

R  
008.8  
1003-1  
87

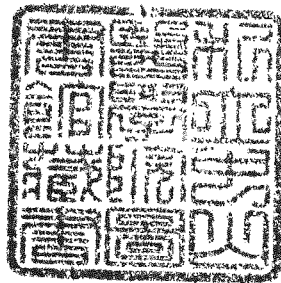
私立中山醫學院醫學研究所

Graduate Institute of Medicine  
Chung Shan Medical and Dental College

碩士論文  
Master Thesis

台灣中部地區學齡前孩童感染胃幽  
門旋曲桿菌的血清流行病學之研究

Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* Infection  
among Preschool Children in Central Taiwan



指導教授：林定邦 (Ding-Bang Lin)  
研究生：聶文通 (Wen-Tung Nieh)

中華民國八十七年六月 (June 1998)

中山醫學院圖書館



C050010

參考書恕不外借

# 授權書

(博碩士論文)

本授權書所授權之論文為本人在中山醫學院醫學研究所  
組 86 學年度第 2 學期所撰 碩士學位論文。

論文名稱：台灣中部地區學齡前孩童感染胃幽門旋曲桿菌的血清流行病學之研究

同意  不同意  
本人具有著作財產權之論文摘要，授予國家圖書館、本人畢業學校及行政院  
國家科學委員會、本國網路，並與台灣學術網路及科技網路中心，得重製成電子資料檔，  
或紙本重製發行。

同意  不同意  
本人具有著作財產權之論文全文資料，授予行政院國家科學委員會、  
本人畢業學校及行政院國家科學委員會、本國網路，並與台灣學術網路中心，  
或紙本重製發行。

同意  不同意  
本人具有著作財產權之論文全文資料，授予教育部指定送繳之圖書館及本人  
畢業學校，以各種方法重製，不限時間與地點，惟每人一份為限。

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權為非專屬性發行  
權利。依本授權所為之收錄、重製、發行及學術研發利用均為無償。

指導教授姓名：林定邦

研究生簽名：辜文廷 學號：R85123  
(親筆正楷)

日期：民國 87 年 7 月 10 日

備註：1. 上述同意與不同意之欄位若未勾選，本人同意視同授權。  
2. 授權第二項者，請再交論文一本予承辦人員。  
3. 本授權書已於民國 85 年 4 月 10 日送請著委會修正定稿。

## 簽署人須知

1. 著作權法規定，任何單位以網路、光碟與微縮等方式整合國內學術資料，均須先取得著作財產權人授權，請分別在三種利用方式的同意欄內勾選並填妥各項資料。屬專權授與，指被授權人所取得的權利並非獨占性的使用權，授權人尚得將相同之權利授與他人，請勿簽署本授權書。
2. 著作權法與義務：指授與他人，請勿簽署本授權書。
3. 著作權法與義務：指授與他人，請勿簽署本授權書。
4. 著作權法與義務：指授與他人，請勿簽署本授權書。
5. 著作權法與義務：指授與他人，請勿簽署本授權書。

研究生姓名：聶文通

聯絡電話：(037)337052

地址：苗栗市恭候里東海街9號2樓之1

本論文為中山醫學院授予理學碩士學位之必備條件之一，經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過。

口試委員

國立台灣大學流行病學所教授

陳建仁 博士

陳建仁

國立台灣大學醫技系副教授

高全良 博士

高全良

私立中山醫學院醫技系副教授  
(論文指導教授)


林定邦 碩士

林定邦

中華民國八十七年六月

學生聶文通論文題目為台灣中部地區學齡前孩童感染胃幽門  
旋曲桿菌的血清流行病學之研究，其論文已經中山醫學院醫  
學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過，並由其  
指導教授核閱後無誤。

指導教授：林定邦 副教授

簽名：

中華民國八十七年七月八日

# 誌 謝

夜深人靜，我知道燈火闌珊處已不遠了。兩年研究生涯將告一段落，辛勞耕耘的果實是最甜美的。

回往時日，有著多位愛護我的師友從旁協助，才能將此論文得以付梓。首先感謝的是指導教授 林定邦老師，在學習期間惠予勤奮、嚴謹的研究精神及生活上待人處世的要訣，從論文撰寫到成稿，在旁協助批閱指正，使論文內容更加成熟，謹在此致上最誠摯的謝意。

真誠感謝 陳建仁教授及 高全良副教授，撥冗審查和口試論文，並提供珍貴的意見，使我受益良多。銘心感於苗栗協和醫院 劉院長及檢驗科同仁，對我兩年來協助，使我無憂進學。由衷感謝好友 周桂旭、周明雄及謝煥堂的幫忙。並向所有關心過我的人表示謝誌。

最感激莫過於我父母親、岳母和家人的鼓勵以及老婆 惠萍二年來的體諒及辛勞，還有精神上的支柱—寶貝女兒 婧宇（小宇）。

# 目 錄

	頁 次
中文摘要 .....	1
英文摘要 .....	2
縮 寫 .....	4
壹、前言 .....	5
貳、實驗材料與方法 .....	15
一、試劑、設備及材料 .....	15
二、實驗方法 .....	16
參、結果 .....	18
肆、討論 .....	20
伍、參考文獻 .....	25
陸、圖表 .....	50

# 表目錄

	頁次
表一 主要 <i>Helicobacter</i> 種類不同反應及特性 .....	50
表二 <i>H. pylori</i> 的特性 .....	51
表三 <i>Helicobacter</i> 種類及其相關宿主生物 .....	52
表四 各年齡層與性別上 <i>H. pylori</i> 感染的血清陽性 率 .....	53
表五 各地區市鎮中心及郊區與山地鄉 <i>H. pylori</i> 感 染的血清陽性率 .....	54
表六 以酵素免疫分析法及乳膠凝集法測定 <i>H. pylori</i> 抗體的結果比較 .....	55
表七 在市鎮中心、郊區及山地鄉中，兄弟姊妹人數 不同之 <i>H. pylori</i> 的血清盛行率 .....	56
表八 在郊區與市鎮中心家庭居住人口數不同之 <i>H.</i> <i>pylori</i> 的血清盛行率 .....	57
表九 在不同性別和年齡層所測得之酵素免疫分析法的 Optical Density 值結果 .....	58
表十 在不同性別和年齡層所測得之乳膠凝集法陽性的 Geometric Mean Titer 與其酵素免疫分析法的 Optical Density 值結果比較 .....	59



# 圖目錄

	頁次
圖 1. <i>H. pylori</i> 的測定方法 .....	60
圖 2. 感染 <i>H. pylori</i> 可能的臨床發展 .....	61
圖 3. 影響胃癌形成的環境因素 .....	62
圖 4. <i>H. pylori</i> 移生於胃粘膜之圖示 .....	63
圖 5. 本研究所選擇的調查地區 .....	64
圖 6. 乳膠凝集法的操作流程 .....	65
圖 7. 酵素免疫分析法的反應原理 .....	66
圖 8. 酵素免疫分析法的操作流程 .....	67
圖 9. 平地鄉鎮與山地鄉各年齡層 <i>H. pylori</i> 感染的 血清盛行率 .....	68

## 中文摘要

感染胃幽門旋曲桿菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 被認為與慢性胃炎、十二指腸潰瘍和胃潰瘍的形成有關，甚至可能與胃癌有關。在孩童時期感染 *H. pylori* 被認為是到成年時形成胃癌的重要危險因子。本研究即是進行調查在台灣中部地區，包括：台中市、台中縣、苗栗縣(市)、南投縣(市)和彰化縣(市)等五個縣市學齡前孩童感染 *H. pylori* 的血清流行病學情形。從這五個縣市中，依各地區隨機取樣，有 10 個郊區及 10 個市鎮中心與 2 個山地鄉(南投縣的信義與仁愛鄉)，共 54 所幼稚園，3 到 6 歲的孩童進行調查，取得 2,572 位有效血清檢體，以血清學方法進行 *H. pylori* 抗體的檢查，結果得到 212 位孩童的血清 *H. pylori* 抗體為陽性，陽性率為 8.2%。整體上，依年齡層的不同而有不同的血清陽性率，在 3 歲年齡層為 5.1%、在 4 歲年齡層為 4.2%、在 5 歲年齡層為 9.4%、而在 6 歲年齡層為 12.2%。山地鄉的血清陽性率 ( $74/501=14.8\%$ ) 比平地地區的血清陽性率 ( $138/2071=6.7\%$ ) 高 ( $p<0.005$ )；在男女性別上，血清盛行率並沒有明顯差異。從結果中，另外得知家庭中兄弟姊妹人數大於或等於 4 人者，其 *H. pylori* 的血清盛行率比兄弟姊妹人數只有 0 到 3 人者高 ( $p<0.005$ )。在台灣中部地區，孩童時期的兄弟姊妹彼此之間傳染方式，似乎在 *H. pylori* 血清陽性率上扮演一個重要的決定因素。家庭中共同居住的人口數大於或等於 9 人者，其血清盛行率也比共同居住人口數只有 2 至 8 人者高，但未達統計上顯著的差異。顯示在台灣中部地區，人與人之間的接觸和居住環境的情形等因素在 *H. pylori* 的感染上扮演主要的角色。完成此次調查研究後，在未來的研究中，值得更進一步探討在孩童時期感染 *H. pylori* 的機轉，血清陽性率在不同因素上：如家庭的教育程度與社會經濟地位、飲食和衛生習慣上是否有所差異。

## 英文摘要

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is associated with chronic antral gastritis that is related to duodenal ulcer, gastric ulcer and probably gastric adenocarcinoma. Infection by *H. pylori* during childhood is considered an important risk factor for gastric carcinoma in adult life. To examine the epidemiologic characteristics of *H. pylori* infection in central Taiwan, a community-based survey was carried out in 54 kindergartens in 10 urban townships and 10 metropolitan precincts, and 2 aboriginal townships randomly selected through stratified sampling. Serum specimens of 2,572 healthy preschool children aged 3 to 6 years old randomly sampled from study kindergartens were screened for the *H. pylori* antibodies by latex agglutination (LA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods. A total of 212 subjects were antibodies positive, giving a prevalence of 8.2%. The overall seropositive rates were 5.1% in 3-year group, 4.2% in 4-year group, 9.4% in 5-year group, and 12.2% in 6-year group, respectively. The aboriginal townships had a seroprevalence (74/501=14.8%) greater than the urban townships and metropolitan precincts (138/2071=6.7%) ( $P<0.005$ ). Seroprevalence was not different in boys and girls. The seroprevalence was higher for those who had a sibship size of  $\geq 4$  than for those with 0-3 siblings ( $P<0.005$ ). The early childhood transmission among siblings seems an important determinant of *H. pylori* seropositivity in central Taiwan. The seroprevalence was higher for those who had a family size of  $\geq 9$  than for those had a family size of 2-4 and 5-8, but the trend was not statistically significant. It seems that person-to-person contact and environmental characteristics

play major roles in *H. pylori* infection in central Taiwan. Further research is required to elucidate mechanisms of transmission in children and the roles of socioeconomic class, feeding practice, and personal hygiene.

Key words: *H. pylori*, seroprevalence, preschool children.

## 縮 寫

<i>H. pylori</i>	:	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>C. jejuni</i>	:	<i>Campylobacter jejuni</i>
GCLO	:	Gastric Campylobacter-like organism
PCR	:	Polymerase chain reaction
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
LA	:	Latex agglutination
NSAID	:	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
IgG	:	Immunoglobulin G
IgA	:	Immunoglobulin A
IgM	:	Immunoglobulin M
OD	:	Optical density
GMT	:	Geometric mean titer

## 壹、前言

### 1. 胃幽門旋曲桿菌歷史背景

早在 1874 年於人類胃部取得的組織檢體中發現一種螺旋、彎曲狀的細菌，接著也於動物和胃癌病人中觀察到，但當時存在一些爭論，因為這些胃部組織是得自於驗屍工作，無法排除可能於死後驗屍受到的污染。

直到 1983 年 Warren 與 Marshall 將此螺旋細菌成功地培養出來 (1)，之後，其他一些確證的報告並被發表 (2,3)，在光學顯微鏡下觀察此細菌類似 *Campylobacter* 菌屬，因此被命名為 *Campylobacter pyloridis* (4)，之後改為 *Campylobacter pylori* (*C. pylori*)，後來研究 *C. pylori* 的原生質結構和脂肪酸組成 (5)，發現其 16s rRNA 序列與 *Campylobacter* 不同，因此被重新命名為 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (6)，這新的命名 " *Helicobacter pylori* " 字眼顯示出在活體中 (*in vivo*) 此細菌為旋曲狀及普遍被分離的位置是一胃的幽門部位。

### 2. 微生物學方面

*H. pylori* 是一種小的、彎曲的、成 S 型或稍微螺旋狀，長 2.5 ~ 3.5  $\mu\text{m}$ 、直徑 0.5 ~ 1.0  $\mu\text{m}$  的革蘭氏陰性桿菌，具有平滑的細胞壁和 1 ~ 6 根鞭毛 (1)，*H. pylori* 具有氧化酶 (oxidase) 和觸酶 (catalase)，但不水解馬尿酸鹽 (hippurate) (7) [ 表 1 ]，其最顯著的特徵為具有非常強的尿素酶 (urease) 活性 (8)。

