

計畫編號：DOH92-DC-1051

行政院衛生署九十二年度委託研究計畫

以碳-13 尿素呼氣試驗建立正確的兒童及青少年
幽門螺旋桿菌感染流行病學資料

委託研究成果報告

執行機構：國立台灣大學醫學院附設醫院內科

研究主持人：楊智欽 王德宏

研究人員：楊增慧、李瑞成、王鴻龍、李依玲、羅文霖

執行期間：92 年 01 月 01 日至 93 年 2 月 28 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
壹、摘要	
一、中文摘要	(1)
二、英文摘要	(4)
貳、本文	
一、前言	(6)
二、材料與方法	(9)
三、結果	(13)
四、討論、結論與建議	(15)
五、參考文獻	(18)
參、附表	
一、表一 (Table 1)	(22)
二、表二 (Table 2)	(23)
三、表三 (Table 3)	(24)
四、表四 (Table 4)	(25)
五、表五 (Table 5)	(26)

中文摘要

幽門螺旋桿菌(Hp)，已被認為和上消化道多項病理變化有關。由於研究顯示，大多數地區的 Hp 感染大多發生在孩童及青少年時期，且年輕時候得到 Hp 感染會顯著增加成人時得到胃癌的機率，因此，孩童時期 Hp 感染準確的流行病學資料包括盛行率、感染途徑，受感染年齡及新感染獲得率等，就成為世界各國衛生保健及疾病預防非常重要的項目之一。雖然現今以孩童為對象之流行病學研究，仍大多以血清學檢查為主，但是血清學檢查用於偵測孩童及青少年 Hp 感染的準確度則尚未經過確認。我們發現對年齡較小的國小兒童，血清學檢查的誤差很大，會引起對以往相關流行病學資料準確性的懷疑。

本研究目的在於：1) 同時以碳 13 呼氣試驗及血清學來檢測與比較孩童及青少年 Hp 感染。前瞻性逐年調查及確認國內國小及國中 (7 至 15 歲) 之孩童及青少年 Hp 感染“真正的”盛行率；2) 探討 Hp 感染在台灣地區傳播 (transmission) 之相關因子，做為國內制訂公共衛生政策及傳染病防治工作方針的參考。

我們選定羅東地區之一國小及國中為研究範圍。對每一例學生均以班級為單位，排定時間接受抽血及碳 13 尿素呼氣試驗。全部對象在四週內完成血液收集與編號及呼氣試驗。每一對象均被要求留下姓名、性別、學號、家庭住址、及電話，以便後續追蹤、訪談之用。每位參與研究學生之家長，均被要求填寫一份針對 Hp 感染流行病學相關之問卷，之後加以回收做統計分析。對收集之血液做血清學檢測，而收集之碳 13 尿素呼氣樣品則以質譜儀做 $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ 之比值測定。將所得有關血清學檢驗及碳 13 呼氣試驗之結果，與問卷調查所得之流行病學相關資料，輸入統計研究所之電腦中，以 SAS

system 分析之。針對有消化不適等症狀，且 Hp 陽性的學童及家屬，鼓勵其接受胃鏡檢查，在獲得同意的情況下，收集學童及家屬的組織檢體做 Hp 菌株的培養，將培養出來的 Hp 菌株做分子生物學比對 (RFLP 及 RAPD geno-typing)，以探討 Hp 傳播的來源。

總共收錄國小（一至六年級）共 780 人，國中（一至三年級）共 629 人及老師 150 人完成本研究。血清學檢查在各年齡學童的靈敏度由 7 歲至 15 歲分別為 33, 41, 50, 59, 68, 63, 65, 66, 及 70%，而老師則可高至 90%。若以血清學來篩檢，則各年齡學童感染 Hp 的盛行率為 5.5, 8.6, 6.8, 11.8, 12.3, 15.3, 11.9, 14.5 及 15.2%，而老師為 58.7%。若以碳-13 呼氣檢查為金標準來校正血清學的誤差，則真正感染 Hp 的盛行率便提高為 13.6, 14.5, 13.6, 16.7, 17.9, 18.8, 16.4, 20.4 及 20.7%，而老師組則維持在 57.3%。此結果顯示血清學檢查在小孩群體的靈敏度是不夠的，會導致一些流行病學資料的誤差。若要得到較正確的資料，應該使用碳 13 呼氣試驗做進一步的確認。經過三年的連續追蹤，我們發現血清學檢查持續性的存在著靈敏度偏低的狀況，而且這種誤差確實隨著年齡的降低而呈反向擴大。另外我們發現每年有約 3% 孩童為新增感染(new acquisition)的案例。而同持另有約 10% 原有感染的孩童發生自發性清除(spontaneous clearance)的現象。因此在孩童族群的感染與清除之間是相當具有動態變化的。此外，呼氣檢查時 T0 基礎值一定要收集和分析，若只用 T30 的呼氣值來做判斷，會造成 5% 的誤差。再者，和 Hp 感染傳播的正相關因子有年齡大小及家中共同生活的小孩數，然而有較多比例的傳染可能來自社區或學校。有 7 位 Hp 陽性的學生及其家人因有上腹部不適症狀接受胃鏡檢查，並由胃部組織培養出 Hp 菌株，利用分子生物技術比對其間菌株之異同，由表 5 可知，在 7 對兄弟間有 2 對是相同菌株感染。而在 8 對

