

胃酸相關胃腸疾病之最新診治新進展

林淳榮

林口長庚醫院 胃腸科

陳邦基教授 校閱

摘要

胃酸的功用除了幫助消化蛋白質，與吸收礦物、B12外，尚可抑制細菌生長與腸道感染。工業革命後，胃酸造成的併發症嚴重影響人類健康。尤其是消化性潰瘍與穿孔，是外科開刀治療之主因。但隨著神經生理學與內分泌學之進展，迷走神經與胃泌素被認定是控制胃酸分泌之主要因素；後來壁細胞分泌胃酸之調控機制與質子幫浦的發現，陸續有Histamine2拮抗劑，與質子幫浦抑制劑(PPI)成為控制胃酸的藥物，使胃酸相關疾病成為內科治療為主之疾病。胃內幽門桿菌的發現與胃炎，潰瘍之致病機轉的解密，近年來使得根治潰瘍與降低胃癌的發生成為可能。但緊接著胃食道逆流症隨著幽門桿菌消失，與西化飲食改變與肥胖盛行，成為影響人類作息與生活品質的困擾疾患。即使有推陳出新更強的新一代質子幫浦抑制劑問世，仍有無法滿足治療需求之憾；而且抗生素的濫用使有抗藥性之幽門桿菌迅速出現，老年人口中NSAID的使用量激增，潰瘍與上消化道出血又再次逆襲人類的健康。本文藉著回顧胃酸生理研究史與最新制酸藥物的介紹，佐以近年來台灣醫界在消化醫學上之研究概論與貢獻，期望能對胃酸相關之胃腸疾病診治共識中，尋得一條解決之最佳途徑。

關鍵詞：壁細胞 (Parietal cells)
消化性潰瘍 (Peptic ulcer)
胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease, GERD)
非糜爛性逆流症 (Nonerosive reflux disease, NERD)
質子幫浦抑制劑 (Proton pump inhibitors, PPI)

前言

胃酸的分泌是脊椎動物獨特在演化上的優勢，在比較解剖學與生理學上可追溯自3億5千萬年前。胃酸的功用除了幫助消化蛋白質，與吸收鈣、鐵、維他命B12外，尚可抑制細菌生長與預防腸道感染。胃酸主要成分

是鹽酸(hydrochloric acid, HCl)，濃度可達160 mMol (PH 0.8)與少部分氯化鉀(KCl)和氯化鈉(NaCl)。胃潰瘍穿孔造成猝死病例可回溯自文藝復興時期的歐洲，但19世紀開始胃潰瘍病例大量被報告發生於中年女性與男性；直到20世紀初期十二指腸與穿孔在年輕男性病例暴增，估計在前半世紀有10%年輕族群有消化性潰瘍。

但自末1/4世紀起消化性潰瘍的發生率與死亡率在全世界逐漸下降，可能原因是衛生環境改善，致幽門桿菌在年輕族群感染率下降，幽門桿菌根除治療的成功，以及有效抑制胃酸的藥物普遍應用。然而胃食道逆流症(GERD)自1970年代開始被注意到有病例漸增趨勢，加上食道腺癌同步發生率增加，被臆測可能與幽門桿菌根除後胃酸增加與西化飲食、肥胖因素有關¹。本文將試著回顧文獻中相關研究，以釐清胃酸，潰瘍，幽門桿菌之複雜關係，以及最新藥物治療的進展，與診治胃酸相關胃腸疾病之共識之介紹。

胃酸分泌之生理學研究回顧

胃在解剖上分為胃底(fundus)，胃體(body)，與胃竇(antrum)。功能上分為二類腺體區：胃酸腺黏膜(Oxyntic gland mucosa)-主要是壁細胞(parietal cell)，佔80%位於胃底與胃體；幽門腺黏膜(pyloric gland mucosa)-主要是G細胞，佔20%位於胃竇。人體大約有十億個壁細胞，位於胃酸腺的下2/3，主要分泌鹽酸與內因子(intrinsic factor)；主細胞(chief cell)位於胃酸腺的底部，主要分泌胃蛋白酶原(pepsinogen)與瘦素(leptin)；其他神經內分泌細胞主司調控壁細胞活動的荷爾蒙與旁分泌(paracrine)功能，包含D細胞，腸嗜鉻樣細胞(enterochromaffin-like (ECL) cells)，X/A樣細胞(X/A-like cells, 或 Ghrelin cells)分泌飢餓肽ghrelin)，與腸嗜鉻細胞(enterochromaffin cells)。

現代胃酸的研究肇始於1823年W. Prout發現胃內無機酸成分為鹽酸，以及1822年W. Beaumont觀察一位因槍傷形成胃瘻管之胃分泌功能。俄國生理學家Ivan Pavlov在1897年，發表了名為《The Work of the Digestive Glands》一書，為消化系統上的研究工作打下了重要的生理學知識基礎；他利用人工瘻管的狗建立了假餵(sham-feeding)模型，證明了神經系統對消化系統的重要調控功能，提出神經論(nervism)觀念，並於1904年獲頒諾貝爾生理醫學獎。另一方面1906年J.S. Edkins發現胃泌素(gastrin)也是控制胃酸分泌的化學傳導物，但半世紀後才

