

## 特稿

# 爲什麼我們無法創先發現幽門螺旋桿菌(*H. Pylori*) ?

## ——一位長輩給年輕醫師的 message

第73次日本消化器內視鏡醫學會總會演講稿, 2007

多賀須幸男博士

多賀須消化器科內科診所院長

前NTT關東遞信病院副院長 前日本國立癌症中心內視鏡室醫

### 引言

國立癌症中心名譽總長杉村隆教授在他的特別演講中，多次提到日本消化系的醫師，常自詡認爲日本在胃的研究是獨步全球。果真如此，爲什麼日本不能創先發現幽門螺旋桿菌(*Helicobacter Pylori*)呢？

本年(2007)日本消化系內視鏡醫學會舉辦第73次總會，三本會長邀請本人參加「前輩之傳言」一系列的演講會，本人遂選擇「我們爲什麼不能創先發現*H. Pylori*菌？」藉此機會反省自己，也希望年輕醫師能以此爲鑑，不再重蹈前輩的失敗。也許演講中不應該用「我們」而要用「我」以示自己負責，但日本人無法發現*H. Pylori*菌又是事實，所以我雖有點越權還是使用「我們」，願與大家共勉。

### 病原微生物發現之歷史概要

回顧過去病原性微生物發現的歷史，開拓細菌學這個新系列，是一位德國鄉下擔任衛生技師的內科醫師 Robert Koch，他經過非常嚴謹的實驗，於1874年，自罹患炭疽病死亡的牛及羊的血液中，成功的分離培養出病原菌。以後至

1900年的20多年期間，是發現病原菌非常活躍的時代，一般稱爲「細菌獵人時代」。

日本人也排列出發現*Pest*菌的北里柴三郎、發現赤痢菌之志賀潔等都聯名在內，其間當然免不了彼此競爭、互相較勁的現象。爲整理這些混亂情況，Koch此時提出其有名的Koch之條件。

Koch於1905年獲得第5屆Nobel生理或醫學獎，而Warren和Marshall亦因研究*H. Pylori*菌於2005年得到Nobel獎，期間正好屆滿百年。

柯霍氏法則(Koch's postulates)，是由四項標準組成的一套研究思維，用以建立疾病和微生物之間的因果關係。

第一：有病原嫌疑之微生物，應很規則的從其病灶證明出來，且可明確的說明疾病之症狀及經過。

第二：無該疾病之處不會有其微生物，這點絕無例外。

第三：採取病原體再做純培養，於動物身上接種，經過重複數代培養，能再出現同樣的疾病。

第四：實驗所引起的病變部位，會再發現同樣的病原體。

以上四要件與現實有些不符，早期曾有人提

出質疑，但我還是固執Koch的條件。因此，不輕易相信 *H. Pylori* 菌和消化性潰瘍間的密切關係。

「細菌獵人」的名稱來自1926年Paul de Kruif所著 *Microbe Hunters* 之日本譯本。而且柯霍氏法則是由細菌學、醫學史學權威川喜田愛郎教授之論文所引用。論文中，有詳細的記載柯霍氏法則如何成立的經過。本論文共計15頁，在戰敗前一年（1944年）的春天出版，當時印刷用紙非常匱乏，對體驗過當時艱苦時代的本人深為感動。

川喜田教授在文中提到「在非常時期，羅列這些似乎是很無聊的事…」，同時也說「我堅信如果未對真實有深深的敬畏和執著，學問不可能成立…」，以此做為文章的結語。因此，雖然大家工作繁忙，切勿忘記對「真實」應有深沈之敬畏和熱愛。

1964年，人類學者Blumberg發現B型肝炎病毒，當時大河內等日本學者對於未能搶得先機深表遺憾。但是1982年Warren和Marshall發現 *H. Pylori* 菌時，卻沒有一位日本學者為被搶先表示遺憾，因為日本學者並未在尋找 *H. Pylori* 菌。在這次彙整歷史資料看來，我仍然感到遺憾。