父母及子女之關係間，有 3 對是感染相同的菌株。

由本研究，我們得到下列幾個結論：1) 血清學在小孩族群的篩檢中，靈敏度是不夠的；2) 在做呼氣檢查時， T_0 基礎值的收集和分析是不可被省略的；3) 同一家庭內共住的小孩數目在感染的盛行率是呈正相關因子；4) 社區傳播的方式可能是獲得 Hp 感染的主要途徑，但家庭內感染仍佔一席之地。

中文關鍵詞(至少三個)：幽門螺旋桿菌、碳-13 尿素呼氣試驗、血清學、
流行病學

Abstract

Because *H. pylori* infection is contracted primarily in childhood, epidemiological studies among pediatric populations are imperative. Serologic immunoassays based on *H. pylori* antigens require validation in the pediatric population under evaluation. The aims of this prospective study are: (1) to compare the suitability of serological test with ^{13}C -urea breath test as a epidemiological screening tool in children and adolescents; (2) to investigate the “true” prevalence rate of *H. pylori* infection in the population whose ages between six and fifteen; (3) to explore the risk factor of transmission of *H. pylori* infection in Taiwan. The study population included 780 students of one primary school, 629 students of one junior high school and 150 teachers. Blood samples were collected from each student and teacher for the serological test. ^{13}C -urea breath test was adopted as gold standard. Result: The sensitivity of serology in the students with age of 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 and 15, were 33, 41, 50, 59, 68, 63, 65, 66, and 70%, respectively, while this value in the teachers were 90%. The “crude” prevalence was 5.5, 8.6, 6.8, 11.8, 12.3, 15.3, 11.9, 14.5, and 15.2% in each age group of students and 58.7% in the teachers. However, after corrected by the data of ^{13}C -urea breath test, the “true” prevalence raised to 13.6, 14.5, 13.6, 16.7, 17.9, 18.8, 16.4, 20.4, and 20.7% in each age group of students. The reference value in the teachers was 57.3%. The mean $\delta^{13}\text{C}$ value of baseline measurement of adults was significant lower than that of children (-24.6 ± 1.3 vs. -20.9 ± 1.2 ; $p<0.01$). This is probably because the Taiwanese children tend to consume more meats, egg, cane sugar, and corn products. If only a single 30-min sample was adopted to determine the *H. pylori* status, a further 5% false-positive for children and 1% false-negative for adults results would occur. When logistic regression analysis was applied on some variables for the

serology-based prevalence of *H. pylori* infection in children, age and number of children living together were two significant positive coefficients at 5% level. In siblings group, 2 of 7 (28.6%) had identical strains; 5 of 7 (71.4%) had non-identical strain within family. In parent-offspring group, 3 of 8 (37.5%) had identical strains; 5 of 8 (62.5%) had non-identical strain. The high diversity of *H. pylori* strains in both siblings and parents-children supported that the major transmission route within family was most probably community-acquired. Each sibling might also be infected from one of the parents respectively, and this might account for the diversity between them. Each family comprising both parents and more than two children will be the best design to investigate the route of intrafamilial *H. pylori* transmission. Conclusion: It is concluded that the serological test is not sensitive enough as an epidemiological screening tool for *H. pylori* infection in children. The baseline measurement in ¹³C-UBT for detection of *H. pylori* infection should not be omitted. Age and number of children living together may be two significant positive coefficients. The major transmission route within family might be community-acquired, but intrafamilial spreading of *H. pylori* infection would also play a role.

