



2005年

諾貝爾生理醫學獎

揪出幽門桿菌的啟示



Helicobacter pioneers



證明生物能在pH值僅有1~2的強酸環境下優遊自在，
 推翻「胃中無菌」的百年教條理論，改變消化性潰瘍的治療原則，
 進而造福無數人類，這些成就實在令人敬佩。
 但是幽門桿菌的故事，才剛要開始……

To Prof Bor-Shyang Shau
 Barry Marshall
 Robin Warren
 5 March 2004

■許博翔 洪貴香 吳惠雯 吳俊忠



發現幽門桿菌的前100年

「再也沒有任何事比在狗的胃裡發現螺旋菌更令人興奮的了，除了黏膜層布滿許多菌體外，在幽門及胃底的腺體，甚至組織深層都可找到它們的蹤跡。」這是Giulio Bizzozero在1892年突破性發現的當下所說的一段話。這位義大利的病理學家描述他看到胃組織上有螺旋菌的特徵：「很小，3~8微米長，有3~7個螺旋，並非存在於所有動物的胃中。」

一個世紀前的發現讓我們知道胃中並不是無菌的處女地，可惜並不是在人身上看到的，因此如此震撼人心的結果，並未如預期般掀起一場革命。未再進一步深究的理由很簡單：「胃那麼酸，微生物怎麼可能在那兒生存？」另一方面，前人所發現的螺旋菌很可能是取組織時被口腔的菌叢所污染的。自此之後根本沒有研究人員對「胃中有細菌」這個議題再感興趣，於是這項發現變成曇花一現。

相當諷刺地，幽門桿菌的發現也因此延宕了100年，直到華倫（Robin Warren）和馬歇爾（Barry Marshall）的堅持與可敬的研究，才掀起一場本世紀的消化醫學革命，且影響至鉅，其戰場竟然在我們的上消化道。本文依其研究沿革，參考他們所著 *Helicobacter Pioneers* 一書與諾貝爾官方網站的報導，與大家分享整理的心得。另一方面，也會簡要說明臨床上幽門桿菌的診治現況、本土研究特色，藉此回顧並進一步揭示，在後諾

貝爾獎時代，幽門桿菌研究尚待突破的瓶頸與應有的前瞻。

澳洲英雄的源起

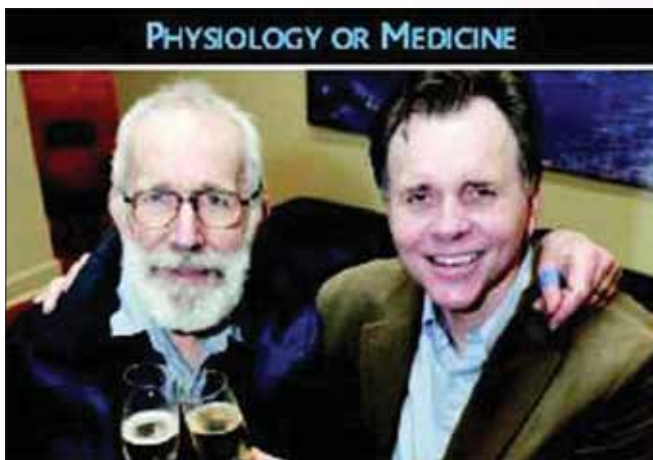
2005年諾貝爾生理醫學獎名單揭曉，由澳洲的病理學家華倫（西澳皇家伯斯醫院的病理學家，已於1999年退休）和馬歇爾（西澳大學的教授）共同獲得，他們因發現幽門桿菌，同時找出該菌與胃潰瘍、十二指腸潰瘍的重大關聯性而獲得這項殊榮。

獲獎當時，華倫的思緒回到了26年前，「1979年6月11日，一如往常我持續觀察活動性慢性胃炎的組織切片（一種上皮細胞結構扭曲變形，細胞表面有多型核白血球浸潤的疾病）。突然間我注意到一個不尋常的現象—胃黏膜表面有很多微小的細菌。我很興奮地找來病理學家欣賞傑作，但令人大失所望的是，他並沒有看到細菌。」這段插曲不斷地縈繞在他的腦海中。

