

從細菌致病到細菌治病： 臺大幽門螺旋桿菌及胃腸疾病團隊研究成果

文·圖／吳明賢

2005年得到諾貝爾生理學及醫學獎的巴里·馬歇爾（Barry J. Marshall），以自己為實驗對象，吞食幽門桿菌做研究，證明了幽門螺旋桿菌是造成胃潰瘍和胃炎的主因，使消化性潰瘍變成可治癒的疾病。

有心的研究、意外的突破

雖然在一百多年前就有學者注意到動物的胃部內可能有細菌，但是由於人類胃內的酸鹼度極度偏酸（pH值約在1-2），因此多數的權威專家對於這種想法普遍嗤之以鼻，甚至認為那些號稱看到細菌的觀察，都是不小心受到污染的粗心結果！1982年，在澳洲伯斯（Perth）皇家醫院服務的年輕住院醫師馬歇爾（Marshall）到病理科追隨華倫（Warren）做胃腸病理研究，他們發現很多消化性潰瘍（peptic ulcer）患者的胃部切片都可以明確的看到形似細菌的東西，於是「初生之犢不怕虎」的馬歇爾在一片不被看好下開始培養細菌，只是經過無數次努力，仍然嚐到失敗的苦果。就在又一次的失敗實驗後，心灰意冷的馬歇爾竟然忘記收拾實驗室的培養皿，就匆忙去度一年一次的復活節假期。當馬歇爾再度回到實驗室時，改變現代上消化道疾病診療最重要的幽門螺旋桿菌，終於首度在體外被培養成功。這一石破天驚的發現，揭開了近三十年來消化道疾病診療觀念大突破的序幕。

從落魄的被退稿者到消化性潰瘍救星

仍然默默無名的馬歇爾先將自己的重大發現投稿到澳洲消化系醫學會年會，想不到被退稿！不服氣的馬歇爾和華倫在收集更多案例後以讀者投書（Letter to the editor）的形式發表在英國的*Lancet*雜誌。而且為了支持自己的發現，也為了喚起學界的重視並杜絕眾多反對者的悠悠之口，馬歇爾自己以身試藥吞食培養出來的幽門螺旋桿菌，結果證實的確會造成急性胃炎，並且在服用抗生素後這些細菌即消失不見。這些證據讓情況慢慢逆轉，不少學者開始賦與幽門螺旋桿菌關愛的眼神。「三千寵愛集一身」

的結果，除了很快地建立起「上消化道疾病可能為感染疾病」的觀念外，更瓦解了百年來被奉為圭臬的「無酸無潰瘍」法則。於是，占成年人口10-15%的消化性潰瘍，不再是「餓也痛、飽也痛，還可能出血、穿孔、狹窄」令人聞之色變的可怕慢性疾病。合併兩種抗生素的三合一除菌療法自1994年以後成為消化性潰瘍治療的主流，這種劃時代的療法，讓潰瘍患者的年復發率從50-85%降至1-2%，徹底推翻「一日潰瘍、終身潰瘍」的陳腐觀念，使消化性潰瘍從可控制變成可治癒的疾病。馬歇爾鍥而不捨的努力及以身試藥的勇氣不僅贏得學界的掌聲及尊重，也讓自己成了潰瘍患者的救星。這些不凡的成果，讓他和華倫共享2005年諾貝爾醫學及生理獎的光榮。

偶然的相遇、持續的關注

1994年在美國休士頓舉辦幽門螺旋桿菌發現十週年研討會，我那時候剛完成胃腸科總醫師訓練，和林肇堂教授連袂與會，會議結束後在旅館櫃檯結帳，正準備飛往洛杉磯開世界消化醫學會時，我眼角餘光突然發現馬歇爾在旁邊看報紙，於是以粉絲的心情和偶像合照（圖1）；我晉升主治醫師後，攻讀臨床醫學研究所的指導老師林肇堂教授和陳建仁教授給我的研究題目是胃癌的流行病學、組織學及分子生物學特徵，當時即陸陸續續有幽門螺旋桿菌和胃癌發生息息相關的報導，因此我持續關注此一領域的發展，也做了初步的流行病學及病理研究（*Gastroenterology*, 1997; 2000）。2004年馬歇爾在澳洲伯斯舉辦幽門螺旋桿菌發現20年紀念研討會，我和林教授再度與會並留下另一張合照（圖2），隔年他和華倫兩人即同獲諾貝爾獎。