*H. pylori* 是一種挑剔的菌種，其無法生長在嗜氧或厭氧的環境下。從臨床檢體取得後若超過 45 分鐘才分離可能會死亡，它可以在 37°C、5% O<sub>2</sub> 和 5-10% CO<sub>2</sub> 的環境中生長在巧克力或血液培養基 (9)。

*H. pylori* 是一種同質性的菌種，但可以利用抗原性(10)、酵素特性(11)和限制內核酸酶特性(12,13)的不同來證明其種之間的變化。旋曲桿菌可分為8種胃的、3種腸道的和2種肝臟的菌種(14)，各有不同的移生部位。一些具尿素酶活性的菌種可以從不同動物，如雪貂、獼猴、狒狒、貓、狗和豬的胃中分離出(15-17)，從雪貂分離出的 *H. mustelae*，在一些形態上、基因上和生化特性上類似 *H. pylori* [表二]。

Kasper 和 Dickgiesser 於 1985 年，從人類胃中分離出一種有別於 *H. pylori* 的菌種，稱為 Gastric campylobacter-like organism (GCLO), (18)，依據生化、基因和原生質結構的研究得知它比 *Helicobacter species* 更接近 *Campylobacter*(18,19)。在 0.3% 長期胃炎的病人中發現一種 "corkscrew like" 的菌種 (20)，此菌種亦在狗、貓和狒狒的胃中發現 (21)，不同於其他動物內的螺旋菌種，它沒有週邊鞭毛 (17)，培養這些被稱為 *Gastrospirillum hominis* 的菌種，但沒有被培養成功 (20) [表三]。

### 3. *H. pylori* 感染的鑑定方法 [圖 1]

#### 3.1 侵入性方法 (Invasive methods)

##### 3.1.1 培養 (Culture)

除了 *H. pylori* 的挑剔性質外，還有一些因素影響其分離，如組織檢體取自於使用局部的麻醉劑、使用抗生素或  $H_2$  - receptor (接受器) 的對抗藥，造成從胃部組織初步分離此菌的困難。快速地將取得的胃部組織運送至微生物實驗室及使用適當的運送培養基影響到 *H. pylori* 的生存能力(9)，雖然培養方法是費時和困難的，但於進行抗生素感受性試驗及菌種分型時仍是須要的。另外，也可以進行 Poly-

merase chain reaction (PCR) 試驗來偵測是否有 *H. pylori* 的存在 (22-29)。

### 3.1.2 顯微鏡檢查 (Microscopical examination)

*H. pylori* 的組織學檢查是依據其形態為典型的 S 型、彎曲或螺旋型，以及存在於鄰近胃上皮細胞的粘液層，組織學的檢查亦可做為腸胃病學與此菌相關性的確定 (30)。

### 3.1.3 尿素酶試驗 (Urease tests)

*H. pylori* 具有很強的尿素酶活性，其能分解尿素成為氨和重碳酸鹽，結果使反應試劑的 pH 值升高。尿素酶試驗是一種快速地並可作為有上腸胃道感染病人的初步篩檢 (31)。結果反應的速度取決於檢體中 *H. pylori* 的菌量數 (32,33)，所以如果檢體中菌量數太少的話，則可能觀察到偽陰性的結果。偽陽性的結果是罕見的，因為相對於 *H. pylori*，污染細菌的數量為少數以及沒有其他的菌種能夠像 *H. pylori* 產生尿素酶活性有如此高的親和性與速率 (34)。

## 3.2 非侵入性方法 (Non-invasive methods)

目前有兩種非侵入性的方法來檢測 *H. pylori*，包括尿素呼吸試驗和血清學方法。

### 3.2.1 尿素呼吸試驗 (Urea breath tests)

如直接尿素酶試驗，尿素呼吸試驗的原理在於 *H. pylori* 可產生大量的尿素酶。在此試驗中，病患服用已標示的尿素，然後測定呼出被標示 CO<sub>2</sub> 的量。目前有兩種方式進行：一種是尿素以 <sup>14</sup>C 標示處理，結果再以閃爍測定儀測定 (35,36)；另外一種是尿素以 <sup>13</sup>C 標示處理，結果再以質量光譜儀測定 (37,38)，尿素呼吸試驗具有不錯的特異性和靈敏性；另外它是一種非侵入性的檢查方法，所以適合用於



傳染病學的調查和治療效果的監測(39-44)以及對小孩的檢查(45)。有時陰性結果可以反映菌量數暫時地降低，並非真正的根除(35)。與血清學比較，此方法的缺點為須較高的成本及較長的測定時間。

### 3.2.2 血清學試驗(Serological methods)

血清學的方法是針對感染 *H. pylori* 在血清中出現的抗體而偵測，是目前最普遍被使用的非侵入性檢查方法。感染 *H. pylori* 者比未感染者的血清中會出現明顯高的 IgG 和 IgA 抗體效價(46-50)，從一自願接受研究者顯示在攝取 *H. pylori* 23 ~ 33 天後於慢性胃炎病人中出現抗體(51)，IgG 抗體最為常見，反之 IgM 抗體是罕見的，偵測特異性的 IgG 抗體為區分 *H. pylori* 陽性與陰性病人的最好方法，各種偵測 *H. pylori* 抗體的方法已被使用，包括菌體凝集試驗(bacterial agglutination)、補體結合試驗(complement fixation)、乳膠凝集試驗(latex agglutination)、被動的血球凝集試驗(passive hemagglutination)(46)以及免疫墨點法試驗(immunoblotting tests)(52-54)，酵素免疫分析法(enzyme immunoassay)則是最常被使用，因為它有好的靈敏度和容易操作性(55-57)。於血清學診斷方法中，抗原的選擇是重要的，抗原可以包含不同的菌株所共同具備的組成分，以達到高的靈敏度，且把 *H. pylori* 和其他菌種的交叉反應(cross-reactions)降到最低，裨達到高的特異性。

血清學的方法具有高的準確性和便捷，常用於小孩子的檢查(45)，血清學的方法不僅適用於臨床上消化不良、胃弱病人的研究與調查，亦可用於流行病學調查時大量血清檢體的篩檢(58)，以及治療情形的監測(42,44,50,59-64)，有報告指出，也可進行唾液的血清學試驗來檢查 *H. pylori* 之感染(65)。

## 4. *H. pylori* 與胃病的關係 [圖 2]

### 4.1 胃炎 (Gastritis)

從世界各地多方面的研究顯示超過百分之九十慢性活動性胃炎與 *H. pylori* 的移生有關，至於 *H. pylori* 僅僅移生於已受損的胃粘膜或具有致病能力的問題已引起大家的重視。有研究報告在正常胃組織者攝取 *H. pylori* 後，會出現一些症狀，如：上腹部疼痛、反胃、口臭及一時的低胃酸和由組織學證實的胃炎等 (51)，但另外一方面，*H. pylori* 也可以從一些無徵兆的病人中發現 (66)。

感染 *H. pylori* 後，會在血清中發現特異性的抗體，有研究指出此菌能吸引多形核白血球 (polymorphonuclear leucocytes, PMN)，並且被 PMN 攝食 (67)；另外，也會刺激引起一些物質及細胞如干擾素、細胞素、T 細胞、B 細胞及自然殺手細胞的增加 (68)。 *H. pylori* 與 B 型胃炎 (type B gastritis) 要比 A 型胃炎 (type A gastritis) 更有關 (69,70)，但有研究報告，在百分之六十至七十的自體免疫胃炎 (auto-immune gastritis) 病人中發現 *H. pylori* 的存在 (69,71)，可能是因為萎縮變化程度的因素。除了可從胃部組織分離 *H. pylori* 外，在已經出現胃部的化生 (metaplasia) 後，也可從其他部位分離出，如十二指腸 (72)、食道、麥柯爾憩室 (meckel's diverticulum)(73) 和直腸 (74)。

### 4.2 消化性潰瘍 (Peptic ulcers)

在最初的研究報告指出，*H. pylori* 可以發現於百分之百的十二指腸潰瘍和百分之七十七的胃潰瘍病人 (4)，之後也有些作者研究報告 *H. pylori* 可以發現於百分之九十到一百的十二指腸潰瘍，和百分

之六十到八十的胃潰瘍病人(75-77)；另外，*H. pylori*也可發現於患有十二指腸潰瘍的小孩，為何*H. pylori*和十二指腸潰瘍的相關性比胃潰瘍高仍不明瞭。

沒有任何證據顯示*H. pylori*會直接造成胃潰瘍疾病，並不是每一個與*H. pylori*有關的胃炎都會發展成爲潰瘍。*H. pylori*感染到腸化生區域後造成的十二指腸潰瘍，其中的潰瘍可能是由胃酸和胃泌素作用所致。

一些因素如抽煙、喝咖啡、服用非類固醇類抗發炎藥物(NSAID)、壓力和酒精的攝取被報告與消化性潰瘍疾病有關(78)，在十二指腸潰瘍中，*H. pylori*和血型抗原並無絕對的關聯(79)；另外，研究報告指出在其他因素，例如酒精的攝取不會增加*H. pylori*感染的機率(80)，在以抗—*H. pylori*藥物治療成功後，胃炎和十二指腸炎也可獲得改善(81)。

#### 4.3 胃癌 (Gastric cancer)

許多研究顯示有感染*H. pylori*的病人比健康的對照組有特別高的胃癌發生率(82-86)，在中國大陸一次大的流行病學調查報告顯示，在胃癌死亡率高的城市之男性比胃癌死亡率低的城市，其*H. pylori*抗體陽性率要高(87)。一般推測認爲在開發中的城市，人們較可能在小時候即感染*H. pylori*，此菌的慢性感染，經過長時間的發展，最後形成胃癌，如此說明了在這些城市有較高的胃癌死亡率[圖3]。

#### 4.4 非潰瘍性消化不良 (Non-ulcer dyspepsia)

在感染*H. pylori*的病人中，有百分之四十至七十是屬於不明病因的慢性上腹部疼痛，稱爲非潰瘍性消化不良 (Non-ulcer dyspepsia,

NUD)(81)，在五十到六十歲的年齡層中，有百分之五十到六十的無徵兆個體發現 *H. pylori* 的存在(8)，有報告指出，在無徵兆的對照組中，依年齡配對後，研究發現在 NUD 的病人中有很高的 *H. pylori* 感染率(88)，有作者報告指出在根除 *H. pylori* 後，並沒有改善 NUD 病人的症狀(89)，但也有報告指出在根除 *H. pylori* 後，NUD 病人的症狀有明顯地減少(90)。

## 5. 治療 (Treatment)

雖然在試管 (in vitro) 試驗中，*H. pylori* 對大多數的抗微生物藥劑敏感(91)，但在治療腸胃感染時卻有許多困難。使用單一藥劑如 erythromycin、fluoroquinolones 和 doxycycline 治療 *H. pylori* 時不能達到治療效果(92)，其中的原因可能是這些抗微生物藥劑要在不同的 pH 值才有療效，在胃潰瘍病人胃分泌液是高酸度的，使 erythromycin、clindamycin 只能產生部份的療效，另外 quinolones 卻失去療效(93)，其他可能的原因是 *H. pylori* 對抗微生物藥劑產生抗藥性，研究證明 *H. pylori* 對 fluoroquinolones 和 nitroimidazoles 產生抗藥性有越來越普遍的趨勢(92,94)。

即使如果使用如 amoxicillin、bismuth salts 和 nitrofurans 等藥劑可以成功地根除 *H. pylori*，但是再發的機會卻普遍存在著(81,95)，完成三合一的療程可以達到較好或更久的治療效果。在發現 *H. pylori* 存在前以 bismuth compound 可以成功地治療胃病(96)，認為是因為它抗微生物能力與細胞保護效應以及它能夠刺激內因性前列腺素的形成(4,97)。在三合一療程中，有研究報告指出選用 bismuth salts, amoxicillin 或 tetracycline 和 metronidazole 或 tinidazole 來治療 *H. pylori* 可以得到很好的療效(98-102)，成功地治癒率超過百分之九

十，並且保持十八個月的 *H. pylori* 陰性狀態。或以質子幫浦抑制劑加三合一療法亦可得到不錯的療效 (103)。

## 6. 流行病學 (Epidemiology)

自從 1983 年 *H. pylori* 被首次分離出以後，陸續在世界各地也被培養成功。有關它的血清流行病學在各地被廣泛地研究 (104)，從無症狀的人來偵測 *H. pylori* 的抗體。此外，無論從有無症狀的族群調查 *H. pylori* 的抗體，其感染率與年齡的成長有關。在已開發地區，幼年時期的孩童感染 *H. pylori* 是少見的。年齡小於三十歲的人感染率少於百分之二十，但是在六十歲的人卻有百分之五十到六十的感染率 (105,106)。從血清學的調查研究得知，在已開發地區隨著年齡的成長，每一年齡層的 *H. pylori* 感染率大約增加百分之一 (106,107)。在開發中地區 *H. pylori* 的感染率發生於年紀較小的孩童，所以在成年人的族群有超過百分之八十的感染率 (80)。許多人種之間的差異已被觀察到，例如居住在澳大利亞的原住民，他們的 *H. pylori* 血清盛行率只有百分之一 (108)，顯示在低社會經濟地位的地區未必絕對會有高的血清盛行率。