他對於自己的發現一直深信不疑，因此繼續觀看更多的片子以找尋細菌的蹤影，出乎意料地，他發現這種細菌和活動性慢性胃炎有非常大的關聯。原本以為如此重大的發現，足以說服每個人相信細菌可以存活在胃中，可惜百年教條根深抵固，儘管事實擺在眼前，卻沒人願意相信。

實驗精神

從事科學研究不可或缺的是敏銳的觀察力，



獲得2005年諾貝爾生理醫學獎的華倫（左）及馬歇爾（右）



和小心求證的精神。「當華倫把組織切片拿給我，並且花費數個鐘頭巨細靡遺地解說組織病理上的變化，伴隨鍍銀染色結果後，我接受了他的說法。我對他所發現的細菌非常感興趣，我們認為這是類似 *Campylobacter* 的新菌種 (*Campylobacter-like organisms*, CLO)，雖然還不知道與疾病的形成是否有關，但是卻很值得發表。」馬歇爾，同是西澳皇家伯斯醫院的醫師，是個急性子的人，由於個性使然，他開始馬不停蹄地做一系列的實驗。

「在內視鏡會議中我遇到一位年長的俄羅斯人，他有長期腹痛歷史，並且還有血管方面的疾病。當我幫他做內視鏡檢查時，發現他的胃裡有很多 CLO。我和華倫翻閱文獻後知道 CLO 對四環黴素敏感，於是我們讓病人接受 14 天口服四環黴素的療程。再一次進行內視鏡檢查時，發現胃裡的螺旋菌都不見了，而且困擾的腹痛也消失了。這個成果讓我們非常振奮，但是光這麼一個案例仍不足以說明 CLO 究竟是病原菌或只是共生菌，而且它們是從哪兒來的我們也不清楚。」

不屈不撓的毅力

能夠培養出螺旋菌真是幸運，兩位得獎者回憶：「1982 年 4 月 8 日星期四，我們從一位患有十二指腸潰瘍的中年男子胃中取出部分組織進行培養。不可置信地，我們的檢體被送到處理糞便檢體的實驗室去培養，那位年輕的醫檢師把好不容易得來的胃組織當做糞便般處理。按照一般流程，若培養 48 小時仍無菌落形成，那麼便

會把培養皿丟棄。慶幸的是，4 月 9 日到 12 日是復活節，醫院放假沒有上班，於是我們的細菌就在培養箱中靜靜躺了 4 天，直到 13 日的一通電話。」

「電話那頭傳來一陣興奮的聲音，告知培養皿上有菌落生成，而且經過染色觀察，細菌的形態跟我在胃組織切片上看到的細菌是一樣的。」

今日，當馬歇爾回憶起這一段往事，仍然對於當時檢體沒有被妥善照顧感到耿耿於懷，雖然螺旋菌被成功培養出來，但是不為人知的是其實他們已經歷了 34 次的挫敗。在管理上，要求一切要標準制式化的原則，儘管有其一定的成效，但對於創新與醫學研究而言，無形中也產生相當程度的限制。因此這一段故事啟發我們，特別是在研發單位的，應該時時保有開放的胸襟與好奇的熱忱，配合不屈不撓的實驗精神與驗證毅力，幸運才會在時運使然下神來一筆地悄悄來臨。

每當想到這個故事，就回憶起成功大學當初開始創立幽門桿菌動物模式時的困境。當時人力、經費等資源非常拮据，且反覆進行這些動物實驗

大都失敗，甚至於後來幽門桿菌動物實驗被視為無底錢坑，我們也幾乎快要放棄了。其實我們在快放棄之前，也有個跟他們經歷類似的小插曲。在我的觀念裡，既然要做就要做到底，況且一些動物染色片子已介於有感染與未感染的模稜兩可階段，其實只需再稍加修改，成功的機會就很大。因此在已沒有任何資源可支援的情況下，我把一筆 10 萬元定存解約，用來做最後嘗試的實驗經費。