Keyword: *Helicobacter pylori*, ¹³C-urea breath test, serology, epidemiology

前言

自從幽門螺旋桿菌(Hp)於 1982 年在澳洲被成功培養出來後 [1]，經過十多年的研究，已被認為和上消化道多項病理變化有關。這些變化包括慢性活動性胃炎 [2]、消化性潰瘍包括胃及十二指腸潰瘍 [3]、胃淋巴瘤 [4]、及胃癌 [5]。Hp 在 1994 年甚至被世界衛生組織(WHO)正式歸類為 group 1 carcinogen [6]。研究更發現，不只是成人有上述變化，受到 Hp 感染的孩童及青少年也會導致活動性胃炎 [7]，且其消化性潰瘍患者的 Hp 感染率也明顯較高 [8]。受 Hp 感染後的帶菌狀態是終生性的，除非給予適當的治療，很少機會可自動清除。由於研究顯示，大多數地區的 Hp 感染大多發生在孩童及青少年時期 [9]，且年輕時候得到 Hp 感染會顯著增加成人時得到胃癌的機率 [5,10]，因此，孩童時期 Hp 感染準確的流行病學資料包括盛行率、感染途徑，及受感染年齡及新感染獲得率等，就成為世界各國衛生保健及疾病預防非常重要的項目之一。由於 Hp 感染在成人的資料顯示，不同國家地區，不同人種有不同的盛行率及其他流行病學特色 [11]。因此，對於孩童及青少年之 Hp 感染而言，其他國家的資料也不能夠在台灣地區直接引用。對這些族群 Hp 感染的流行病學的調查，是我們極需要在台灣地區建立的重要基本資料。

目前被用來檢測 Hp 感染的方法分為二大類，第一類是具侵襲性者，須經由胃鏡檢查拿取胃黏膜組織以供檢測，這些包括快速尿素酶測定 [12]、組織學檢查 [13]、細菌培養 [14]、及分子生物學鑑定 [15]等；第二類是非侵襲性者，包括血清學檢查 [16,17] 及尿素呼氣試驗法 [18-21]。上述所提到的檢測 Hp 感染的方法在以成人為主要對象的研究中，均已廣被接受，可依不同的研究目的，選擇不同的檢查方法。由於侵襲性檢查，研究對象須忍受多

次的不適，因此不適合用來做流行病學之篩檢。尿素呼氣試驗雖具有極高的準確度 [18,22]，但因 ^{14}C 具放射性而 ^{13}C urea 之儀器成本較高，因此在成人之大規模流行病學研究，幾乎都用血清學來檢測 Hp 感染之有無。一些研究顯示血清學用來偵測成人之 Hp 感染時具有可被接受之靈敏度及特異度 [23,24]。雖然現今以孩童為對象之流行病學研究，仍大多以血清學檢查為主，但是血清學檢查用於偵測孩童及青少年 Hp 感染的準確度則尚未經過確認。至今僅有少數報告探討此一重要的主題 [25-27]，其結果則未有定論。在國內至目前為止，台大醫院及榮總曾個別有針對孩童及青少年 Hp 感染盛行率之調查，但所用的篩檢工具仍以血清檢驗為之，因此無法確定是否能準確反映實際上孩童及青少年族群之盛行率及新感染獲得率。理論上，血清學檢驗的原理是偵測 Hp 感染後，宿主發生免疫反應所產生的抗體，因此不同國家地區、人種、和年齡的宿主產生的免疫反應程度可能不同，這些的變化可能會影響血清學在不同族群（尤其孩童時之免疫系統可能尚未完全成熟）做為篩檢工具的適合性，應該加以探討。

以碳 13 尿素呼氣試驗在偵測 Hp 感染的成本，在目前雖然較血清學檢驗高，但其準確度在研究對象為孩童時仍很優越，也很穩定 [28-30]，相對的，血清學檢查的準確度則有待進一步的確認。因此到底孩童族群的流行病學研究之檢測工具應該以何者為標準，必需訂定週詳之計劃來同時比較，以做為日後對孩童族群進行 Hp 感染相關研究時，選擇檢測工具之參考及依據。國外醫學研究水準較高的國家，因為碳 13 尿素呼氣試驗的定價成本（平均每劑約 150~200 美金）顯著較國內目前為高，因此不易藉由較大規模的比較，來評估在孩童族群以血清學檢查為基礎的流行病學資料之誤差幅度，並給予適當的校正。

有鑑於“正確的”孩童及青少年時期的 Hp 感染的流行病學資料是探討及揭露 Hp 感染在人類造成疾病與否及其致病機轉的基石。本研究組曾於往年針對羅東地區的國小學生、國中學生，及老師(當做成年人對照組)，進行 Hp 感染的調查。我們同時用血清學檢查及碳 13 呼氣試驗做為檢測工具。並根據曾對本院兒科患者同時用多種 test 檢測 Hp 所做的比較研究的結果 [31]，選定 ^{13}C -UBT 為判定 Hp 存在與否的 gold standard。以此做為基準，我們初步得到羅東地區各年齡層兒童及青少年被 Hp 感染的情形。我們發現對年齡較小的國小兒童，血清學檢查的誤差很大，會引起對以往相關流行病學資料準確性的懷疑。

