

幽門螺旋桿菌除菌治療之新進展

林俊谷^{1,3} 許秉毅^{1,3} 曾暉華^{2,3}

高雄榮民總醫院 ¹內科部胃腸科 ²病理部
³國立陽明大學醫學院

摘要

近年來，隨著抗藥菌株的增加，原本之標準治療方法對幽門螺旋桿菌的除菌率在全球有下降之趨勢，因此有許多新的療法被發展出來。本文特別針對現今幽門螺旋桿菌之除菌治療的新進展，作一概述。目前，大部份之國際性治療準則所建議之幽門螺旋桿菌第一線除菌治療方法仍為由質子幫浦阻斷劑、Clarithromycin和Amoxicillin（或 Metronidazole）所組成之標準三合療法。此一治療方法的失敗率在全球許多地區已高達20%以上。「系列性治療」是新近被發展出的另一種第一線除菌療法，其除菌率達94%。此外，由質子幫浦阻斷劑、Amoxicillin、Clarithromycin和Metronidazole所組成的7天四合治療也具有優異的療效。在第二線治療上，目前推薦的標準治療是由質子幫浦阻斷劑、鉍劑、Tetracycline和Metronidazole所組成之四合療法，此一治療方法在全球之除菌率不一，從37%到95%。近年來，有學者以10天之以Levofloxacin、Amoxicillin和質子幫浦阻斷劑組成之三合療法作第二線除菌處方，其滅菌成功率在某些地區高於標準四合療法，而且副作用較少。依「第三屆馬茲垂克治療共識」的建議：在作幽門螺旋桿菌的第三線治療時，宜將病人轉至醫學中心，並依幽門螺旋桿菌的抗生素敏感性試驗結果作除菌。但在臨床上，使用由質子幫浦阻斷劑、鉍劑、Amoxicillin和Levofloxacin所組成之10日四合療法作為第三線除菌治療之處方，除菌率亦可高達84%。

關鍵詞：幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)
第一線治療 (First-line therapy)
第二線治療 (Second-line therapy)
第三線治療 (Third-line therapy)
抗藥性 (Antimicrobial resistance)

引言

幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染是引起胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腺癌和胃淋巴瘤的主要原因^{1,2}。此一細菌的感染廣佈全球，世界上有超過50%的人口遭受其感染³。在發展中

國家，幽門螺旋桿菌的感染率甚至高達80%⁴；在台灣，其感染率為54%⁵。近年來，隨著抗藥菌株的增加，原本之標準治療方法對幽門螺旋桿菌的除菌率在全球有明顯下降之趨勢，因此有許多新的療法被發展出來。本文特別針對近

來幽門螺旋桿菌除菌治療的新進展，作一概述。

第一線治療

一、標準三合療法

目前，大部份之國際性治療準則所建議之幽門螺旋桿菌第一線除菌治療方法仍為由質子幫浦阻斷劑、clarithromycin和amoxicillin（或metronidazole）所組成之標準三合療法（參見表一）^{6,7}。質子幫浦阻斷劑可使用lansoprazole 30毫克、omeprazole 20毫克、pantoprazole 40毫克、rabeprazole 20毫克或esomeprazole 40毫克，每日口服二次；Clarithromycin之劑量為一次500毫克，每日口服二次；amoxicillin為一次1000毫克，每日口服二次。除菌的療程為7至14天。根據最近的整合性分析，14天之三合療法比7天之三合療法約可提高5%-12%的除菌率^{6,8}。不過在台灣，

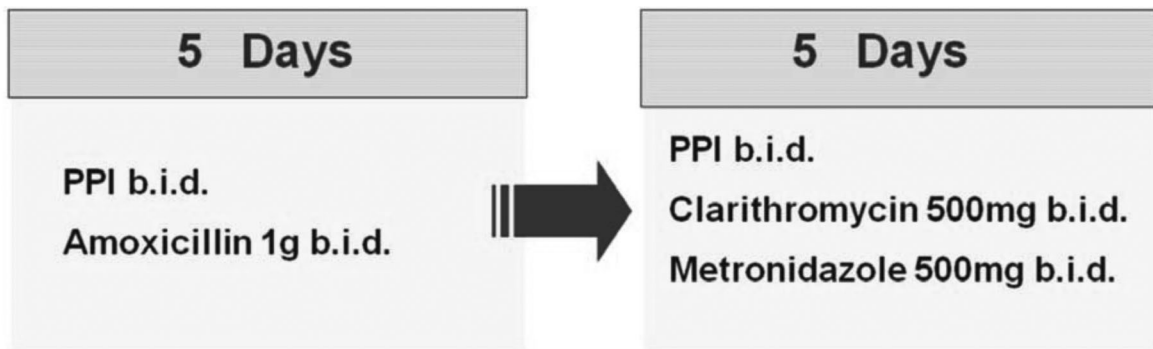
使用7天標準三合療法的除菌率已可高達82%至94%^{9,10}。基本上，7天之標準三合療法在台灣是適當的。