由R. Gregory與H. Tracy分離與製造胃泌素胜肽(17胺基酸與34胺基酸)；1910年K. Schwartz名言：“No acid, no ulcer”提供胃切除術治療胃酸過多等併發症之理論基礎。1916年L. Popielski發現組織胺(histamine)是胃內體液中最強刺激胃酸分泌之物質。1972年J.W. Black因辨識出H₂接受體(H₂-receptors)，以及合成其拮抗劑獲頒諾貝爾獎，消化性潰瘍也漸漸成為內科治療疾病。1980年G. Sachs發現質子幫浦(proton pump, H⁺/K⁺-ATPase)經由cyclic AMP與鈣離子增加而活化，由胞內微小管上移至胞頂部是胃酸分泌之最後共同途徑。因而1990年後研發出許多質子幫浦抑制劑(PPI)，劃時代地改變潰瘍治療。最後1983年澳洲的病理學家R.J. Warren與B.J. Marshall醫師，因發現幽門桿菌在胃炎與消化性潰瘍之角色，於2005年獲頒諾貝爾獎。有關胃酸的主流研究自神經學，內分泌學，藥理學，最終到細菌學²。

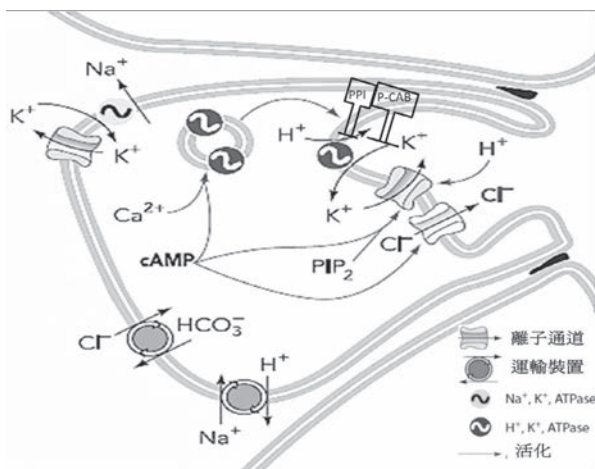
胃酸分泌之調節

傳統上胃酸分泌可分為3階段，頭期(cephalic phase)，胃期(gastric phase)，腸期(intestinal phase)。胃酸分泌過程需要功能性受體，訊息路徑，通道與運輸者，以及質子幫浦；其中壁細胞居最關鍵角色，有接受中樞神經，周邊神經，與鄰近細胞影響之機轉。酸的製造源自細胞內CO₂經碳酸酐酶(carbonic anhydrase)水解成H⁺與HCO₃⁻，氫離子和鉀離子經H⁺+K⁺-ATPase pump交換後與氯離子一同打出細胞外。為維持胞內電荷與酸鹼平衡，壁細胞底側部有Cl⁻與HCO₃⁻的交換，Na⁺+K⁺ ATPase主動運輸；壁細胞頂部有K⁺與Cl⁻專屬通道至細胞外以維持源源不絕地HCl分泌³(見圖一)。

可刺激壁細胞胃酸分泌的因子包括：組織胺(histamine)，胃泌素(gastrin)，乙醯膽鹼(Acetylcholine)。組織胺由胃酸腺附近腸嗜鉻樣細胞製造，是胃酸分泌的主要旁分泌刺激者。可增加壁細胞內adenylate cyclase活性，製造cAMP並活化質子幫浦。H₂受體也存在平滑肌與心肌細胞，故快速靜脈注射H₂拮抗劑可能造成心律不整。

胃泌素是食物(胺基酸)刺激下胃酸分泌的主要刺激者，它主要由胃竇部G細胞製造成前驅物，再轉譯後切割成胃泌素17與胃泌素34活性物質，是胃酸分泌最強的內生性刺激者，因為它可促進腸嗜鉻樣細胞合成並釋放組織胺。胃泌素在結構上與膽囊收縮素(cholecystokinin, CCK)相似，可作用於壁細胞與腸嗜鉻樣細胞之CCK-2受體，活化phospholipase C而釋放細胞內鈣離子。胃泌素對於胃酸腺有營養效應，特別是誘使腸嗜鉻樣細胞的增生；其他腫瘤也對於胃泌素有相同反應，包括胃類腺瘤(carcinoid)，以及胃癌、大腸癌、胰臟癌、與肺癌等。然而因長期使用質子幫浦抑制劑所造成的高胃泌素血症(hypergastrinemia)並未增加上述癌症的發生率。G細胞可接受中樞神經與周邊路徑控制，胃擴張，PH上升，特定胺基酸皆可刺激胃泌素分泌；PH小於3，除負反饋機制抑制胃泌素分泌外，也藉由感覺神經增強體抑素(Somatostatin)的分泌，以旁分泌作用抑制胃泌素分泌。