我們認為有必要對於孩童及青少年的現有的 Hp 感染的資料做準確的校正，才能真正做為以後各種 Hp 相關研究的基本依據。

本研究目的在於：

1. 同時以碳 13 呼氣試驗及血清學來檢測與比較孩童及青少年 Hp 感染。前瞻性逐年調查及確認國內國小及國中(7 至 15 歲)之孩童及青少年 Hp 感染“真正的”盛行率，並探討 Hp 感染之獲得(Acquisition)及自發性清除(Spontaneous clearance)的比例與特質。
2. 探討 Hp 感染在台灣地區傳播(transmission)之相關因子，做為國內制訂公共衛生政策及傳染病防治工作方針的參考。

材料與方法

研究對象及設計

因為宜蘭縣羅東地區屬學生人口流動性不大之城鎮，適合做為持續之追蹤調查，且城鎮之規模介於大都會及小村里之間，具有代表性，所以選定羅東地區之一國小及國中為研究範圍。對於兩校內每一年級每位學生之家長，我們均發給“參與意願”之問卷調查，採自願參加的方式來提高配合度，以利後續追蹤。估計每年級(國小一年級至國中三年級，共九個年齡層)各收集140-160例，及老師120-140例為成年人對照組，並且針對這些學生持續追蹤檢查3年。每一年度均對每一例學生以班級為單位，排定時間接受抽血及碳13尿素呼氣試驗。全部對象在四週內完成血液收集與編號及呼氣試驗。每一對象均被要求留下姓名、性別、學號、家庭住址、及電話，以便後續追蹤、訪談之用。每位參與研究學生之家長，均被要求填寫一份針對Hp感染流行病學相關之問卷，之後加以回收做統計分析。對收集之血液做血清學檢測，而收集之碳13尿素呼氣樣品則以質譜儀做 $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ 之比值測定。

問卷調查

每位受檢學生之家長均填寫一份完整的問卷調查，以供日後分析比較之用。其調查項目涵蓋(1)學生基本資料：包括學生姓名、學號、性別、年齡、身高、體重、血型等；(2)家長資料：包括本籍、教育程度、職業、收入等；(3)家庭生活及環境狀況：包括小孩數、睡眠及日常生活擁擠度、飲水、食物共用之情況，最近有無使用抗生素或消炎藥之情形及症狀之有無等。

血清學檢查

每年度均安排抽血做血清學檢查，其年度檢查的目的已敘述於前面之研究主旨的段落內。我們採用 Commercial kit (HEL-p TEST；Amrad Biotech，Victoria，Australia)來檢驗每位學生之血清是否有無 IgG antibody to *H. pylori*。此 kit 屬於 ELISA 之一種。其在澳洲製造時，對成人檢測之靈敏度為 96%，特異度為 93%，PPV 為 92%，NPV 為 90%。判定之標準為 OD index 值 ≥ 1 時為陽性反應。

碳 13 尿素呼氣試驗法 (^{13}C -UBT)

每年度於抽血的同時，安排接受碳-13 呼氣試驗。

學生當天早上先禁食在接受血液收集後，即進行 ^{13}C -UBT。在口服 ^{13}C -urea solution 之前 10 分鐘，先喝下 test meal。

1. Zero time：讓受試者左手握持藍色試管兩支，取下管蓋後，口含一支塑膠吸管插入試管底部吹氣，並徐徐將塑膠吸管抽離試管後立即加蓋旋緊，共吹取氣樣兩支。
2. 讓受試者喝下 50ml 的核研碳-13 驗菌劑水溶液後隨即以蒸餾水漱口三次，然後平躺於運動墊上 3~5 分鐘，並約每 1 分鐘翻身一次，包括左、右側躺及仰、俯臥。
3. 30 minutes 再取二支白色試管加標 P30，如同步驟 1 吹取氣樣二支。
4. 將以上四支充氣試管，測定碳-13 同位素含量後，經計算、判讀、將資料登錄及建檔。
5. 利用自動呼氣碳測定呼氣樣品中之碳-13 同位素含量時，係以 $\delta^{13}\text{C}$ 為單位，其計算式如下： $\delta^{13}\text{C}=[(\text{R sample} / \text{R pdb})-1]\times 1000$ per mil (其中 R

sample 為樣品中碳-13 同位素與碳-12 的比值；R pdb 為一種稱為 PDB 的標準礦物中碳-13 同位素與碳-12 之比值。Per mil 即是千分之一。

