

위십이지장 질환에서
위점막조직과 *Helicobacter pylori*의
Lewis 항원 표현형간의 상관관계

연세대학교 대학원

의 학 과

이 준 규

위십이지장 질환에서
위점막조직과 *Helicobacter pylori*의
Lewis 항원 표현형간의 상관관계

지도 박인서 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

1999년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 준 규

이준규의 석사 학위논문을 인준함

심 사 위 원 _____ 인

심 사 위 원 _____ 인

심 사 위 원 _____ 인

연세대학교 대학원

1999년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되도록 아낌없는 배려와 충고로 이끌어주신 박인서 교수님께 고개숙여 감사 드리며, 본 연구에 각별한 조언으로 도움을 주신 김원호 교수님, 김현옥 교수님, 그리고 이용찬 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 어려운 실험을 묵묵히 도와주신 이광형 선생님께도 진심으로 감사드립니다. 아울러 어려움속에서도 보이지 않게 끊임없이 격려해주신 부모님, 친지들과 항상 곁에서 끝없는 사랑으로 용기를 북돋아준 사랑하는 나의 아내 경성은에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

목 차

| | |
|--|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 3 |
| II. 재료 및 방법 | 7 |
| 1. 대상 | 7 |
| 2. 방법 | 7 |
| 가. <i>H. pylori</i> 의 배양 | 7 |
| 나. <i>H. pylori</i> 의 Lewis 항원 표현형 검사 | 8 |
| 다. 위점막 조직의 Lewis 항원 표현형 검사 | 8 |
| 라. Lewis 혈액형 검사 | 10 |
| 마. 통계 분석 | 10 |
| III. 결과 | 11 |
| 1. 대상환자의 임상적 특성 | 11 |
| 2. 위점막 조직의 Lewis 항원 표현형 | 12 |
| 3. <i>H. pylori</i> 균주의 Lewis 항원 표현형 | 14 |
| 4. 위점막 조직과 <i>H. pylori</i> 의 Lewis 항원 표현형 및 Lewis 혈액형간 의 연관성 | 16 |
| IV. 고찰 | 18 |
| V. 결론 | 22 |
| 참고 문헌 | 24 |
| 영문 요약 | 29 |

표 목 차

| | |
|---|----|
| Table 1. Clinical parameters of the patients | 11 |
| Table 2. The Lewis phenotypes of the gastric epithelium ... | 12 |
| Table 3. The Lewis phenotypes of <i>H. pylori</i> isolates from the patients with gastroduodenal diseases | 14 |

그림 목 차

- Figure 1. Structures of type 1 and type 2 Lewis carbohydrate
..... 4
- Figure 2. The Lewis antigen expression predominancy of
gastric foveolar epithelium. 13
- Figure 3. The ratio of Lewis antigen expression(Le^y/Le^x) of
H. pylori isolates according to the gastroduodenal disease
subtypes 15
- Figure 4. The relationship between Lewis antigen expression of
host red blood cell and predominantly expressed Lewis antigen
of *H. pylori* isolates 17

위십이지장 질환에서 위점막 조직과

Helicobacter pylori 의 Lewis 항원 표현형간의 연관성

H. pylori 감염률이 높은 우리나라에서 *H. pylori* 감염이 확인된 환자의 위점막에서 배양한 *H. pylori* 의 Lewis 항원 표현형과 위점막 조직의 Lewis 항원 표현형 및 Lewis 혈액형간의 연관성을 알아보려고 하였다. 1998 년 9 월부터 1999 년 1 월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 상부 소화관 내시경검사를 시행하여 *H. pylori* 감염이 확인된 소화성 궤양 40 예와 위암 18 예, 비궤양성 위증 13 예를 대상으로 생검한 위점막 조직과 생검된 조직에서 동정한 *H. pylori*, 그리고 환자의 Lewis 혈액형을 면역조직화학염색법, 효소면역검사법, 혈구응집반응검사를 이용하여 각각 확인하였고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Lewis 항원은 생검된 위점막 조직의 98.4%에서 발현하였으나, 위점막 조직의 Lewis 항원의 표현형과 위십이지장 질환에 따른 연관성은 관찰되지 않았다.
2. 위점막 조직에서 동정한 *H. pylori* 균주의 33.9%인 20 개에서 Le^x 와 Le^y 를 발현하였으며, 10 개(16.9%)의 균주에서는 Le^x 만을 발현하였고 16 개(27.1%)의 균주에서는 Le^y 만 발현하였다. 그리고 Le^x 와 Le^y 를 모두 발현하지 않은 균주는 13 개