最後在歷經累計餵食菌液給數百隻老鼠的嘗試下，有一天病理部楊曉白醫師打電話來，用極度興奮的聲音告訴我，她可以從老鼠胃中看到細菌感染，我們終於成功地建立了幽門桿菌的動物感染模式。回想至今，可能也因這樣的傻勁及堅持才有如此的成果，成功大學的幽門桿菌研究，爾後也就這麼一路持續做了十幾年。

研究初步結果被退稿

馬歇爾回憶起一段往事：「1983 年在伯斯有一場澳洲胃腸科學會議，我們在 2 月寫了一篇摘要投稿，原以



成功大學幽門桿菌的動物感染模式

為應該是十拿九穩的，沒想到這篇『曠世傑作』居然被退稿。」他極度失望及忿忿不平，至今仍可由他把當時的退稿通知信列在所著的 *Helicobacter Pioneers* 一書中而知悉。

其後「當我們找出螺旋菌與疾病的關係，並且在培養細菌的技術純熟後，我和華倫明白該是發表的時候了。我們把文章投稿到著名的醫學期刊 *The Lancet*，在順利被接受並於1983年9月刊出後，我們得到了許多迴響。」世界各地的團隊陸續加入研究行列，至此揭開幽門桿菌研究的全球風潮的序幕。

驗證柯霍氏假說

驗證柯霍氏假說是指證明幽門桿菌與消化性潰瘍之間的相關性。例如，我們可在有消化性潰瘍的病人胃中發現幽門桿菌，也發現當幽門桿菌被藥物清除後，潰瘍會癒合；若再次感染幽門桿菌則又會引發消化性潰瘍。這些原理看似簡單，卻都是間接證明，唯獨最後一項導入幽門桿菌可直接印證，這種方式可在動物模式中執行，但在人體中實驗是違背醫學倫理的。

馬歇爾其實是個非常瘋狂的人，他對科學研究的狂熱幾乎到了令人不可思議的地步，為了符合柯霍氏假說，也就是要證明螺旋菌能再次感染個體造成疾病，他吞了30毫升的菌液，那天是1984年6月12日。在飲下細菌之前他的胃黏膜是健康的，但在進行實驗後的第7天清晨他開始嘔吐，並且持續了3天，直到實驗後的第10天。

「我又做了一次內視鏡檢查，報告中說細菌培養呈現陽性，在胃上皮處有發炎細胞存在，我正處於發炎狀態。」「吞下細菌後的第14天，我服用3公克的 tinidazole，說也奇怪，那些不舒服的症狀都一一消失了。而且又一次的內視鏡檢查，胃裡那些愛作怪的螺旋菌全不見了，我的組織又恢復昔日般正常健康。」

螺旋菌正名

最早發現螺旋菌時，依據同是革蘭氏陰性桿

菌，具有鞭毛及微需氧等特性，把它納入 *Campylobacter* 這一屬。而且由於最常出現在胃的幽門處，因此把它命名為 *Campylobacter pyloridis*。

1989年顧勒文（Stuart Goodwin）等人證實這隻細菌並非屬於 *Campylobacter*，於是重新依其螺旋特徵獨立成一個新屬，並正名為 *Helicobacter pylori*。

幽門桿菌與疾病的關係

在以往的醫學觀念裡，總是先由基礎醫學研究發現細菌，再回到臨床醫學研究相關疾病和致病機制。而幽門桿菌較有趣的是，它是先由臨床疾病的探討進而被找到的，是屬於一個較不一樣的回推式故事。在幽門桿菌被證實具有特殊屬性後，大家更想進一步了解幽門桿菌與胃腸道疾病的相關性。從流行病學的調查知道，幽門桿菌可能是感染人類胃腸道極為普遍的細菌之一，全世界約有接近5成的人都可能曾經遭其感染，甚至目前仍被這種細菌繼續感染中。

