

篇名

揭開幽門桿菌的神秘面紗

作者

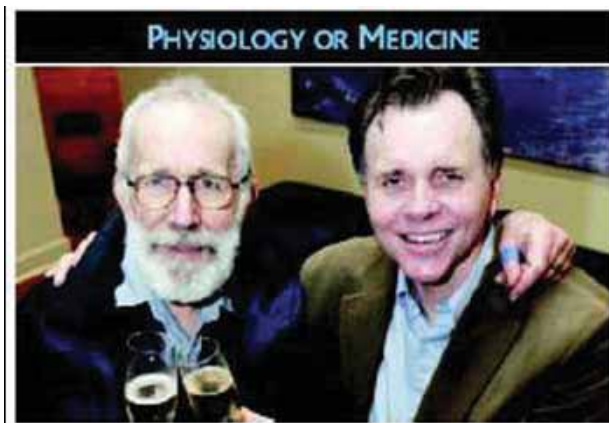
許耀元。國立鳳山高級中學 二年十六班

## 壹●前言

根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)2005年第四季發表有關胃病情況統數據表示，胃病在人類中的發病率高達80%，並且每年正以17.43%的速度增加中(註一)。為了要喚起人們對胃部健康的認識，世界衛生組織特別將每年的四月九日訂為「國際護胃日」。

在台灣，依據行政院衛生署95年統計年報的數據顯示，2006年胃及十二指腸潰瘍門診(含急診)人數為1,306,625人。但因為多數人認為胃病非情況緊急不會上醫院，因此真正的病患人數應遠遠超過這個數字。胃及十二指腸潰瘍在台灣前20名死因中名列第14名；此外，胃癌則列為台灣前十大癌症的第五名；2006年全台胃癌門診人數為17,480人(註二)。由上面的數字可發現，胃病實在是一種不容忽視的疾病；但是諷刺的是，胃部疾病顯然是非常古老且傳統的疾病，可是由於人們長久以來認為在胃中pH值1~2的強酸環境中不可能有任何的微生物存活。這個根深柢固的觀念導致數百年來，在胃部相關疾病的診斷及治療上，都發生嚴重的誤差。

這個現象一直到2005年諾貝爾生理醫學獎得主華倫與馬歇爾(圖一)向世人揭開存在消化系統中幽門桿菌的神秘面紗後，終於打破數百年來胃中無菌的觀念，因此大幅改變了醫學界對於胃部及消化系統疾病的診斷以及治療方式，這是一個石破天驚的發現。可是，在這個重大發現的背後，卻隱藏著一個科學家不屈不撓屢敗屢戰，不畏嘲笑、質疑，只追求真理而終獲成功的偉大故事。



圖一、華倫(左)與馬歇爾(右)(註三)

## 貳●正文

### 一、研究動機：

在我的家族裡，有許多長輩都有胃部的疾病，常常看見他們服用各式各樣的胃藥。曾經聽媽媽說過，外曾祖父長年受胃病的折磨，外祖父為了醫治他的胃病，變賣田產，求遍名醫。最後仍然無法挽回外曾祖父的生命，家中卻因此變得一窮二白。至今，到底外曾祖父的真正病因為何仍是個謎。(但大家都認為應是長年的胃部潰瘍未能得到正確的醫療，而漸漸轉化為胃癌。)

難道胃痛真的會要人命嗎？如果是這樣，那不是太可怕了嗎？因為現代人生活忙碌、壓力大，胃病已經是有如感冒一般的普通。到底是什麼引起胃病呢？到底又是什麼奪走了外曾祖父的生命以及媽媽家中的田產？這些問題常常在我的腦中浮現。直到我看到 2006 年 7 月的科學發現月刊中介紹 2005 年諾貝爾生理醫學獎得主華倫(Robin Warlen)與馬歇爾(Beny Mashall)發現幽門桿菌的故事後(註三)，終於讓我多年心中的謎團有了一絲破解的希望。同時，華倫與馬歇爾對科學研究鍥而不捨的精神，令我深深的受到感動，並且也驅使我想一窺到底什麼是幽門桿菌，以及幽門桿菌與胃病之間的關係。