(22.1%)였다. 질환에 따른 *H. pylori* 균주의 Le^y 나 Le^x 에 대한 흡광도의 차이는 없었지만, *H. pylori* 균주의 Le^x 에 대한 Le^y 의 흡광도의 비(Le^y/Le^x)를 보면 소화성 궤양군은 0.68 ± 1.16 , 위암군은 0.70 ± 0.68 로 비궤양성 위증군의 0.98 ± 1.57 에 비해 각각 낮게 나타났다.

3. 위십이지장 질환 환자 20 명에서 시행한 Lewis 혈액형의 표현형 빈도는 $Le(a-/b+)$ 형이 50.0%, $Le(a+/b-)$ 형이 10.0%, 그리고 $Le(a-/b-)$ 형이 40.0% 이었다.

4. Lewis 혈액형과 동정된 *H. pylori* 의 Lewis 항원 표현형간의 상관관계를 보았을 때, *H. pylori* 에서 Le^y 가 Le^x 보다 우세하게 표현된 경우는 Lewis 혈액형이 $Le(a-/b+)$ 형인 경우에 80.0%로 $Le(a-/b+)$ 형에서의 10.0%보다 의의있게 많았다.

이상의 결과를 종합하면, 위점막 조직과 위점막 조직에서 동정된 *H. pylori* 균주의 대부분에서 Lewis 항원이 발현되었으며, 숙주의 루이스 혈액형이 $Le(a-/b+)$ 형인 경우에서 $Le(a-/b+)$ 형보다 Le^y 가 Le^x 보다 우세하게 표현되었다. *H. pylori* 와 관련된 위십이지장 질환에서 Lewis 항원은 발병기전에 관여하는 병독인자의 하나로 생각되며, Lewis 항원이 위십이지장 질환의 발병기전에 관여하는 과정은 *H. pylori* 와 숙주의 상호관계라는 측면에서 연구되어야 할 것이다.

핵심되는 말 : *Helicobacter pylori*, Lewis 항원, 소화성궤양, 위암

위십이지장 질환에서 위점막 조직과

Helicobacter pylori의 Lewis항원 표현형간의 연관성

< 지도 박 인 서 교수 >

연세대학교 대학원 의학과

이 준 규

I. 서 론

Helicobacter pylori(이하 *H. pylori*)는 그람 음성 미세호기성 나선형균으로 인체에서 만성 위염을 비롯하여 위궤양, 십이지장궤양 등을 유발하며, 위암과 위 림프종의 위험인자로 알려져 있다(박인서, 1997).

*H. pylori*는 세균에게는 적대적 환경인 위에서 생존하며 위점막에 부착하여 만성 감염을 일으킨다. 이러한 *H. pylori*의 병독인자중의 하나로는 표면에 숙주의 항원을 표현함으로써 숙주의 면역감시에서 벗어나는 방법을 생각할 수 있으며, 실제로 *H. pylori*는 위막의 지질다당층(Lipopolysaccharide, LPS)에 숙주인 인간의 혈액형계의 하나인 Lewis항원(Lewis antigen)을 표현하고 있는 것으로 알려져 있다(Mills등, 1992).

Lewis항원계는 인간의 주요 동종 항원계로 적혈구외에도 혈관 내피세포와 체내 분비상피세포에서도 표현된다. Lewis항원의 생합성은 19번 염색체에 존재하는 *secretor gene*, *H gene*, *Lewis gene*에 의해 유도되는 fucosyltransferase의 형태에 따라 제 1형 항원인 Le^a , Le^b 와 제 2형 항원인 Le^x , Le^y 가 결정된다

(Figure 1).

Type 1 structures



Type 2 structures



Figure 1. Structures of type 1 and type 2 Lewis carbohydrate.

The enzymes required for generation of these structures are as shown next to the arrows and are $\alpha 1 \rightarrow 4$ fucosyltransferase (Le^a and Le^b), $\alpha 1 \rightarrow 3$ fucosyltransferase (Le^x and Le^y), and $\alpha 1 \rightarrow 2$ fucosyltransferase (Le^a and Le^y).