人類感染幽門桿菌經過一定時間，如幾天、幾個月或幾年後，會產生臨床疾病，雖然有人終其一生都沒有症狀，但仍有不少的人會出現胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃黏膜萎縮，甚至胃癌和胃淋巴瘤。在70~80%胃潰瘍患者、95%十二指腸潰瘍病人，以及近乎70~90%胃癌和大於90%胃淋巴瘤患者的胃裡，都能發現幽門桿菌，幽門桿菌和這些疾病的關係不言而喻。

也因此發現幽門桿菌的11年後，1994年世界衛生組織（WHO）已正式把幽門桿菌列入第一型致癌物質（確定會致癌的物質）。在經過4年的動物模式研究後，也證實只要感染幽門桿菌，確定會讓某些特定宿主如蒙古沙鼠產生癌症。在1998年維也納會議中，再一次確認WHO的宣布是合理的，更引發未來必須控制幽門桿菌感染的需要。

除了對健康的影響之外，大家最想知道的是幽門桿菌感染的途徑及時期。根據現有的證據顯

示，患者應該都是在孩童時期就已經感染幽門桿菌，其來源可能是已遭到感染的父母親或其他兄弟姊妹。更重要的是在一些較酸、易發酵、不乾淨的飲水、食物、食器中，特別容易讓幽門桿菌生存。

在我們的研究中也發現使用不乾淨的餐具、口紅、牙刷、飲用地下水，或社經地位低及家庭組織成員多時，感染機會就會增加。因此，如何預防幽門桿菌感染，以上所提的傳染途徑都需特別留意。曾被感染而已治癒的，除了要注意自己的生活習慣和衛生外，更要針對家庭內的成員進行篩檢。

為什麼單單幽門桿菌竟與這麼多的疾病有關？1994年之後，科學家曾針對菌種型態加以分析，且發現幽門桿菌是基因多型性相當明顯的細菌，目前已知某些基因型態如 *cagA*、*babA2*、*vacA* 呈陽性表現時，會產生較高的致癌、潰瘍毒力。

但根據我們本土的研究卻發現，台灣的菌種約有9成以上呈現 *cagA*、

babA2、*vacA* 陽性表現，比率較西方國家高出許多，或許這能解釋為什麼我們國家罹患胃癌及潰瘍的機會大於西方國家，也成為我們國家需要控制幽門桿菌感染的重要原因之一。另一方面，由於細菌致病基因的陽性表現太過一致，宿主基因多型性的表現也必須考量在內，例如 $TNF-\alpha$ 分泌影響細胞毒性等，也會決定潰瘍及胃癌出現比率的不同，如此才能解釋為什麼同一幽門桿菌感染卻可以演變成不同的疾病。

我們預估除了細菌型態、宿主本身等因素外，疾病的形成和演變還受到外在環境的調控。針對這些交叉研究，會有助於屬高危險群者在發病前的篩檢預防和治療，進而推動國家公共衛生政策以提升國人健康。

鑒往知來 知所不足

由於華倫和馬歇爾的實驗精神及初步發現，引起胃腸科學界的極大震撼，許多研究團隊針對這個重要議題紛紛投入跨國合作。經過十多年數以

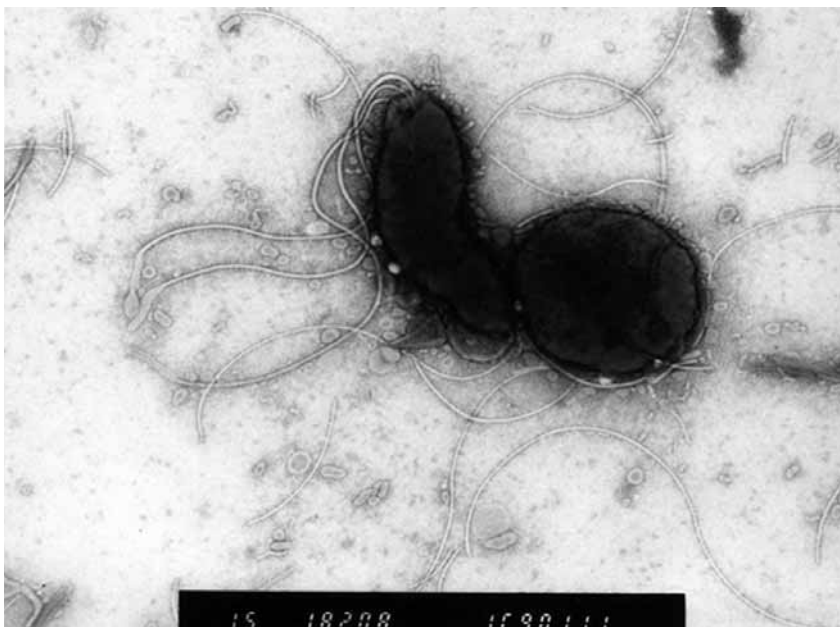
千計的研究報告顯示，藉由幽門桿菌的根除可以有效地加速潰瘍的癒合，避免潰瘍的復發，並進一步降低潰瘍的再出血率。

