/20)
Amoxicillin resistance	2.3% (1/43)	2.5% (1/40)	12.5% (7/56)	0% (0/20)
Levofloxacin resistance	23.3% (10/43)	10% (4/40)	21.8% (12/55)	0% (0/20)
Tetracycline resistance	4.7% (2/43)	5% (2/40)	7.1% (4/56)	5% (1/20)
23S <i>rRNA</i> mutation (tissue)	31.8% (14/44)	22.5% (9/40)	12.5% (7/56)	18.2% (4/22)
23S <i>rRNA</i> mutation (strain)	31.4% (11/35)	17.4% (4/23)	16.7% (6/36)	10% (1/10)
<i>Gyrase A</i> mutation (tissue)	16.3% (7/43)	17.5% (7/40)	25% (14/56)	4.6% (1/20)

Gyrase A mutation (strain) 11.4% (4/35) 4.4% (1/23) 13.9% (5/36) 0% (0/10)

*使用卡方檢定發現不同地區之間存在顯著差異。(P<0.05)

註：菌株的抗藥性分子分析仍有 58 筆未完成

表八. Phenotypic resistance 和 Genotypic resistance 間的關聯性

Clarithromycin resistance		
Genotypic resistance	P value	Kappa 係數(coefficient)
23S rRNA mutation (tissue)	<0.001	0.8 (95% CI: 0.68-0.92)
23S rRNA mutation (strain)	<0.001	0.91(95% CI: 0.84-1.00)

Levofloxacin resistance		
Genotypic resistance	P value	Kappa 係數(coefficient)
Gyrase A mutation (tissue)	<0.001	0.73 (95% CI: 0.59-0.88)
Gyrase A mutation (strain)	<0.001	0.65(95% CI: 0.44-0.87)

表九. 回歸分析找成年人 Clarithromycin 抗藥性危險因子分析

類別	幽門桿菌 陰性 (n=369)	幽門桿菌 陽性 (n=133)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
性別				
女性 (v.s.男性)	256 (113)	86 (47)	1.02 (0.45-2.34)	1.65(0.53-5.18)
年齡族群 (%)				
20-40	143 (38.8)	36 (27.1)	-	-
40-60	116 (31.4)	46 (34.6)	1.19 (0.42-3.38)	1.72(0.42-7.02)
≥60	110 (29.8)	51 (38.4)	1.19 (1.12-3.78)	2.45(0.48-12.65)
現居區域				
台灣北部 (%)	186 (50.4)	63 (47.4)	-	-
台灣中部 (%)	174 (47.2)	61 (45.9)	0.51 (0.17-1.55)	0.09(0.01-0.61)
台灣南部 (%)	1 (0.27)	1 (0.75)	0.42 (0.15-1.18)	0.07(0.01-0.5)

台灣東部 (%)	9 (2.17)	8 (6.0)	0.73 (0.2-2.65)	0.12(0.02-0.97)
孩童住居				
都市為主 (%)	159 (43.7)	54 (41.2)	-	-
鄉村為主 (%)	168 (46.2)	64 (48.9)	1.58 (0.52-4.74)	6.99(1.13-43.4)
都市鄉村各半 (%)	37 (10.2)	13 (9.9)	1.24 (0.21-7.41)	6.16(0.57-66.8)
兄弟姊妹數量(%)				
0-1 (%)	77 (21.2)	18 (13.7)	-	-
2-3 (%)	182 (50.1)	60 (45.8)	0.78 (0.22-2.82)	0.47(0.11-1.91)
4-5 (%)	72 (19.8)	34 (26.0)	0.41 (0.08-2.1)	0.18(0.03-1.16)
≥6 (%)	32 (8.8)	19 (14.5)	0.81 (0.15-4.4)	0.3(0.04-2.28)

*校正變數包括性別、年齡、現居地點、孩童時期住居狀況及兄弟姊妹數量。

十、附錄：包括研究調查問卷、法規及其他重要資料。

成年人問卷(簡略版-研究分析所使用到的部分)