圖1：1994年美國休士頓舉辦幽門螺旋桿菌發現10週年學術研討會，筆者和林肇堂教授於旅館巧遇發現人馬歇爾教授。



圖2：2004年於澳洲伯斯由馬歇爾主辦幽門螺旋桿菌發現20週年研討會，筆者與林教授再度與馬歇爾合影，隔年他和華倫教授同獲諾貝爾獎。

萬事起頭難：為何一種細菌導致多種疾病

幽門螺旋桿菌是一種只生長在胃部（或含有胃黏膜細胞處）的葛蘭氏陰性菌，它具有4到6根纖毛，可以很快潛入胃黏液下層並附著於黏膜細胞，而且它擁有特殊的尿素酶（urease），可利用胃內的尿素分解產生二氧化碳及氨來中和強酸。因此別種細菌避之惟恐不及的惡劣環境，卻成為它理想的安樂窩。它可以透過人與人之間的口－口或糞－口接觸而感染，是目前全世界感染率最高的細菌。估計在開發中國家有70-80%的人遭受感染，且大多數在10歲以前透過家族成員間親密接觸而得到感染；已開發的國家則感染率較低，但每年仍以1%感染率成長，到成年人時也有30-40%的人得到感染。至於臺灣，40歲以上成年人可能也有50%以上曾得過此菌感染。近年來臺灣公共衛生改善，家庭結構及生活習慣改變，兒童的整體感染率有下降的情形。

當人類得到此菌的急性感染時，並無特異症狀，因此很多人並不曉得自己何時感染此菌。而絕大多數的被感染者都屬於慢性感染，換言之，此細菌進入人體後雖然會引起免疫和發炎反應，但人類的免疫系統並不足以將此菌趕盡殺絕。通常若無外力介入（例如服用抗生素），此菌將會常存人體內而成為「一生的伴侶」。值得注意的是感染後胃部的發炎狀態因人而異，80-90%的感染者終其一生處於無症狀的慢性胃炎狀態，但是也有10-15%的感染者產生明顯的胃竇部發炎以致成為消化性潰瘍（胃或十二指腸潰瘍），另外1-2%的人則演化成萎縮性胃炎終至胃癌，極為少數的人則成為胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤的患者。這種「一種細菌，多種疾病」的現象，相當特殊，極為引人深思。

當2005年幽門螺旋桿菌的發現者榮獲諾貝爾獎之後，很多學者都認為已無更多可研究空間，不值得再花費太多氣力在此領域，但是我卻不認為如此，因此找來藥理學陳青周教授，生化學周綠蘋教授，中研究林俊宏研究員，組成跨臨床及基礎的團隊，以為何一種細菌可導致多種疾病為研究主軸，做深入探討。我們陸續發現細菌致病因子、宿主敏感性及環境因子三者交互作用所造成不同程度胃炎，是後來形成不同疾病的主要原因。這一系列的研究奠定我們團隊在此領域的知名度，從此有資格由臺灣盃進入世界盃，與各國研究者在此領域交流、競爭及合作！