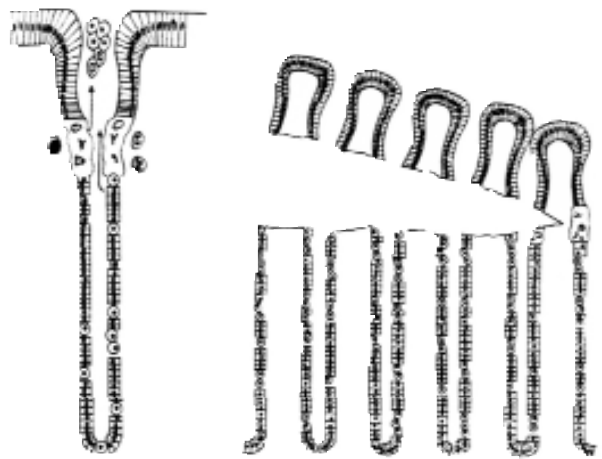
## 胃粘膜之細菌

### 「細菌獵人」之時代

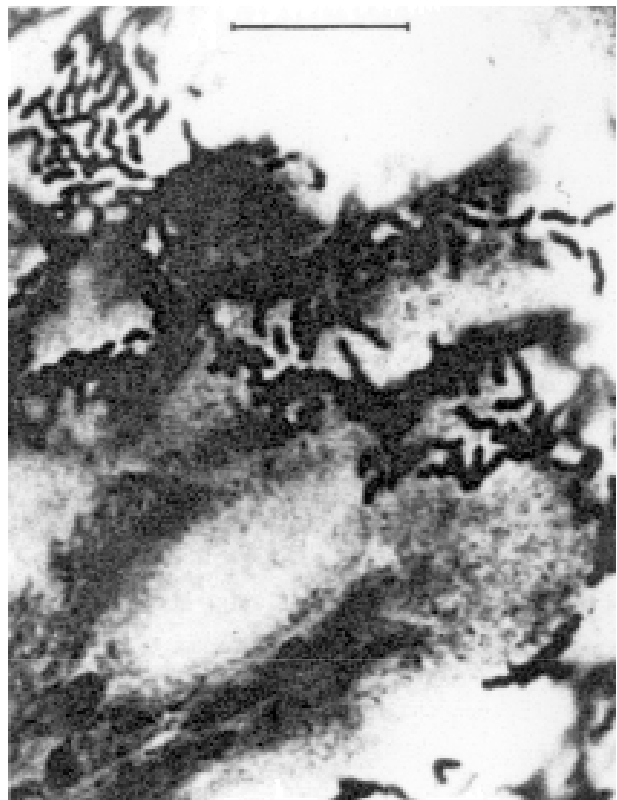
「細菌獵人」一書裡，有介紹數篇有關存在胃粘膜細菌的報告，但於1954年消化系醫學的世界權威E. D. Palmer發表其研究否認其可能性。Palmer使用吸取切片檢查法所採取的1,180位胃粘膜HE染色標本，皆未發現任何spirochete，胃內spirochete全是口腔內spirochete的污染所引起，他甚至表示以後應該不需要再做胃粘膜細菌之研究。他的論文很簡短，但大師輕率的說法卻引起此後胃粘膜細菌研究之長期中斷。

### Palmer之見解與Warren等 *H. Pylori* 菌的發現

圖一是Palmer刊登於有關胃炎之冗長亦難解的總說內的插圖之一。關於胃炎之成因，Palmer重視腺頸部之necrobiosis，因此他應當是很慎重地觀察胃粘膜的表層，但未注意到 *H. Pylori* 菌。