近來隨者抗藥菌株的增加，標準三合療法的失敗率在全球正逐漸上升，近年來，有許多地區的三合療法失敗率已高達20%以上¹¹。而除菌失敗的原因主要有三：(1) 抗生素之抗藥性¹²，(2) 病人對藥物之順從性不良，(3) 質子幫浦阻斷劑之代謝過快^{13,14}。"幽門螺旋桿菌對clarithromycin的抗藥性"是第一線標準三合療法失敗的主因^{11,15}。在台灣，幽門螺旋桿菌對clarithromycin產生的抗藥性比率在近年也逐漸在增加；同時在整體面積並不大的台灣，各地區的幽門螺旋桿菌之抗藥性比率也有所不同。例如，在台北、台中、台南及高雄地區，幽門螺旋桿菌對amoxicillin的抗藥菌株比率是0%¹⁶⁻¹⁹，但是在花東地區，幽門螺旋桿菌對amoxicillin的抗藥菌

表一：幽門螺旋桿菌的治療建議

處方	使用時間
第一線	
一、標準三合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + clarithromycin 500 毫克，一日二次 + amoxicillin 1 公克 (或metronidazole 500毫克)，一日二次	7-14天
二、系列性治療（Sequential Therapy）：(質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + amoxicillin 1 公克，一日二次) × 5天；而後再使用 (質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + clarithromycin 500 毫克 + amoxicillin 1 公克，一日二次) x 5天	10天
三、不含鉍劑之四合療法（Non-bismuth Containing Quadruple Therapy）*：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + clarithromycin 500 毫克，一日二次 + amoxicillin 1 公克，一日二次 + metronidazole 500毫克，一日二次	7天
第二線	
一、標準四合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次；鉍劑 (如 bismuth subcitrate 120毫克)，一日四次；metronidazole 500毫克，一日三次；tetracycline 500毫克，一日四次	7-14 天
二、Levofloxacin為基礎之三合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + levofloxacin 500毫克，一日一次 + amoxicillin 1 公克，一日二次	7-14 天
第三線	
一、以抗生素敏感性試驗為指引之除菌治療	10-14 天
二、標準四合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + 鉍劑 (如 bismuth subcitrate 120毫克)，一日四次 + amoxicillin 500毫克，一日四次 + levofloxacin 500毫克，一日一次	10-14 天

* 選擇參考



圖一：系列性治療（Sequential Therapy）。

株比率則高達36%；同時，花東地區，幽門螺旋桿菌對clarithromycin及metronidazole的抗藥菌株比率也比西部地區為高²⁰。

在臨床上，病人對藥物的順從性不良多由於 (1)藥物之副作用 (如clarithromycin有腹痛、腹瀉、嘔吐的副作用；metronidazole有味覺異常、噁心、嘔吐、頭痛、頭暈的副作用) 與 (2)對服藥總量攸關除菌成敗的瞭解不足。有些患者在產生一些輕度副作用後，即自行停藥，這是造成治療失敗的重要原因。因此，醫師在開立處方後，應詳細解說藥物的副作用，並請患者若非發生過敏反應或嚴重之副作用，務必將藥物服用完；此外，不妨提供病人發生副作用時的諮詢電話，以備不時之需。