### 二、幽門桿菌的發現

#### 01. 1892 年 Bizzozero 的發現

說到幽門桿菌的發現，我們必須把時光倒回到一個世紀前的 1892 年，義大利的病理學家 Giulio Bizzozero 首次在狗的胃裡發現螺旋菌，它除了出現在胃的黏膜層，連幽門及胃底的腺體都有發現它的存在，甚至在組織深層仍能看到它的蹤跡。這個空前的發現雖令 Giulio Bizzozero 興奮莫名，但在科學與醫學界卻未掀起革命性的研究熱潮。相反的人們仍固守百年不變的教條——胃中無菌。沒有人願意相信有任何生物可以在 pH 值 1~2 的強酸環境的胃中存活，反而認為 Giulio Bizzozero 在狗的胃中所發現的細菌，應該是在取組織樣品時被外部細菌所感染。原本以為是石破天驚的重大發現，卻在這樣的冷嘲熱諷中立刻沉寂下來，這一沉寂就沉了一百年，人們對於幽門桿菌的認識也因此被拖延了一百年。

#### 02. 1979 年的華倫發現

直到 1979 年 6 月 11 日，澳洲的病理學家華倫在一次觀察人類胃炎組織切片時，突然發現在胃部黏膜表面有很微小的細菌，華倫對於這項發現興奮無比，持續的

找來更多的樣本觀察，他甚至發現，這種細菌和活動性慢性胃炎有著相當大的關係。華倫認為這樣重大的發現，足以推翻百年教條——胃中無菌的說法；但華倫卻遭受到 100 年前 Bizzozero 一模一樣的命運，人們仍然死抱著古老的教條，認為在 pH 值 1~2 的胃酸中是不可能有任何微生物存在的，對於華倫的實際發現仍然視若無睹。但是華倫不像一百年前的 Bizzozero 一樣就此罷休，他不斷的進行研究，並且向更多人說明自己的發現與理論，終於讓他遇到了知音——馬歇爾先生。

### 03. 馬歇爾的加入

馬歇爾是西澳皇家伯斯醫院的醫師，他不但是個觀察敏銳的醫學家，更是個劍及履及的行動家。當他聽完華倫先生花費好幾個小時解釋他的發現，並將實驗結果毫不保留的展示給馬歇爾之後，立即引起馬歇爾高度的興趣，並馬上著手進行一連串漫長的實驗。而這些實驗若要令世人信服，它必須能夠符合「柯霍氏原則」。

### 04. 柯霍式原則

1882 年 Koch's postulates 提出了「柯霍氏原則」。「柯霍氏原則」是微生物學和傳染病學的主要原則之一(註四)，被學術界公認為確認一種微生物是否是一已知傳染病病原的主要依據。若要證明一種細菌是導致一種傳染病的病原菌，依據「柯霍氏原則」必須滿足下列條件：

- A. 該細菌可從其可疑傳染病的每一病例中分離到。
- B. 從體內分離到的該細菌可在體外培養並傳代數次。
- C. 體外培養並傳代數次的細菌可以使實驗動物發生相同的疾病。
- D. 該細菌可從接種的實驗動物中分離到。

### 05. 不屈不撓的實驗精神

為了證明幽門桿菌與消化性潰瘍之間的關連性，馬歇爾依例必須通過「柯霍式原則」的考驗。在成功的自消化性潰瘍病患體中取得含有病原組織之後，接著就是開始進行體外培養。但是，馬歇爾在細菌培養的過程中，卻遇到重大的挫折——前後一共失敗了 34 次！34 次的失敗仍不放棄，馬歇爾的毅力實在驚人，可是更令人吃驚的還在後頭：當馬歇爾成功的在人體外培養出幽門桿菌後，興奮之餘更急著進行下一步——即是將培養成功的菌種植入動物體內(如老鼠、兔子等)觀察是否可感染消化性潰瘍。可是瘋狂的馬歇爾認為，移植到動物身上仍然沒有在人體上來的直接，然而把細菌直接移植到人體的實驗是違背醫學倫理的行為，於是馬歇爾決定用自己做實驗。1984 年 6 月 12 日，在確認自己胃中無任何幽門桿菌