目前對於 *H. pylori* 的貯藏宿主和傳染方式仍不明瞭 (109)，有報告指出可以從貓分離出 *H. pylori* (110)，認為可能會經由寵物傳染給人 (或人傳染給寵物)。然而，人們因為接觸動物而感染 *H. pylori*-like 菌種，此種方式並不足以說明 *H. pylori* 在世界各地廣泛的感染情形；雖然存在豬體內的 *Helicobacter*-like 菌種可能經由未經烹調的豬肉產品而傳染給人，但是在回教徒的族群中，仍有相當多的 *H. pylori* 感染率 (80)。有研究報告指出，經由糞便 (111)、食物、口水 (112) 或共同使用的水源 (113,114) 可能為 *H. pylori* 的感染來源。

假如人的胃粘膜是 *H. pylori* 主要的貯存處，則傳染方式有可能是人傳染給人的，在精神病患團體生活裡 (115)、胃鏡檢查工作者 (116,117)、家中有 *H. pylori* 陽性病患者 (117) 和孤兒院的小孩 (117) 有很高的 *H. pylori* 血清盛行率。到目前為止，沒有證據顯示 *H. pylori* 會經由性行為而傳染 (118,119)。

## 7. 致病機轉 (Pathogenetic mechanisms)

雖然已經知道胃粘膜感染 *H. pylori* 可能會造成慢性活動性胃炎和胃潰瘍 [圖 4]，但確切的致病機轉仍未明瞭。

*H. pylori* 在胃中必須穿過粘液層才能到達上皮細胞的表層，其螺旋外觀以及具有鞭毛是可以幫助它的穿過能力 (120)；相反地，缺乏鞭毛的菌株在無菌的乳豬中顯示僅很低的移植能力 (121)，因此顯示菌種的運動性扮演一個重要的角色。在試管中試驗，得知 *H. pylori* 無法在低於 pH 4 的環境中生長 (122)，但令人驚訝的是它能夠在胃的酸性環境中存活下來，這抵抗酸性的能力或許可由其具有最大水解尿素作用來說明，產生的氨可以中和鹽酸以及對胃的上皮細胞造成毒性作用 (123,124)。另外，也有研究報告指出，*H. pylori* 具有一些酵素 (如 :catalase, oxidase, protease 和 phospholipase) 和細胞毒素 (vacuolating cytotoxin, cytotoxin-associated protein) 在致病過程中也扮演重要的角色 (125-128)。

人們在感染 *H. pylori* 後會產生局部和循環的特異性抗體 (129)，這些抗體單獨無法消滅此菌，而造成慢性的 *H. pylori* 感染可以持續好幾年，*H. pylori* 如何避開免疫反應仍不清楚。*H. pylori* 生長於肉湯的培養過濾液具有細胞毒性的活性 (130)，在試管試驗中，此細胞毒素會造成細胞間的空泡現象 (130)，並且會在感染個體中產生免疫

反應(131)。

總之，感染 *H. pylori* 被認為與慢性胃炎、十二指腸潰瘍和胃潰瘍的形成有關，甚至可能與胃癌有關，在孩童時期感染 *H. pylori* 被認為是到成年時形成胃癌的重要危險因子。血清中出現的 *H. pylori* 抗體可做為感染 *H. pylori* 的指標，此宿主的免疫反應可能在臨床症狀出現前產生。雖然 *H. pylori* 的傳染途徑仍未明瞭，但可從感染 *H. pylori* 的流行病學調查結果得知可能的感染機制。

從世界各地的研究報告指出，小孩子 *H. pylori* 的感染率隨著年齡的增加而上升(132-139)，年齡層較大的小孩其 *H. pylori* 血清抗體陽性率與成年人相同(140)；在開發中地區的 *H. pylori* 感染率比已開發地區高，以及 *H. pylori* 的感染與家庭的社會經濟地位和人與人之間的接觸有密切的相關性。

到目前為止，仍沒有針對在台灣中部地區學齡前孩童 *H. pylori* 感染的流行病學調查報告，本研究即是進行台灣中部地區學齡前孩童 *H. pylori* 感染的盛行率調查，並依其地理區域、性別、兄弟姊妹人數和家庭共同居住人口數的不同進一步分析，探討 *H. pylori* 感染的流行病學情形。

## 貳、實驗材料與方法：

### 一、試劑、設備及材料

品 名	廠 牌
Pyloriset <sup>®</sup> EIA-G	Orion Diagnostica (芬蘭)
HP-QUICK <sup>™</sup>	MD Biotech Co.(美國)
ELISA reader	METERTECH
ELISA washer	EASY WASH
PBS(Phosphate buffer saline)	DIFCO
-70 °C 冷凍櫃	REVCO
迴轉器 (Rotator)	Analog-Type
恆溫水浴槽 (Water Bath)	KANSIN
12 × 75 Tube	MJ
Pipette (P10,P100,P1000)	GILSON
8-channel Pipette	BOECO
Tip(blue)	SM
Tip(yellow)	SM



## 二、實驗方法

### 1. 研究族群與對象的選擇

#### (1) 調查研究對象之抽樣：

本研究選擇以台灣中部為調查地區，包括：台中市、台中縣、苗栗縣(市)、彰化縣(市)和南投縣(市)等地區之公私立幼稚園及托兒所[圖5]，在這些地區的人口數約四百八十萬人，佔全國總人口數約四分之一。其抽樣方式係依多步驟選樣(multistage sampling)進行，在各縣市以市鎮中心與郊鄉地區各取不同位置之兩個幼稚園，每所幼稚園依大、中、小，各隨機抽樣一班，每所約抽樣100名，南投山地鄉的信義及仁愛鄉則所有托兒所皆全部採檢。從這些地區隨機選擇10個鄉鎮郊區及10個市鎮中心與2個山地鄉(南投縣信義及仁愛鄉)共54所幼稚園，3至6歲的學齡前孩童做為本研究的調查對象。

#### (2) 生活環境與品質之調查：

本研究之進行因必須抽血測試血清抗體，是故要有幼童家長的同意書方能採檢；所以在同意書表中同時設計有：家庭背景、居家人口數、兄弟姊妹數、家長教育程度及孩童的病史等資料之調查收集。

#### (3) 檢體的採集：

每位被抽樣的幼童除繳交家長同意書(內含各項調查資料)外，並由靜脈以採血器抽取5-8 ml血液，從3,081位經父母親同意受測的孩童中採得2,572個有效檢體，取得血液後分離出血清，在進行實驗室的檢查之前，將血清檢體保存在-70℃的冷凍櫃中備用。

### 2. 感染 *H. pylori* 的實驗室檢查

本研究檢查感染 *H. pylori* 的方法是進行血清中 *H. pylori* 抗體存在的試驗，首先以乳膠凝集法(latex agglutination, LA)測定血清中 *H. pylori* 的抗體，所使用的試劑廠牌是 HP-QUICK (MD Biotech Co.,

Washington, USA)，實驗步驟如圖 6，取 20  $\mu$ l 測試血清置於反應用的卡片上，然後加上 1 滴含有 *H. pylori* antigen-coated polystyrene latex beads 試劑，混合均勻，旋轉反應卡片 3 到 5 分鐘後，判讀結果，若有出現凝集則為陽性，反之為陰性結果，所有陽性結果均經二次試驗而得。

除了以乳膠凝集法測定血清檢體中 *H. pylori* 抗體外，並以酵素免疫分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 測定血清中 *H. pylori* IgG 抗體 [ELISA 的原理如圖 7]，所使用的試劑廠牌是 Pyloriset EIA-G (Orion Diagnostica, Espoo, Finland)，實驗步驟如圖 8，首先將測試血清以血清稀釋緩衝液做 1:200 倍的稀釋處理 (5  $\mu$ l serum 加 1 ml serum dilution buffer)，再取 100  $\mu$ l 稀釋後的檢體與四種不同濃度的對照血清各置於反應槽內，反應槽內事先已結合上有非活性化的 *H. pylori* 抗原，然後置於室溫下培育 60 分鐘，接著以清洗緩衝液沖洗三次，並拍乾之，加入 100  $\mu$ l enzyme conjugate alkaline phosphatase (swine anti-human IgG) 並覆以塑膠片封蓋置於室溫下培育 60 分鐘，接著再以緩衝液沖洗三次，再加入 100  $\mu$ l 新鮮泡製的受質溶液 (*p*-nitrophenyl phosphate)，置於室溫下 30 分鐘，最後加入 100  $\mu$ l 1M NaOH 來終止此酵素反應，然後以光譜分光測定儀在 405 nm 波長下判讀吸光度，若測試血清的吸光度大於或等於第二個對照血清濃度的吸光度，即效價  $\geq 300$ ，則結果為 *H. pylori* IgG 抗體陽性，所有陽性結果均經二次試驗而得。

### 3. 結果數據分析與統計方法

以 ELISA 法測得之陽性者，判定為具有抗 *H. pylori* IgG 抗體的檢體。研究的結果分析：是利用卡方檢定法 (chi-square test) 進行危險因子與感染率的相關分析；調整干擾因素後之顯著性檢定，則以 Mantel-Haenszel 卡方檢定法進行之。

## 參、結果

本研究選擇以台灣中部為調查地區，包括：台中市、台中縣、苗栗縣(市)、彰化縣(市)和南投縣(市)等地區，從這些地區隨機選擇10個郊區及10個市鎮中心與2個山地鄉共54所幼稚園，3至6歲的學齡前孩童做為本研究的調查對象。從3,081位經父母親同意受測的孩童中取得2,572個有效檢體進行*H. pylori*抗體測定。結果得到其中有212位孩童的血清中*H. pylori* IgG抗體為陽性，血清盛行率為8.2% (212/2572)，整體上依年齡層的不同而有不同的血清陽性率，在3歲年齡層為5.1% (10/197)，在4歲年齡層為4.2% (28/662)，在5歲年齡層為9.4% (118/1252)，而在6歲年齡層為12.2% (56/461) [表四]。在平地地區5歲和6歲年齡層的血清陽性率大於4歲年齡層並具有顯著的差異性 ( $P < 0.05$ )，另外在山地鄉5歲和6歲年齡層的血清陽性率大於3歲和4歲年齡層亦具有顯著的差異 ( $P < 0.005$ ) [圖9]，*H. pylori*血清陽性率均隨著年齡的上昇而遞增。在性別方面，男孩子陽性率為8.6% (117/1367)，在女孩子為7.9% (95/1205)，彼此並無顯著的差異 ( $P > 0.05$ ) [表四]。

研究結果得知：在市鎮中心及郊區的血清陽性率分別為6.3%及7.2%，彼此之間則無顯著的差異 ( $P > 0.05$ ) [表五]。在山地鄉的血清陽性率為14.8% (74/501)則高於市鎮中心及郊區的6.7% (138/2071)，且有顯著的差異 ( $P < 0.005$ )。

比較酵素免疫分析法及乳膠凝集法兩種本實驗所使用測定*H. pylori*抗體的方法，以酵素免疫分析法為標準，得到彼此的一致性 (agreement) 為92.3%、靈敏度 (sensitivity) 為72.6%及特異性 (specificity) 為94.1% [表六]。

從結果得知，無論在市鎮中心、郊區或山地鄉地區，家中兄弟姊妹人數大於或等於4人者，其 *H. pylori* 血清陽性率均比兄弟姊妹人數小於4人者高 ( $P < 0.005$ ) [表七]；另外，家庭中共同居住的人口數大於或等於9人者，其血清陽性率也比共同居住人口數只有2至8人者高，但未達統計上顯著差異 ( $P > 0.05$ ) [表八]。

測定 *H. pylori* IgG 抗體所得到的 OD 值：整體 OD 值為 0.281，在男孩、女孩分別為 0.291 及 0.271，男孩子稍為高於女孩子；另外，在3到6歲的 OD 值分別為 0.256、0.268、0.309 及 0.316，OD 值似乎隨著年齡的上昇而有遞增的情形 [表九]。從乳膠凝集法測定陽性結果，進而換算為幾何平均數值 (geometric mean titer, GMT)，並與其酵素免疫分析法的 OD 值結果比較，男孩子的 GMT 值和 OD 值均高於女孩子，並且隨著年齡的上昇，GMT 值和 OD 值均有遞增的現象 [表十]。

## 肆、討論

*H. pylori* 是一種廣泛分佈於世界各地常見的病原菌，大多數的人們在幼年時期即可能暴露於 *H. pylori* 存在的環境中。在之前，並無學者針對台灣中部地區的學齡前孩童為對象進行調查及研究。在此研究中，我們發現在台灣中部地區學齡前孩童 *H. pylori* 血清陽性率為 8.2%，血清陽性率則與年齡有關，隨著年齡的上升而有較高的血清陽性率，但與性別沒有相關。從研究結果表四得知，血清陽性率隨著年齡的上昇而遞增，在 5 歲及 6 歲年齡層時均有顯著的增加。有學者報告指出，在台北市小孩子每增加 1 歲的年齡層，*H. pylori* 感染率大約增加 1.5% (160)；在西歐城市為 1~2% (147)。本研究結果增加的幅度較大，可能是因為研究的地區與對象分佈較廣所致。