此外，質子幫浦阻斷劑在除菌治療上扮演著重要的角色，其作用包括：(1)增加抗生素在胃中的穩定度，(2)提升胃內pH值，以增加了抗生素對幽門螺旋桿菌之敏感度，(3)直接抑制細菌生長。當胃內pH值由5.5提升至6.0及7.5時，amoxicillin之MIC₉₀濃度可自0.5 mg/L降低至0.25 mg/L及0.06 mg/L；而clarithromycin之MIC₉₀濃度則可自0.25 mg/L分別降低至0.06 mg/L及0.03 mg/L。質子幫浦阻斷劑主要由肝臟之Cytochrome P450之CYP2C19酵素代謝，CYP2C19具三種基因型²¹，其代謝質子幫浦阻斷劑的能力有所不同。具有「代謝速率慢基因型」者，因質子幫浦阻斷劑可持續作用之時間較長，除菌率往往較高；相反的，具「代謝速率快基因型」者的

除菌效果往往較差^{14,22}。

二、系列性治療（Sequential Therapy）

「系列性治療」是新近被發展出的另一種第一線除菌療法，該療法係由義大利學者Zullo所提出²³，是先給病人5天的質子幫浦阻斷劑和amoxicillin二合治療，而後再給5天質子幫浦阻斷劑、clarithromycin和metronidazole（或tinidazole）之三合治療 (如圖一)。由目前各學者對系列性治療的綜合性研究結果顯示：其滅菌成功率高達94%，優於7天或10天的標準三合療法²⁴。系列性治療的高成功滅菌率，係來自它可以有效根除對clarithromycin有抗藥性的菌株，其對具clarithromycin抗藥性之幽門螺旋桿菌菌株的除菌率高達80%，而目前常用之標準三合療法對clarithromycin抗藥性菌株的除菌率則約只有30%。

三、不含鉍劑之四合療法（Non-bismuth Containing Quadruple Therapy）

近年來，我們在高雄地區進行一多中心研究¹⁹，收集了232位病人，隨機給予以esomeprazole為基礎的10天連續性治療或以esomeprazole、amoxicillin、clarithromycin和metronidazole組成的7天四合滅菌治療。結果顯示：10天之系列性治療和7天之四合一治療的滅菌成功率相似，都高達92%以上，且病人之藥物順從性都很好。因此，此一不含鉍劑之四合療法似乎極具潛力且使用上也較系列性治療方便。

第二線治療

對幽門螺旋桿菌之第二線治療的基本策略包含 (1)選擇適當的抗生素、(2)加上鉍劑、(3)增加PPI的劑量和 (4)延長治療時間。目前常用的方法包括：

一、標準四合療法

目前大部份之國際性治療準則所推薦之第二線治療是使用質子幫浦阻斷劑、鉍劑、(如 bismuth subcitrate)、tetracycline和metronidazole所組成之四合療法，療程為7至14天^{6,21}。此一治療方法在全球之除菌率不一，從37%到95%^{25,26}。

二、Levofloxacin為基礎之三合療法

研究顯示：在第二線治療時，幽門螺旋桿菌菌株對metronidazole之抗藥比率高達51%，但其對amoxicillin及levofloxacin的抗藥比率僅2%及15%²⁷。近年來，有學者以10天之以levofloxacin、amoxicillin和質子幫浦阻斷劑組成之三合療法作第二線除菌處方，其滅菌成功率在某些地區高於標準四合療法，而且副作用較少²⁸。不過，近來的一項綜合性研究顯示：以levofloxacin、amoxicillin和質子幫浦阻斷劑組成之三合療法在第二線除菌治療的成功率是81%，與標準的四合療法之70%之滅菌成功率，並沒有統計學上之顯著差別²⁹。

第三線治療

一、依抗生素敏感試驗結果治療

依「第三屆馬茲垂克治療共識」⁶的建議：再作幽門螺旋桿菌的第三線治療時，宜將病人轉至醫學中心，並依幽門螺旋桿菌的抗生素敏感性試驗結果作除菌。

二、質子幫浦阻斷劑 / 鉍劑 / Levofloxacin / Amoxicillin四合治療

我們近來的一項研究³⁰顯示：第三線治療時，幽門螺旋桿菌菌株對amoxicillin、levofloxacin之抗藥比率為0%及31%。使用10天的rabeprazole、bismuth subcitrate、amoxicillin和levofloxacin四合療法作第三線除菌治療，除菌率亦可高達84%。因此，在抗藥性高，bismuth subcitrate 及

levofloxacin 容易取得的地區，如果不考慮藥品成本，可考慮用此處方治療。

結語

幽門螺旋桿菌治療日新月異，其除菌之效果常受各地區菌株抗藥比率高低之影響。臨床醫師應熟悉其行醫地區有效之各種第一線與後線之除菌處方，以給予患者適當之除菌治療，並避免其消化性潰瘍之復發及幽門螺旋桿菌抗藥菌株之產生。