最後的聖盃：如何以除菌預防胃癌的發生

我們開始投入此領域的1994年時，胃癌是國人十大癌症死因第三名，消化性潰瘍及其引起出血穿孔的併發症，耗費國人很多的醫療資源，因為我深信上醫醫未病，特別是

預防勝於治療，因此下定決心從預防的角度出發。

由於有動物實驗證實早期去除幽門螺旋桿菌可以達到預防胃癌的效果，因此如何以有效的藥物組合來治療眾多感染但無症狀患者是全世界關注的焦點。特別是在抗藥性菌株愈來愈多的情況下，現有三合一治療的療效，也是能否成功治療感染以預防未來疾病的關鍵。於是我們團隊針對治療議題，進行臺灣多中心的隨機對照臨床試驗，結果發現第一線的以clarithromycin為主的三合一治療，配合levofloxacin為主的第二線救援治療，可達到97%以上的成功率（*Gut*, 2010）。由於很多國家的clarithromycin抗藥性很高，因此有專家主張用四合一中的序列性療法做為第一線治療，但是序列性療法只用10天，且不同國家報告差異很大。我們團隊結合國內多家醫學中心，進行大規模臨床試驗將序列性療法改良，證實14天序列性療法確實優於三合一療法（*Lancet*, 2013）。此一成果對治療準則的釐定提供很重要的參考證據，獲得此方面權威David Graham教授邀請共同撰寫文章於美國胃腸醫學會官方雜誌，並獲選當期封面（*Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014，圖3）。