有許多診斷方法可用於檢查 *H. pylori* 的感染 (141-144)，可以利用侵入性方法從胃部取得的組織進行細菌學培養、尿素酶試驗和組織學的檢查來加以鑑定，雖然這些方法被廣泛運用，但此種採檢(檢查)方法的費用昂貴，且易造成受測者的不適感及無法在醫療單位以外的場所進行檢查；另外是以非侵入性方法進行檢查，如尿素呼吸試驗以及常用的酵素免疫分析法或乳膠凝集法等血清學方法來偵測 *H. pylori* 的抗體。血清中出現 *H. pylori* 抗體可以幫助診斷 *H. pylori* 的感染，但並不能代表 *H. pylori* 真正的存在。無論如何，測定 *H. pylori* 抗體可提供做為流行病學調查的工具。有報告指出，以血清學方法進行 *H. pylori* 族群調查時，結果顯示在不同的人種有不同的 *H. pylori* 感染率 (145,146)，血清學方法可用於臨床上內視鏡未能檢查出時，特別是針對小孩子，或可用於確定 *H. pylori* 的陰性狀態 (147)；另外有報告指出血清學方法亦可用於消化不良的年輕病人以內視鏡檢查前的

篩檢方式及做為流行病學調查的工具(148-150)。本研究即是以血清學方法來檢查血清中 *H. pylori* 的抗體。

大多數的研究是以 ELISA 方法來測定 *H. pylori* 感染的血清陽性率，ELISA 方法可以避免 *H. pylori* 與其他彎曲桿菌屬之間的交叉反應。相較於 ELISA 方法，乳膠凝集法可以快速地得到結果，實驗步驟容易完成以及花費較低的成本，它可同時測定 *H. pylori* 的 IgG、IgA 和 IgM 抗體。IgM 抗體是直接對抗細菌的鞭毛，但容易與空腸彎曲桿菌 (*Compylobacter jejuni*) 的鞭毛產生交叉反應，所以乳膠凝集法並不能排除偽陽性結果的可能性。有報告指出，某些 LA 試劑組不適合作為小兒科 *H. pylori* 感染的檢查方法(151)。本研究除了以 LA 方法外，並以 ELISA 方法測定血清中 *H. pylori* 抗體。比較本實驗所使用測定 *H. pylori* 抗體的兩種方法 (HP-QUICK 與 Pyloriset EIA-G)，若以 ELISA 法為標準，則彼此間得到不錯的一致性(92.3%)及特異性(94.1%)，但靈敏度為 72.6% 則較低。

目前用以測定 *H. pylori* 抗體的 ELISA 套組廠牌非常多，本研究所使用的廠牌為 Pyloriset EIA-G (Orion Diagnostica)。有學者評估報告指出，Pyloriset EIA-G 具有不錯的靈敏度(92-100%)及特異性(79-85%)(152-154)。使用 ELISA 方法檢查 *H. pylori* 的感染，可以分別測定 *H. pylori* 的 IgG, IgA 或 IgM 抗體，在 *H. pylori* 感染者中，出現 IgG 抗體最為常見，靈敏度大約為 95% (155)，IgA 較少見，測定的靈敏度為 65 ~ 85%，僅有 2 ~ 3% 的感染者只能偵測到 IgA 抗體。有學者指出，IgA 抗體不適合用於偵測小孩子 *H. pylori* 的感染(156)，IgM 抗體僅出現於 5-10% 的感染者，較少有測定的價值；至於在慢性的感染者中，則與 IgG 抗體較為有關聯。另外有學者針對小孩子以測定 IgG 抗體的 ELISA 方法與快速尿素酶試驗及組織學檢查做比較評

估，報告指出 ELISA 的靈敏度為 94.9%，特異性為 92.4% (157)，認為測定血清中 *H. pylori* IgG 抗體較適合用於檢查小孩子感染 *H. pylori* 的方法，所以本研究即是以 ELISA 法測定孩童血清中 *H. pylori* IgG 抗體。

世界各地 *H. pylori* 感染的情況顯示：在已開發地區進行血清學的調查研究，結果發現 *H. pylori* 血清盛行率隨著年齡的增加而上升 (132)；在開發中地區，多數人們於小孩子期間就已感染 *H. pylori* (134)，有報告指出在已開發地區似乎亦有同樣的情形 (158)。在曼谷孤兒院中，學齡前孩童的 *H. pylori* 血清陽性率與泰國鄉村中成人相當 (159)，表示居住的環境可能會影響 *H. pylori* 的傳染。本研究結果，在山地鄉學齡前孩童 *H. pylori* 血清盛行率 (74/501=14.8%) 明顯高於在平地鄉鎮市區 (138/2071=6.7%) ( $P < 0.005$ )，就生活環境因素考量，山地鄉的確不如平地地區。小孩子 *H. pylori* 的感染率隨著年齡的上昇而遞增，臨床上小孩子較少出現胃炎、胃潰瘍及十二指腸潰瘍，甚至胃癌，上述疾病一般須較長時間才形成，所以在成人時期發生的機會較為常見，也較為注重 *H. pylori* 的治療。目前國內外對於 *H. pylori* 的致病機轉、流行病學及治療方面的研究非常多，國內是否全面實施 *H. pylori* 的預防教育、篩檢及治療工作，則有待學者更進一步的研究及衛生單位的重視。

研究結果得知，總體上，在市鎮中心學齡前孩童 *H. pylori* 血清陽性率為 6.3% (81/1281)，而在郊區為 7.2% (57/790)，彼此之間並無顯著差異 ( $P > 0.05$ )，認為可能原因為兩者的區域分隔不明顯、社會現代化程度以及生活居住環境相似所致。

本次研究結果指出，在台灣中部地區學齡前孩童 *H. pylori* 血清陽性率 (212/2572=8.2%) 與其他學者針對不同地區調查的結果並不相

同，在澳大利亞3個月到14歲的血清陽性率為14.3% (21/147) (161)，在瑞典6個月到11歲的血清陽性率為13.6% (40/294) (162)，在國內有學者針對台北市孩童進行調查，結果發現3到6歲的血清陽性率為3.7% (160)。本研究結果高於台北市的結果，認為可能是台北市居住衛生環境、生活水準較好、家庭共同居住人口數及兄弟姊妹人數較少，並且無針對郊區及山地鄉進行調查。有學者指出，在臍帶血的 *H. pylori* IgG 抗體陽性率為40%，表示在新生兒可能是由 *H. pylori* 抗體陽性的母親經胎盤而得到有較高的陽性率(160,163)，但此抗體效價在出生後會逐漸地下降，在台北市小於1歲的新生兒中，血清陽性率為10.0% (160)，本次研究並無針對新生兒進行研究調查。

從結果表七得知，無論在市鎮中心、郊區或山地鄉，其 *H. pylori* 血清陽性率均隨著家庭中兄弟姊妹人數增加而上升，兄弟姊妹人數大於或等於4人者，其 *H. pylori* 血清陽性率比兄弟姊妹人數少於4人者高 ( $P<0.005$ )。顯示孩童時期，兄弟姊妹彼此之間的傳染方式似乎在 *H. pylori* 血清陽性率上扮演一個重要的決定因素；另外，家庭中共同居住的人口數大於或等於9人者其血清陽性率也比共同居住人口數只有2~8人者高，家庭中兄弟姊妹及共同居住人口數可表示居住環境的擁擠情形，顯示人傳染給人的方式可能也是感染 *H. pylori* 的途徑。

在國外有學者報告指出，男孩的 *H. pylori* 血清盛行率比女孩高 (109)，但在其他的報告指出並無差異 (160, 161, 164)，本研究結果顯示在男孩 *H. pylori* 的血清盛行率 ( $117/1367=8.6\%$ ) 和女孩的血清盛行率 ( $95/1205=7.9\%$ ) 彼此並無顯著的差異，表示在男孩、女孩之間 *H. pylori* 的傳染途徑和可能感染的情形相似。

有學者報告指出，雖然經由糞一口方式可能是傳染 *H. pylori* 的



重要途徑(111)，但在開發中地區以飲水傳染來傳播的方式可能是感染 *H. pylori* 更爲主要的來源，特別是來自易受細菌污染的水源供給(113,114)；另外，有學者認爲經由糞一口方式並不一定是傳染 *H. pylori* 的重要途徑(166-168)。一般生活水準較低或衛生習慣較差的地區，感染 A 型肝炎的機率較高，雖然本研究並無針對 A 型肝炎進行調查，但從結果得知，在山地鄉有較高的 *H. pylori* 感染率，認爲飲用水可能在 *H. pylori* 感染上扮演重要的角色。

學齡前孩童 *H. pylori* 血清陽性率可作爲孩童早期感染 *H. pylori* 的指標，隨著年齡上升而遞增的血清陽性率反應出慢性感染的累積情形。完成此次研究及調查後，在未來的研究，值得更進一步探討在孩童時期感染 *H. pylori* 的機轉以及其血清陽性率在不同因素上，如家庭的社會經濟地位、飲食和衛生習慣上是否有所差異。另外，*H. pylori* 感染方式是否與 A 型肝炎的感染方式具有相關性，亦值得探討。

## 伍、参考文献：

1. Warren JR, Marshall B: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i:1273-1275.
2. Rollason TP, Stone J, Rhodes JM: Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. *J Clin Pathol* 1984; 37:23-26.
3. Steer HW: Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 1984; 25:1203-1210.
4. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i:1311-1315.
5. Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA, Wee SH: Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol* 1985; 19:257-267.
6. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39:397-405.
7. Kasper G, Dickgiesser N: Isolation of *Campylobacter*-like bacteria from gastric epithelium. *Infection* 1984; 12:179-180.
8. Langenberg ML, Tytgat GNJ, Schipper MEI, Rietra PJGM, Zanen HC: *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and

- healthy individuals. Lancet 1984; i:1348.
9. Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L: Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. J Clin Pathol 1985; 38:1127-1131.
  10. Danielsson D, Blomberg B, Järnerot G, Kosunen TU: Heterogeneity of *Campylobacter pylori* as demonstrated by co-agglutination testing with rabbit antibodies. Scand J Gastroenterol 1988; 142 (suppl): 58-63.
  11. Kung JSL, Ho B, Chan SH: Biotyping of *Campylobacter pylori*. J Med Microbiol 1989; 29:203-206.
  12. Langenberg W, Rauws EAJ, Widjojokusumo A, Tytgat GNJ, Zanen HC: Identification of *Campylobacter pylori* isolates by restriction endonuclease DNA analysis. J Clin Microbiol 1986; 24:414-417.
  13. Majewski SIH, Goodwin CS: Restriction endonuclease analysis of the genome of *Campylobacter pylori* with a rapid extraction method: evidence for considerable genomic variation. J Infect Dis 1988; 157:465-471.
  14. Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE: *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. J Clin Microbiol 1995; 33:445-454.
  15. Bronsdon MA, Schonekencht FD: *Compylobacter pylori* isolated

- from the stomach of the monkey, *Mucaca nemestrina*. J Clin Microbiol 1988; 26:1725-1728.
16. Lee A, Hazell SL, O'Rourke J, Kouprach S: Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. Infect Immun 1988; 56: 2843-2850.
17. Paster BJ, Lee A, Fox JG, Dewhirst FE, Tordoff LA, Fraser GJ, O'Rourke J, Taylor NS, Ferrer R: Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. Int J Syst Bacteriol 1991; 41:31-38.
18. Kasper G, Dickgiesser N: Isolation from gastric epithelium of *campylobacter*-like bacteria that are distinct from "*Campylobacter pyloridis*" Lancet 1985; i:111-112.
19. Goodwin CS, Bincow E, Armstrong J, McCwloch R: *Campylobacter pyloridis* is unique: GCLO-2 is an ordinary campylobacter. Lancet 1985; i:38-39.
20. McNulty CAM, Dent JC, Curry A, Uff JS, Ford GA, Gear MWL, Wilkinson SP: New spiral bacterium in gastric mucosa. J Clin Pathol 1989; 42:585-591.
21. Curry A, Jones DM, Eldridge J: Spiral organisms in the baboon stomach. Lancet 1987; ii:634-635.
22. Solnick JV, O'Rourke J, Lee A: Molecular analysis of urease genes from a newly identified uncultured species of *Helicobacter*. J Infect Dis 1993; 168:379-383.

