

高壓氧治療在幽門螺旋桿菌除菌治療上之運用

蔡峯偉¹ 彭南靖² 陳錦時³ 黎國洪¹ 羅錦河¹
陳理維³ 楊國強³ 詹益群¹ 許秉毅^{1,4}

高雄榮民總醫院 ¹內科部胃腸科

²核子醫學科 ³外科部整形外科

高雄榮民總醫院 ⁴一般內科

摘 要

幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 為一種微嗜氧菌，如果其週遭之氧氣濃度過高，便容易產生死亡。目前臨床上第一線治療幽門螺旋桿菌感染的除菌處方成功率約為80%至95%，仍有不少除菌失敗的案例。因此我們進行此前瞻性先驅研究，探討高壓氧治療 (hyperbaric oxygen therapy) 是否可以根除人類之幽門螺旋桿菌感染。我們自民國92年12月至93年8月，共有4位慢性骨髓炎併幽門螺旋桿菌感染患者進入本研究。接受4週高壓氧治療，並於研究之前、中、後以尿素吹氣檢查評估細菌存在情況。結果顯示4位具幽門螺旋桿菌感染之患者在高壓氧治療的過程中，二位尿素吹氣檢驗 (urea breath test) 數值呈下跌之變化，一位患者數值不變，另一位患者尿素吹氣檢驗數值呈輕度上升。而四位患者於治療結束時，尿素吹氣檢查皆仍呈陽性反應。我們的結論是現有之高壓氧治療方式並無法根除人類胃內之幽門螺旋桿菌，是否可藉延長高壓氧的時間或增加治療的頻次以根除幽門螺旋桿菌，仍有待進一步之研究。

關鍵詞：幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)

高壓氧 (Hyperbaric oxygen)

尿素吹氣檢驗 (Urea breath test)

治療 (Therapy)

前言

幽門螺旋桿菌是一種革蘭氏陰性的微嗜氧菌，可引起急性及慢性胃炎、消化道潰瘍、胃癌和胃淋巴瘤^{1,2}。在世界上約有一半的人口為幽門

螺旋桿菌所感染³，細菌在進入人體後，主要生長於胃內。由於幽門螺旋桿菌體內具有大量尿素酶，可分解胃內微量的尿素，以產生氨，進而造成周遭環境的酸鹼度提高，因此可以使其得

以忍受胃內的強酸。目前幽門螺旋桿菌的除菌治療被廣泛的應用於消化性潰瘍及胃淋巴癌患者的治療上^{4,6}。現今醫界所使用的標準除菌治療是以氫離子邦浦阻斷劑合併二種抗生素的三合療法為主流，其除菌率約有80%至95%。在臨床上仍有不少病患因幽門螺旋桿菌的抗藥性、本身對藥物過敏或藥物代謝過快，而導致治療失敗⁷。研究顯示：幽門螺旋桿菌的生存狀況和周圍環境的氧氣濃度有非常高的相關性。因為該菌體內只有少量的細胞色素氧化酶和過氧化酶，如果環境的氧氣濃度過高，便容易導致其死亡⁸。由於曾有動物實驗研究顯示高壓氧氣可以根除老鼠胃內的幽門螺旋桿菌感染⁹，所以我們設計此前瞻性先驅研究，探討高壓氧治療是否可以根治人類的幽門螺旋桿菌感染。

患者及方法

本實驗收錄病患的條件為：因特有疾病需接受高壓氧治療之幽門螺旋桿菌感染患者。對於(1)過去曾接受幽門螺旋桿菌除菌治療者(2)不願意配合實驗者以及(3)身體狀況不佳者，則予以排除。在研究期間，當有新患者需皆接受高壓氧治療時，我們會向患者解釋此研究之目的。在取得同意書後，我們會為其抽血，並作幽門螺旋桿菌血清抗體測試¹⁰。若血清抗體呈現陽性，我們再為患者加作尿素吹氣檢驗以確定是否有幽門螺旋桿菌感染¹¹⁻¹³。