而在首次治療失敗後的救援治療方面，我們進一步改良二線的救援治療處方，發現

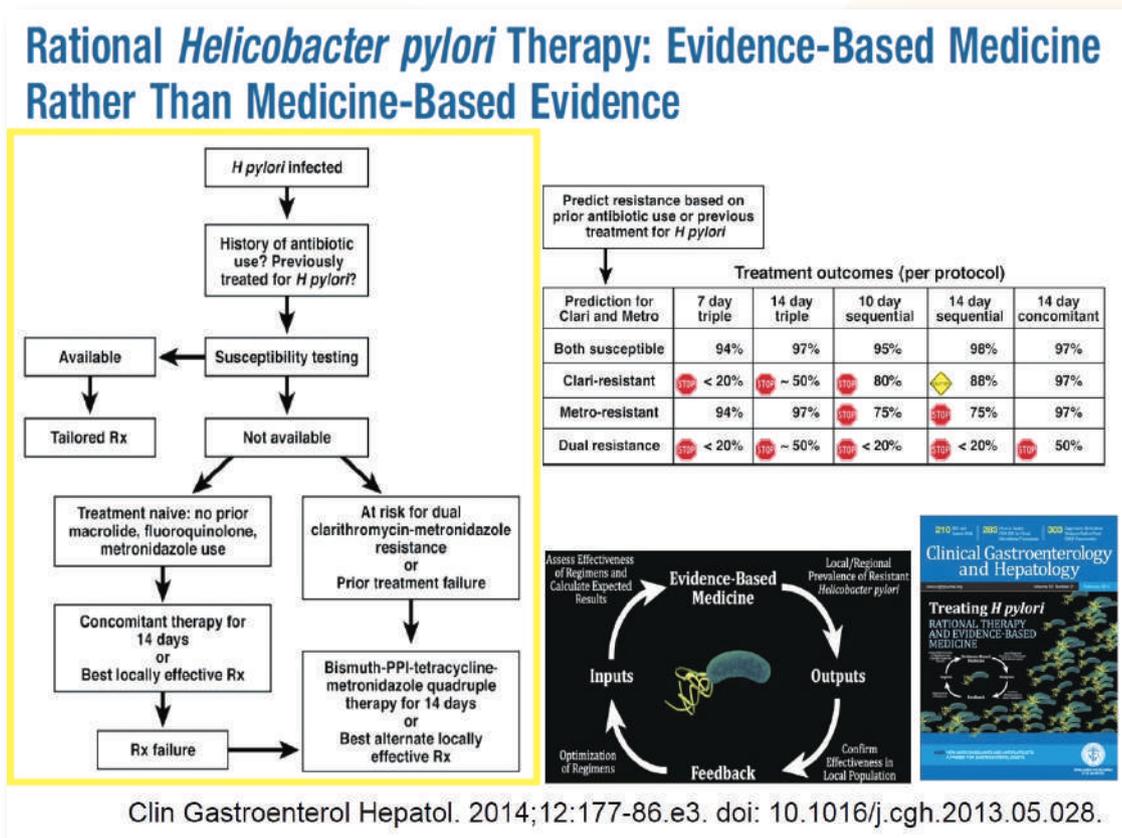


圖3：臺大團隊研究成果改變治療準則，受邀請寫review文章於美國胃腸醫學會官方雜誌，並榮登封面。

研究發展～幽門桿菌治療

以高劑量質子幫浦抑制劑配合levofloxacin的序列療法，即使在一次治療失敗下，仍有超過90%成功率（*J Antimicrobial Chemotherapy*, 2011; *Am J Gastroenterol*, 2016）。另外我們也發展分子標記來預測抗藥性和治療成果，以便在無法做細菌培養狀況下仍然有簡易的方式得以事前預測而給予適當處方（*Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2011）。對於已經治療兩次以上都失敗的患者，我們利用簡單的基因型預測抗藥性來選擇藥物，仍有80%以上的治療成功率（*J Antimicrobial Chemotherapy*, 2013），更進行世界第一個以隨機測試證實根據病史或藥物敏感性在第三線治療的效果（*Gastroenterology*, 2018）。另外我們也和本土藥廠合作，以老藥新用的方式，證實鉍鹽合併療法有最好的殺菌效果（*Lancet*, 2016）。這一系列除菌的研究，對第一線開藥的醫師及苦於抗藥性菌株的患者，提供可靠的參考證據，也改變了國際治療幽門螺旋桿菌的準則（圖4）。由於目前抗藥性加上能治療的抗生素相當有限，我們和中研院翁啟惠院士的團隊合作，發現抑制劑moenomycin A對細菌transglycosylase具有良好抗菌效果，即使對傳統