이러한 Lewis 항원중에서 Le^x 와 Le^y 는 *H. pylori*의 외막의 O항원에도 포함 되어있음이 보고되어(Simoom-Smit 등, 1996), Lewis 항원과 *H. pylori*와의 연관성에 대해서 연구가 시도되고 있다.

역학적 연구를 통해 유전적으로 $\text{Le}(a+/b-)$ 혈액형과 ABH 비분비형을 나타내는 사람에서 소화성 궤양의 위험도가 높은 것을 확인하였고(Hein 등, 1997), *H. pylori* 감염률이 높은 원인으로 Lewis 항원이 *H. pylori*의 수용체로 작용한다는 가설을 제시하였다. 그러나 위점막 조직을 생검하여 숙주 조직의 Lewis 항원 표현형과 감염된 *H. pylori*의 Lewis 항원의 표현형에는 서로 연관성이 없음

이 보고되었고(Umlauft 등, 1996), 숙주의 Lewis 혈액형과 감염된 *H. pylori*의 Lewis 항원 표현형과도 연관성이 없음이 보고되기도 하여(Clyne 및 Drumm, 1997) 아직도 명확한 결론이 없는 상태이다.

Lewis 항원 표현형과 위암과의 연관성에 대한 여러 보고들이 있고(Blasco 등, 1991; Murata 등, 1992; Torado 등, 1992), 특히 Lewis 항원 표현형의 변화가 위암 발생에 관여한다는 근거가 제시되었다(Sakamoto 등, 1989; Torado 등, 1997). 정상 위점막에서는 Le^a항원이 표현되는 경우가 10%에 불과하지만 장피화생된 위점막에서는 Le^a항원의 표현이 증가하여 위선종이나 Lauren 분류법의 장형 위암에서는 Le^a항원과 Le^b항원의 표현빈도가 유사해지는 반면, 정상 점막 분비선의 대부분에서 발현되는 Le^x항원과 Le^y항원은 장피화생의 점막 분비선에서는 발현이 감소하여 위선종이나 장형 위암의 경우에는 20-40%만이 발현됨을 보고하며 이러한 Lewis 항원 표현형의 변화와 세포변이과정과의 연관성을 제시하였다(Davidson 등, 1992; Kobayashi 등, 1993).

*H. pylori*의 세균학적 병독인자로는 vacuolating cytotoxin A(vacA)와 cytotoxin associated gene A(cagA)가 주로 보고되었는데, cagA와 vacA가 십이지장 궤양, 위암 등에서 높은 빈도로 발견된다는 주장이 대두되었다(Figura 등, 1991). 그러나 cagA와 vacA 유전자에 대한 국내보고는 외국의 보고와는 많은 차이가 있는데, 국내에서 분리된 *H. pylori* 균주의 87% 이상이 cagA 유전자를 보유하고 있어 외국의 보고보다 높고, 위궤양, 십이지장궤양 및 비궤양성 위증(non-ulcer dyspepsia) 환자에서 분리된 균주들 사이에서 cytotoxin 생성률과 cagA 유전자 양성률의 차이가 없다고 보고되어(이용찬 등, 1998) *H. pylori*와

소화성 궤양이나 위암과 연관된 다른 세균성 병독인자에 대한 연구가 필요한 실정이다.

이에 본 연구에서는 *H. pylori* 감염률이 높은 우리나라에서 상부 소화관 내시경검사를 통해 *H. pylori* 감염이 확인된 소화성 궤양과 위암 및 비궤양성 위증환자의 위점막 조직에서 배양한 *H. pylori*의 Lewis항원 표현형과 위점막 조직에서의 Lewis항원 표현형, 그리고 숙주의 Lewis혈액형간의 상관관계를 알아보았다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

1998년 9월 1일부터 1999년 1월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 상부 소화관 내시경검사를 시행하여 CLO™ 및 조직학적 검사상 *H. pylori* 감염이 확인된 환자중 소화성 궤양 40예와 위암 18예, 그리고 비궤양성 위증으로 진단된 환자 13예를 대상으로 하였다.

소화성 궤양균은 상부 소화관 내시경검사상 위궤양이나 십이지장궤양이 존재하며, 궤양의 원인이 약물 유발성 또는 스트레스성 궤양이나 악성 궤양이 아닌 경우로 하였고, 위암균은 조직생검으로 선암이나 환형세포암으로 확진된 경우로 하였다.