23. Catherine SB, Craig LF, Peuel RH, Cynthia L, Besch W, Lela KR: Fecal PCR assay for diagnosis of *Helicobacter* infection in laboratory rodents. J Clin Microbiol 1997; 35: 1620-1623.
24. Takahisa F, Eizo K, Masafumi S, Hajime A, Hajime F: Quantitative study of *Helicobacter pylori* in gastric mucus by competitive PCR using synthetic DNA fragments. J Clin Microbiol 1996; 34: 2421-2425.
25. Haruhiko Y, Katsutaro H, Yasushi S, Takeshi N, Shin A, Akira Y, Osamu K, Masao O: Use of a gastric juice-based PCR assay to detect *Helicobacter pylori* infection in culture-negative patients. J Clin Microbiol 1998; 36:317-320.
26. Westblom TU: Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori*. Immunol Invest 1997; 26:163-174.
27. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Cover TL, Atherton JC, Dunn GD, Blaser MJ: Detection of *Helicobacter pylori* gene expression in human gastric mucosa. J Clin Microbiol 1995; 33:28-32.
28. Weiss J, Mecca J, da Silva E, Gassner D: Comparison of PCR and other diagnostic techniques for detection of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. J Clin Microbiol 1994; 32:1663-1668.
29. Lin JT, Wang JT, Wu MS, Huang TS, How SW, Wang HP, Chan TM, Wang TH: Serological, histological and polymerase chain reaction studies of *Helicobacter pylori* infection in patients

- with gastric adenocarcinoma. J Formosan Med Assoc 1994; 93: 15-19.
30. Faigel DO, Furth EE, Childs M, Goin J, Metz DC: Histological predictors of active *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci 1996; 41:937-943.
31. Jarczyk G, Jarczyk J, Raczynska A, Jedrzejczyk W: [Urease test, microbiologic tests, histologic and serologic tests for the evaluation of *Helicobacter pylori* infections in persons with peptic ulcer and gastritis]. Dol Tyg Lek 1996; 56:219-222.
32. Borromeo M, Lambert JR, Pinkard KJ: Evaluation of "CLO-test" to detect *Campylobacter pyloridis* in gastric mucosa. J Clin Pathol 1987; 40:462-468.
33. McNulty CAM, Dent JC, Uff JS, Gear MWL, Wilkinson SP: Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. Gut 1989; 30:1058-1062.
34. Mobley LT, Cortesia MJ, Rosenthal LE, Jones BD: Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 1988; 22:1007-1010.
35. Bell GD, Weil J, Harrison G, Morden A, Jones PH, Gant PW, Trowell JE, Yoong AK, Daneshmend TK, Logan RFA: 14C-urea breath analysis, a non-invasive test for *Campylobacter pylori* in the stomach. Lancet 1987; i:1367-1368.
36. Raju GS, Smith MJ, Morton D, Bardhan KD: Mini-dose(1-

- microCi) 14C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89:1027-1031.
- 37.Graham DY, Klein PD, Evans Jr DJ, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW: *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the 13C-urea breath test. Lancet 1987; i : 1174-1177.
- 38.Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, Johnson P, Wadsworth J, Walker MM, Baron JH: Simplified single sample 13Carbon urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture, and ELISA serology. Gut 1991; 32: 1461-1464.
- 39.Rune SJ: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. When to use which test and why. Scand J Gastroenterol 1996; 215:63-65.
- 40.Rollan A, Giancaspero R, Arrese M, Figueroa C, Vollrath V, Schultz M, Duarte I, Vial P: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. Am J Gastroenterol 1997; 92:1268-1274.
- 41.Pounder RE, Williams MP: The treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11 (Suppl 1):35-41.
- 42.Atherton JC: Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharm Therap 1997; 11 (Suppl 1): 11-20.

43. Ho AS, Young TH, Shyu RY, Yeh C, Tseng HH, Lee SC, Lee MS, Hsu CT: The accuracy of the rapid urease test and <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Chinese Med J (Taipei) 1996; 58:400-406.
44. Hu P, Cui Y, Chen M: [Application of serology and <sup>14</sup>C-urea breath test to monitoring of the effect of anti-*Helicobacter pylori* chemotherapy]. Chinese Intern Med J 1995; 34:819-822.
45. Vandenplas Y, Blecker U, Devreker T, Keppens E, Nijs J, Cadranel S, Goossens A, Pipeleers-Marichal M, Lauwers S: Contribution of the <sup>13</sup>C-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children. Pediatrics 1992; 90:608-611.
46. Marshall BJ, McGeachie DB, Francis GJ, Utley PJ: *Pyloric Campylobacter* serology. Lancet 1984; ii:281.
47. Rathbone BJ, Wyatt J, Tompkins D, Heatly RV, Losowsky MS: In vitro production of *Campylobacter pyloridis* specific antibodies by gastric mucosal biopsies. Gut 1986; 27:A607.
48. Goodwin CS, Blincow ED, Peterson G, Sanderson C, Cheng W, Marshall B, Warren JR, McCulloch R: Enzyme-linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*: correlation with presence of *C. pyloridis* in the gastric mucosa. J Infect Dis 1987; 155:488-494.
49. Abdullah AM, Gad RMO Mo, Ayed I, Kambal AM, Sohaibani M, Mazyad AL : *Helicobacter pylori* infection in children in



- Saudi Arabia. Trop Gastroenterol 1997; 18:63-65.
- 50.Kosunen TU: Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. Ann Med 1995; 27:605-607.
- 51.Morris A, Nicholson G: Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987; 82:192-199.
- 52.von Wulffen H, Grote HJ, Gatermann S, Lönning T, Berger B, Buhl C: Immunoblot analysis of immune response to *Campylobacter pylori* and its clinical associations. J Clin Pathol 1988; 41: 653-659.
- 53.Ingrid N, Åsa L, Pär A, Torkel W: Immunoblot assay for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infections. J Clin Microbiol 1997; 35:427-432.
- 54.Leif PA, Frank E: Immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in patients with dyspeptic symptoms investigated by the western immunoblot technique. J Clin Microbiol 1992; 30:1743-1751.
- 55.Julian ET, Adrian MW, Michael RB, Ed JE, Michael AK: Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in childhood. J Clin Microbiol 1990; 28:2641-2646.
- 56.Lin SK, Lambert JR, Schembri M, Nicholson L, Finlay M, Wong C, Coulepis A: A comparison of diagnostic tests to deter-

- mine *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1992; 7:203-209.
57. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB, Compton CC, Ferraro MJ, Perez-Perez G, Parsonnet J, Blaser MJ: Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. Am J Med 1990; 89:464-469.
58. Edwards CN, Douglin CP, Prussia PR, Garriques SA, Levett PN: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Barbados. West Indian Med J 1997; 46:3-7.
59. Perez-Perez GI, Cutler AF, Blaser MJ: Value of serology as a noninvasive method for evaluation the efficacy of treatment of *Helicobacter pylori* infection. Clin Infect Dis 1997; 25:1038-1043.
60. Fradkin A, Yahav Y, Diver-Haber A, Weisselberg B, Jonas A: The value of anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies in establishing eradication of infection in children. Israel J Med Sci 1997; 33:87-92.
61. Hirschl AM, Rotter ML: Serological tests for monitoring *Helicobacter pylori* eradication treatment. J Gastroenterol 1996; 31 (Suppl 9):33-36.
62. Cutler A, Schubert A, Schubert T: Role of *Helicobacter pylori* serology in evaluating treatment success. Digest Dis Sci 1993; 38:2262-2266.

63. Safe AF, Warren B, Corfield A, McNulty CA, Watson B, Mountford RA, Read A: Role of serology in monitoring treatment for *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Age Ageing* 1993; 22:256-259.
64. Fannes F, Pierard P, Baise E, Hulin G: [The role of serology in the diagnosis of *Helicobacter (Campylobacter) pylori* infection]. *Acta Gastro-ent Belg* 1991; 54:368-374.
65. Christie JM, McNulty CA, Shepherd NA, Valori RM: Is saliva serology useful for the diagnosis of *Helicobacter pylori* ? *Gut* 1996; 39:27-30.
66. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, Blaser MJ: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321:1562-1566.
67. Shousha S, Bull TR, Parkins RA: Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984; ii:101.
68. Tarkkanen J, Kosunen TU, Saksela E: Contact of lymphocytes with *Helicobacter pylori* augments natural killer cell activity and induces production of interferon. *Infect Immun* 1993; 61:3012-3016.
69. Flejou JF, Bahame P, Smith AC, Stockbrugger RW, Rode J, Price AB: Pernicious anaemia and *Campylobacter* like organism; is the gastric antrum resistant to colonisation ? *Gut* 1989; 30:60-64.

- 70.O'Connor HJ, Axon ATR, Dixon MF: *Campylobacter*-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet* 1984; ii:1091.
- 71.Booth L, Holdstock G, MacBride H, Hawtin P, Gibson JR, Ireland A, Bamforth J, DuBoulay CE, Lloyd RS, Pearson AD: Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39:215-219.
- 72.Phillips AD, Hine KR, Holmes GKT, Woodings DF: Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984; ii:100-101.
- 73.Coithi de GA, Newbold KM, O'Connor HJ: *Campylobacter*-like organisms and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. *J Clin Pathol* 1989; 42:132-134.
- 74.Pambianco DJ, Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF, MacMillan RH, Franquemont D, McCallum RW: Gastritis in the rectum: *Campylobacter*-like organisms in heterotopic inflamed gastric mucosa. *Gastroenterology* 1988; 94:A340.
- 75.Blaser MJ: Gastric *Campylobacter*-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 93:371-383.
- 76.Goodwin CS: Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *Lancet* 1988; ii:1467-1469.
- 77.NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer

- disease: NIH Consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-69.
- 78.Sonnenberg A: Factors which influence the incidence and course of peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1988; 23 (suppl 155):119-139.
- 79.Wyatt JI, Rathbone BJ: The role of serology in the diagnosis of *Campylobacter pylori* infections. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 160):27-34.
- 80.Megraud F, Brassens-Rabbe M-P, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ: Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. J Clin Microbiol 1989; 27:1870-1873.
- 81.Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ: *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. Gastroenterology 1988; 94:33-40.
- 82.Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991; 302:1302-1305.
- 83.Isaacson PG, Spencer J: Is gastric lymphoma an infectious disease ? Hum Pathol 1993; 24:569-570.
- 84.Jeunnette G, Alejandro M, Julie P, David H: The association of

*Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71:569-570.

85.The Eurogast Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-1362.

86.Julie P, Gory DF, Norman O, Richard KS: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Engl J Med* 1991; 325:1127-1131.

87.Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R, Campbell TC, Li J, Chen J: Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46:608-611.

88.Rokkas T, Pursey C, Uzoechina E, Dorrington L, Simmons NA, Filipe MI, Sladen GE: *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:1149-1152.

89.Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB, Compton CC, Ferraro MJ, Perez-Perez G, Parsonnet J, Blaser MJ: Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. *Am J Med* 1990; 89:464-469.

90.Borody TJ, Carrick J, Hazell SL: Symptoms improve after the eradication of gastric *Campylobacter pyloridis*. *Med J Australia* 1987; 146:450-451.

91.Goodwin CS, Blake P, Blincow E: The minimum inhibitory and

- bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. J Antimicrob Chemoth 1986; 17:309-314.
92. Glupczynski Y, Labbe M, Burette A, Delmee M, Avesani V, Bruck C: Treatment failure of ofloxacin in *Campylobacter pylori* infection. Lancet 1987; i:1096.
93. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC: Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 888-889.
94. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, Wilson DH, Blackburn S, Phillips M: Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies. J Clin Pathol 1988; 41:207-210.
95. Morgan D, Kraft W, Bender M, Pearson A: Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. Gastroenterology 1988; 95:1178-1184.
96. Martin DF, Hollanders D, May SJ, Ravenscroft MM, Tweedle DEF, Miller JP: Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. Lancet 1981; i:7-10.
97. Holroyde MJ, Yeakle C, Pebble J: Gastric cytoprotection by bismuth subsaliylate. Gastroenterology 1984; 86:1116.

98. Borody T, Cole P, Noonan S, Morgan A, Ossip G, Maysey J, Brandl S: Long-term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; 94:A43.
99. Borsch G, Mai U, Opferkuch W: Oral triple therapy(OTT) may effectively eradicate *Campylobacter pylori* (*C.p*) in man: a pilot study. *Gastroenterology* 1988; 94:A44.
100. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, Chen CY: Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:441-447.
101. Ateshkadi A, Lam NP, Johnson CA: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Clin Pharmacy* 1993; 12:34-38.
102. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Alpert LC, Genta RM: Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102:493-496.
103. European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The maastricht consensus report. *Gut* 1997; 41:8-13.
104. Taylor DN, Blaser MJ: The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13:42-59.
105. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, Sethi P, Whorwell PJ: Antibody to the gastric *Campylobacter*-like organism ("*Campylobacter*



- pyloridis*")-clinical correlations and distribution in the normal population. J Med Microbiol 1986; 22:57-62.
- 106.Kosunen TU, Höök J, Rautelin H, Myllylä G: Age-dependent increase of *Campylobacter pylori* antibodies in blood donors. Scand J Gastroenterol 1989; 24:110-114.
- 107.Blaser MJ: Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. Rev Infect Dis 1990; 12:S99-S106.
- 108.Dwyer B, Nanxiong S, Kaldor J, Tee W, Lambert J, Luppino M, Flannery G: Antibody response to *Campylobacter pylori* in an ethnic group lacking peptic ulceration. Scand J Infect Dis 1988; 20:63-68.
- 109.Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP: *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: A population-based study of transmission pathways. Am J Epidemiol 1996; 144:290-299.
- 110.Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, Rozmiarek H, Rufo R, Stalis IH: *Campylobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect Immun 1994; 62:2367-2374.
- 111.Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT: *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet 1992; 340:1194-1195.
- 112.Ferguson DA, Li C, Patel NR, Mayberty WR, Chi DS, Thomas

- E: Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. J Clin Microbiol 1993; 31:2802-2804.
113. Klein PD, Gastrointestinal Physiology Working Group, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, O'Brian Smith E: Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Lancet 1991; ii:1503-1506.
114. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, Prssell RG, Wasserman SS, Morris JG: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables may serve as one route of transmission. J Infect Dis 1993; 168:222-226.
115. Berkowicz J, Lee A: Person-to-person transmission of *Campylobacter pylori*. Lancet 1987; ii:680-681.
116. Mitchell HM, Lee A, Carrick J: Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person-to-person transmission of *C. pylori*. Scand J Gastroenterol 1989; 24:396-400.
117. Reifa A, Jacobs E, Kist M: Seroepidemiological study of the immune response to *Campylobacter pylori* in potential risk groups. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:592-596.
118. Polish LB, Douglas JM, Davidson AJ, Perez-Perez GI, Blaser MJ: Characterization of risk factors for *Helicobacter pylori* infection among men attending a sexually transmitted disease clinic: Lack of evidence for sexual transmission. J Clin Microbiol 1991; 10:2139-2143.