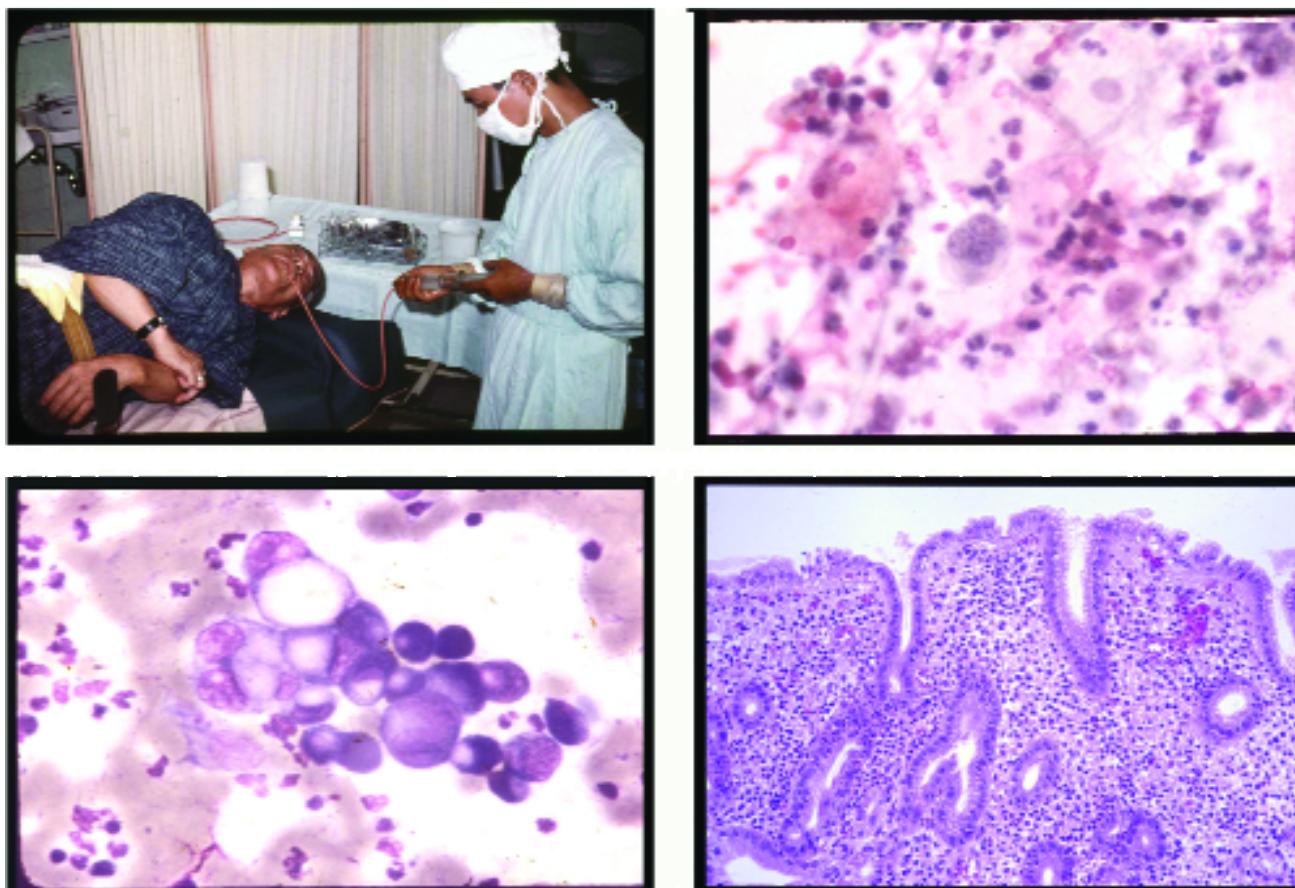


圖一：胃炎是腺頸部之necrobiosis所引起。胃粘膜HE染色標本中未發現任何spirochete。E.D. Palmer (1954)。



圖二：胃炎之內視鏡切片，銀染色標本中發現多數 *H. Pylori* 菌。Marshall, Warren, 1983.