凡有確定感染的病患便正式進入本實驗，接受為期4週的高壓氧治療。在接受高壓氧治療二週之後，患者接受第二次尿素吹氣檢驗，由尿素吹氣檢查數值了解細菌量是否下降^{13,14}。同時於治療四週後，作第三次尿素吹氣檢驗，以了解細菌是否根除。本實驗高壓氧治療每週進行4天，1天1次，治療時是以單人高壓氧艙(SIGMA 1, PERRY BAROMEDICAL CORPORATION；如圖一)進行，患者在100%純氧2.5 ATA (Atmosphere absolute)的環境下平躺休息，每次60分鐘。整個療程共進行30次。

本研究中，所採用之尿素吹氣檢查系依據我們過去報告的研究方法進行¹¹⁻¹³。檢驗數值以 $\delta^{13}\text{C}\text{O}_2\%$ 值表示，而 $\delta^{13}\text{C}\text{O}_2\%$ 是以 $1000 \times$



圖一：患者所使用之單人高壓氧治療艙。

表一：病患的特徵

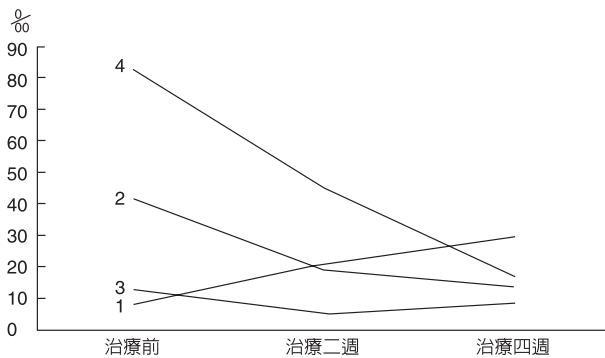
病患	年紀	性別	主要疾病	伴隨疾病
1	83	男	慢性骨髓炎	下肢動脈阻塞
2	53	男	慢性骨髓炎	無
3	80	女	慢性骨髓炎	紅斑性狼瘡
4	70	女	慢性骨髓炎	糖尿病

($\text{Rsamp-Rstd} / \text{Rstd}$)之公式算出，其中Rsamp及Rstd分別表示"檢體"與"標準樣本"中 ^{13}C 與 ^{12}C 之比值。" $\delta^{13}\text{C}\text{O}_2\%$ 差值"等於患者攝入尿素15分鐘後之 $\delta^{13}\text{C}\text{O}_2\%$ 值減去攝入尿素之前的基礎值。本研究以" $\delta^{13}\text{C}\text{O}_2\%$ 差值大於4.8%"作為幽門螺旋桿菌陽性之標準。

由於過去多項報告顯示尿素吹氣檢查之數值與患者胃內之細菌菌落量呈正相關^{14,15}，為了解高壓氧治療是否會影響患者體內幽門螺旋桿菌菌落量，我們以成對樣本T檢定(paired-T test)比較治療二週和治療四週後吹氣檢查的數值與治療前的數值，是否有差異。

結果

自92年12月至93年8月間，共有10位需接受高壓氧治療之慢性骨髓炎、糖尿病足或慢性皮膚潰瘍患者接受初步篩選。其中有5位呈現幽門螺旋桿菌陰性反應而被排除；另有一位因身體狀況不佳亦未進入本實驗，僅有4位幽門螺旋桿菌陽性反應者進入研究，並完成所有檢查。4位完成本次實驗之病患的基本資料如表一所示，其平均年齡為71.5歲，包括2位男性和2位女性。4位患者都是因為慢性骨髓炎而接受高壓氧治療。



圖二：4位幽門螺旋桿菌感染患者於高壓氧治療前、中、後尿素吹氣檢查數值變化情形。

表二：尿素吹氣數值的分佈

	治療前	治療二週	治療四週
病患1	8.5	21.1	29.4
病患2	42.1	19.1	13.5
病患3	12	5.4	8.7
病患4	82.8	44.8	17.2

(本院尿素吹氣正常值 $\leq 4.8\%$)

其中有2位病患在高壓氧療程前，曾經接受抗生素治療慢性骨髓炎（病患1接受cefazolin注射一週，病患4接受oxacillin注射一週）。在高壓氧治療過程中，4位病患中有2位尿素吹氣數值呈下降變化；1位患者尿素吹氣數值無明顯變化，另一位患者尿素吹氣數值呈輕度上升之情形（如表二及圖二）。治療前4人平均尿素吹氣數值為 $36.4 \pm 34.3\%$ ，治療二週後尿素吹氣的平均值為 $22.6 \pm 16.4\%$ ，治療四週後為 $17.2 \pm 8.8\%$ 。治療二週後與四週後吹氣檢查的數值和治療前相比，並無統計學上的差異（P值分別為0.30以及0.38）。而4位病患在高壓氧治療後的尿素吹氣數值也皆呈陽性反應，故本高壓氧治療的除菌率為0%。

