

幽門螺旋桿菌診斷新知

高雄市立大同醫院胃腸內科 吳登強醫師

前言

幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*, 簡稱Hp)是寄生於人體消化道的微需氧革蘭氏陰性菌,它也是造成許多胃腸道疾病的重要致病菌,包括:急慢性胃炎、萎縮性胃炎、消化性潰瘍、淋巴癌(MALT lymphoma)和胃癌(non-cardiac gastric cancer),其中的消化性潰瘍和胃癌更是對民眾的健康產生了重大的危害,WHO也在1994年將Hp認定為一級致癌物。Hp的正確診斷是治療Hp相關疾病的重要步驟,因為正確的診斷將會決定是否對病人使用抗生素治療來預防Hp導致胃腸道疾病的再發生,也是評估殺菌治療是否成功的重要依據,一般將診斷方法分為侵入性和非侵入性的檢查方式。

侵入性檢查

侵入性檢查主要是透過內視鏡取得胃部組織檢體來進行化驗,

大致可分為快速尿素酶試驗、組織學、培養、分子生物學和影像診斷。

快速尿素酶試驗(Rapid urease test, RUT)

RUT是臨床最常使用於內視鏡檢查過程中測定Hp感染的方式,它的特點為迅速、準確和使用方便,藉由Hp分泌的尿素酶(urease)讓試劑變色的特性來診斷是否有Hp的感染,RUT的敏感性介於85-95%,而特異性介於95-100%,不同試劑判讀的時間不同,最快的只需1小時(PyloriTek),而最慢的可能需1天(CLOtest),不正確的判讀時間會造成偽陰性的產生。其它可能影響準確性的因素包括切片位置、藥物(質子幫浦抑制劑(PPI)、抗生素)和上消化道出血,為了增加檢查的準確性,會建議檢查前停用相關藥物2-4周,如在上消化道出血病人使用RUT來檢測Hp,則建議在胃體和胃竇同時取檢體來增加準確性[1]。



組織學

組織學的診斷常常當做Hp診斷的黃金準則，也是最早使用於診斷Hp的檢查方式，但組織學診斷的偽陰性有時很高，診斷的準確性會受到切片位置、切片數量、染色方式和藥物(PPI、抗生素)影響，如果臨床高度懷疑有Hp感染，但一般組織染色沒有發現Hp，可以加上免疫組織化學染色法(immunohistochemistry)來提高準確性。螢光原位雜交法(Fluorescence in situ hybridization, FISH)也可用於組織學的檢查中，除了可診斷一般組織學無法診斷的球形(coccoid form) Hp感染，也可用於抗藥性的測定[2]。

細菌培養

培養是特異度最高的檢測方式，但因Hp培養不易，需要配合特別的檢體運送、特製的培養基和正確的判讀，所以臨床上主要用於抗藥性的測定(E-test)，培養的另一優點是可分離出Hp菌種來進行基因型和表現型的分析。

分子生物學，聚合酶連鎖反應(Polymerase chain reaction,

PCR)

PCR可廣泛應用於Hp的檢測，除了使用於胃組織檢體，PCR可使用於唾液、尿液、糞便、胃液、飲用水和各式各樣的檢體中，PCR的敏感度和特異度都非常高，其它特點包括：只需少量細菌數、不需特別的檢體運送方式、以及提供快速的結果。另外，PCR也可使用於Hp抗藥性(clarithromycin, fluoroquinolone)和Hp致病因子(CagA, VacA)的測定，與傳統測定抗藥性的E-test相比，PCR能更快速地提供結果，也更適用於大規模的流行病學研究。

影像診斷

在過去，內視鏡只是取得檢體和診斷Hp相關疾病(胃炎、潰瘍和胃癌)的工具，因常規內視鏡的影像是很難去確切診斷是否有Hp的感染，但隨著儀器的進步，包括像放大內視鏡、窄頻影像系統(Narrow band imaging)、染色內視鏡和共軛焦雷射顯微內視鏡(confocal laser endomicroscopy)等等工具，都可用於協助內視鏡檢查過程中直接透過影像來診斷是否有Hp感染[3]，影像上診斷的準確性介於70~90%。雖然內視鏡影像診斷是很方便的檢查方

式，可以克服Hp在胃內不均匀分布所造成切片測定不準確的問題，但為了提高準確性可能需要延長檢查時間而增加受檢者的不適。

非侵入性檢查

非侵入性檢查可使病人免於胃鏡過程中的不適，對於本來就不適合做胃鏡的病人，非侵入性檢查是很好的檢測方式，主要包括尿素氮呼氣法、糞便抗原檢測和血清學檢測。

尿素氮呼氣法(Urea breath test, UBT)