2. 방법

가. *H. pylori*의 배양

상부 소화관 내시경을 시행하여 위전정부의 2군데 이상에서 각각 2개 이상의 조직을 생검한 후 조직병리검사와 CLO™ 검사를 시행하였다. 남은 조직 절편은 생리식염수에 넣어 4시간 이내에 기계적으로 갈은 후 그람 염색을 하고, urease 생산 유무를 확인한다. 비선택배지는 혈액천배지를, 선택배지는 brain heart infusion agar(Oxoid)를 기초배지로 하여 5% sheep blood, 1% IsoVitaleX(BBL), vancomycin 6 mg/L, nalidixic acid 20 mg/L와 amphotericin B 2

mg/L를 첨가한 것과 5% sheep blood, vancomycin 10 mg/L, trimethoprim lactate 5 mg/L, cefosulodin 5 mg/L 및 Amphotericin B 5 mg/L를 첨가한 것을 이용하였다. 접종한 배지는 Microaerophilic System Jar(Difco. Co. USA)에 넣어 혼합가스(5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂)로 치환하여 미호기성 조건을 맞추고, jar에 물을 축인 여과지를 넣어 습기를 충분하게 하였다. 37 °C 항온기에 넣어 배양하고 3~5일 후에 육안으로 *H. pylori* colony의 증식여부를 관찰한 후 증식이 없는 경우는 최소 7일간 배양하였다.

분리된 균의 동정은 그람염색상 음성균으로 형태가 간균이면서 oxidase test 양성, catalase test 양성인 균주를 *H. pylori*로 간주하였다. 실험에 쓰일 균주는 다시 혈액한천배지에서 4일동안 배양후에 인산완충액에 회수하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리 후 blucella broth(Difco. Co. USA)에 vancomycin(10 ug/ml)과 trimethoprim(5 ug/ml)을 첨가한 후 10% glycerol과 10% FBS를 넣은 동결보존용 배지에 현탁시킨 후 동결 tube에 분주하여 질소탱크에 보관시켜서 실험에 사용하였다.

나. *H. pylori*의 Lewis항원 표현형 검사

*H. pylori*의 Le^x와 Le^y에 대한 표현형 검사는 IgM anti-Le^x와 anti-Le^y (Signet Laboratories Inc., Dedham, MA, USA)를 사용하여 효소면역검사법(Enzyme Linked Immunosorbent Assay ,ELISA test)을 시행하였다(Taylor 등, 1998). 질소탱크에 보관하였던 *H. pylori*를 혈액한천배지에 도말한 후 microaerophilic system jar에 넣고 BBL campyPak Plus™(Becton Dickinson, Cockeysville, MD., USA)로 미호기상 태를 맞춰준후 37°C 배양기에서 4일간 배양한다. 배양된 *H. pylori*는 인산완

층액으로 회수하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 0.05 mM의 sodium bicarbonate buffer에 현탁한 뒤 초음파처리를 하여 세포막을 분쇄한다. *H. pylori*의 분쇄물은 Bio-Rad protein assay(Hercules, SF, CA, USA)법을 이용하여 단백질을 정량하였다. 96 well microtiter plate에 well당 100 µg의 분해된 *H. pylori* 단백질을 도포한 후 4 °C에서 하루동안 방치한 뒤 비부착 단백질의 제거를 위해 PBST(PBS with 0.05% BSA and 0.05% Tween20)으로 3차례 microplate를 세척하였고, 차단 완충액(PBS with 2.5% BSA, 5% FBS and 0.05% Tween20) 150 µl를 각 well에 분주한 후 상온에서 2시간동안 차단을 시행하였다. Microtiter plate를 다시 3회 PBST로 세척하고 PBST에 1:1000으로 희석시킨 IgM anti-*Le^x*와 anti-*Le^y* (Signet Laboratories, Inc., Dedham, MA, USA)를 4 °C에서 2시간동안 반응시켰다. Microplate를 다시 3차례 세척한 후 이차 항체로는 horseradish alkaline phosphatase가 결합된 goat anti-mouse IgM 항체(Jackson Immuno Research Lab. Inc., SD, CA, USA)를 첨가하여 1시간 동안 4 °C에서 방치한 후 발색을 위하여 실온에서 5.6 mg 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzidine-6-sulfonic acid)(Sigma Chemical Co. St.Louis, MO, USA)를 0.01M citrate buffer 10 ml에 10 ul 0.03% hydrogen peroxide를 첨가한 용액에 용해시킨후 각 well에 100 ul씩 분주하여 5~10분간 방치하였다. 2 mM sodium azide로 반응을 정지시킨 후 분광계를 이용하여 405 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 양성반응의 판정은 *Le^x*와 *Le^y* 모두 흡광도 0.3 이상인 경우로 하였다. 대조 *H. pylori* 균주로는 ATCC 43504 균주와 SS1 균주를 이용하였다.