數據判讀：以 $\delta^{13}\text{CO}_2 > 5$ per mil 為陽性反應。

呼氣樣品中碳-13 與碳-12 同位素之比值測定係用英國 Europa Scientific Ltd, Crewe 所出品之自動呼氣碳測定儀 (本院備有)，為一種續流式同位素比值質譜分析儀。呼氣樣品置於 10ml 容量之專用玻璃試管中 (Exetainer[®]) 中，若其中 CO_2 含量為 5% 左右時碳-13/碳-12 同位素之比值測定精密度為 ≤ 0.2 per mil (即連續測定五個相同成份樣品之標準誤差值)；對同一同位素比值之樣品進行測試時，試管中 CO_2 之含量在 2~12% 範圍內，其標準誤差值 ≤ 0.3 per mil。

對有消化不良上腹痛的學童和其家族成員，以及新獲 Hp 感染學童或發生自動清除現象學童之追蹤

我們除了延續第二年度對原來一些有症狀的家族成員安排胃鏡檢查及菌株比對工作外，將加強針對本來為 Hp 陰性但於追蹤期轉為陽性的學童，均做詳盡的家庭訪視，探查其消化系症狀發生的情況，同時對整個家庭給予 Hp 感染的衛教工作，並建議家族成員也接受 Hp 狀態之檢測。針對有消化不良等症狀，且 Hp 陽性的學童及家屬，鼓勵其接受胃鏡檢查，在獲得同意的情況下，收集學童及家屬的組織檢體做 Hp 菌株的培養 [14,32]，將培養出來的 Hp 菌株做分子生物學比對 (RFLP 及 RAPD geno-typing)[33-34]，以探討 Hp 傳播的來源。

另外針對本來為 Hp 陽性但於追蹤期轉為陰性的學童，也列入重點追蹤對象，比較其血清抗體效價每年變動的情形，及其生活環境變動的情況。

檢驗結果及問卷調查之統計分析

將所得有關血清學檢驗及碳 13 呼氣試驗之結果，與問卷調查所得之流行病學相關資料，輸入統計研究所之電腦中，以 SAS system 分析之。

結果

總共有 780 位國小，629 位國中學生和 150 位老師進入本研究。每個年齡層的 Hp 感染盛行率及其血清學檢驗的靈敏度變化總結在表一。由表一可知血清檢查靈敏度在年齡 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 及 15 歲之學童組分別為 33, 41, 50, 59, 68, 63, 65, 66 及 70%，而做為對照的成人老師組則可至 90%。

只用血清學檢查的結果作出的“粗估”感染盛行率，在各年齡組由小至大分別為 5.5, 8.6, 6.8, 11.8, 12.3, 15.3, 11.9, 14.5 和 15.2%，在老師組為 58.7%。若採用準確度較佳的碳 13 呼氣試驗做校正，則較接近“真實”的盛行率則應修正為 13.6, 14.5, 13.6, 16.7, 17.9, 18.8, 16.4, 20.4, 和 20.7%。而老師組為 57.3%（見表 2）。我們可發現在年齡越小的組別，血清檢查的誤差度越大。經過三年的連續追蹤，我們發現血清學檢查持續性的存在著靈敏度偏低的狀況，而且這種誤差確實隨著年齡的降低而呈反向擴大。另外我們發現每年有約 3% 孩童為新增感染(new acquisition)的案例。而同持另有約 10% 原有感染的孩童發生自發性清除(spontaneous clearance)的現象。因此在孩童族群的感染與清除之間是相當具有動態變化的。

台灣地區常用的食物可依其碳 13 差異值的高低分為二大類，即高碳 13 差異值的食物（從 -10.4 到 -31.5 per mil）。（見表 3）我們將受測學童的碳 13 呼氣檢查數值拿來和其他研究含 663 位成人之族群來做比較，發現 T_0 時間碳 13 呼氣基礎值在成人族群顯著的低於小孩（ -24.6 ± 1.3 對比 -20.9 ± 1.2 ; $p < 0.01$ ）（見表 4）。綜合表 3 及表 4，我們推論小孩族群的高呼氣基礎值和小孩子平常喜歡吃肉類、蛋、含蔗糖之甜食，及玉米製品等高碳 13 差異值的食物有關。所以當我們在對小孩族群做 ^{13}C -UBT 檢測時，若只收集 T_{30} 分鐘後的檢體，做單點評估，而不和 T_0 的基礎值做對比，將對導致額外增加偽陽性率 5% 及偽陰性率

1%的結果。

在我們以迴歸分析和探討可能和 Hp 感染盛行率相關的因子時，若以血清學數值為參數，則得出學童的年齡及學童家中共同生活的人數是兩個顯著正相關的因子。若使用 ^{13}C -UBT 校正後的數值為參數時，則可發現只有家中共同生活的人數才具有顯著的正相關。