自副交感神經(迷走神經)之節後神經釋放的乙醯膽鹼可調節基礎胃酸分泌，直接與壁細胞蕁毒鹼類受體(Muscarinic (M3) receptors) 刺激



圖一：壁細胞內的離子運輸與通道。當鈣離子(Ca^{2+})與cAMP之路徑活化後，位於微小管囊之 H^+K^+ -ATPase將移至管腔面；在管腔內鉀離子(K^+)存在下， H^+K^+ -ATPase將氫離子(H^+)打入管腔內並交換鉀離子入胞內。鉀離子通道(KCNE2/KCNQ1)將鉀離子再循環移出胞外，此通道可被氫離子，cAMP與PIP2活化。同樣氯離子通道(CIC-2)也可被cAMP與管腔內氫離子活化將氯離子分泌出去。

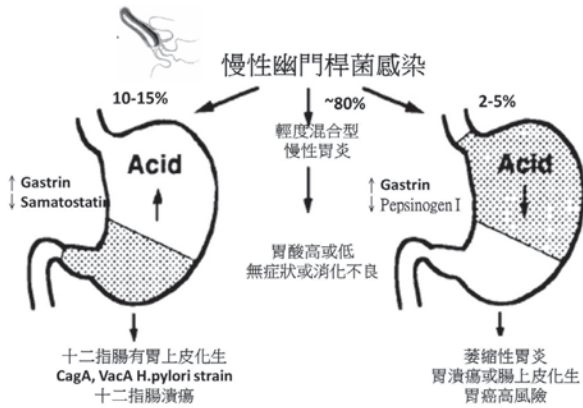
胃酸分泌；亦可經由活化D細胞的M2與M4受體來抑制體抑素分泌，間接刺激胃酸分泌。然而應用乙醯膽鹼拮抗劑來抑制胃酸常合併有口乾，視力模糊，尿滯留等副作用。

體抑素(Somatostatin)由D細胞分泌，是主要生理學上抑制胃酸者，主要有2種形式：體抑素14主要位於胃，胰臟，腸神經；與體抑素28主要存於小腸。體抑素除抑制壁細胞作用外，主要分別抑制腸嗜鉻樣細胞與G細胞釋出組織胺與胃泌素。體抑素的分泌因胃酸與胃泌素而增強，乙醯膽鹼可抑制而血管活性腸肽(vasoactive intestinal peptide)可增強其分泌。因此體抑素類比物octreotide在學理上也可以治療急性潰瘍出血。

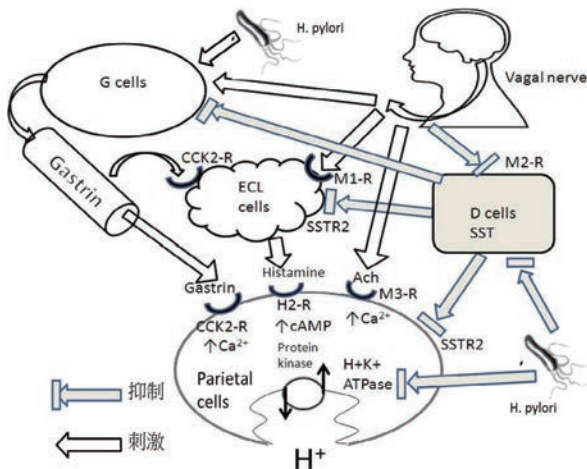
幽門桿菌(*Helicobacter pylori*) 依感染之慢性與主要感染部位，以及細胞毒素之基因表現型(cagA與vacA)對於胃酸分泌過多與過少，或潰瘍發生部位有關。急性感染先有一段短暫低鹽酸期(hypochlorhydria)，慢性感染將使基礎與刺激後胃酸分泌增加。但80%幽門桿菌感染只以輕微症狀或無症狀的慢性胃炎表現。10-15%以胃竇為主要感染部位者，細菌藉由刺激G細胞分泌胃泌素，並增加腸嗜鉻樣細胞釋出組織胺以作用於壁細胞而增加胃酸；另一方面細菌也會抑制D細胞分泌體抑素，間接刺激胃酸分泌，當然帶有cagA、dupA基因表現之菌種與十二指腸潰瘍有緊密關係⁴。2-5%以胃體部胃酸腺為主的感染時，因細菌會減少壁細胞內質子幫浦次單元之合成，減少胃酸之分泌，其細胞毒素與促發炎因子會誘發一系列發炎反應而破壞上皮細胞(包括D細胞)，造成萎縮性胃炎與胃潰瘍；胃酸減少與D細胞減少也會產生高胃泌素血症，若同時有環境因素配合會增加胃癌發生機率，這也是慢性發炎與誘發癌症的事例之一⁵(圖二)。綜合上述有關胃酸分泌複雜的交互作用詳見圖三。