119. Perez-Perez GI, Witkin SS, Decker MD, Blaser MJ: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Couples. J Clin Microbiol 1991; 29:642-644.
120. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W: *Campylobacter pyloridis* and gastritis: Association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis 1986; 153: 658-663.
121. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S: *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. Infect Immun 1989; 57: 1119-25.
122. Itoh T, Yanagawa Y, Shingaki M, Takahashi M, Kai A, Ohashi M, Hamana G: Isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa and characterization of the isolates. Microbiol Immunol 1987; 31:603-604.
123. Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL: Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. Gastroenterology 1990; 99:697-702.
124. Smoot DT, Mobley HLT, Chippendale GR, Lewison JF, Resau JH: *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. Infect Immun 1990; 58:1992-1994.
125. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S: Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science 1993; 262:1892-1895.

126. Fouchere J, Blaser MJ: Adherence of *Helicobacter pylori* cell and their surface components to HeLa cell membranes. *Microb Pathol* 1990; 9:427-439.
127. Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ: Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993; 61:1799-1809.
128. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ: Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 73:742-745.
129. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS: Systemic and local antibody response to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986; 27:642-647.
130. Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DRL: Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26:93-99.
131. Leunk RD, Ferguson MA, Morgan DR, Low DE, Simor AE: Antibody to cytotoxin in infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1181-1184.
132. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991;

100:1495-1501.

133. Sitas F, Froman D, Yarnell JWG, Burr ML, Elwood DC, Pedley S, Marks KJ: *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. *Gut* 1991; 32:25-28.
134. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, Wang ZJ, Lee A, Hazell SL: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166:149-153.
135. van Veldhuyzen Zanten SJO, Pollak PT, Best LM, Bezanson GS, Marrie T: Increasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection with age: continuous risk of infection in adults rather than cohort effect. *J Infect Dis* 1994; 169:434-437.
136. Bateson MC: *Helicobacter pylori* infection with age. *Lancet* 1992; 39:1121.
137. Blecker U, Vandenplas Y: *Helicobacter pylori* seropositivity in symptom-free children. *Lancet* 1992; 339:1537.
138. Oderda G, Vaira D, Holton J: Age-related increase of *Helicobacter pylori* frequency in symptom-free and in dyspeptic children. *Lancet* 1992; 340:671-672.
139. Malaty HM, Graham DY: Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994; 35:742-745.

- 140.Li M, Jia LY, Zhang T: A serological study on the infection of *Helicobacter pylori* among children. J Epidemiol 1996; 17:33-35.
- 141.Megraud F: How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed ? Gastroenterology 1997; 113 (Suppl 6): S93-S98.
- 142.Megraud F: The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9 (Suppl 1):S13-S15.
- 143.Megraud F: Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 1996; 215 (Suppl) :57-62.
- 144.Megraud F: Diagnosis of *Helicobacter pylori*. Bailleres Clin Gastroenterol 1995; 9:507-518.
- 145.Dwyer B, Nanxiong S, Kaldor J, Tee W, Lambert J, Luppino M, Flannery G: Antibody response to *Campylobacter pylori* in an ethnic group lacking peptic ulceration. Scand J Infect Dis 1988; 20:63-68.
- 146.Dwyer B, Kaldor J, Tee W, Marakowski E, Raios K: Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. Scand J Infect Dis 1988; 20:349-350.
- 147.Lozniewski A, Korwin DD, Conroy MC, Plenat F, Weber M: Evaluation of Pyloriset Dry, a new rapid agglutination test for *Helicobacter pylori* antibody detection. J Clin Microbiol 1996;

34:1773-1775.

148. Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA, Rathbone BJ, Shallcross TM, Wyatt JI, Dixon MF, Heatley RV, Axon AT: Screening dyspepsia by serology to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991; 338: 94-96.
149. Tham TC, McLaughlin N, Hughes DF, Ferguson M, Crosbie JJ, Madden M, Namnyak S, O'Connor FA: Possible role of *Helicobacter pylori* serology in reducing endoscopy workload. *Postgrad Med J* 1994; 70: 809-812.
150. Wulffen HV: An assessment of serological tests for detection of *Helicobacter pylori*. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 577-582.
151. Westblom TU, Madan E, Gudipati S, Midkiff BR, Czinn SJ: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in adult and pediatric patients by using Pyloriset, a rapid latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 1992; 30:96-98.
152. van De Wouw BAM, De Boer WA, Jansz AR, Roymans RTJM, Staals APG: Comparison of three commercially available enzyme-linked immunosorbent assays and biopsy-dependent diagnosis for detection *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 1996; 34:94-97.
153. Meijer BC, Thijs JC, Kleibeuker JH, van Zwet AA, Berrelkamp RJP: Evaluation of eight enzyme immunoassays for detection of immunoglobulin G against *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*

1997; 35:292-294.

154. Granberg C, Mansikka A, Lehtonen OP, Kujari H, Gronfors R, Nurmi H, Raiha I, Stahlberg M-R, Leino R: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by using Pyloriset EIA-G and EIA-A for detection of serum immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1450-1453.
155. Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Klein PD: A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1989; 96:1004-1008.
156. Best LM, van Zanten SJOV, Sherman PM, Bezanson GS: Serological detection of *Helicobacter pylori* antibodies in children and their parents. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1193-1196.
157. Sim JG, Kim EX, Seo JK: The role of serology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Clin Pediatr(Phila)* 1995; 34: 458-462.
158. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC: Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897.
159. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, Baze WB, Dunn BE, Echeverria PE, Blaser MJ: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161:1237-1241.



160. Tsai CJ, Chang MH: Seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in children in Taipei city. *Acta Paed Sin* 1995; 36:254-266.
161. Hardikar W, Grimwood K: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children. *J Paediatr Child H* 1995; 31: 537-541.
162. Granstrom M, Tindberg Y, Blennow M: Seropidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 468-470.
163. Blecker U, Lanciers S, Keppens E, Vandenplas Y: Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. *J Pediatr Gastr Nutr* 1994; 19:87-90.
164. Wang LY, Lin JT, Cheng YW, Chou SJ, Chen CJ: Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* among adolescents in Taiwan. *Chinese J Microbiol Immunol* 1996; 29:10-27.
165. Hazell SL, Mitchell HM, Hedges M, Shi X, Hu PJ, Li YY, Lee A, Peiss-Levy E: Hepatitis A and evidence against the community dissemination of *Helicobacter pylori* via feces. *J Infect Dis* 1994; 170:686-689.
166. Lizza F, Imeneo M, Maletta M, Paluccio G, Giancotti A, Perticone F, Foca A, Pallone F: Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection and hepatitis A in a rural area: evidence against a common mode of transmission. *Gut* 1997; 41:164-168.

167. Furuta T, Kamata T, Takashima M, Futami H, Arai H, Hanai H, Kaneko E: Study of transmission routes of *Helicobacter pylori* in relation to seroprevalence of hepatitis A virus. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1891-1893.
168. Webb PM, Knight T, Newell DG, Elder JB, Forman D: *Helicobacter pylori* transmission: evidence from a comparison with hepatitis A virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:439-441.

## 陸、圖表

表一 主要 *Helicobacter* 種類不同反應及特性

Characteristic	<i>H. pylori</i>	<i>H. cinaedi</i>	<i>H. fennelliae</i>
Oxidase	+	+	+
Catalase	+	+	+
Urease	+	—	—
Hippurate hydrolysis	—	—	—
H <sub>2</sub> S production on triple sugar iron agar	—	—	—
γ-Glutamyl transpeptidase	+	NA	NA
Nitrate reduction	—	+	—
Microaerobic growth at:			—
25 °C	—	—	
37 °C	+	+	+
42 °C	—	—	—
Susceptibility to:			
Nalidixic acid(30μg disk)	R	S	S
Cephalothin(30μg disk)	S	I	S
Growth in the presence of:			
1% bile	—	+	+
1% glycine	—	+	+
Indoxyl acetate hydrolysis	—	—	+
Cellular fatty acid	Lambert gpG	Lambert gpD	Lambert gpE

+, >90% positive; -, >90% negative; NA, not available;

S, susceptible; R, resistant; I, intermediate.

Lambert group G is characterized by the presence of 19:0 cyc, 3-OH-16:0, and 3-OH-18:0 and the absence of 16:1 and 3-OH-14:0.

Lambert group D is characterized by the presence of 12:0, 3-OH-12:0, and 3-OH-16:0 and the absence of 16:1 and 3-OH-14:0.

Lambert group E is characterized by the presence of a 16-carbon aldehyde and a 16-carbon dimethylacetyl and the absence of 16:1.

( 摘自 Jerris RC: *Helicobacter*. Bacteriology 1994; 38:495)

表二 *H. pylori* 的特性

Morphology:	curved rod also S-shaped or coccoid, presumable degenerated forms
Size:	length:2.5-3.5 $\mu\text{m}$ diameter:0.5-1.0 $\mu\text{m}$
Number and type of flagella:	1-6 unipolar, polytrichous with rounded thickenings at the distal end
Virulence factors	urease motility adherence factors heat-labile cytotoxin gastric mucin protease hemolysin lipopolysaccharide
Metabolism:	no sugar breakdown no nitrate reduction no hippurate synthesis
Occurrence:	in the antrum of the human stomach in close association with the epithelial cells, preferentially in the vicinity of intercellular junctions

表三 *Helicobacter* 種類及其相關宿主生物

Species	Hosts	Source of habitat
<i>H. pylori</i>	Humans	Gastric mucosa
<i>H. mustelae</i>	Ferrets	Gastric mucosa
<i>H. felis</i>	Cats, dogs	Gastric mucosa
<i>H. nemestrinae</i>	Macaque monkeys	Gastric mucosa
<i>H. muridarum</i>	Rats, mice	Intestinal mucosa
<i>H. acinonyx</i>	Cheetahs	Gastric mucosa
<i>H. cinaedi</i>	Humans, rodents	Intestinal mucosa
<i>H. fennelliae</i>	Humans	Intestinal mucosa
" <i>H. rappini</i> "	Sheep, dogs, humans	Liver(sheep), feces(humans) Stomach(dogs)
<i>Gastrospirillum hominis</i>	Cheetahs, humans	Gastric mucosa

( 摘自 Jerris RC: *Helicobacter*. Bacteriology 1994; 38:493)

表四 各年齡層與性別上 *H. pylori* 感染的血清盛行率

Age (Years)	Male			Female			Total		
	Tested	positive		Tested	positive		Tested	positive	
	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)
3	110	5	4.6	87	5	5.8	197	10	5.1
4	355	17	4.8	307	11	3.6	662	28	4.2
5	659	64	9.7	593	54	9.1	1252	118	9.4*
6	243	31	12.8	218	25	11.5	461	56	12.2*
Total	1367	117	8.6	1205	95	7.9	2572	212	8.2

\*P<0.05 compared with 4-year group.

表五 各地區市鎮中心及郊區與山地鄉 *H. pylori* 感染的血清盛行率

Areas	Metropolitan precinct			Urban township			Aboriginal township		
	Tested	positive		Tested	positive		Tested	positive	
	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)
Taichung City	217	13	6.0	112	7	6.3	0	0	0
Taichung County	284	18	6.3	190	9	4.7	0	0	0
Nantou County	293	15	5.1	52	5	9.6	501	74	14.8
Changhua County	271	19	7.0	227	22	9.7	0	0	0
Miaoli County	214	16	7.5	211	14	6.6	0	0	0
Total	1279	81	6.3	792	57	7.2	501	74	14.8*

\* $P < 0.005$ .

表六 以 ELISA 及 LA 方法測定 *H. pylori* 抗體的結果比較

LA	ELISA		
	Seropositive	Seronegative	
			Agreement=92.3%
Seropositive	154	140	Sensitivity=72.6%
Seronegative	58	2,220	Specificity=94.1%

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

LA: latex agglutination.



表七 在市鎮中心、郊區及山地鄉中，兄弟姊妹人數不同之 *H. pylori* 的血清盛行率

Sibship Size	MP			UT			AT			Total		
	Tested		positive	Tested		positive	Tested		positive	Tested		positive
	No	No	%	No	No	%	No	No	%	No	No	%
0	96	7	4.2	59	2	3.4	2	0	0	157	6	3.8
1-3	1168	78	6.7	721	48	6.7	390	41	10.5	2279	167	7.3
≥ 4	17	7	23.5*	10	2	20.0*	109	33	30.3*	136	39	28.7*

MP: metropolitan precinct

UT: urban township

AT: aboriginal township

\*P<0.005 based on chi-square test for a trend.