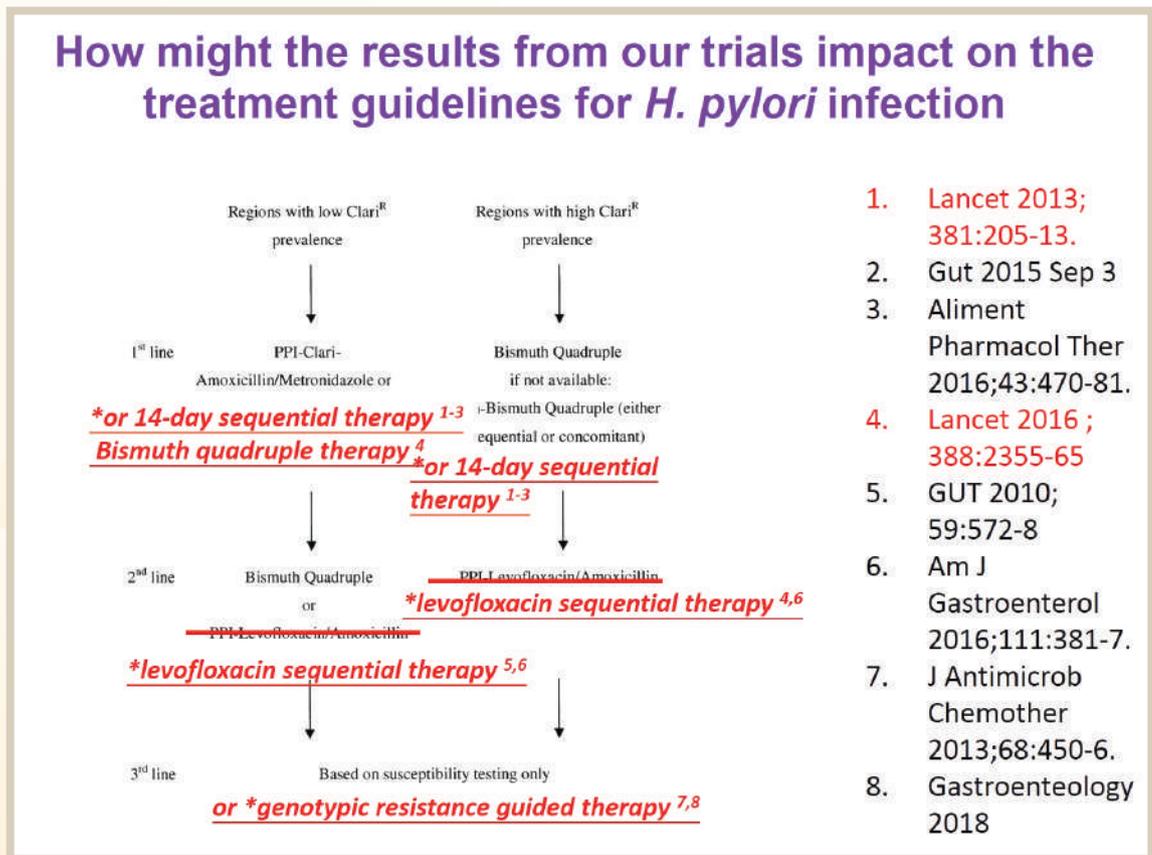


圖4：臺大團隊一系列研究改變世界幽門螺旋桿菌治療的準則。

抗生素有抗藥性的菌株，仍有80%以上有效，具有進一步開發成為對抗幽門桿菌的新藥潛力（*Bioorg Med Chem Lett*, 2014），而且林俊宏研究員也發現某一老藥可能對抗藥菌株效果更好（*Chem Sci*, 2016; *Commun Biol*, 2020）。

為了提升臺灣在幽門桿菌相關胃腸疾病的國際競爭力，在科技部的支持下，我發起臺灣胃腸疾病及幽門桿菌臨床試驗合作聯盟（Taiwan Gastrointestinal Disease & Helicobacter Clinical Trial Consortium）並擔任主持人，聯合臺大、中研院、臺北榮總、北醫、臺北馬偕及臺東馬偕、臺中榮總、嘉基、高醫、義大等基礎和臨床研究者，以共同的程序收集珍貴的生物檢體，並進行多中心的臨床試驗，目前已進行10個以上的國際醫材及藥物臨床試驗，和20個以上的國內臨床試驗。研究成果除了前述的幽門桿菌治療外（*Lancet*, 2013; 2016; *Gut*, 2016; *Gastroenterology*, 2018），尚包括：質子幫浦抑制劑在出血（*Aliment Pharmacol Ther*, 2012）和胃食道逆流（*Aliment Pharmacol Ther*, 2013）的應用，胰臟癌的化學治療（*Lancet Oncol*, 2013），大腸癌的防治（*Gastroenterology*, 2014; *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 2015; *Diabetes Care*, 2012），及胃癌和胰臟癌診斷（*Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015; *Diabetes Care*, 2020）等。因為在此方面的整合提升了臺灣的臨床研究競爭力，除了持續可吸引國內外廠商到臺灣從事新的研究外，也協助本土生物科技公司開發出糞便診斷幽門桿菌試劑，準確度達90%以上，且目前也與日本Yamaoka教授和澳洲Emad Omar教授共同領導有關幽門桿菌抗藥性的亞太研究（*Lancet Gastro Hepatol*, 2017）。

由細菌致病到細菌治病

在胃癌及幽門桿菌的研究方面，一系列成果發表於世界知名期刊*Lancet*, *Gastroenterology*, *Gut*, *J Clin Oncol*, *Cancer Res*, *Clin Cancer Res*, *PNAS*等，其中發表於*Lancet*及其子系列文章6篇，胃腸學門第一名雜誌*Gastroenterology*及第二名*Gut*超過10篇，且參與WHO下之國際癌症研究機構（IARC）制定以幽門桿菌篩檢治療以預防的模式，大大提升臺灣在此領域的學術知名度及領導度。臺灣社會成年人幽門桿菌感染率40-60%，消化性潰瘍和胃癌相當普遍，應用新的治療方法可將傳統三合一的治療成績從85%提升到95%，並且我和林肇堂教授努力協調讓健保在1997年起給付潰瘍患者的除菌費用，是亞太地區最早實施的國家。在所有的胃腸科醫師共同努力下，我們的研究發現臺灣消化性潰瘍從1997-2006發生率減少了50%以上（*Clin Gastroenterol Hepatol*,