控制胃酸分泌之治療法

胃酸造成疾病在19世紀初期是以消化性潰瘍、以及併發症出血與穿孔為主，“無胃酸，即無潰瘍”的名言代表當時以手術切除胃與迷走神經切除為主流的治療方式。內科以藥物，中



圖二：慢性幽門桿菌感染因主要胃部感染部位，造成胃酸分泌過高(以胃竇為主胃炎)，或胃酸分泌過低(以胃體部為主胃炎)。前者多數容易形成十二指腸潰瘍；後者有萎縮性胃炎，胃潰瘍與胃癌風險。



圖三：壁細胞上之刺激受體，質子幫浦與鄰近神經內分泌細胞，迷走神經與幽門桿菌對胃酸分泌之調控。SSTR2: somatostatin receptor2; CCK2-R: cholecystokinin 2 receptor; M3-R: Muscarinic 3 receptor; H2-R: Histamine 2 receptor。

和胃酸、保護黏膜、抗乙醯膽鹼、以及胃泌素拮抗劑、前列腺素(prostaglandins)等先後被應用於抑制胃酸，但僅止於治標性緩解症狀。中和胃酸的鹼性藥物(如碳酸鈣、碳酸氫鈉、氫氧化鋁、氫氧化鎂)作用時間短，須加上抗乙醯膽鹼藥物才用於潰瘍治療；但後者對胃作用無特異性，常有口乾，視力模糊，心悸，膀胱失能等副作用。直至1972年Black研發第一個H2R與1975年cimetidine上市後，才改變消化性潰瘍的治療成為一內科疾病。組織胺是共同刺激壁

細胞分泌胃酸最強最直接之因子，但H2R拮抗劑除早期藥物影響其他藥物在肝代謝途徑外，其白天制酸作用不如夜間，且長期使用誘發快速耐受性(tolerance)而失效，起因於壁細胞內cAMP因其他途徑上升；停藥後因質子幫浦製造增加或H2R上流調節(up regulation)引起胃酸反彈是另一缺點⁶。

胃酸分泌最後共同途徑-是質子幫浦(H+K+ATPase)，第一個研發藥物是Omeprazole 1979年進入臨床試驗，1988年上市後，發現是比H2R拮抗劑作用更快，制酸力更強，藥效更久的藥物。隨著後續上市的質子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor, PPI)，如Lansoprazole (1991)、Pantoprazole (1994)、Rabeprazole (1999)、Esomeprazole (2001)等，PPI成了治療胃酸相關疾病的主流以及第一線用藥⁷。

PPIs基本構造是benzimidazole，屬於弱鹼性藥物(pKa 3.9-5.0)，容易被胃酸破壞分解，所以多以腸衣包裹至弱酸或弱鹼性之小腸吸收，吸收後經血循至肝臟代謝後進入壁細胞質內。因PPIs皆屬於原生藥物(prodrug)，在酸性環境下(PH<2)與氫離子結合成為Sulphonamide才成為活性藥物，可在分泌小管面與質子幫浦之α次單位之半胱氨酸(Cysteine)以雙硫共價鍵，不可逆地破壞有活動性的質子幫浦。直到新生成質子幫浦後，才會恢復胃酸分泌。PPIs在體內半衰期約30分鐘至2小時，多經由cytochrome P2C19, 3A4在肝臟代謝為不活動產物而排泄。清楚PPIs的藥物與藥效動力學有助於臨床的應用與治療，此藥物最佳服用時機是早餐前30至60分鐘，經過一夜禁食後質子幫浦生成最多，藥物不會被胃酸破壞，待吸收進入壁細胞分泌小管需有酸性環境活化，與活躍的質子幫浦為作用標的，故不適與其他制酸劑併用；因每次僅破壞約75%質子幫浦，故最大制酸能力約需3至5天，且每日提升胃內PH值時間約10至14小時，但對於夜間症狀控制較不理想⁸。

胃食道逆流症之診治新進展

胃食道逆流症(Gastroesophageal reflux disease, GERD)，過去認為是西方人特有疾病，

近年來在亞太地區被報告的發生率逐年攀升，但族群或國家間差異仍大。自2006年蒙特婁共識會(Montreal consensus)後⁹，GERD有了較清楚定義與分類，以胃內容物逆流造成困擾症狀(心灼熱與酸逆流症)及其併發症定義下，亞太地區以內視鏡診斷之糜爛性食道炎(erosive esophagitis)盛行率自<1%至20.8% (多數大於10%)，多數屬輕度(Los Angeles grade A and B)者大於90%¹⁰，高雄榮總報告顯示572健診個案發現無症狀之糜爛性食道炎佔12% (71% grade A; 29% grade B)，危險因子是男性與高BMI¹¹。PPI治療是以提升胃內pH值>4以上時間為目標。而以症狀為主者依病患來源、語言表達與嚴重度差異，盛行率約6-10%。2014年一篇對於亞洲5個國家450位GERD病患使用PPI之問卷調查(GAPS)顯示，大於70%病患滿意於PPI對於解除疼痛，30分鐘快速作用與夜間症狀之緩解。但仍有45%對於夜間症狀改善不滿意，49%有使用其他輔助藥物來緩解症狀，且高達76%認為即使治療後仍常受深受GERD之苦¹²。上述無法滿足治療需求(unmet treatment need)，仍督促臨床醫師與藥物專家持續研究新對策。畢竟GERD不僅是胃酸過多逆流問題，其病態生理機轉仍是多樣性。橫膈疝氣(hiatal hernia)，下食道括約肌(LES)短暫鬆弛，食道臟器敏感與合併多樣功能性障礙等都有待解決。