有 7 位 Hp 陽性的學生及其家人因有上腹部不適症狀接受胃鏡檢查，並由胃部組織培養出 Hp 菌株，利用分子生物技術比對其間菌株之異同，由表 5 可知，在 7 對兄弟間有 2 對是相同菌株感染。而在 8 對父母及子女之關係間，有 3 對是感染相同的菌株。

討論

至目前為止，仍然少有文章能夠詳細而確切的描述 Hp 菌株宿主及環境諸因子間如何導致臨床病狀的發生。然而由於研究發現 Hp 的感染絕大部分是發生於小孩時期，再經過多年的帶菌狀態後，可能造成宿主在成人時產生病狀(如消化性潰瘍、胃癌等)，因此在孩童時期 Hp 感染的流行病學資料就具有重要性，而使用準確的檢驗方法來避免資料的誤差是其基石。現今，以胃鏡檢查取得組織檢體來判斷有無 Hp 感染仍被視為偵測 Hp 的“金標準”。然而操作胃鏡的侵襲性本質，並不適合對年紀較輕的小孩或嬰兒做篩檢。所以，多數的研究多以血清學檢查來篩檢。目前用於血清學檢測的試劑，其認證過程大多是以成人樣本為之，少有針對小孩族群的檢測做嚴謹的驗證。因此以成人的標準參考值來做為小孩的標準值是否適當，值得懷疑。從其他方面的經驗得知，一般成人在血清學反應的數值通常較小孩者高，若小孩族群以同樣標準而判讀，則可能造成低估，而使偽陰性的比例增加 [31-32]。至於小孩族群和成人血清學反應差異的原因則包括：感染期間長短、免疫能力、帶菌數量等。另外，有些小孩對 Hp 感染，可產生自發性清除的現象，由於血清抗體的消退較緩慢，這時就會造成偽陽性的判讀。

另外一種非侵襲性的檢測方法是碳 13 呼氣試驗(^{13}C -UBT)。 ^{13}C -UBT 首先由 Dr. Graham 之研究團隊應用於檢查成人之 Hp 感染[18]。之後其他研究者均再確認 ^{13}C -UBT 具高準確性，高靈敏度特質。Rowland 等人將它用來對小孩子做嚴謹的驗證，發現和其他多種標準檢查方法如組織學、細菌培養等，比較起來， ^{13}C -UBT 的靈敏度可達 100%，而特異度也高達 97.6% [30]。因此， ^{13}C -UBT 很適合被用來做為追蹤小孩族群 Hp 感染的情況以及評估 Hp 清除治療的成效，而不致有太大的誤差。在本研究裏，第一年我們收錄孩童 1500 人及老師

130 人進入本研究。經由對血清、呼氣樣本及問卷資料的檢查與分析，我們得到以下結果：幽門螺旋桿菌在台灣地區孩童感染的盛行率顯然較以往由血清學篩檢的估計值還要更高，尤其是小於 10 歲的小孩可能高達原先的 2 倍。較正確的資料顯示 *H. pylori* 的盛行率，在孩童各年級由小到大分別為 13.6、14.5、13.6、16.7、17.9、18.8、16.4、20.4 及 20.7%，而成人老師組則為 57.3%。此數據表示，在孩童群體，以血清學檢查做為幽門螺旋桿菌感染的篩檢工具是不夠靈敏、也不夠準確。應該要以碳-13 尿素呼氣檢查來做，才能避免錯誤。因為正確基礎資料是以後推行防治工作的基石。另外由問卷調查做 logistic regression 分析發現增加感染(transmission)的危險因子，可能包括孩童的年齡及共同住在一起的人數這兩個項目。而經由碳-13 尿素呼氣檢查校正後，再加以分析，發現是後者較為重要。第二年度有高達 9 成以上的案例完成回歸追蹤。結果已先發現孩童時期的感染有部分比例存在自發性清除感染的能力，但其血清效價不一定能立刻回復正常。

各種食物之間含有自然存在的碳 13 同位素的量並不是一個常數，它的含量高低的差異取決於植物行光合作用時屬於何種主要代謝路徑。研究顯示人類或動物若較常攝取碳 13 含量高的食物，則其體內碳 13 同位素豐度也會增加。我們做碳 13 呼氣試驗時，得到的數值是表示我們喝下標定碳 13 尿素的呼氣檢體的碳 13 含量扣除其基本的碳 13 背景量。一些的學者認為如果直接採取單一檢體分析，即只測 T_{30} 的數值，然後將此數值和已標準化的一個參考常數相比，就可判定此例的 Hp 狀態是陽性還是陰性。這樣做的好處是可簡化檢查流程，降低人力及物力[31]。然而從我們的研究發現，每個受試者的 T_0 基礎值存在不小的變異度，無法使用一個被固定的參考值來代替而不產生明顯的誤差。我們發現，年齡及居住地區不同都會造成 T_0 基礎值變動。而利用這個特點，吾人