圖二是1983年Warren和Marshall刊登在只有一頁短報上的 *H. Pylori* 菌。在他的報告中，內視鏡切片所得的標本，一半觀察到有 *H. Pylori* 菌之存在。經過銀染色在pit內外看到多數 *H. Pylori* 菌之存在。三年間，他的經驗有135例有



圖三：左上：胃洗淨細胞診斷之現場。左下：胃癌細胞（stump 標本 Giemsa 染色）。  
右上：洗淨細胞診斷之標本（PAP 染色），可看出多數 *H. Pylori* 菌。右下：胃粘膜發紅部之標本（HE 染色）

neutrophils 浸潤的慢性胃炎標本都有 *H. Pylori* 菌。他強調 *H. Pylori* 菌之存在不可能是偶然。

### 本人有可能發現 *H. Pylori* 菌的三次機會 第一次機會

我本有三次機會可能接近 *H. Pylori* 菌。第一次在 1967 年，我的上司要我做一種新藥 Calmint 之臨床試用計畫。Calmint 是以尿素為主要成分的消化性潰瘍之治療藥。尿素受到胃粘膜 urease 之作用，產生 ammonia 能中和胃酸。這是一種特殊的藥理效果，因此我有機會接觸許多有關胃 urease 的文獻。1950-1960 年代間，胃 urease 之生理學意義在生理學者之間成為話題，胃 urease 存在於多數動物之胃粘膜，尤其是胃體部粘膜，具有胃粘膜的保護作用。penicilline, tetracycline, sulfa drug 之大量使用，可使胃 urease 的活性降低。因此大家認為是細菌引起，這些想法與 *H.*

*Pylori* 菌之作用機轉完全一致，可惜生理學者不做細菌學的研究。而胃粘膜存在具有 urease 活性細菌的有趣記事，只留在我的記憶片隅。

### 第二次機會（圖三）

第二次有機會接近 *H. Pylori* 菌，是在 1960 年代做洗滌細胞學診斷的時候。如左上圖，使用酵素洗滌液強力洗滌胃內，將洗滌液之沈渣做成染色標本，在顯微鏡下觀察。

記得有一次 X 光及內視鏡檢查，皆無法診斷的 0 II b 型早期胃癌以本法診斷出來，可惜當時的玻璃片標本已經廢棄無法確認。如右上圖同樣的標本，每夜用兩三小時，觀察數年，我相信當時鏡檢的視野中，一定有 *H. Pylori* 菌出現過，當時不但切片標本、其他 stump 標本、組織標本都同樣檢查。只是當時全部注意力都放在胃癌細胞上，根本未注意到細菌或炎症性細胞之記憶。想起也很可惜，那時我的腦之片隅應該有「能產生

urease 之細菌存在於胃粘膜」之記憶。

### 第三次機會

我接近 *H. Pylori* 菌之第三次機會是 1988 年，當時擔任第 35 次日本消化系內視鏡醫學會總會會長，做胃內視鏡檢查後 AGML ( acute gastric muosal lesions ) 發生狀況之全國性問卷調查。

當時學會地方會有提出「胃潰瘍發生前之內視鏡檢查結果」的報告。經過多次討論後得到結論：「內視鏡檢查可能會引起胃潰瘍發生之推測」。茲事體大，因為可能會影響到內視鏡檢查未來的發展，於是內視鏡醫學會總會遂舉行有關大會節目並進行會前全國性的問卷調查。問卷調查結果如下：