非糜爛性逆流症(nonerosive reflux disease, NERD)在各族群報告約佔50-70%。內視鏡診斷後可藉24小時食道電阻儀(impedance)與酸鹼監視儀(pH monitor)區分為4類病患：酸逆流過多者，弱酸逆流(食道敏感)者，非酸逆流者，與功能性心灼熱(functional heartburn)¹³。最近的研究報告是使用導管型電阻器，經由內視鏡管腔即時測量黏膜電阻量(mucosal impedance, MI)，可鑑別GERD與非GERD疾病，似乎可取代耗時與造成病患不適的酸鹼監視儀¹⁴。

NERD對於PPI反應較糜爛性食道炎差(4周治療後仍低於20-30%)，鑒於其自然病史屬非進行性，建議以減半PPI劑量使用，或間歇性依症狀需求之PPI治療，有穩定控制胃酸，服藥便利性與減少酸反彈等優點。增強LES功能的

GABA-B agonist (促效劑)-Baclofen可與PPI用於弱酸逆流(食道敏感)者，可降低43%的逆流發作，加速胃排空。但因Baclofen可通過血腦障壁引起中樞神經副作用，限制其廣泛使用；另一同類新藥lesogaberan臨床療效更佳且副作用更少，現已進入臨床試驗階段，有望成為另一輔助用藥¹⁵。

對於頑固性胃食道逆流症(refractory GERD)即使用PPI標準或雙倍劑量仍無法控制症狀者，或夜間逆流症者，使用更長半衰期的PPI(如Tenatoprazole 4.8-7.7小時)¹⁶，或延遲劑量釋放時間的Dexlansoprazole (25%在pH5.5釋放，2小時內；75%在pH6.75約4小時第二次釋放)，皆可改善現有PPI治療之缺點¹⁷。2015年3月日本武田與大塚藥廠研發的鉀離子競爭性酸阻滯劑(P-CAB) Vonoprazan fumarate (Takecab)已上市¹⁸，具有速效、強勁、持久的胃酸分泌抑制作用；因不由CYP2C19代謝，同時Takecab對質子幫浦的抑制作用無需酸的激活，該藥以高濃度進入胃中，在首次給藥時便能產生最大的抑制效應且該效應可持續24小時，有望顯著改善當前酸相關疾病治療中存在的問題。

內視鏡治療術在胃食道逆流症的角色

因制酸藥物治療效果不彰，或藥物(如PPI)副作用與病患遵從度差，無法長期服藥者，目前大多訴諸外科開刀治療，如腹腔鏡胃底折疊術(laparoscopic fundoplication)。微創內視鏡治療陸續被研發出來，並通過美國FDA核准於臨床應用¹⁹。依序有使用射頻能量(radiofrequency energy)的Stretta System (2000)，內視鏡折疊縫合術(Bard EndoCinch Suturing System (2001)，NDO Surgical Endoscopic Plication System (2007)，EsophyX™ System (2009))，聚合物注射或植入技術(Enteryx™(2003)，Gatekeeper，Durasphere)，磁性括約肌增強裝置(LINX Reflux Management System, 2012)。

但多數在美國以外地區應用仍不普遍；有些是相較於PPI，胃酸控制不理想；相較於胃底折疊術其療效無法持續問題；甚至有嚴重併發症而下市或未核准者(Enteryx™2005召回下市，

因無法移除之穿越食道壁聚合物造成嚴重症狀與死亡)。因胃食道逆流症之致病機轉有多重因素，制酸劑可改善食道內酸造成之傷害；增強下食道括約肌功能的手術或內視鏡治療術，可治療橫膈疝氣與非酸性逆流務之傷害，或許根本無所謂萬靈丹或獨門招數以治癒所有頑強性胃食道逆流症²⁰。目前美國主流醫學會(AGA, ASGE, ACG)，仍不推薦廣泛應用內視鏡術於GERD治療，或僅同意使用於臨床試驗。除非諸多內視鏡療法，能藉由高品質的隨機控制組研究佐證，與長期追蹤尋求出一最佳治療術於特定GERD族群，並確實改善病患生活品質，減少PPI依賴或使用量，操作簡單與高安全性，才能獲得治療GERD替代療法之地位²¹。