다. 위점막 조직의 Lewis항원 표현형 검사

위점막 조직의 Lewis 항원 표현형은 Le^x 와 Le^y 에 대한 각각의 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학염색법으로 확인하였다(Taylor 등, 1998).

상부 위장관 내시경검사를 통해 채취한 조직에서 *H. pylori*의 감염은 CLO™ 양성이면서, Hematoxylin-Eosin 염색 또는 Giemsa 염색에서 균이 관찰되고, 균이 배양된 경우로 하였다. 파라핀 포매된 조직을 3 μ m의 두께로 절단한 후 standard avidin-biotin-peroxidase technique을 이용하여 Le^x 와 Le^y 항원에 대한 면역조직화학염색을 시행하였고, 단클론성 항체는 효소면역검사법과 같은 시약을 이용하였다. LSAB® kit(Labelled streptavidin-biotin kit, DAKO, Glostrup, Denmark)로 배경염색을 시행한 후 AEC+® substrate chromogen(DAKO)로 발색 반응을 유발하였다. 결과의 판정은 광학현미경으로 표층 분비선의 염색 정도에 따라 균일하게 염색된 경우를 2+, 20%이하로 불균일하게 염색된 경우를 1+, 전혀 염색되지 않은 경우를 0으로 하여 등급화하였다.

라. Lewis 혈액형 검사

상부 위장관 내시경검사를 시행할 때 각 대상환자의 정맥혈 10cc를 채혈하여 Le^a 와 Le^b 에 대한 혈구응집반응을 이용하여 적혈구의 Lewis 혈액형을 검사하였다.

마. 통계 분석

실험결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 임상적 특성 및 반응의 차이를 보기위해 카이제곱(χ^2) 검정과 One-way ANOVA를 이용하였고, 정규성 여부에 따라 Mann-Whitney test와 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 각 변수들

간의 상관 관계분석에서는 correlation 을 이용하였다. 모든 통계적 분석은 Windows-SPSS release 8.0 를 사용하여 수행하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 소화성 궤양군이 40 명(56.3%), 위암군이 18 명(25.4%), 비궤양성 위중군이 13 명(18.3%)이었다. 각 군의 남녀비는 소화성궤양군이 1.6:1, 위암군이 2.6:1, 비궤양성 위중군이 1:1.6 이었다. 각 군의 평균 연령은 소화성 궤양군이 50.8 ± 12.1 세, 위암군이 52.7 ± 13.1 세, 비궤양성 위중군이 51.2 ± 12.3 세로 각 군간의 유의있는 차이는 없었다(Table 1). 그 외 다른 임상 지표들도 세 군간의 차이는 관찰되지 않았다.

Table 1. Clinical parameters of the patients.

| Gastroduodenal Diseases | Age ^a (years) | Sex | | Total |
|-------------------------|--------------------------|------|--------|------------|
| | | Male | Female | |
| PU | GU | 9 | 6 | 40 (56.3%) |
| | DU | 19 | 6 | |
| CA | EGC | 5 | 1 | 18 (25.4%) |
| | AGC | 8 | 4 | |
| NUD | 51.2 ± 12.3 | 5 | 8 | 13 (18.3%) |

a: Mean ± standard deviation

b: Abbreviations : PU(peptic ulcer), GU(gastric ulcer), DU(duodenal ulcer)

CA(gastric cancer), EGC(early CA), AGC(advanced CA), NUD(nonulcer dyspepsia)