討論

高壓氧療法發明於16世紀，當時曾有人利用高壓氧來治療一些急症，但效果並不卓著。到了19世紀中期，有一些學者用高壓氧來治療潛水夫病及一氧化碳中毒，並獲得良好的療效，此一技術才開始被廣泛重視。至今，不論高壓氧的設備和技術都已發展得相當完善。此一治療方式乃是將病人置於一個高壓艙內，吸入100%的氧氣，使病人血液中氧氣分壓上升，從而提昇組織

中的氧氣分壓。有增加白血球殺菌、促進結締組織和微血管增生、抑制厭氧細菌生長，和加速一氧化碳排出等效果。臨床上常用來治療潛水夫病、一氧化碳中毒、頑固骨髓炎、慢性傷口、壞死性軟組織感染，及燒傷等¹⁶⁻¹⁸。

目前幽門螺旋桿菌的治療是以抗生素為主，臨床上常以氫離子邦浦阻斷劑合併二種抗生素（Clarithromycin加上Amoxicillin或Metronidazole）作為第一線除菌治療處方，其根除率約有八成至九成。然而近十年來隨著抗生素的廣泛被使用，幽門螺旋桿菌產生抗藥性的問題也隨之越趨嚴重，屢屢有使用第一線和第二線除菌治療後，仍然無法成功除菌的病例¹⁹⁻²¹。同時，有些患者對抗生素過敏或由於副作用過大無法忍受，而中斷服藥，使除菌治療的療效大打折扣。國內楊智欽醫師曾利用幽門螺旋桿菌不適合於高濃度氧氣下生存的生物特性，提出了以高壓氧來根除幽門螺旋桿菌的想法。同時再以老鼠的動物實驗中，證實高濃度氧氣壓力可以根除老鼠胃內的幽門螺旋桿菌⁸。然而高壓氧對於人體內的幽門螺旋桿菌是否也具有除菌效果，目前仍不明瞭。因此，我們設計了這個前瞻性的實驗，來研究高壓氧是否可根除人類的幽門螺旋桿菌感染。

在本研究中，總共有4位慢性骨髓炎同時合併幽門螺旋桿菌感染的患者進入研究，這4位患者治療前的尿素吹氣檢驗皆呈陽性反應，其吹氣檢查平均數值為 $36.4 \pm 34.3\%$ 。在治療二週後，2位患者尿素吹氣檢查數值呈明顯下降；1位患者尿素吹氣數值無明顯變化；另外1位患者略為上升（如圖二）。整體而言，治療二週後和治療四週後吹氣檢查的數值與治療前相比，並無統計學上的差異。這顯示高壓氧治療並無法有效降低患者體內幽門螺旋桿菌的菌落量。

目前，我們對本實驗中高壓氧無法根除人類的幽門螺旋桿菌的原因並不清楚。也許這跟治療時胃內的氧氣濃度並不够高到足以殺死細菌，以及高壓氧治療的時間不够長有關係。與目前標準的幽門螺旋桿菌抗生素除菌治療相比，高壓氧治療需要特殊設備而且所費不貲，事實上並不適合用在第一線的除菌治療，可是對於治療具有多重抗藥性的幽門螺旋桿菌感染，物理性療法仍是值

得嚐試的新研究領域。由本實驗結果顯示高壓氧治療雖可以降低部分患者體內之幽門螺旋桿菌的菌落量，但無法將其完全根除。由於動物實驗顯示：高壓氧治療確實可以殺死老鼠體內之幽門螺旋桿菌，因此在人體究竟需要暴露多少氧氣濃度和多少時間，才能有效根除幽門螺旋桿菌，在未來仍值得做進一步之研究來加以探討。