可將 T_0 基礎值拿來當做一些需飲食控制的臨床疾病如高血脂症、糖尿病、大腸癌症等疾病病患食用食物種類的監測指標。

本研究同時顯示在我們的社區內 Hp 各菌株之間存在高度的差異。在兄弟之間不同菌株的比例較高，Hp 傳播的主要途徑是以社區成員相互傳播、獲得為主，而並非在家庭內。然而，兄弟間有固定比例的相同菌株，也同時說明同一家庭內互相傳染確實是一直存在的。再者，菌株在兄弟間若有不同，另一種可能是其一來自父親，而另一個來自母親的傳染。因此，較完整的家庭組成應包括父母兩者及兩個小孩以上同時做對比，對傳染途徑的了解會有更大的助益。

由本研究，我們得到下列幾個結論：1) 血清學在小孩族群的篩檢中，靈敏度是不夠的；2) 在做呼氣檢查時， T_0 基礎值的收集和分析是不可被省略的；3) 同一家庭內共住的小孩數目在感染的盛行率是呈正相關因子；4) 社區傳播的方式可能是獲得 Hp 感染的主要途徑，但家庭內感染仍佔一席之地。

參考文獻

1. Warren JR and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-1275.
2. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
3. Rauws EAJ and Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. *Lancet* 1990;335:1233-5.
4. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
5. Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP, Chang X, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
6. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization). Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. International Agency for Research on Cancer Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:177-240.
7. Bourke B, Jones N Sherman P. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1-13.
8. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995;273:729-34.
9. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;166:149-53.
10. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-5.
11. The Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1994;34:1672-1676.

12. McNulty CAM, Wise R. Rapid diagnosis of *Campylobacter*-associated gastritis. *Lancet* 1985;i:1443-4.
13. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
14. Yang JC, Yang CK, Shun CT, Wang JT, Wang TH. The detection on *Helicobacter pylori* - with emphasis on a sensitive culture system. *Gut* 1996(Suppl 2);39:A113.
15. Yang JC, Wang WC, Wang HJ, Kuo CH, Wang JT, Wang TH. Genetic analysis of the cytotoxin-associated gene and the vacuolating toxin gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Taiwanese patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1316-21..
16. Schembri MA, Lin SK, Lambert JR. Comparison of commercial diagnostic tests for *Helicobacter pylori* antibodies. *J Clin Microbiol* 1993;31:2621-4.
17. Yang JC, Tsai CY, Lin JT, Wang JT, Chen WH, Yang CK, Wang TH. A study to predict the healing and relapse of peptic ulcer-using a serological test for *Helicobacter pylori* eradication. *Chinese J Gastroenterol* 1995;12:92.
18. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, *et al.* *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987;i:1174-7.
19. Logan RPH, Dill S, Bauer E, *et al.* The European 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *European J Gastroenterol & Hepatol* 1991;3:915-21.
20. Slomianski A, Schubert T, Cutler AF. ¹³C-urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995;90:224-6.
21. Lee TH, Yang JC, Lee SC, Yang CK, Shun CT, Chen WH, Wang TH. Detection of *Helicobacter pylori* infection by 13C-urea breath test. *Chinese J Gastroenterol* 1995;12;353.
22. Bell GD, Well J, Harrison G, *et al.* ¹⁴C-urea breath analysis, a non-invasive test for *Campylobacter pylori* in the stomach. *Lancet* 1987;i:1367-8.
23. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:105-15.
24. Cutler AF, Havstead S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Pe++++ez GI, Schubert TT.

- Accuracy of invasive and non-invasive test to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-41.
25. Czinn SJ, Carr HS, Speck WT. Diagnosis of gastritis caused by *Helicobacter pylori* in children by means of an ELISA. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl8):S700-3.
 26. Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, Fitzgerald JF. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-5.
 27. Raymond J, Kalach N, Bergeret M, Barbet JP, Benhamou PH, Gendrel D, Dupont C. Evaluation of a serological test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:415-7.
 28. Yang JC, Yang CK, Shun CT, Shun CT, Wang JT, Wang TH. Comparison of biopsy sites for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995(Suppl 2);37:A233.
 29. Radke M, Wutzke KD, Heine W. Prevalence of *Helicobacter pylori* in asymptomatic children determined by ¹³C-urea breath test. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1995;20:463..
 30. Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetberington C, Durnin M, Drumm B. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997;131:815-20.
 31. Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *J Pediatr* 2000;136:823-7.
 32. Yang JC, Yang KC, Hsu CT, Wang CS, Kuo CF, Wang TH. 1999. A multicenter study of lansoprazole combined with antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* infection in the patients with duodenal ulcer. *J Microbiol Immunol Infect* 32:1-8.
 33. Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, Berg DE. PCR-based RFLP analysis of DNA sequence diversity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res* 1992;20:6221-5.

34. Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, Kresovich S, Berg E. DNA diversity among clinical isolates of *Helicobacter pylori* detected by PCR-based RAPD fingerprinting. *Nucleic Acids Res* 1992;20:5137-42.

Table 1. Variation of sensitivity of serology and the prevalence of *H. pylori* in the different age of students and teachers:

Student age	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Teacher
Total number (T)	110	186	132	102	106	144	312	172	145	150
Positive (P)	5	11	8	10	13	17	33	23	21	77
Negative (N)	94	154	114	82	87	112	257	135	114	53
False positive (FP)	1	5	1	2	0	5	4	2	1	11
False negative (FN)	10	16	9	7	6	10	18	12	9	9
Sensitivity (%)	33.3	40.7	50.0	58.5	68.4	63.0	64.7	65.7	70.0	89.5

Table 2. Prevalence rates of *H. pylori* infection in the different age groups of students and teachers

Student age	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Teacher
Prevalence 1 (%)*	5.5	8.6	6.8	11.8	12.3	15.3	11.9	14.5	15.2	58.7
Prevalence 2 (%)†	13.6	14.5	13.6	16.7	17.9	18.8	16.4	20.4	20.7	57.3

* prevalence 1 (P+FP/T) means the result is base on serological data only

† prevalence 2 (P+FN/T) means the result is corrected by the data of ¹³C-urea breath test.

Table 3. $\delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ Values of Common Taiwanese Food

	High ^{13}C abundance food		Low ^{13}C abundance food
	$\delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ (mean \pm SD(n))		$\delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ (mean \pm SD(n))
Meats		Vegetables	
Pork	-16.2 \pm 0.2(3)	Cabbage	-25.0 \pm 0.3(3)
Chicken	-18.7 \pm 0.4(3)	Sweet potato	-25.2 \pm 0.1(3)
Beef	-12.2 \pm 0.2(3)	Carrot	-23.9 \pm 0.4(3)
Seafood		Soy bean	-25.5 \pm 0.1(3)
Shrimp	-16.4 \pm 0.1(3)	Cauliflower	-23.7 \pm 0.5(3)
Sardine	-17.0 \pm 0.1(3)	Grains and cereals	
Salmon	-16.8 \pm 0.1(3)	Rice	-26.8 \pm 0.4(3)
Mackerel	-17.6 \pm 0.1(4)	Wheat flour	-24.1 \pm 0.2(3)
Goldline fish	-20.6 \pm 0.5(3)	Black sesame	-27.3 \pm 0.5(3)
Egg		Oat flour	-22.5 \pm 0.2(3)
Yolk powder	-17.1 \pm 0.2(3)	Fruits	
Whole egg powder	-17.3 \pm 0.1(3)	Papaya	-24.7 \pm 0.2(3)
Cane sugar	-10.5 \pm 0.1(3)	Orange	-25.0 \pm 0.2(3)
Pine apple	-12.4 \pm 0.1(5)	Grape	-22.3 \pm 0.2(3)
Non fat dry milk	-20.3 \pm 0.1(3)	Guava	-27.0 \pm 0.6(3)
Whole cow milk	-17.7 \pm 0.3(3)	Olive oil	-29.3 \pm 0.1(4)
Corn flour	-10.4 \pm 0.0(4)	Soy oil	-31.5 \pm 0.3(3)
Corn oil	-18.9 \pm 0.1(4)		

Table 4. Distribution of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ isotope ratios in baseline samples of breath for the children and adults

Baseline ($\delta^{13}\text{CO}_2$)	Children	Adults
-29	0	0
-28	0	7
-27	0	19
-26	0	53
-25	1	151
-24	3	230
-23	22	135
-22	158	51
-21	301	12
-20	334	4
-19	192	0
-18	55	0
-17	10	0
-16	5	1
-15	1	0
-14	0	0
N:	1082	663
Average:	-20.9	-24.6
S.D.	1.2	1.3

Table 5 The results of DNA typing of *Helicobacter pylori* in 15 pairs of 7 families

	Identical pattern		Non-identical pattern	
Siblings	2/7	(28.6%)	5/7	(71.4%)
Parent-offspring	3/8	(37.5%)	5/8	(62.5%)
Total	5/15	(33.3%)	10/15	(66.7%)