2. 위점막 조직의 Lewis 항원 표현형

위점막 조직의 보존이 양호하였던 총 60 예에서의 Lewis 항원 표현형은 Le^x+/Le^y+ 가 48 예(80.0%), Le^x+/Le^y- 가 10 예(16.8%), Le^x-/Le^y+ 가 1 예(1.6%), 그리고 Le^x-/Le^y- 가 1 예(1.6%)로 *H. pylori* 감염이 확인된 전체 위점막 조직의 98.4%가 Lewis 항원을 표현하였다. 이러한 Lewis 항원의 표현형은 소화성 궤양군, 위암군, 그리고 비궤양성 위증군에 따른 유의있는 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. The Lewis phenotypes of the gastric epithelium

| Lewis phenotypes | Gastroduodenal Disease | | | Total (%) |
|------------------|------------------------|----|-----|------------|
| | PU | CA | NUD | |
| Le^x+/Le^y+ | 26 | 14 | 8 | 48 (80.0%) |
| Le^x+/Le^y- | 6 | 2 | 2 | 10 (16.8%) |
| Le^x-/Le^y+ | 1 | 0 | 0 | 1 (1.6%) |
| Le^x-/Le^y- | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6%) |
| | 33 | 16 | 11 | 60 (100%) |

a: The Lewis phenotypes of the gastric foveolar epithelium were detected by immunohistochemical stain method using monoclonal antibodies. There was no significant difference of Lewis phenotypes between each diseases subtypes ($p>0.05$).

b: For abbreviation, see table 1.

표층 분비선의 Lewis 항원 표현형은 Le^x 가 Le^y 보다 우세하게 발현된 경우

가 16 예(27.1%), Le^x 보다 Le^y 가 우세하게 발현된 경우는 23 예(39.0%), Le^x 와 Le^y 가 유사하게 발현된 경우는 20 예(33.9%)이었다. 이를 *H. pylori* 와 연관된 위십이지장 질환에 따라 비교하였을 때, 소화성 궤양에서는 Le^x 가 Le^y 보다 우세하게 발현된 경우는 13 예(39.4%), Le^x 보다 Le^y 가 우세하게 발현된 경우는 10 예(30.3%), Le^x 와 Le^y 가 유사하게 발현된 경우는 10 예(30.3%)이었고, 위암에서는 Le^x 가 Le^y 보다 우세하게 발현된 경우는 5 예(31.2%), Le^x 보다 Le^y 가 우세하게 발현된 경우는 7 예(43.8%), Le^x 와 Le^y 가 유사하게 발현된 경우는 4 예(25.0%)이었다. 그리고 비궤양성 위증에서는 Le^x 가 Le^y 보다 우세하게 발현된 경우가 3 예(27.3%), Le^x 보다 Le^y 가 우세하게 발현된 경우는 3 예(27.3%), Le^x 와 Le^y 가 유사하게 발현된 경우는 5 예(45.4%)로 세 질환군간의 표층 분비선의 Lewis 항원 표현형의 차이는 없었다(Figure 2).

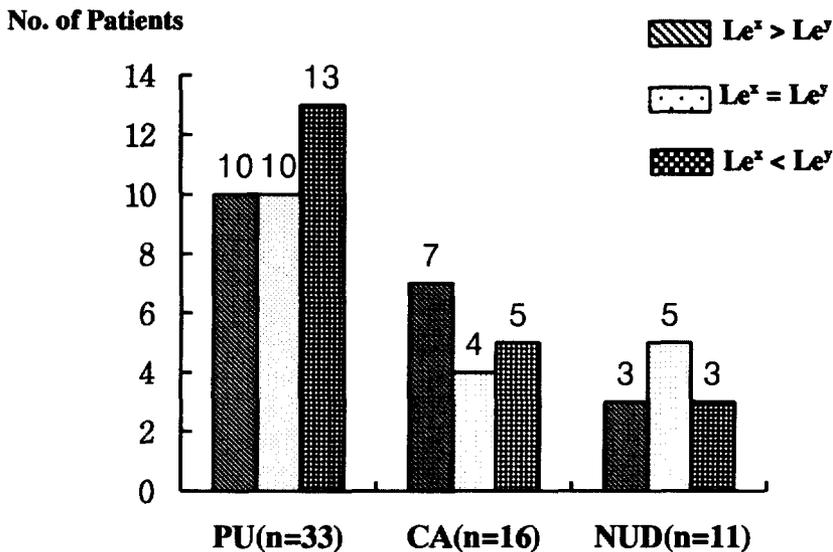


Figure 2. The Lewis antigen expression predominancy in gastric foveolar epithelium from *H. pylori*-assoated gastroduodenal diseases. There is no statistically significant difference between each gastroduodenal diseases($p>0.05$). For abbreviations, see table 1.