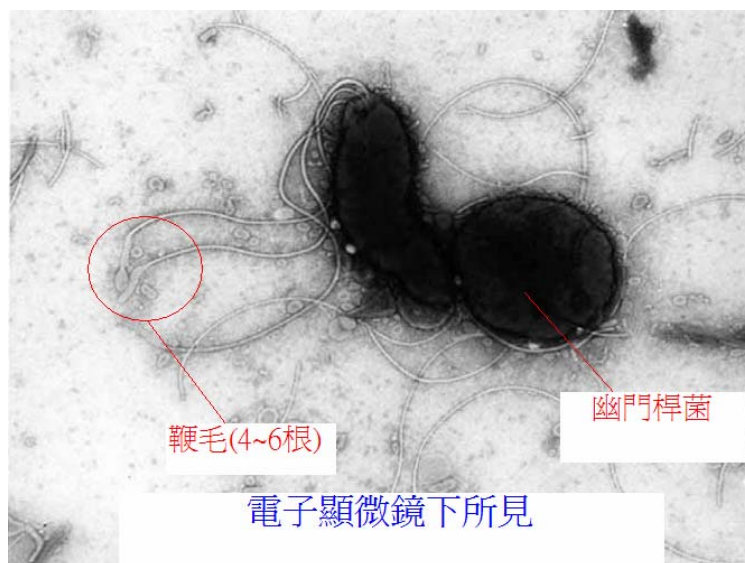
的感染後，馬歇爾吞下 30 毫升的培養菌，7 天後開始嘔吐，並持續了 3 天，第 10 天內視鏡中發現他的胃已發炎，並取出發炎組織證明為幽門桿菌陽性反應。

馬歇爾用自己的身體完成了「柯霍氏原則」的論證，也證明了幽門桿菌確實與消化性潰瘍之間的相關性。至此，全球各地的研究團隊開始風起雲湧地投入幽門桿菌的研究。十年後的 1994 年，世界衛生組織正式將幽門桿菌列為第一型致癌物質(確定會致癌的物質)。並在經過四年的動物模式研究後，證實了只要感染幽門桿菌，確定會讓某些特定宿主如蒙古沙鼠產生癌症。

### 三、幽門桿菌介紹

#### 01. 何謂幽門桿菌

細菌大致可分為球菌、螺旋菌、絲狀菌和桿菌，而幽門桿菌(如圖二)顧名思義是其中的桿菌類。在胃幽門部與十二指腸銜接處發現的幽門桿菌，” *Helicobacter pylori*” 是外型曲狀、微嗜氧的細菌，帶有 4-6 根鞭毛，長約 2.5-5  $\mu\text{m}$ (註五)。



圖二、電子顯微鏡下的幽門桿菌(註三)

#### 02. 幽門桿菌的特性

過去人們認為在 pH 值 1~2 的胃酸中是不可能存在細菌的，但幽門桿菌具有豐富的尿素，可將尿素轉化為鹼性的氨來中和胃酸並在其周圍形成類似保護膜的物質，如此即可保護幽門桿菌避免遭到胃中強酸的傷害。同時由於幽門桿菌具有鞭毛，能迅速由強酸性的胃內腔，穿透胃上皮細胞上之黏液層，而到達中性環境的胃上皮細胞表面(註六)。

### 03.幽門桿菌如何造成消化性潰瘍

當幽門桿菌成功的避開胃中強酸，到達中性環境的胃上皮細胞表面後，即開始分泌許多消化酵素來破壞胃黏膜的表皮細胞，並造成表皮細胞附近的白血球或發炎細胞的聚集，進而引起胃黏膜的發炎，此種狀況若持續超過於4—6週，即在臨床上確定為感染(註六)。

### 04. 幽門桿菌引起的相關疾病

幽門桿菌所引起的相關疾病主要可分為三大部分，分別為消化性潰瘍、胃癌及十二指腸潰瘍。詳如表一所敘(註七)：

表一、幽門桿菌所引起的相關疾病

消化性潰瘍	消化性潰瘍主要是指食道、胃、十二指腸因暴露在酸和胃蛋白酶之下，所造成的黏膜層缺損，大部分消化性潰瘍的形成，常常是因幽門桿菌等其他因素攻擊消化道中正常的黏膜功能和修復功能，使得酸與胃蛋白酶過多的情形下造成潰瘍。可見它與幽門桿菌有密不可分的關聯。
胃癌	從胃任何一處發生癌變長出惡性細胞的腫瘤都是「胃癌」，包括腺癌、淋巴瘤、惡性肉瘤等，不過由胃黏膜腺體細胞長出的腺癌佔了絕大多數，在百分之五十至九十以上。因此一般通稱胃癌指的就是胃腺癌，其它種類的胃惡性腫瘤，大都習慣用原有的名稱稱呼，例如胃淋巴瘤，胃肉瘤等。
十二指腸潰瘍	十二指腸位於小腸的最前端，當內壁表面因幽門桿菌等其他因素攻擊造成內壁表面受損後進而遭到胃酸及胃消化酶的侵蝕而出現潰瘍的現象，稱之為「十二指腸潰瘍」，是消化道潰瘍的一種。