Gastric cancer incidence following mass eradication

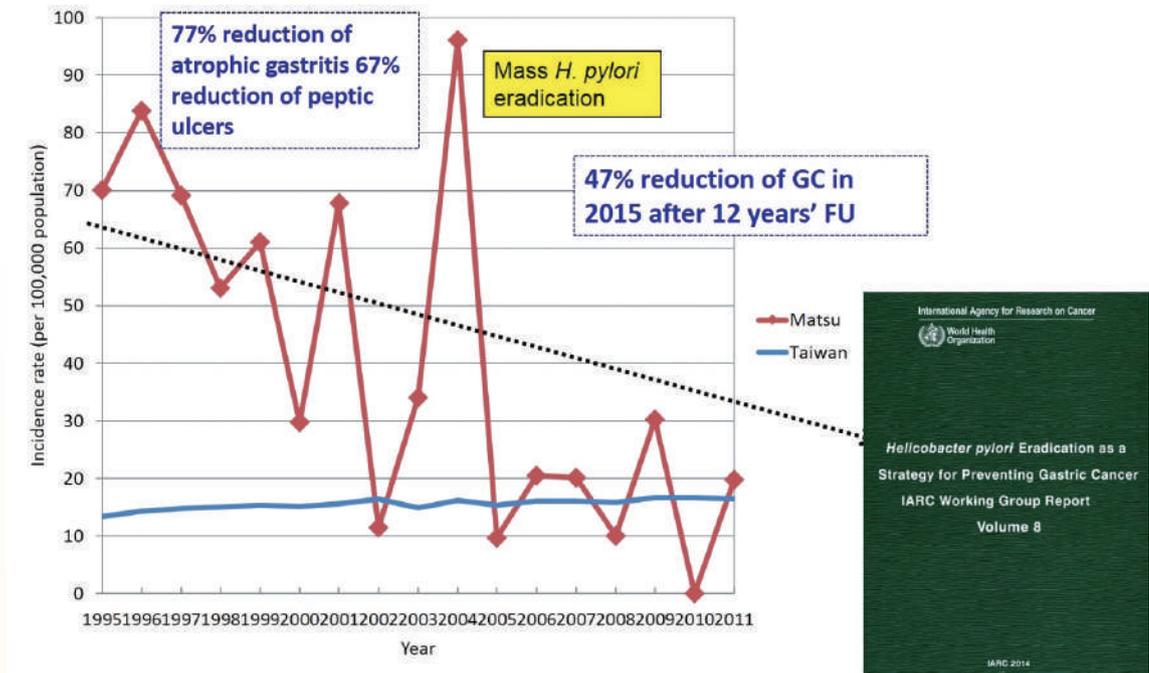


圖5：臺灣在馬祖的大規模除菌預防，研究顯示5年可減少67%消化性潰瘍發生率，12年能減少47%胃癌發生率，此成果成為WHO制定預防胃癌的重要參考依據。

2009)，而且在馬祖更發現胃癌減少了47%以上（*Gut*, 2013; *Gastroenterology* 2016），對國民健康有莫大的助益，此一預防模式也成為WHO防治胃癌之參考（圖5）。研發的糞便抗原試劑不僅準確且較國外試劑便宜（臺灣健保支付376點，國外試劑自費1000元以上），技轉本土公司，每年可創造不少的產值，另外潰瘍及胃癌的減少，導致醫療支出減少的經濟效益更是可觀。

由幽門螺旋桿菌研究更進一步進展到胃腸微生態（gut microbiota）研究，我們不僅解決了大家長久以來擔心抗生素除菌後腸內菌抗藥性增加及腸內微生態不會恢復的隱憂，甚至發現除菌後可改善代謝狀況（*Lancet Infect Dis*, 2019）。團隊所建立的腸道微生態研究平臺，和神經科及心臟科合作也證實腸道菌失衡會引起全身性的疾病，如巴金森氏症和冠心病。開發口服肉鹹測試可以區別健康成年人是否吃紅肉會產生較高致心血管疾病的氧化三甲胺（TMAO），且辨別出能產生增加心血管風險的細菌，是全世界首次以簡易測試證實個人營養的潛能，發表於2019年的*Gut*。