3. *H. pylori* 균주의 Lewis 항원 표현형

동정된 59 개의 *H. pylori* 균주의 Lewis 항원 표현형을 확인하였다. 그 중에서 Le^x 와 Le^y 를 모두 발현한 균주는 20 개(33.9%)이었고, Le^x 만 발현한 균주는 10 개(16.9%), Le^y 만 발현한 균주는 16 개(27.1%)이었으며, Le^x 와 Le^y 를 모두 발현하지 않은 균주는 13 개(22.1%)이었다(Table 3).

Table 3. The Lewis phenotypes of *H. pylori* isolates from the patients with gastroduodenal diseases

| Lewis phenotype | Gastroduodenal diseases | | | Total |
|-----------------|-------------------------|----|-----|-------------|
| | PU | CA | NUD | |
| $Le^x +/Le^y +$ | 12 | 4 | 4 | 20 (33.9%) |
| $Le^x +/Le^y -$ | 6 | 2 | 2 | 10 (16.9%) |
| $Le^x -/Le^y +$ | 12 | 2 | 2 | 16 (27.1%) |
| $Le^x -/Le^y -$ | 4 | 7 | 2 | 13 (22.1%) |
| | 34 | 15 | 10 | 59 (100.0%) |

The Lewis antigen expression of the *H. pylori* strains in gastroduodenal diseases was tested by ELISA test using monoclonal antibodies to Le^x and Le^y and the value of

optical density was read by spectrophotometry at 450nm. The cut-off value of optical density(OD) was 0.3. For abbreviations, see table 1.

각 질환군에 따른 Le^x 의 흡광도를 보면 소화성 궤양군은 0.59 ± 0.65 , 위암군은 0.59 ± 0.64 , 비궤양성 위증군은 0.53 ± 0.52 로 세 군간의 통계학적 차이는 없었다. 그러나 Le^x 에 대한 Le^y 의 비(Le^y/Le^x)를 보면 소화성 궤양군은 0.68 ± 1.16 , 위암군은 0.70 ± 0.68 로 비궤양성 위증군의 0.98 ± 1.57 에 비해 낮게 나타났다(Figure 3).

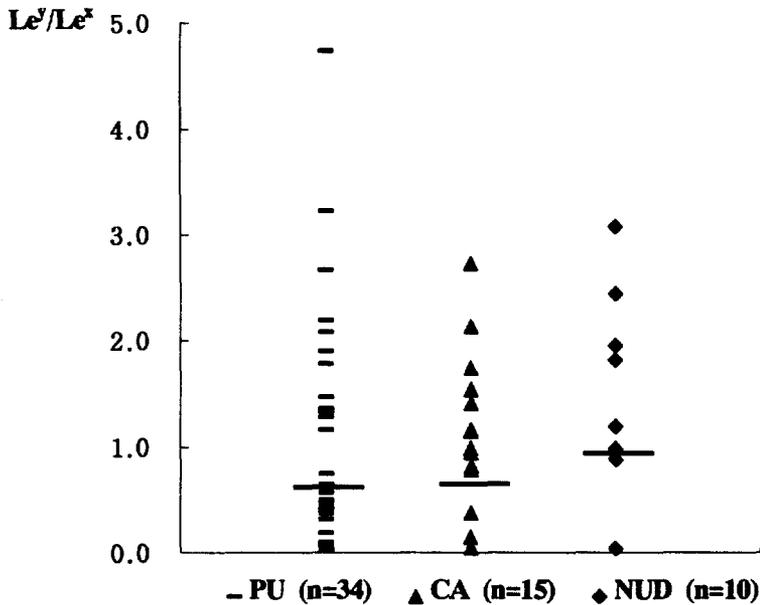


Figure 3. The ratio of Lewis antigen expression (Le^y/Le^x) of *H. pylori* strains according to the gastroduodenal diseases subtypes. The mean ratio of Lewis antigen expression (Le^y/Le^x) is lower in peptic ulcer disease and gastric cancer than in nonulcer dyspepsia.

For abbreviations, see table 1.