1、有經驗過內視鏡檢查後 AGML 發生的醫療單位占 28%，無經驗者 71%，小規模單位或健檢單位發生率高。

2、有經驗單位的發生率為每 1000 例檢查中發生 0.2-7.6 例。

3、內視鏡檢查後有 3-8 天潛伏期，以腹部激痛發病。

4、發病之前的胃內視鏡檢查結果都無異狀。

5、有消化性潰瘍或癩痕病例不會發生。

因為有幾天潛伏期應當想到細菌感染的可能性，但各演講者間討論時，都將重點放在檢查方法及技術上，都未想到細菌感染。其實在 4 年前 Warren 和 Marshall 已有相關的報告。但是日本對胃內視鏡檢查可引起 *H. Pylori* 菌感染下結論，是內視鏡檢查前後之病人血清 pair antibody 測定結果出現之後的事。而且 Marshall 以自身做實驗，吞下 *H. Pylori* 菌時，他的報告說只引起輕微症狀。因此 *H. Pylori* 菌可引起嚴重的 AGML，在當時似很難相信。不過自此之後，對內視鏡徹底地洗淨及消毒即有了新的規定。

### *Campylobacter pylori* 研究會

竹本教授等自 1988 年開始舉辦東京國際 *Campylobacter pylori* ( 即 *Helicobacter Pylori* 的前名 ) 研討會。我每年都會參加，也聆聽過 Warren 教授的演講。當時我任職的 NTT 關東遞信病院設有細菌學檢查部。我請他們把內視鏡切片的胃組織做 *H. Pylori* 菌的培養。結果有潰瘍病例與無潰瘍病

例皆產生 *H. Pylori* 菌陽性的結果。依照 Koch 之條件，我無法相信 *H. Pylori* 菌是胃潰瘍之病原菌。我終於承認 *H. Pylori* 菌之病原性

1995 年，我在調查 IKURA 狀胃炎的時候，當時大家皆注意到肝硬化症病人可發生 IKURA 狀胃炎，即門脈壓亢進性胃症 ( PHG )。我調查時發現無肝硬化病人也會發生同樣的發紅，這些發紅變化除菌後皆會完全消失，此時，我終於無條件承認 *H. Pylori* 菌之病原性。

雖然最終我才相信 *H. Pylori* 菌的存在。當時我任職的 NTT 關東遞信病院有高橋信一 ( 現杏林大學教授 )、及白井幸之 ( 現東海大學副教授 ) 等兩位醫師在研修。兩位教授每次在學會碰面時，都會提醒我對 *H. Pylori* 菌的認知非常落伍，已跟不上時代的進步。非常感謝他們的指教，目前兩位教授皆已是研究 *H. Pylori* 菌之權威。

## 有關胃炎之思考

### 認知心理學

容許我轉換一下話題。從認知心理學的觀點觀察圖四，某部分可以「圖」( figure ) 從「地」( ground ) 分離來認知。對狗有些心得的我，從左側的「圖」不難找出有白底黑點的 Dalmatian 狗，當做「圖」分離來認知。圖五是從米子大學外科綾部教授所著「胃癌之細胞學診斷」書上的照片。用洗淨細胞診斷為粘膜內癌，做胃全摘手術的病例。書上說明從手術標本觀察胃幽門口



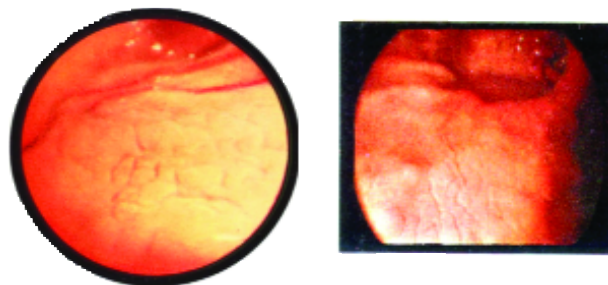
圖四：對 Dalmatian 狗有心得的人不難從「地」( ground ) 認知其「像」( figure )。



圖五：對認知學無心得的人，無法從萎縮性胃炎認知早期胃癌0II C (綾部正大：胃癌之細胞學的診斷，醫學書院，1957)。



圖六：「Schindler; Gasititis之組織像」作者註明不要誤以為是正常粘膜。但還應該是正常胃體部粘膜組織像。



圖七：左：田坂定孝「胃照像機」書上的「所謂」腺性肥厚性胃炎，1962。  
右：「所謂」腺性肥厚性胃炎，崎田隆夫，胃照像機，1970。

部，可看出有萎縮性胃炎但無法認知早期胃癌。我相信在座諸位會員一定很容易從慢性胃炎之「地」，認知出表層擴大II C型早期胃癌之「圖」。想出II C的創新觀念是日本內視鏡學者的榮耀。