致謝

本綜論受高雄榮總研究計畫（編號：VGHKS98-095）之支持。

參考文獻

1. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
2. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
3. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 33-9.
4. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178: 1089-94.
5. Lin JT, Wang JT, Wang TH, Wu MS, Lee TK, Chen CJ. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. A seroprevalence study in Taiwan. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1067-72.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
7. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553-62.
8. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003840.
9. Hsu PI, Lai KH, Lin CK, et al. A prospective randomized trial of esomeprazole-versus pantoprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2387-92.
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. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
 12. Huang AH, Sheu BS, Yang HB, et al. Impact of *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance on the outcome of 1-week lansoprazole-based triple therapy. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 704-9.
 13. Sheu BS, Fock KM. CYP2C19 genotypes and *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(8 Pt 1): 1163.
 14. Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 283-8.
 15. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343-57.
 16. Yang JC, Yang KC, Hsu CT, Wang CS, Kuo CF, Wang TH. A multicenter study on eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer by lansoprazole-antibiotics combined therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 1-8.
 17. Poon SK, Chang CS, Su J, et al. Primary resistance to antibiotics and its clinical impact on the efficacy of *Helicobacter pylori* lansoprazole-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 291-6.
 18. Chang WL, Sheu BS, Cheng HC, et al. Resistance to metronidazole, clarithromycin and levofloxacin of *Helicobacter pylori* before and after clarithromycin-based therapy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1230-5.
 19. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 36-41.
 20. Hu CT, Wu CC, Lin CY, et al. Resistance rate to antibiotics of *Helicobacter pylori* isolates in eastern Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 720-3.
 21. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-61.
 22. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1467-75.
 23. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-8.
 24. Zullo A, Francesco VD, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-7.
 25. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-600.
 26. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1047-57.
 27. Wu DC, Hsu PI, Chen A, et al. Randomized comparison of two rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 803-9.
 28. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 627-33.
 29. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35-44.
 30. Hsu PI, Wu DC, Chen A, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 404-9.

Recent Advances in the Treatment of *Helicobacter pylori*

Chiun-Ku Lin^{1,3}, Ping-I Hsu^{1,3}, and Hui-Hwa Tseng^{2,3}

¹*Division of Gastroenterology, Department of Medicine,*

²*Department of Pathology, Kaohsiung Veterans General Hospital;*

³*National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan*

Recently, increasing antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has resulted in falling eradication rates with standard therapies. Many treatment regimens have therefore emerged to effectively treat this infection. In this article, recent advances in the treatment of *H. pylori* are reviewed. Currently, the best validated first-line therapy for *H. pylori* infection by most international guidelines is standard triple therapy consisting of a proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin. Metronidazole can be used as an alternative to amoxicillin. However, this gold standard has become tarnished with failure rates increasing to more than 20% globally. A novel sequential regimen has been developed and achieves an eradication rate of 94% in first-line therapy. It is worth noting that a new 7-day quadruple therapy consisting of a PPI, clarithromycin, amoxicillin and metronidazole also achieve a high eradication rate. With regard to the second-line therapies, most guidelines suggest a quadruple therapy composed by a PPI, bismuth subcitrate, tetracycline and metronidazole. The eradication rates of the rescue regimen range from 37% to 95%. Recently, a triple therapy with the combination of a PPI, levofloxacin and amoxicillin has been proposed as an alternative to the standard rescue therapy. The rescue regimen achieved higher eradication rates than standard triple therapies in some regions and had less adverse effects. The Maastricht III Consensus Report suggested that patients requiring third-line therapy should be referred to medical center and treated according to the antibiotic susceptibility test. Nonetheless, a 10-day quadruple regimen comprising of a PPI, bismuth subcitrate, amoxicillin and levofloxacin can be administered and achieves an eradication rate of 84%. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 252-257)