表八 在郊區與市鎮中心家庭居住人口數不同之 *H. pylori* 的血清盛行率

Family Size	Tested No.	Seropositive No.	Seroprevalence(%)
2-4	699	38	5.4
5-8	1156	82	7.1
$\geq 9$	216	18	8.3

表九 在不同性別和年齡層所測得之 ELISA 的 OD 值結果

Characteristic	Tested No.	OD	± SD
Gender			
Boys	1367	0.291	0.191
Girls	1205	0.271	0.182
Age(Years)			
3	197	0.256	0.195
4	662	0.268	0.173
5	1252	0.309	0.215
6	461	0.316	0.239
Overall	2572	0.281	0.187

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

OD: optical density

SD: standard deviation

表十 在不同性別和年齡層所測得之 LA 法陽性的 GMT 與其 ELISA 法的 OD 值結果比較

Characteristic	Tested No.	LA GMT	ELISA OD
Gender			
Boys	142	4.94	0.813
Girls	152	4.16	0.793
Age(Years)			
3	15	4.31	0.781
4	71	4.06	0.770
5	156	4.93	0.814
6	52	4.91	0.848
Overall	294	4.55	0.803

LA: latex agglutination

GMT: geometric mean titer

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

OD: optical density

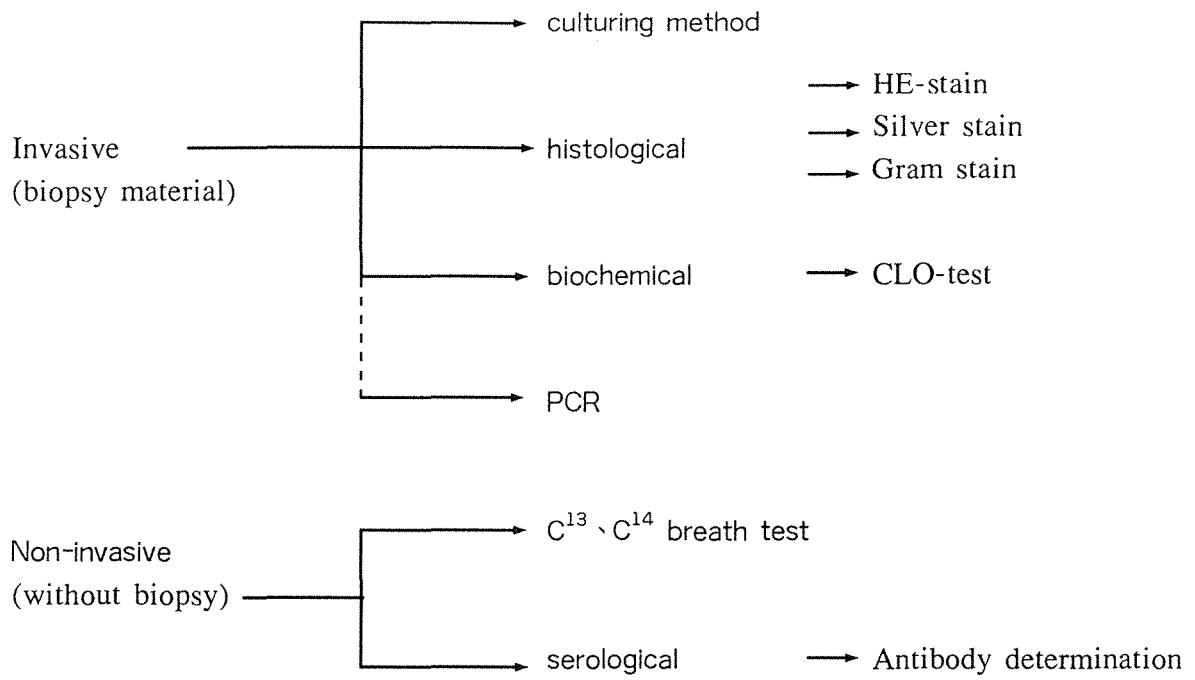


圖 1. *H. pylori* 的測定方法

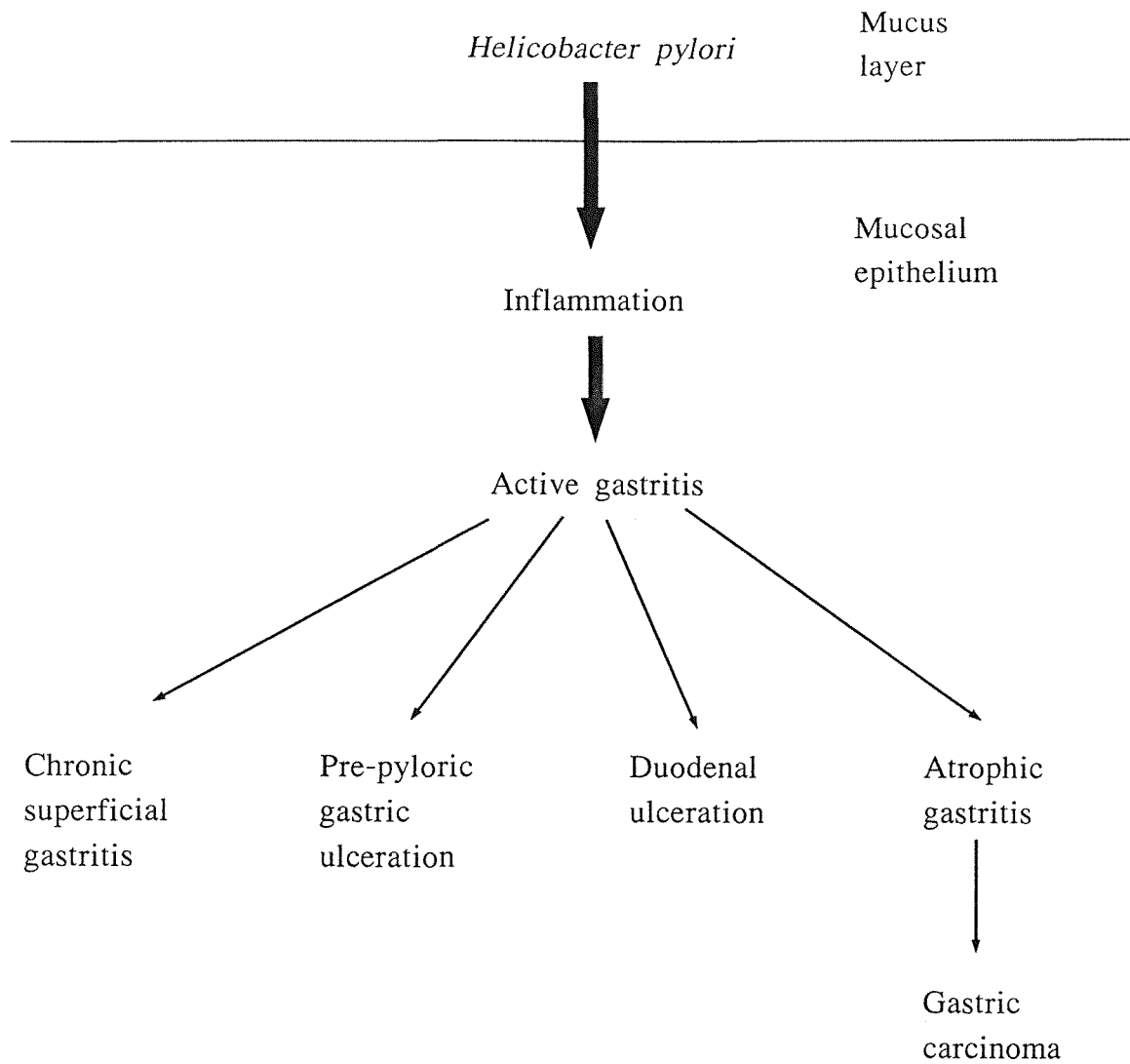
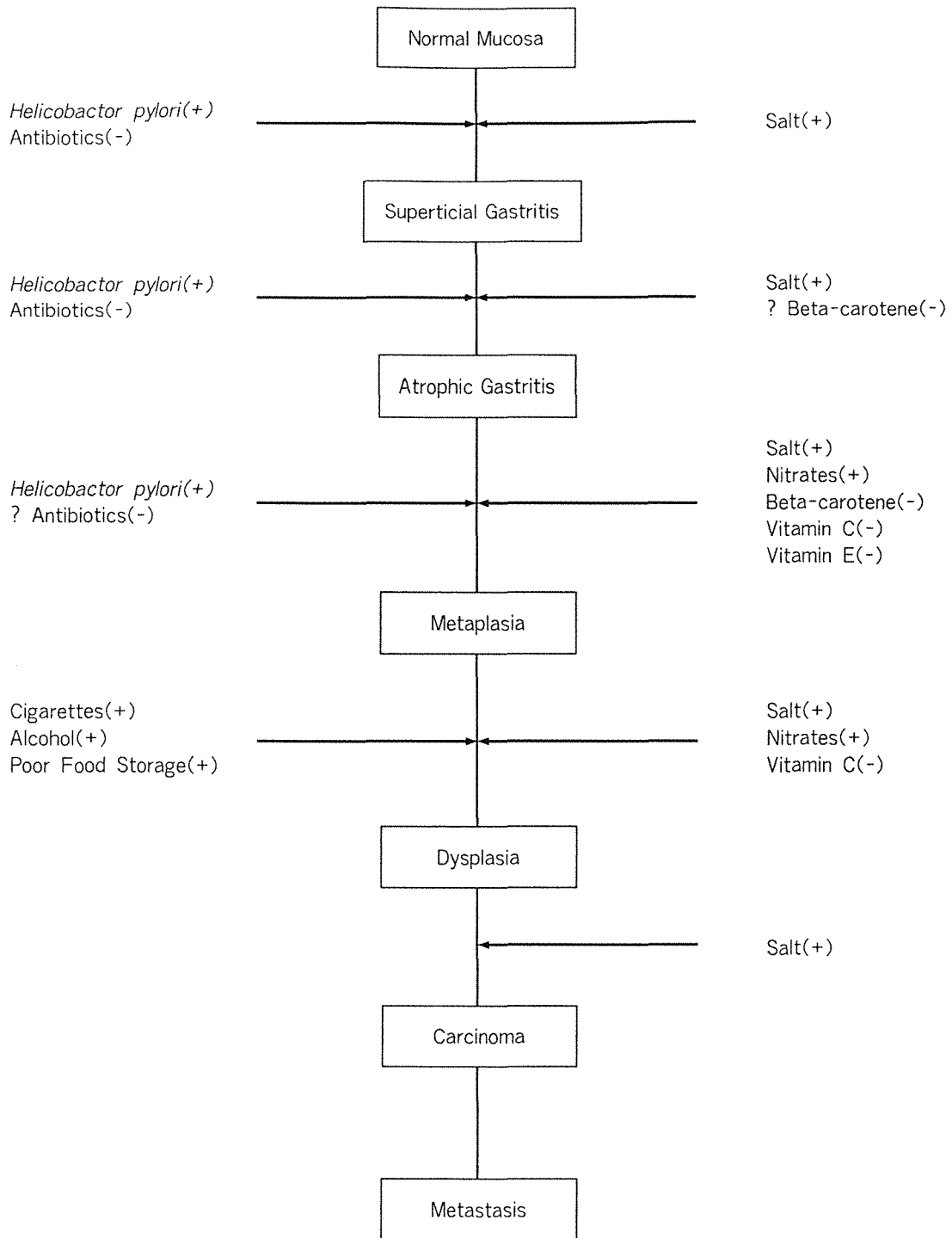


圖 2. 感染 *H. pylori* 可能的臨床發展

( 摘自 Taylor DN, Blaser MJ: The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Epidemiol Rev 1991; 13:45)



Key:(+)Possible promoters of carcinogenesis  
 (-)Possible inhibitors of carcinogenesis

圖 3. 影響胃癌形成的環境因素

( 摘自 Hwang H. Dwyer J. Russell RM: Diet, *Helicobacter pylori* infection, food preservation and gastric cancer risk: are there new roles for preventative factors? Nutrition Rev 1994; 52:77)

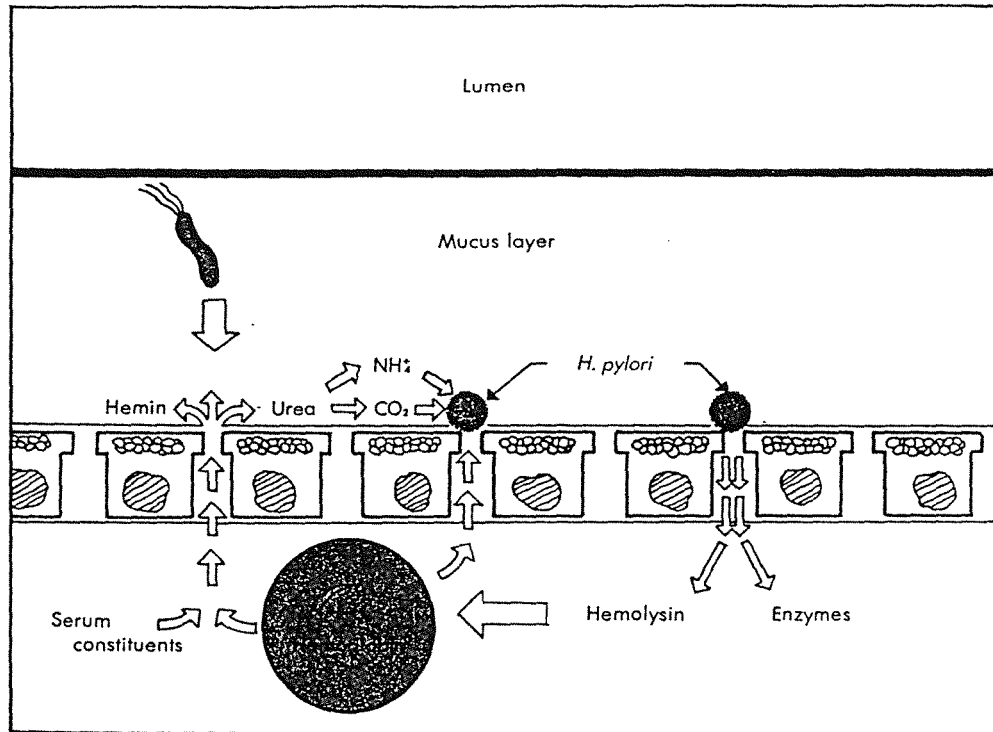


圖 4. *H. pylori* 移生於胃粘膜之圖示

The motile organism moves rapidly through the viscous mucus toward chemotactic growth factors, urea and hemin, present in the gastric pits. The stomach acidity is neutralized by the urease activity, and hemin stimulates growth of *H. pylori*. Infiltration of inflammatory cells and release of hydrolytic enzymes in response to the proliferating organism leads to gastritis.