目前普遍的共識是把幽門桿菌的根除，明確地列為胃與十二指腸的消化性潰瘍治療的重要方式，其意義代表有消化道潰瘍合併幽門桿菌感染者，須清除幽門桿菌，以加速潰瘍癒合並預防再復發，甚至使腸胃道不再出血。於是診治幽門桿菌成為臨床醫師治療消化性潰瘍的重要課題。

如何證明有幽門桿菌感染，診斷方式大多是利用侵入性的內視鏡檢查，藉由胃部組織切片，從病理組織變化、快速尿素酶檢測及細菌培養鑑定得知。在這3種檢測方法中，快速尿素酶檢測較適合簡易型醫院使用，若切片組織大小足夠，準確度可達9成以上。

病理組織的檢測是極為重要的指標，除了可提供是否感染的訊息外，還可得知菌落密度和疾病嚴重程度。配合1990及1994年分別制訂的雪梨分類系統，更可得知發炎程度、發炎型態及菌落數。成大醫院配合這個系統，發現還有臨床上其他的意義，包括依據菌落量預估治療的成功率，依照發炎程度評估發生胃癌的危險性，並以上述資料做為臨床治療的根據。

至於細菌培養是侵入性檢查的第3個主流，但並不是列為第一線的篩檢使用，而是使用在第一線用藥治療失敗後，進一步檢測菌種是否有抗藥性的指標，這必須在醫學中心或轉介醫院才能執行。細菌培養雖然敏感度低，卻有極高的專一性，而菌種培養



電子顯微鏡下的幽門桿菌

出來後才是研究的開端。成大醫院從1994年成立幽門桿菌研究群，至今收集了超過一千隻菌種，如此龐大的細菌庫可做為了解細菌基因型態、生長情形、以及與宿主間交互作用的後盾，藉此提供基礎醫學的研究。

檢測方式除了侵入性的方法外，臨床研究還致力發展非侵入性的方法，以減輕病患痛苦，增加篩檢甚至追蹤的能力。在多方的努力下，目前已可使用非侵入性的檢查，例如在治療幽門桿菌前，可使用血清學檢測，檢體包含血液、尿液、唾液、糞便等都可達到一定的準確度。但在某些條件下，例如長期輸血、腎功能不佳或孩童免疫系統尚未發展完整的，準確度會受到影響。

目前坊間都使用血清學檢測做為一般篩檢之用，但檢測結果不代表目前有感染，其意義是曾經感染過或現在仍持續感染中。因此當有腸胃道症狀及血清學檢測成陽性時，只能當做臨床參考，而非確定的診斷。建議一般民眾諮詢腸胃科醫師，切勿自行買藥治療，以免延誤潰瘍及癌症的診斷，甚至使細菌產生抗藥性。

非侵入性檢查也常用在幽門桿菌患者治療後的再追蹤，目前運用最普遍的是尿素同位素碳13呼吸試驗，其準確度已高達95%以上。但若使用在曾接受胃部切除手術、長期洗腎患者身上，尿素同位素碳13呼吸試驗的準確度會受到干擾，建議以糞便檢測方式取代。糞便檢測是檢驗幽門桿菌抗原反應，準確度也極高。