## 四、幽門桿菌的檢驗方法

目前的幽門桿菌檢驗方法，臨床上可分為侵襲性與非侵襲性兩大類。

侵襲性的檢驗方式包含：組織染色檢查、細菌培養及尿素試驗三種，這三種檢驗方法都是利用胃鏡檢查做切片，從胃前庭幽門大小彎側、十二指腸及體部大彎側取檢體來進行檢驗。

非侵襲性的檢驗方式包含：血清學檢查、尿素呼氣試驗和糞便抗原抗體檢查三種。有關幽門桿菌各種檢驗方式、價格、原理以及優缺點整理於表二(註七)。

表二、幽門桿菌的檢驗方法

檢驗方法		價格 (美金)	原理	優缺點
侵入性	1. 組織染色檢查	180~250	侵入性的三種檢驗方法都是在實施胃鏡檢查時取患部切片的檢體來檢測，從切片中做組織染色檢查，細菌培養或利用尿素酵素試驗。	準確度不高，且實施胃鏡檢查時患者十分不舒服。
	2. 細菌培養	20~50		
	3. 尿素試驗	150		
非侵入性	1. 碳 13 尿素呼氣法	63~165	利用幽門桿菌在分解尿素時會分泌大量尿素酵素的特性，尿素酵素可快速把尿素分解成氮及二氧化碳。因此檢測者如懷疑感染幽門桿菌，只需在檢測前先對著儀器吹一口氣，再服用碳 13 尿素試劑，經過二十分鐘，再吹一口氣，然後測量前後兩口氣中碳 13 二氧化碳含量的差別，如果檢測結果是陽性，表示受檢者正感染幽門桿菌，若是陰性，即表示細菌已死亡或不存在。這適合在初次檢驗及治療除菌後之追蹤。	準確率高，但價格昂貴。
	2. Anti-GroES 血液篩檢法	50~100	人體若感染胃幽門桿菌，且具「Anti-GroES」抗體，就會引起胃部長期發炎，造成上皮細胞的破壞及增生，若在短期內治癒並無大礙，但如果長期持續發炎，則可能導致胃癌，因此對「GroES」有無陽性反應，就成為重要的診斷依據。	準確率高。
	3. 糞便抗原檢查法	20	糞便抗原檢查法是最近發展出來的抗原酵素免疫分析法。可在糞便樣本中測得幽門桿菌抗原的存在，而且它的敏感度、特異性及精確度均高達 95 % 以上，與碳 13 尿素呼氣法相較毫不遜色。	準確率高且價格便宜。

## 五、幽門桿菌的治療方法

在發現幽門桿菌後，陸續有許多研究證明，幽門桿菌會引起慢性活動性胃炎，與消化性潰瘍等疾病。在臨床上最有利的證據，乃是一旦消滅幽門桿菌，則十二指腸潰瘍復發的機率大為降低。所以自1984年以來，許多人投注心力於根除幽門桿菌，希望能研發出治療潰瘍的最佳藥物。由最初的單一治療，到現在雙重、三合一、四合一的療法，可謂琳琅滿目。

根除幽門桿菌，第一線的用藥應選擇氫離子幫浦抑制劑或鉍鹽，合併抗生素開羅理黴素和安莫西林，或合併開羅理黴素和甲硝唑的三合一療法。當第一線的治療失敗時，可考慮第二線的四合一療法，即氫離子幫浦抑制劑、鉍鹽、甲硝唑和四環素。

不管三合一療法或四合一療法，都會有一定治療失敗的比率。目前三合一療法應該至少有85%以上的成功率。但當三合一療法失敗後配合四合一療法時，仍會有3~7%的病患治療失敗，在胃裡留下極具抗藥性的頑固細菌(註八)。

另一方面，抗生素的治療費用昂貴。根據現在臺灣罹患幽門桿菌的比率，在兩千三百萬人口中，可能有50%以上民眾的血清檢測呈陽性反應。試想，若這些人需要藥物治療，至少會花費兩千三百億新臺幣甚至更多的醫療成本，這是一個相當大的公衛問題。因此，如何用更便宜、更有效的方法取代現有的抗生素療法，是目前進行幽門桿菌相關研究的最重要目標(註九)。