幽門桿菌與潰瘍治療之新觀念

幽門桿菌自1983年發現以來，除了與慢性胃炎，消化性潰瘍有緊密關係外，1990年也被國際癌症研究機構(IARC)列為第一類致癌物，現在知道此細菌是胃腺癌與胃黏膜相關組織淋巴瘤(MALT lymphoma)發生重要病因。2012年發表的第4次馬斯垂克共識(Maastricht IV consensus)對於幽門桿菌感染之處置已有詳盡整理與回顧²²。在此簡單將與消化性潰瘍，胃食道逆流症之處置摘要如下：

1. 在幽門桿菌高盛行率(≥20%)區域，對於胃接受消化不良者檢查者應採「檢查並治療」策略(test-and-treat strategy)；檢查以尿素酶呼氣試驗(UBT)與糞便單株抗原(SAT)為主。

2. 幽門桿菌可因胃內發炎分佈而可能有胃酸過多或過少；對於胃食道逆流症無論嚴重度，再發性，與療效皆無影響。但流行病學研究幽門桿菌的盛行，和胃食道逆流症與食道腺癌有負相關。

3. 幽門桿菌陽性病患接受長期PPI治療與胃體部為主發炎有相關，造成萎縮性胃炎；根除幽門桿菌者可防止進行至萎縮性胃炎，但無證據可減少胃癌發生率。

4. 檢測幽門桿菌前應停用PPI至少2周以上，根除幽門桿菌後之確認檢驗應於治療結束後至少4周，且建議以非侵犯性之UBT與SAT

為主，而非血清檢查。

5. 高劑量PPI(每日2劑)可提高3合1療法治癒率8-12%；對於Clarithromycin有抗藥性細菌地區，第二線藥以包含Bismuth之4合1治療為主，或包含levofloxacin之3合1療法。第二線藥失敗時根據細菌藥物敏感試驗決定治療。

6. 無併發症之十二指腸潰瘍者幽門桿菌治療後，不建議延長PPI之治療；但有併發症之十二指腸潰瘍與胃潰瘍者，仍建議延長使用PPI。對於潰瘍出血者之幽門桿菌根除治療，應始於開始進食時。

馬斯垂克共識中，對於Clarithromycin有抗藥性(≥20%)地區，傳統三合療法之根除率因低於80%，而levofloxacin使用於第一線藥物則有誘發出現抗藥性，與造成肺部與泌尿系統感染治療無效之慮。因此目前許多臨床研究所提出的第一線替代療法包括：四合一療法(quadruple therapy)，順序療法(sequential therapy)，伴隨療法(concomitant therapy)，與混合療法(hybrid therapy=sequential and concomitant)²³。順序療法應用前5天PPI+ amoxicillin 1g BID，與後5天PPI+ clarithromycin (500mg)+ metronidazole (500mg) BID。伴隨療法使用4種藥物：PPI+ clarithromycin (500mg)+ amoxicillin (1g)+ metronidazole (500mg) BID 5-10天。順序療法先使用amoxicillin是假設它將先破壞細菌之細胞壁，避免clarithromycin流出通道(efflux channel)之形成，使細菌暴露於更多抗生素的環境。詳見圖四

國內的台灣大學發表(Liou, 2013)第一線療法根除率顯示²⁴：14天順序療法90.7%，10天順序療法87.0%，14天三合療法82.3%；其中地區性抗生素抗藥細菌發生率是影響根除率重要因素。14天順序療法適用於clarithromycin抗藥性<40%，metronidazole抗藥性>40%地區；metronidazole抗藥性<40%地區，則可縮短為10天順序療法。

消化性潰瘍出血之治療共識

延續2010年已發表對於非靜脈曲張上消化道出血的國際共識²⁵，2011年對相同題目有

幽門桿菌第一線建議療法

研究者 / 年分	治療法	天數	病患數	根除率 (%)ITT
低clarithromycin抗藥性(<20%)				
Megraud/2004	PPI+Amo(1g)+Cla(500mg)-bid	7-10	1975	77.3-100
Gatta/2013	PPI+Amo(1g)-bid, then PPI+Cla(500mg)+Met(500mg)-bid	5+5	5666	84.3
高clarithromycin抗藥性(≥20%)				
Berning/2011	PPI+Amo(1g)+Lev(250mg)-bid	7-10	900	72-96
Ramano/2010	PPI+Amo(1g) bid, then PPI+Lev(250mg)+Tin(500mg)-bid	5+5	250	96
Federico/2012	PPI+Amo(1g)+Lev(500)+Tin(500mg)-bid	5	90	92.2
Kim/2013	PPI+Amo(1g)+Cla(500mg)+Met(500mg)-bid	5	135	91.4
Liou/2013	PPI+Amo(1g)-bid, then PPI+Cla(500mg)+Met(500mg)-bid	7+7 5+5	300 300	90.7 87.0
Malfertheiner/2011	PPI bid+Met(500mg) bid+Bis(120mg)qid+Tet(500mg)qid	10	218	92
Molina-Infante/2013	PPI+Amo(1g)-bid, then PPI+Amo(1g)+Cla(500mg)+Met(500mg)-bid	7+7	171	90