一般民眾其實並不需要特別做幽門桿菌篩檢，只有列為高危險群的，例如臨床上有消化道症狀並有消化道潰瘍歷史，有胃癌家族史或有多位家族成員遭幽門桿菌感染，才需要及早篩檢。在台灣這種屬於胃癌高比率的國家，建議在例行性第一次內視鏡檢查中檢測幽門桿菌，以排除胃癌及胃淋巴瘤腫瘤等眾多疾病的可能性。

在治療幽門桿菌感染方

面，依據2000年歐洲幽門桿菌研究會議中所達成的共識，凡罹患消化性潰瘍、胃黏膜萎縮、胃淋巴瘤，胃癌切除後，以及一等親是胃癌的患者或病患自己希望，都被強烈建議要根除幽門桿菌。但目前台灣健保單位針對胃黏膜萎縮這種極具癌症風險的病患及胃癌患者的一等親，仍有共識上的落差，值得我們提供更多相關資料來提倡治療。

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。目前我們認為病患完全遵從醫囑服藥時，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，這是未來仍須努力的課題。

另一方面，抗生素的治療費用昂貴。根據現在台灣罹患幽門桿菌的比率，在兩千三百萬人口中，可能50%以上血清學檢測呈陽性反應。試想若這些人需要藥物治療，至少會花費兩千三百億新台幣或甚至更多的醫療成本，是相當大的公衛問題。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。

如何突破呢？既然是感染，必定有發炎免疫反應，利用研發疫苗注射的方式，預防未感染者不被感染，治療已感染者改變感染型態或不再感染，就成為幽門桿菌研究者要努力的另一方向。

本土研究團隊的催生

根據台大林肇堂教授1994年

一般民眾並不需要特別做幽門桿菌篩檢，只有列為高危險群的，例如臨床上有消化道症狀並有消化道潰瘍歷史，有胃癌家族史或有多位家族成員遭幽門桿菌感染，才需要及早篩檢。



成功大學幽門桿菌研究團隊於2004年合影

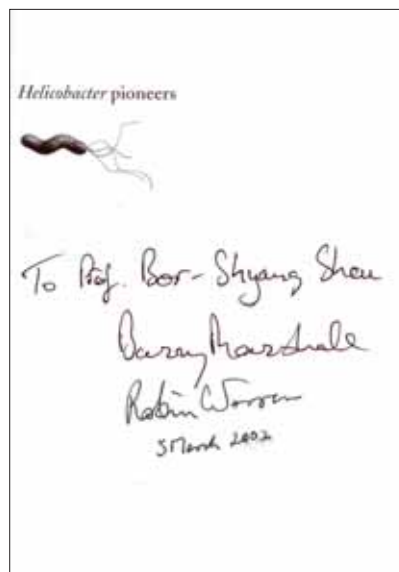
發表的文章，台灣人的血清學檢測高達50%以上呈現陽性反應。胃癌一直是台灣前十大死因，因此本土幽門桿菌的感染特色及整個致病過程，值得加以探討。在北台灣，台大、榮總、清華大學陸續成立團隊加入研究行列，1994年個人在成大升任主治醫師後，抱著好奇的心情，在院內多位老師的協助下，於1995年成立成功大學幽門桿菌研究團隊。

當初成立研究團隊的目的，是希望了解本土幽門桿菌感染的多型性，以提升治療成功率，並針對治療失敗找出原因。更重要的是了解幽門桿菌基因特性及致病機轉，期待未來能在兩大課題上有所貢獻。一是了解幽門桿菌型態與宿主的交互作用，在臨床上長期縱向評量後續如何引起不同的疾病，以做為臨床的篩檢治療追蹤參考。二是在疫苗研發過程中，提供對細菌的分子生物學研究，基因型態的