圖6：2019年10月1日於臺大醫院和來自歐美亞太的國際學者共同發表胃癌防治的臺北共識。

結語：自古成功在嘗試，機會就在困難中央

幽門螺旋桿菌的發現過程及對現代胃腸疾病觀念的衝擊，堪稱消化醫學史上最精彩且輝煌的一頁。來自澳洲，在學界並非赫赫有名的年輕醫師馬歇爾和他的病理指導老師華倫，勇於嘗試、破除迷思，靠的不是高科技，用的是很簡單的研究方法，憑藉的是過人的勇氣及熱誠，更重要的是遭遇挫折時的再接再厲，這種雖千萬人吾往矣及不計毀譽的堅持，加上最後臨門一腳的運氣，終於促成幽門螺旋桿菌的問世及揪出消化性潰瘍的致病元凶。馬歇爾開創了幽門螺旋桿菌學，終於成為學界的大人物，不僅為自己和老師帶來諾貝爾獎桂冠的肯定，也為苦於上消化道疾病的廣大患者提供最好的解決之道。臺大團隊在1995年，我任主治醫師的第一年，由林肇堂及陳建仁兩位教授帶領，首次踏上反共跳板的馬祖島（胃癌發生率和死亡率是本島的3至5倍），自此與幽門螺旋桿菌和胃癌研究結下不解之緣，之後陳秀熙和李宜家兩位教授持續在社區防治胃癌，從馬祖擴充到彰化，甚至原住民部落，而胃腸領域的臨床研究又有邱瀚模、廖偉智、劉志銘等教授陸續加入。在團隊的努力下，奠定臺大在此領域的國際地位，並且成為領頭羊，於2019年9月30日邀請來自美國、歐洲及亞洲的學界領導，舉行幽門螺旋桿菌篩檢與胃癌預防研討會，並於10月1日共同發表26條胃癌防治共識，以臺灣為主體並推廣至全球（圖6）！

由臺灣盃至世界盃，我們團隊走了24年，謝謝一路走來的同僚、國內好友及國際同道！最高興的不是發表多少論文，而是讓臺灣的胃癌從癌症死因第三名變成第七名，消化性潰瘍從常見疾病變成相對罕見疾病，增進國人的腸胃健康，是作為醫者及研究者最大的寬慰及最好的勳章！



吳明賢小檔案

經歷（摘錄）：

臺大醫院內科主治醫師（1995 迄今）
臺灣消化系醫學會副秘書長（1997-2000）
臺灣醫學會執行秘書（1998-2001）
臺大公館分院內視鏡超音波主任（2002-2004）
臺大醫學院一般醫學科主任（2009-2014）
科技部消化醫學學門召集人（2013-2016）
臺大醫院健康管理中心主任（2007-2016）
臺大醫學院醫學系系主任（2014-2017）
臺大醫院胃腸肝膽科主任（2015-2017）
臺大醫學院副院長兼研發分處主任（2016-2017）
臺大醫院內科部主任（2017-2019）

得獎記錄（摘錄）：

教育部第 63 屆學術獎（2019）
第 25 屆王民寧基金會醫藥傑出貢獻獎（2015）
臺大醫院傑出團隊研究獎（2015）
有庠基金會傑出教授獎（2015）
科技部傑出研究獎（2014）
臺灣大學特聘教授（2012）
國科會傑出研究獎（2011）
臺大醫學院青杏醫學獎（2008）
國科會傑出學者研究計畫（2008）
Emerging Leader, APDW（2008）
臺大醫院傑出研究獎（2008）
國科會吳大猷先生紀念獎（2003）
國科會甲等研究獎（1998,1999,2000,2001）

教學經驗：

1. 二階段學程一般醫學
2. 外國交換學生指導
3. 內科病房床邊教學

學術雜誌編輯：

1. J Formos Med Assoc
2. Hepatogastroenterology
3. Advance in Digestive Medicine
4. Gut
5. Gastric Cancer

現職：

臺大醫學院內科特聘教授
臺大醫院副院長
臺灣消化系醫學會理事長
臺灣內科醫學會秘書長
臺灣醫學會理事

學歷：

臺灣大學醫學系醫學士（1982-1989）
臺灣大學醫學院臨床醫學
研究所博士（1995-1998）

專長：

一般內科學、
腸胃學、
分子生物學、
醫學教育、
流行病學

著作：

學術論著 400 多篇，另有科普著作
《胃何不輪轉－淺談功能性腸胃障礙》、
《胃何不舒服－淡談胃癌》、
《身體警訊與生活習慣病》、
《不靠藥物整腸健胃》等。