基本資料

性別：1.女 2.男 身高：_____ cm 體重：_____ kg

職業：1 退休 2 失業 3 家庭主婦 4 專業人士 5 醫護人員

6 文職人員 7 勞工 8 學生 9 其他_____

_____教育程度：1 不識字 2 小學 3 國(初)中 4 高中(職) 5 專科

6 大學 7 研究所以上

_____居住地：孩童時期(18歲以前)：1 都市為主 2 鄉村為主 3 都市鄉村各半

_____居住地：成年之後(18歲以後)：1 都市為主 2 鄉村為主 3 都市鄉村各半

_____有幾個兄弟姊妹：_____ 個人(含本人)

家庭經濟狀況

_____孩童時期(18歲以前)：1 困苦 2 尚可 3 小康 4 富裕

_____成年之後(18歲以後)：1 困苦 2 尚可 3 小康 4 富裕

生活習慣與嗜好

_____您是否吸煙 0 從不抽 1 是 2 已戒1-5年 3 已戒菸5-10年 4 已戒10年以上

_____您是否飲酒 0 從不喝 1 已戒酒 2 目前仍在飲酒

未成年人問卷(簡略版-研究分析所使用到的部分)

基本資料

性別：1.女 2.男 身高：_____ cm 體重：_____ kg

_____居住地：孩童時期：1 都市為主 2 鄉村為主 3 都市鄉村各半

_____有幾個兄弟姐妹：_____ 個人(含本人)

_____父親教育程度：1 不識字 2 小學 3 國(初)中 4 高中(職) 5 專科
6 大學 7 研究所以上

_____母親教育程度：1 不識字 2 小學 3 國(初)中 4 高中(職) 5 專科
6 大學 7 研究所以上

家庭經濟狀況

_____：1 困苦 2 尚可 3 小康 4 富裕

您過去是否有固定服用的藥物 (每週 ≥ 3 次)?

_____：1 維他命 2 益生菌 3 抗過敏藥 4 其他_____

參、經費支用情形

經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	583,716	108.05.20 聘僱專任研究助理陳其煒先生(學士級第一年),依衛生福利部及所屬機關研究計畫助理人員工作酬金支給,32450 元/月支酬金。 目前支用狀況: 五月薪資.勞健保.勞退金(05/20 起聘-15,760 元) 六月薪資.勞健保.勞退金-38,564 元 七月薪資.勞健保.勞退金-38,564 元 八月薪資.勞健保.勞退金-38,564 元 累計:131,452 元
		08.01 聘僱專任研究助理賴政豪先生(碩士第四年),依衛生福利部及所屬機關研究計畫助理人員工作酬金支給,39,990 元/月支酬金。 八月薪資.勞健保.勞退金-47,353 元 九月薪資.勞健保.勞退金-47,353 元 十月薪資.勞健保.勞退金-47,353 元 十一月薪資.勞健保.勞退金-47,353 元 累計:189,412 元
		以上共累計:320,864 元
業務費	790,197	檢體定序分析費用：3360
		裝檢體使用—夾鏈袋:420
		實驗耗材—檢體處理使用 :5ml tube 離心管:700
		檢驗用:幽門螺旋桿菌試劑(UT TEST) :80000
		實驗用耗材(培養皿.培養基.血液 DNA 純化試劑組) :30000
		萃取 DNA 試劑盒:66000
		宅配費(檢體寄送檢驗所及寄送耗材給合作醫院) :1820
		碳 13 幽門桿菌測試劑(檢測幽門桿菌使用) :96250

		糞便收集管:82020
		實驗用試劑(萃取檢體 DNA 試劑):11000
		實驗用耗材:電泳緩衝液 :1400
		實驗用耗材: 滴管 及 尖滴管 :4860
		裝置檢體使用:螺蓋冷凍小瓶.夾鏈袋 :980
		實驗用耗材:過濾型吸管尖.手套 :4720
		實驗用耗材:5ml tube 離心管 :1400
		實驗用:綿羊血(供培養細菌使用):90000
		實驗用試劑:萃取檢體核酸使用之試劑 :99000
		實驗耗材:無菌棉棒、塑膠吸管、微量離心管 :61000
		共累計:634,930

(篇幅不足，請自行複製)

第 頁