

中文題目: 藥物抗藥性的臨床應用及幽門螺旋桿菌感染治療的對策

英文題目: Clinical implication of drug resistance and the strategy of *H. pylori* eradication therapy.

講座: 楊智欽

服務單位: 國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部

幽門螺旋桿菌(簡稱Hp)自1982年被分離出來後,陸續被發現和多種上消化道疾病包括慢性胃炎,消化性潰瘍,胃癌和胃黏膜淋巴瘤等都有關連。也是第一個被世界衛生組織認定為可能致癌(carcinogen)的細菌。在實際臨床應用上首度最明確被認定需要接受Hp清除治療的問題是消化性潰瘍。以往多以強效制酸劑(如H₂受體阻斷劑或質子幫浦抑制劑)做為第一線治療,對病人症狀的改善及潰瘍的癒合都得到很好的改善,但是這種療法的潰瘍復發率很高。相對的,以Hp的清除療法來治療潰瘍,則可明顯的減少潰瘍的復發。因此1994年美國國家衛生研究院,首先由專家會議得到消化性潰瘍患者應該施以除菌療法的共識。並隨後於1996發佈一般治療的指引,而歐洲及亞太地區則分別於1997及1998年於雜誌上發表各該地區建議使用Hp清除療法的適應症及選用治療藥物種類與劑量的原則。根據上述美、歐及亞太三大地區的共識聲明中,目前以三合一療法為第一線的用藥。三合一療法的處方有很多種,各自對Hp清除率也會因該地區的Hp菌株對抗藥性比令例的高低而有不同。

1997年亞太幽門螺旋桿菌處理之共識會議建議三合一療法第一線用藥如下:

1. 氫離子幫浦抑制劑或 rantidine bismuth citrate (二選一)
 - a. omeprazole 20mg bid、lansoprazole 30mg bid、pantoprazole 40mg bid
或 rabeprazole 20mg bid
 - b. ranitidine bismuth citrate 400mg bid
2. clarithromycin 500mg bid
3. amoxicillin 或 metronidazole (二選一)
 - a. amoxicillin 1000mg bid
 - b. metronidazole 400mg bid

此三合一療法的治療期為一星期,即可停藥(使用二星期清除率增加約3~5%,但副作用亦增加),如果患者有活動性潰瘍,則可後續使用氫離子幫浦抑制劑;或H₂受體拮抗劑。

三合一療法常見藥物的副作用多和抗生素的使用有關，包括:amoxicillin :噁心、腹瀉、便秘和皮膚紅疹。metronidazole:使用期間不可飲酒，否則會產生戒斷作用。clarithromycin:嘔吐、味覺不佳、腹部不適。

以藥物治療 Hp 感染可能的失敗原因可能包括:

1) 病人服藥的順從性差；2) 整個治療的期間或藥物劑量不夠；3) 胃部的環境變動，如胃液酸鹼值及某些特殊解剖部位會引響藥物的吸收導致藥物的作用濃度不夠；4) 病人特異體質，與過敏反應導致提前停藥；5) Hp 對藥物具有抗藥性。

前面的三項可由醫師提醒病患而得到改善，第四項情況屬無法預測，因此臨床使用上以 Hp 對藥物的抗藥性最具關鍵性。

目前常用來除菌的抗生素種類包括 amoxicillin，metronidazole，clarithromycin 及 tetracycline 等四種。其中 amoxicillin 及 tetracycline 很少見有抗藥性的報告。台灣地區仍未發現對此二種抗生素具抗藥性的菌株。但 amoxicillin 因易受胃內環狀況如酸鹼值影響（不適合太酸的狀況），常造成在 in vivo 使用時，不易預測其效果。相反的，tetracycline 則不適合胃內 PH 值太高的狀況。Metronidazole 在 in vivo 的療效是最接近 in vitro test 結果的，可依藥物敏感性測試來做為選擇此藥物與否的依據，metronidazole 在世界各地具抗藥性的比例差異很大，在北歐地區可少於 10%，在南美地區可高於 80%。由於此藥抗藥性高低是含 metronidazole 的三合一療法的成敗關鍵，雖然此藥較 metronidazole 在價格上較便宜，而且對敏感性菌株的清除率接近 100%，但是對具抗藥清除率會顯著降低至 50~70%而已，因此不同地區必須根據當地的抗藥性比例來推出最適當的第一線用藥。目前台灣地區 Hp 對 metronidazole 的抗藥性在 35~40% 上下，其中在女性明顯高於男性，分別為 45% 及 25%。

Clarithromycin 在藥物吸收及穩定性方面，介於 metronidazole 及 amoxicillin 之間，由 in vitro 的敏感性測試在預估清除效果好壞的配合度也很高，此藥的抗藥性菌株在世界各地的報告多介於 3~15% 之間，在台灣地區目前抗藥性比例約為 5~6% 左右，男女的比例差異不明顯。Metronidazole 和 clarithromycin 對用藥失敗的案例均很容易產生次發抗藥性，因此用藥時要注意劑量，療程及病人配合度的問題。

總括而言，若無法得到特定受藥者的 Hp 抗藥性資料，可先依該地區建議的三合一療法組合先給予治療，若首次失敗，則換掉可能已經造成抗藥性的藥物，再給予與他種三合一療法，或選用共識會議中發表的第二線用藥即四合一療法治療此病例。若超過兩次失敗，則最好能做藥物敏感性測試，再跟據所得結果選用適當藥物。對於首次用藥前即可得到藥物敏感性資料的病例，則可直接選用具敏感性藥物的三合一療法來治療。

參考文獻:

1. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1994; 272: 65-69.
2. Consensus Statement: Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1996; 272: 622-629.
3. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Masstricht Consensus Report. Gut. 1997; 41: 8-13.
4. *Helicobacter pylori* consensus. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J. Gastroenterol & Hepatol. 1998; 13: 1-12.