圖四：幽門桿菌第一線建議療法 (摘自 Federico A. et al., World J Gastroenterol 2014; 20(3): 665-672)

PPI: proton pump inhibitors; Amo: Amoxicillin; Cla: Clarithromycin; Lev: Levofloxacin; Met: Metronidazole; Tet: Tetracyclin; Tin: Tinidazole; ITT: intention to treat。

亞太工作小組之共識²⁶，以及2012年美國胃腸學院對於潰瘍出血處置之操作指引²⁷，2014年台灣有32位胃腸科學者與內視鏡專家(包括筆者)，也共同發表在國家健保給付下，控制非靜脈曲張上消化道出血的共識²⁸。鑒於不同族群特殊疾病發生率與藥物代謝率之差異，以及台灣醫院內視鏡治療之普及與優良技術但低給付現狀，以臨床研究與健保資料庫(15年回顧分析研究)所發表成果，共達17項共識。和先前國外之共識有疑慮與補充者摘要如下：

1. 對於尿毒患者與冠狀動脈症患者，提高血容比(hematocrit)至少>30%有助益。內視鏡前之Rockall score可辨識高危險病患以接受治療。內視鏡前靜脈注射PPI可加強化解出血徵象與減少內視鏡治療，但無法取代緊急內視鏡術(urgent endoscopy)

2. 成功的內視鏡治療後，建議靜脈注射高劑量或非高劑量PPI 72小時²⁹；口服PPI對於低

風險者(Rockall score<6, ASA class I or II)是另一種治療選擇³⁰。

現有國際共識與美國胃腸學院操作指引，都建議內視鏡治療後使用高劑量靜脈PPI(80mg IV bolus加上8mg/h IV 72小時)，以預防潰瘍再出血，主要根據一份體外研究顯示pH與胃蛋白酶影響血塊穩定度與血小板之凝血功能。鑒於東方人對PPI代謝慢以及幽門桿菌減少胃酸等因素，國內過去研究顯示；以標準劑量靜脈注射或口服高劑量PPI，取代國外研究設計的安慰劑當對照組，無論是再出血率，輸血率，內視鏡再治療率，需開刀止血率，與死亡率皆與高劑量靜脈PPI無統計差異。起初頻頻遭受國外學者質疑，包括病例數少效度不足，選擇病案偏差致總體再出血率低於國外報告，內視鏡止血術方法不一致，病患同時罹病嚴重程度差異大等。然而Cochrane資料庫統合分析(meta-analysis)³¹，與香港中文大學的一篇雙盲隨機有控制組之研

究，也顯示口服PPI確實有相當療效³²。

3. 對於需使用NSAID但有潰瘍出血病史者，非選擇性NSAID加上PPI或單一COX-2可降低出血之復發。至於消化性潰瘍出血，且同時使用低劑量aspirin以預防心血管疾病者，一旦內視鏡止血後應立即使用aspirin加上PPI。

4. 從台灣國家健保研究資料庫(National Health Insurance Research Database, NHIRD)，得知潰瘍出血與再出血之危險族群包括：肝硬化³³，末期腎病³⁴，慢性阻塞性肺病³⁵，與第二型糖尿病³⁶。使用NSAID與SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors)會增加潰瘍出血之風險。現有證據支持及早幽門桿菌根除(潰瘍診斷6個月內)可降低潰瘍疾病與潰瘍再出血³⁷，與潰瘍患者得胃癌之風險³⁸。

回溯性世代研究雖然可標記高危險因子與疾病間相關性，但無法釐清因果關係與確切干擾因子，但它代表真實世界之疾病發生率與預測未來趨勢，指引後續研究之方向。

結 論

近190年來，從胃液中發現無機性鹽酸能幫助食物消化，打破生機論之束縛；至Povlov神經生理學研究揭開控制胃酸分泌之謎，以及內分泌因子胃泌素與組織胺等間接或直接刺激胃酸，壁細胞獨特受體與活化之質子幫浦是胃酸最終分泌的酵素等細胞生物學，最後是幽門桿菌的發現訴說微生物與人類宿主互動關係，與免疫致病機轉的揭密。每一時期皆代表對主流觀念之挑戰與典範轉移(paradigm shift)，胃酸與潰瘍相關研究的學者們已在上個世紀榮獲三座諾貝爾獎，也改變現今胃酸相關疾病之病史風貌與治療方式。胃酸在生物演化中扮演過重要角色，清楚消化性潰瘍發生原因與有效治療法，將使潰瘍出血疾病與幽門桿菌相關疾病漸漸減少，而胃食道逆流症則成為頭號宿敵。隨著今年P-CAB的上市，人類似乎即將進入胃內「無酸、無菌、無潰瘍」的新時代。