[ 摘自 Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS: Medical Microbiology (second edition). Mosby 1995; 26:251.]



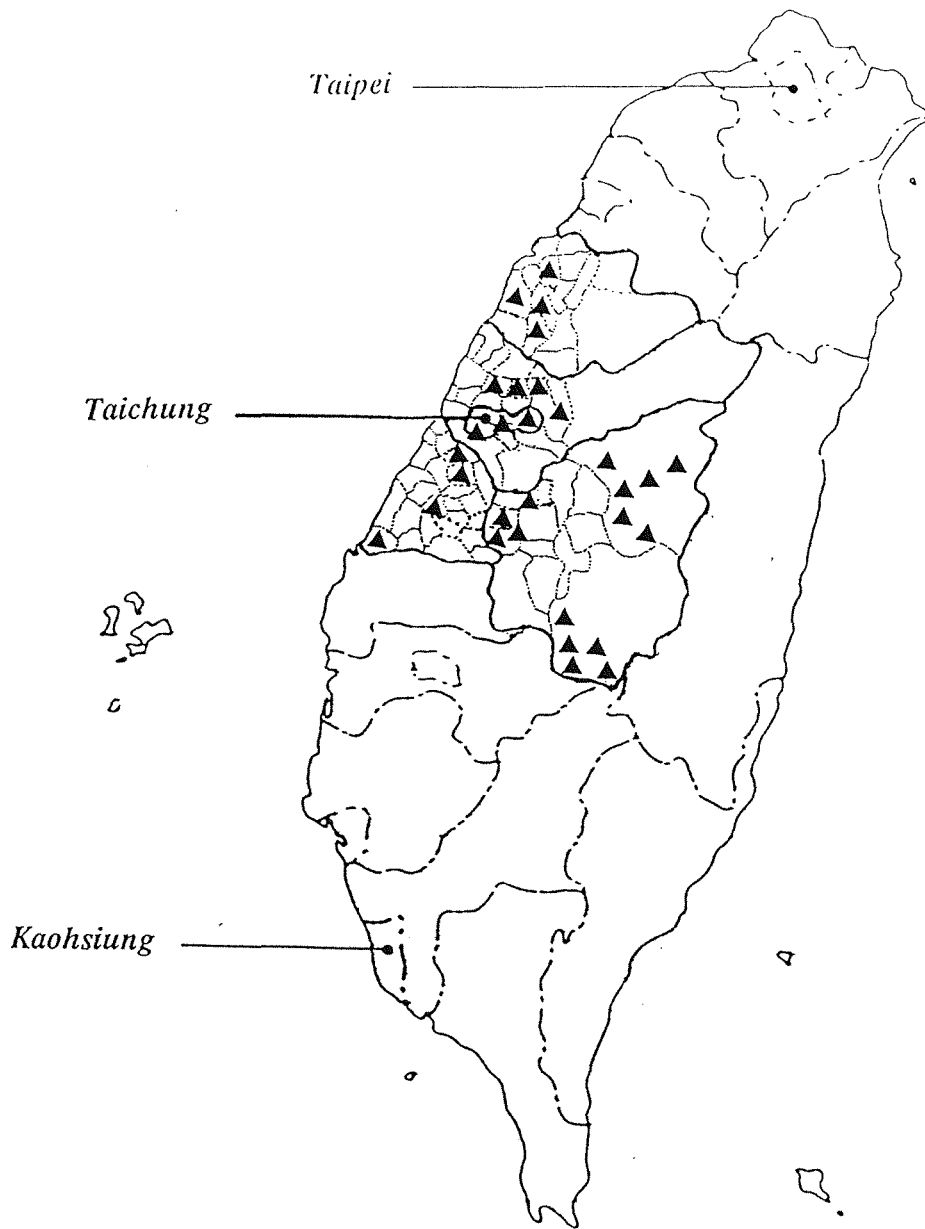


圖 5. 本研究所選擇的調查地區 (▲ 部份)

## Latex agglutination test (HP-QUICK)

Pipette 20  $\mu$ l of serum onto one circle of the test card.

↓ Mix the contents of the latex reagent vial gently.

↓

Add one drop of the latex reagent to the circle already containing serum sample.

↓ Tilt and rotate the test card for 5 minutes.

↓

Observe the latex beads for evidence of agglutination occurring.

圖 6. LA 方法的操作流程

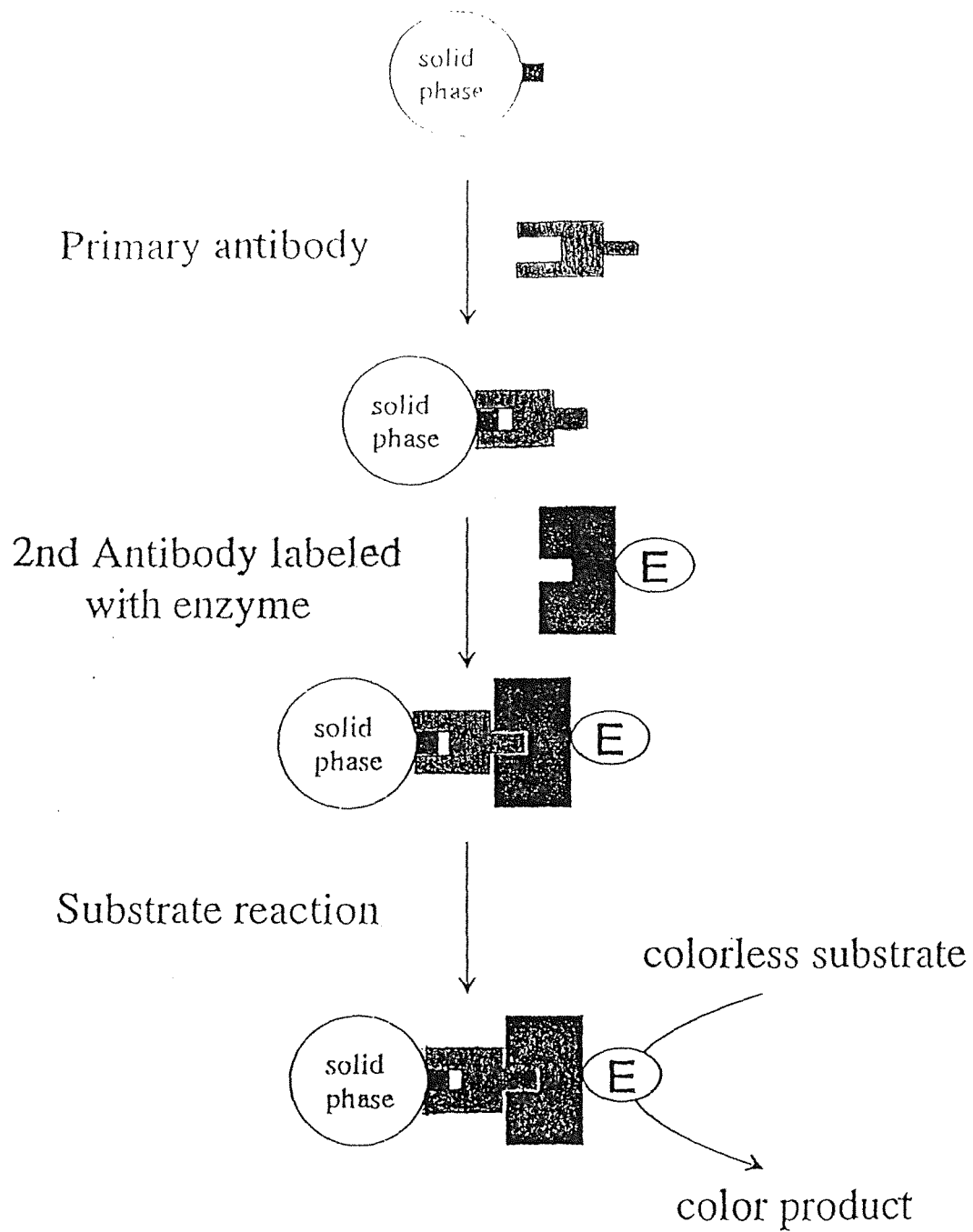


圖 7. ELISA 的反應原理

## The ELISA method (Pyloriset EIA-G)

100  $\mu$ l diluted serum (1:200) into well.

↓ Incubate at 20-25 °C for 60 minutes.

↓ Wash the well 3 times with Washing Buffer.

100  $\mu$ l Enzyme Conjugate into well.

↓ Incubate at 20-25 °C for 60 minutes.

↓ Wash the well 3 times with Washing Buffer.

100  $\mu$ l fresh substrate solution into well.

↓ Incubate at 20-25 °C for 30 minutes.

100  $\mu$ l stopping solution into well.

↓

Read the absorbance readings of well at 405 nm.

圖 8. ELISA 方法的操作流程

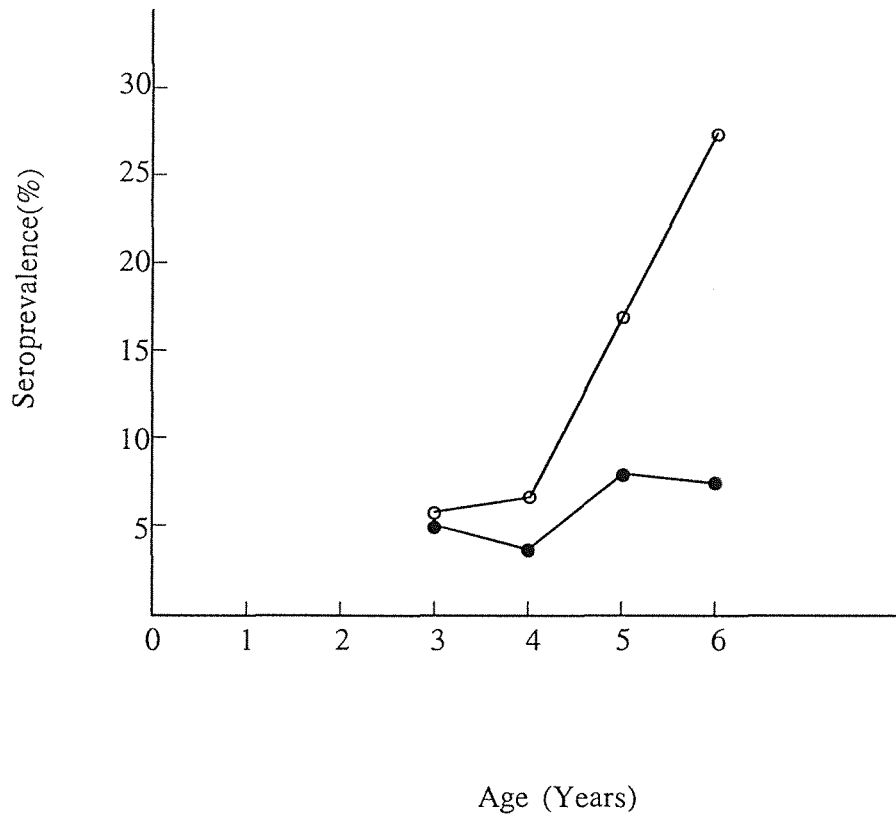


圖 9. 平地鄉鎮與山地鄉各年齡層 *H. pylori* 感染的血清盛行率

- : aboriginal township
- : metropolitan precinct and urban townships