UBT是最常使用的非侵入性檢查方式，原理是當病人服用有 ^{13}C 或 ^{14}C 標記的尿素於胃內後，胃內Hp的尿素酶會將尿素分解為 CO_2 和氨，而藉由測定患者呼出帶有放射線同位素標記 CO_2 的比例來診斷是否有Hp的感染。UBT診斷的準確性很高，在標準測定流程下，敏感度和特異度都接近95%，但UBT診斷的準確性會受到抗生素、PPI和血液的影響，所以一般建議在抗生素使用4周後、PPI停用2周後，以及上消化道出血緩解後再進行UBT的檢測，來避免偽陰性的產生。雖然一般認為 ^{13}C -UBT較 ^{14}C -UBT來得安全，但其實 ^{14}C -UBT對於孕婦和小孩並不會造成額外的傷害，

因 ^{14}C -UBT的輻射量小於自然界中的背景輻射。

糞便抗原檢測(Stool antigen test, SAT)

SAT是利用免疫法測定糞便中的Hp抗原來診斷是否有Hp的感染，可分為酵素免疫分析法 (enzyme immunoassay) 和免疫色層分析法 (immunochromatography assay)，根據抗體的選擇可再分為單株抗體和多株抗體，SAT目前已有許多商品化的試劑可供使用，一般而言，酵素免疫分析法較免疫色層分析法準確，單株抗體較多株抗體準確，SAT是很準確的非侵入性檢查方式，敏感度和特異度都有90%以上。因其非侵入性的特性，以及簡易的採檢過程，SAT尤其適合使用於小兒患者[4]，但臨床使用時，仍應注意SAT的準確性會受到抗生素、PPI、N-acetylcysteine、腸道蠕動和上消化道出血的影響，可能會有偽陰性的結果產生。

血液學檢測

血液學主要是藉由測定血中anti-Hp IgG抗體來診斷是否有感染過Hp，酵素免疫分析法是最常使用也是最準確的方式，血液學適用於大規模流行病學的篩檢和兒童患者，對於會影響其它檢測方式的情



況，如使用抗生素、PPI或上消化道出血的患者，就可使用血液學檢測來避免不正確的結果。血液學檢測的準確性很高，但因除菌治療後抗體仍會在體內留存一年以上，所以在判讀上要特別注意偽陽性的產生，另外，每一個地區盛行的Hp菌種可能有使不同，所以在抗原的選取上也應注意區域性的差別。

幽門螺旋桿菌除菌治療後的測定

按第四版的馬斯垂克共識(Maastricht IV)的建議，UBT和SAT適合使用於除菌治療後的Hp檢測，因除菌治療後Hp在胃內菌量會減少，以及寄生位置也會有所改變，這些都會造成切片檢測方式無法得到正確的結果。另外在除菌治療後也不能立即做Hp的檢測，適合測定的時間是在除菌治療結束至少一個月之後。如果比較侵入性檢測方式在除菌治療後的準確性，PCR的準確性會較傳統的RUT、組織學或細菌培養來得高[5]。

結語

正確診斷是否有Hp感染是治療Hp相關疾病的關鍵步驟，而各個檢查都有其各自的優點與限制，雖然目前並沒有唯一最好的診斷方式，但依據不同病人情況去選擇兩

種或兩種以上適合的檢測方式，可能是臨床上獲得最準確結果的最好策略。而隨著檢測方式的進步，有關抗生素敏感性和致病因子的測定也都可以更迅速和正確的被診斷出來，不管是治療病人或進行研究都可以提供了額外的幫助。

參考文獻

1. Lee TH, Lin CC, Chung CS, Lin CK, Liang CC, Tsai KC. Increasing biopsy number and sampling from gastric body improve the sensitivity of rapid urease test in patients with peptic ulcer bleeding. *Digestive diseases and sciences* 2015; 60(2): 454-457 [PMID: 25213078 DOI: 10.1007/s10620-014-3351-8]
2. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, Oleastro M, Carneiro F, Brandao C, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ, Azevedo NF. Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. *Journal of clinical microbiology* 2013; 51(6): 1887-1893 [PMID: 23596234 PMID: 3716114 DOI: 10.1128/JCM.00302-



- 13]
- 3 .Yagi K, Saka A, Nozawa Y, Nakamura A. Prediction of Helicobacter pylori status by conventional endoscopy, narrow-band imaging magnifying endoscopy in stomach after endoscopic resection of gastric cancer. *Helicobacter* 2014; 19(2): 111-115 [PMID: 24372729 DOI: 10.1111/hel.12104]
 - 4.Zhou X, Su J, Xu G, Zhang G. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2014; 38(5): 629-638 [PMID: 24629927 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.02.001]
 - 5 .Patel SK, Mishra GN, Pratap CB, Jain AK, Nath G. Helicobacter pylori is not eradicated after triple therapy: a nested PCR based study. *BioMed research international* 2014; 2014: 483136 [PMID: 25054141 PMCID: 4094868 DOI: 10.1155/2014/483136]