腺性肥厚性胃炎是正常胃體部粘膜

當時認為正常胃粘膜是如何的形狀呢？每一本內視鏡教科書都對胃粘膜的正常影像圖有很長的考察，但都寫得不夠明瞭。因為大家對正常的胃粘膜都不太瞭解。圖六的組織圖出自1947年Shindler的胃炎教科書，以腺性肥厚性胃炎之病名記載，上面特別註記不要誤以為是正常粘膜。但怎麼看都是正常胃體部腺粘膜之組織圖。

圖七左邊內視鏡圖是刊登於第一任日本消化系內視鏡學會田坂理事長監修的「胃照像機」乙書上。右邊則是崎田前理事長著作之課本，都以腺性肥厚性胃炎之病名揭載的內視鏡影像。

丹羽理事長的學位論文為「慢性胃炎之演變觀察研究」。田坂課本之慢性胃炎項目是以丹羽論文為藍本。文中記載腺性肥厚性胃炎是非常稀見的疾病，但很容易治癒。仔細觀察這些腺性肥厚性胃炎圖片，可以發現非常類似八木等使用擴大觀察的正常胃底腺影像(RAC)。用廣角鏡頭胃照像機近距攝影所得之偶然產物而已。既然是偶然產物，在演變觀察中下一次攝影時已經消失無影。就是正常胃粘膜當做figure，從慢性胃炎之ground來認知而已，其實當時的論文都把腺性肥厚性胃炎視為燙手山芋。

疾病之存在論·疾病之座

欲考察過去以來大家對胃炎的瞭解，應先針



圖八：T. Sydenham之像 ( 1624-89 )。



圖十：FIV Broussais之像 ( 1772-1850 )。



圖九：G. B. Morgagni之像 ( 1682-1771 )。

對「病名之概念」做根本的檢討。

17世紀時，T. Sydenham (圖八) 被尊稱為英國的Hypocrates。他將病從人分離出來，認為是

獨立存在。他說「Hypocrates之病與患者之病，都是一樣的病」。此後「病」才存在，也開始有了「病名」，川喜田先生認為這是近代醫學的基礎。

在此附帶說明，漢方迄今也沒有病名的概念，例如服用葛根湯有效，就診斷為葛根湯之症(診)。「不是看病是看病人」，應是現在議論的「以病人為中心的醫學」之基礎。

所謂「座」，即是疾病存在體內何處，如果有人得到「熱病」，其發病之原因所在的部位，就是「座」。義大利人Morgagni(圖九)所著「疾病之座及原因」，這方面有非常深入的研究，這些研究逐漸發展成現代醫學。

#### Broussais 對胃炎之思考

最初記載胃炎的醫師是法國的Broussais (1772-1850) (圖十)。他是Napoleon軍隊之軍醫，領導法國醫學長達20年。他以「生理學」的名稱，提倡以器官之病選擇治療法。以戰場之屍體解剖體驗，將熱病之「病座」放在胃腸。當時死後要經過幾天才可解剖，所以胃腸已經發生變化。以後很快就明白這是死後的變化並不是病因，所以盡量避免對胃炎學名的使用，而改用

dyspepsia。而且對胃炎之研究，嚴格要求與死後產生的變化要區別。

#### 有關胃炎的想法 - 材料與研究方式

有關胃炎，從過去到現在，主要的研究材料與研究的方式整理如下：

外科醫師 Konjetzny 為避免死後產生的變化，把切除後之胃即時注入 formalin 以便研究。Schindler 參加第二次世界大戰，為釋明多數士兵的腹部不適，他開始做胃鏡檢查。他利用開腹時採取的胃粘膜，寫了一本402頁的專書，日本的內科醫師多屬於 Shindler 派，專門研究胃體部胃炎，外科醫師及病理科醫師都屬於 Konjetzny 派，主要研究幽門部胃炎，而且雙方都將研究目標放在究明胃潰瘍之原因及胃癌之發生母地。