參考文獻

- 1.Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
- 2.Hsu PI, Lai KH, Lo GH, et al. Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two year follow up study of 209 patients. *Gut* 2002; 51: 15-20.
- 3.Go MF. Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 3-15.
- 4.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.
- 5.Lo CC, Hsu PI, Lo GH, et al. The effect of lansoprazole-based triple therapy and bismuth-based triple therapy on the eradication of Helicobacter pylori in Chinese. *J Intern Med Taiwan* 1999; 10: 71-6.
- 6.Wu CJ, Hsu PI, Lo GH, et al. Comparison of cetraxate-based and pantoprazole-based triple therapies in the treatment of Helicobacter pylori infection. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 161-7.
- 7.Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1149-56.
- 8.Smith MA, Finel M, Korolik V, et al. Characteristics of the aerobic respiratory chains of the microaerophiles *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol* 2000; 174: 1-10.
- 9.Yang JC, Lin TF. Effect of hyperbaric oxygen in the eradication of Helicobacter Pylori-A preliminary report of animal model. *Gastroenterol J Taiwan* 2003; 20: 52.
- 10.Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, et al. Correlation of serum immunoglobulin G Helicobacter pylori antibody titers with histologic and endoscopic findings in patients with dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 587-91.
- 11.Peng NJ, Lai KH, Liu RS, et al. Clinical significance of oral urease in diagnosis of Helicobacter pylori infection by [13C]-urea breath test. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1772-8.
- 12.Peng NJ, Lai KH, Liu RS, et al. Endoscopic 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 73-7.
- 13.Peng NJ, Lai KH, Liu RS, et al. Capsule 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1361-4.
- 14.Suto H, Azuma T, Ito S, et al. Endoscopic[13C]-urea breath test for quantification of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 161-7.
- 15.Perri F, Clemente R, Pastore M et al. The 13C-urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of Helicobacter pylori gastritis. *Scand. J Clin Lab Invest* 1998; 58: 19-28.
- 16.Tibbles, Patrick M, Edelsberg, John S. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996; 334: 1642-8.
- 17.Leach, RM, Rees, PJ, Wilmhurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317: 1140-3
- 18.Wattel, F, Mathieu, D, Nevriere, R, Bocquillon, N. Acute peripheral ischaemia and compartment syndromes: a role for hyperbaric oxygenation. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 2: 63.
- 19.Bytzer P, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2005; 10 (Suppl 1): 40-6.
- 20.Gisbert JP, Castro-Fernandez M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 243-7.
- 21.Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 232-6.

Hyperbaric Oxygen Therapy in Eradication of *Helicobacter Pylori* – A Prospective Pilot Study

Feng-Woei Tsay¹, N-J Peng², Jin-Shyr Chen³, Kwok-Hung Lai¹, Gin-Ho Lo¹,
Lee-Wei Chen³, Kao-Chang Yang³, Yi-Chun Chan¹, and Ping-I Hsu^{1,4}

¹*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,*

²*Division of Nuclear Medicine, ³Division of Pediatric Surgery,*

Department of Surgery, Kaohsiung Veterans General Hospital

⁴*Division of General Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital*

Background and aims : *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a microaerophilic microorganism. Aerophilic environment may lead the death of *H. pylori*. Currently, the eradication rate of standard triple therapy of *H. pylori* infection ranges from 80% to 95%. A significant number of *H. pylori*-positive patients remain infected after first-line therapy. We therefore conducted the prospective pilot study to investigate whether hyperbaric therapy can eradicate *H. pylori* infection in human. Methods : From December 2003 to August 2004, 4 *H. pylori*-infected patients with chronic osteomyelitis were enrolled in the study and underwent 4-weeks hyperbaric oxygen therapy for osteomyelitis. Urea breath test for assessing the bacterial load of *H. pylori* was performed before, during and after hyperbaric therapy. Results : During the period of hyperbaric oxygen therapy, the values of urea breath test dramatically decreased in 2 patients, mildly increased in one, and remained unchanged in the other. The mean values of breath test of the 4 patients during and after hyperbaric therapy were similar to that before therapy (p value = 0.30 and 0.38 respectively) . However, successful eradication of *H. pylori* did not achieve in any enrolled patients. Conclusion : Current hyperbaric oxygen therapy is unable to eradicate *H. pylori* in infected persons. Whether prolonging treatment duration or increasing frequency of hyperbaric oxygen therapy can eliminate *H. pylori* deserves further investigations. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 306-310)