## 六、幽門桿菌的預防方法

為避免感染幽門桿菌，醫生建議在生活飲食必須注意以下事項(註十)：

1. 注意環境衛生，飯前洗手，與人同桌吃飯最好使用公筷母匙。
2. 家中若有嬰幼兒的更要注意洗手與餵食的衛生問題，因為幼兒是感染幽門桿菌的高危險群。
3. 有胃炎傾向者或有胃炎家族史者，避免服用阿斯匹靈或是非類固醇的抗發炎藥。
4. 治療時三餐應定時定量。
5. 多吃含纖維素食品可降低消化性潰瘍與胃炎的發生與復發率。
6. 避免吸菸喝酒：吸菸會增加罹患消化性潰瘍的機會，同時也會影響潰瘍癒合的品質及造成更多的併發症。酒精則不但會直接傷害胃黏膜，更會刺激胃酸分泌，所以有消化性潰瘍病史的人，最好戒菸酒。
7. 其他會刺激胃酸分泌的食物如：咖啡、濃茶、香辣等食物，應盡量避免。

### 參●結論

幽門桿菌與消化性潰瘍關係的發現在人類的歷史上是一個重要的突破，在此之前幽門桿菌存在人類的消化器官中已不知有幾萬年的歷史，這其間又不知道有多少人因它而飽受疾病的折磨甚至失去了生命，當然也包含了我的外曾祖父。現今在全球 60 億的人口中不知有多少億人已遭幽門桿菌的侵入，然而因為幽門桿菌的發現使得正確的診斷與治療方式也不斷地創新，連帶的因幽門桿菌所引起的各項疾病就可以得到適當的診斷與治療，這些都要感謝華倫與馬歇爾以及他們的研究團隊鍥而不捨為真理的奮鬥精神。

發現幽門桿菌的故事，深深地感動並震撼著我，也使我想起四百多年前的「物理學之父」伽利略，當他的曠世之作「地動說」發表之後，不但未能引起當時科學家的認同，甚至被視為邪說而被定罪。伽利略為了真理被軟禁直到死去，然而真理卻未曾因它的死去而消失。伽利略的「地動說」在近代的物理與天文學中的地位是無庸置疑的；幽門桿菌的發現對科學與醫學的貢獻也是無庸置疑的。

「懷疑與好奇為科學之母」，今後我們應效法伽利略、華倫與馬歇爾這些科學界前輩懷疑、好奇與堅持到底的精神來學習新知、研究科學。希望有一天我們也能解決醫學與科學上一些難解的問題，讓人類的生活更健康、更美好。

### 肆●引註資料

- 註一、 中國胃病網。  
<http://www.weibing.com.cn/Html/zxfz/2006-3/31/310949014.html>。(檢索日期 96.09.15)。
- 註二、 行政院衛生署衛生統計資訊網。  
<http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>。(檢索日期 96.09.15)。
- 註三、 許博翔、洪貴香、吳惠雯、吳俊忠。「2005年諾貝爾生理醫學獎一揪出幽門桿菌的啟示」。科學發展月刊，2006年7月，403期，40～47頁。
- 註四、 魯賓,張瓊懿,Rubin,Emanuel。基本病理學。(臺北縣新店市,藝軒, 2004, 第一版)。26 頁。
- 註五、 黃靖淳。「靜脈注射型 Omeprazole 在治療上消化道出血後對 Helicobacter pylori 根除率的影響」。國立成功大學/臨床藥學研究所碩士論文。2000 年。10 頁。
- 註六、 同註五。11 頁。
- 註七、 同註五。12-16 頁。

- 註八、 鄭志賢。「兩天,高劑量,四合一療法對幽門螺旋桿菌治療之成效」。中山醫學院/醫學研究所碩士論文。1996年。37-45頁。
- 註九、 游士璘。「幽門螺旋桿菌經驗性療法的成本效益分析」。高雄醫學大學/臨床藥學研究所碩士論文。1996年。19頁。
- 註十、 健康圖書館。<http://www.wedar.com/health/show.asp?id=2370>。李淳廉。「慢性胃炎胃潰瘍的元凶—幽門螺旋桿菌」。(檢索日期 96.10.10)。