Wood 等研究胃炎本身是使用盲目吸取生檢法採取胃體部腺組織。因盲目吸取切片檢查對胃癌之診斷無太大幫助，在日本很少人做，所以影響了慢性胃炎研究的腳步，這是我們不能發現 *H. pylori* 菌的原因之一。

#### 有關胃炎的想法 - 正常胃粘膜內之細胞浸潤

爲了要證明胃炎爲炎症之線索，即炎症細胞之浸潤，我查閱有關正常胃粘膜之細胞浸潤之記載。Shindler 記述正常胃粘膜之 neutrophils 浸潤稀少，Palmer 記載正常胃粘膜內之白血球浸潤驚人的少，甚至飯後也不會增加。提倡「平福分類」的平福一郎教授則認爲：切除的胃，大部分可發現細胞的浸潤，可否將這些變化視爲胃粘膜炎症之表徵，應當慎重檢討。日本消化系醫學相關學者在未充分研究的情況下，相信每天在攝取食物的胃粘膜有細胞浸潤是生理的現象，不太檢討對粘膜之細胞浸潤的根本原因。依照經驗的傳承相信爲生理的現象，是無法發現 *H. pylori* 菌的一大原因。

Cheli 等做胃炎考察，認爲正常胃粘膜會有淋巴球，plasma cells 之浸潤，但很少有 neutrophils 浸潤。把注意力集中於細胞浸潤，這些觀點進展成爲 Sydney system 之誕生 (1979)。對正常胃粘膜 neutrophils 之浸潤幾乎看不到，這麼重要的事實，爲什麼日本學者沒有注意到，因爲過半數日本人的胃已經有 *H. pylori* 菌感染過。

#### 有關胃炎的想法 - 變遷

關於慢性胃炎，我的老師崎田前理事長說：「將胃粘膜一切的變化稱爲慢性胃炎」(1970)，這樣的解釋比較容易理解。如果不瞭解慢性胃炎所引起的胃粘膜種種變化，就不能發現早期胃癌。昭和醫大村上忠重教授參加國際會議 (1970)，見聞過大家重視胃體部胃炎，回國報告說 (1970~)：日本學者太重視胃潰瘍及胃癌，反而把慢性胃炎的正統研究耽誤了。一方面自體免疫性疾患會引起慢性甲狀腺炎，類推到自體免疫性胃體部腺萎縮 (1979~)。萎縮前階段慢性表層性胃炎之淋巴球浸潤引起大家關注 (1979~)，由 Warren 等 (1983) 發現 *H. pylori* 菌之感染與 neutrophils 浸潤之密切關連，而誕生了 Sydney system (1990)。

#### 總結

因爲大多數的日本人有 *H. pylori* 菌之感染，誤導「胃粘膜之炎症性細胞浸潤，是食物攝取所引起的生理現象」之傳承，未進一步慎重檢討且堅信不移，這是日本不能發現 *H. pylori* 菌的最大原因。請年輕醫師不要輕易相信定說或總論，應有創意思考及檢討。病理學者 Virchow 和細菌學者之間不友善也是很有名的熱門話題。以形態研究爲主的內視鏡醫師應多多學習細菌學的最新進展。

Marshall 和 Warren 不使用高價的器具，也不用任何難解的理論，而能創先發現 *H. pylori* 菌，使胃腸病的診治有如哥白尼的「地動說」，有了重大改變。當今的醫療或醫學上，有許多重要、而有趣的事項多珍藏在你我身邊，亟待大家努力發掘。

(本文係由王德宏譯，若有翻譯錯誤由譯者負責)