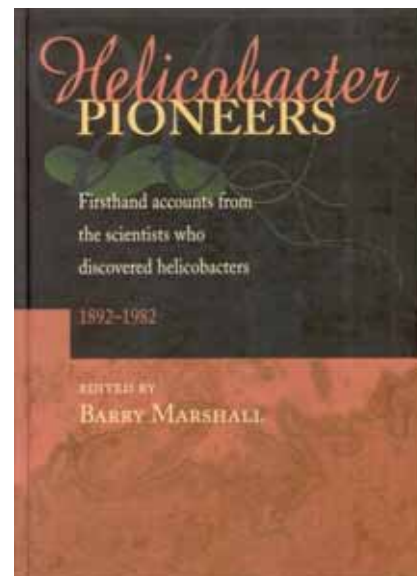
了解，與台灣宿主反應特色等資料，雖不期望能由我們研發出疫苗，但希望能藉由這項研究找出最適合台灣人的疫苗。

目前我們研究群在經過10年的努力後，發表的SCI論文已超過80篇，並已建立超過1,000株台灣本土菌種的細菌庫，發現台灣幽門桿菌致

病基因型有別於其他歐美國家。另一方面，也建立病人病理資料及宿主基因型態庫，以做為後續研究的參考運用資料。我們也假設在某種宿主基因型態配合某種細菌型態的交互作用下，應會改變幽門桿菌的致病歷程，於是積極針對這群高危險群持續追蹤治療以避免疾病發展。



馬歇爾所著 *Helicobacter Pioneers* 一書與贈字



成功大學幽門桿菌研究團隊，有幸參加馬歇爾在2002年於幽門桿菌發現地澳洲柏斯主辦的幽門桿菌20年醫學會議，並受邀發表論文，且與他合影紀念。他更簽贈*Helicobacter Pioneers*一書，實為最好的鼓勵與回憶。



2002年於幽門桿菌發現地柏斯舉辦的幽門桿菌20年醫學會議中，成大幽門桿菌團隊受邀發表論文並與馬歇爾合影。

後諾貝爾獎時代

回顧幽門桿菌被

發現，到確定與潰瘍及胃癌的關係，華倫與馬歇爾榮獲諾貝爾醫學獎所宣示的意義，是確立了這是人類重要感染議題。幽門桿菌的研究不是泡沫，不是為人所懷疑的一個治療過程，而是要突破後諾貝爾獎時代尚未解決的問題。

因此這次他們得獎所宣示的是，以前做的研究雖然很孤獨但是並沒有錯，也代表著這並不是個如同童話故事中，公主與王子自此過著美滿的生活而落幕結束，而是有著更多努力空間的研究領域。這次諾貝爾獎對他們有著相當大的鼓勵，知道在這條孤獨的研究路上，仍然值得繼續努力。

但仍然要提醒大家，研究不是為了期許得諾貝爾獎而做的。華倫與馬歇爾因幽門桿菌的研究而榮獲諾貝爾獎學術光環，是鼓勵他們過去所做的，但還有很多問題尚未解決。在這裡呼籲台灣更多的同好、學術單位投入，進一步解開幽門桿菌的真面目。特別是針對國人重要的疾病問題—胃癌，試問治療幽門桿菌會不會降低胃癌比率？治療幽門桿菌會不會改變其他與幽門桿菌相關的疾病？

為真理奮鬥

Giulio Bizzozero 於1892年發現動物胃中有細菌存在，世人都曰不可能。延宕近100年才被華倫與馬歇爾證實，初期的研究成果卻也遭到退稿的命運。要不是兩人當初鏗而不捨和追根究柢的科學精神，要不是馬歇爾勇於推銷自己的發現，幽門桿菌的發現恐怕又是一樣的下場，僅在西澳皇家伯斯醫院的某間實驗室中，留下所謂不可考的紀錄罷了。

發現幽門桿菌的故事深深地感動並震撼著我們，不要輕易忽略自己的發現，就算一開始全世界都反對，只要有足夠的證據，加上無可救藥的樂觀，努力不懈，總有匡正錯誤、戰勝權威的一天。華倫與馬歇爾榮獲2005年諾貝爾生理醫學獎的故事，留給我們的不僅是科學家的辛苦有成，更是勇者為真理奮鬥的心路歷程。有為者亦若是，願共勉之。 □

許博翔 洪貴香 吳惠雯 吳俊忠

成功大學醫學院

2005年諾貝爾生理醫學獎