這究竟意味著胃酸相關疾病的終結，或是導引下一回合新興疾病的肇始，仍有待觀察。

參考文獻

1. Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 953-65.
2. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, et al. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievement in gastrology during last century. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 4-24.
3. Heitzmann D, Warth R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology* 2007; 22: 335-41.
4. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Interactions between H. pylori infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *Br Med Bull* 1998; 54: 121-38.
5. Konturek SJ, Konturek PC, Konturek JW, et al. Helicobacter pylori and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 3): 29-50.
6. Aihara T, Nakamura E, Amagase K, et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 98: 109-27.
7. Katz PO, Scheiman JM, Barkun AN. Review article: acid-related disease- what are the unmet clinical needs? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl. 2): 9-22.
8. Esplugues JV, A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs* 2005; 65 (Suppl 1): 7-12.
9. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
10. Goh KL. Gastroesophageal reflux disease in Asia: a historical perspective and present challenges. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (Suppl. 1): 2-10.
11. Wang FW, Tu MS, Chuang HY, et al. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1320-4.
12. Goh KL, Choi MG, Hsu WPI, et al. Unmet treatment needs of gastroesophageal reflux disease in Asia: Gastroesophageal reflux disease in Asia Pacific Survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1969-75.
13. Chen CL, Hsu PI. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2013; Article ID 653989.
14. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015; 148: 334-43.
15. Shaheen NJ, Denison H, Björck K, et al. Efficacy and safety of lesogaberan in gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Gut* 2013; 62: 1248-55.
16. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg vs. esomeprazole 40 mg in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 648-57
17. Wu MS, Tan SC, Xiong T. Comparative efficacy of Dexlan-soprazole vs. Esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 190-201.

18. Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs*. 2015; 75: 439-43.
19. Minimally Invasive Procedures for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Clinical Policy (Effective 01/01/2015) *Oxford policies*.
20. Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RCW, et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148: 324-33.
21. Sharma P. Endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease: back in the game? *Gastroenterology* 2015; 148: 280-82.
22. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CAO, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence consensus report, *Gut* 2012; 61: 646-64.
23. Federico A, Gravina AG, Miranda A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection: Which regimen first? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 665-72.
24. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 205-13.
25. Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13.
26. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011; 60: 1170-77.
27. Laine L, Jensen DM. ACG practice guidelines: Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345-60.
28. Sheu BS, Wu CY, Wu MS, et al. Consensus on control of risky nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Taiwan with national health insurance. *BioMed Research International* 2014; 563707: 1-8.
29. Chen CC, Lee JY, Fang YJ, et al. Randomised clinical trial: high-dose vs. standard-dose proton pump inhibitors for the prevention of recurrent haemorrhage after combined endoscopic haemostasis of bleeding peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 894-903.
30. Yen HH, Yang CW, Su WW, et al. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing rebleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 66.
31. Neumann I, Letelier LM, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Article ID CD007999.
32. Sung JJ, Suen BY, Wu JC, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005-10.
33. Luo JC, Leu HB, Hou MC, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 542-50.
34. Kuo CC, Kuo HW, Lee IM, et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in patients treated with hemodialysis: a population-based cohort study *BMC Nephrology* 2013; 14: 15.
35. Huang KW, Luo JC, Leu HB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 796-802.
36. Peng YL, Leu HB, Luo JC, et al. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1295-99.
37. Wu CY, Wu MS, Wang CB, et al. A nationwide population-based cohort study shows reduced hospitalization for peptic ulcer disease associated with *H.pylori* eradication and proton pump inhibitor use. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 427-31.
38. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1641-48.

The New Development on Management of Acid-related Gastrointestinal Diseases

Chun-Jung Lin

Department of Gastroenterology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Medical Center, Taiwan

Gastric acid played an important role on human protein digestion, absorption of some minerals and vitamin B12, as well as bactericidal effect. However excess acid might cause serious implication on health, such as peptic ulcer and perforation, which were used to resort to surgical intervention since industrial revolution. Following the elucidation of neurophysiology and endocrinology, gastric acid secretion was known to be mainly controlled by vagal nerve and gastrin. Through the research of acid manufactory- parietal cells, histamine2 blockers and proton pump inhibitors were introduced and marketed as main regulators of gastric acid, resulting in successful medical treatment on almost whole acid-related diseases. Then the discovery of *Helicobacter pylori* in stomach and its pathogenesis on gastritis and peptic ulcer made the eradication of bacteria and peptic ulcer disease possible. However the evolution of gastroesophageal reflux disease (GERD) takeover worldwide as main acid-related disease, affecting the quality of life on millions of people nowadays. Despite of the refinement of new PPIs, there is still unmet clinical need on treatment. GERD will be highlighted as increased trends as Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma after eradication of *H. pylori*. Following the emerging resistant strain from widespread antibiotic administration and increased usage of NSAID on elderly, peptic ulcer and gastrointestinal bleeding seemed to resurge again. This article will cover the histological perspective, concerning acid research and introduce some contributory studies from Taiwan, as well as update on management consensus of acid-related diseases. This brief text was expected to give us some important clinical insights into these issues for better future practice. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 123-132)