H. pylori 에서 Le^x 에 대한 Le^y 의 비(Le^y/Le^x)와 위점막 조직에서 Le^x 와 Le^y 의 면역염색의 정도를 각각 비교하였으나 서로간에 유의있는 상관관계는 없었다.

4. 위점막 조직, *H. pylori* 의 Lewis 항원 표현형 및 Lewis 혈액형간의 연관성

상부 위장관 내시경검사시 혈액을 채취한 총 20 예의 Lewis 혈액형은 Le (a-/b+)형이 10 예(50.0%), Le (a+/b-)형이 2 예(10.0%)이었고 Le (a-/b-)형은 8 예 (40.0%)이었다. 동정된 *H. pylori* 의 Lewis 항원 표현형이 Le^x 보다 Le^y 가 우세하게 표현된 경우는 Lewis 혈액형이 Le(a-/b+)형에서 8 개(80.0%)이었으나 Le(a+/b-)형에서는 없었다($p=0.035$) (Figure 4).

No. of *H. pylori* isolates (%)

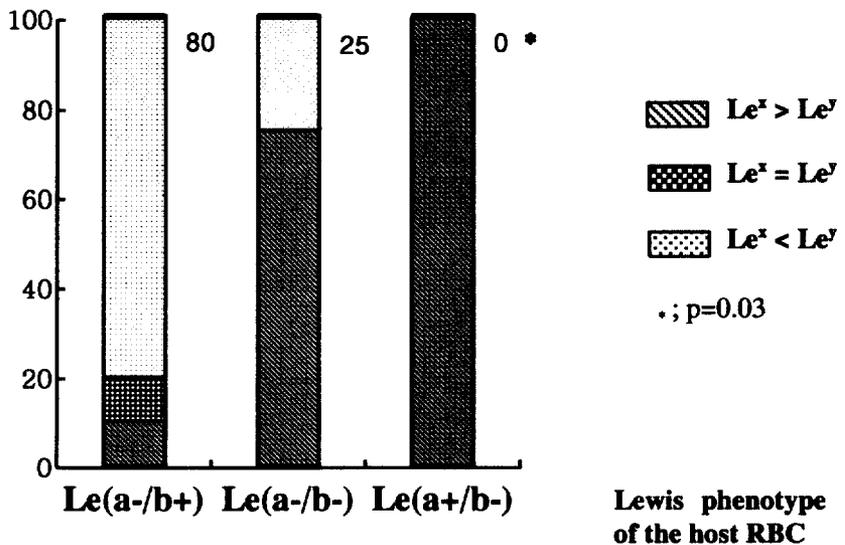


Figure 4. The relationship between Lewis antigen expression of host red blood cell and predominantly expressed Lewis antigen of *H. pylori* isolates. a: For abbreviations, see table 1. *: p-value is 0.03.

그러나 위점막 표층분비선의 Lewis 항원 표현형에서 Le^x 보다 Le^y 가 우세하게 표현된 경우는 Lewis 혈액형이 $Le(a-/b+)$ 형에서는 20.0% 이고, $Le(a+/b-)$ 형에서는 없었지만, Lewis 혈액형과의 유의있는 상관관계는 관찰되지 않았다

IV. 고 찰

*Helicobacter pylori*는 만성 위염, 소화성 궤양, 위암과 위 림프종의 발생과 밀접한 연관이 있다고 알려져있는 병원균이다(박인서 등, 1997). *H. pylori*의 병독인자에 대한 여러 연구중 *H. pylori*의 세포 외막의 O항원에 인체 조직적합항원의 하나인 Lewis 항원이 표현된다(Simoons-Smit 등, 1996)는 보고가 있는 후로 세균성 병독인자로서의 Lewis항원과 *H. pylori*에 의한 소화기 질환과의 관계에 대하여 관심이 모아지고 있다.

Lewis 항원은 인체의 조직적합항원의 하나로, 근간이 되는 2 개의 탄수화물 구조를 바탕으로 fucosylation 이 되는 위치에 따라 Le^a , Le^b , Le^x , Le^y 의 네 가지 항원으로 표현되며, 간단하게 적혈구의 Le^a , Le^b 표현형에 의해 분비형과 비분비형으로 분류하기도 한다. 분비형은 Lewis 혈액형이 $Le(a/b+)$ 형이고 비분비형은 $Le(a+/b-)$ 형을 표현한다. 이러한 숙주의 Lewis 항원 표현형과 동정된 *H. pylori*의 Lewis 항원 표현형간에는 상관관계가 있다고 알려져 있다(With 등, 1997). 즉 비분비형인 $Le(a+/b-)$ 형의 숙주에서 동정한 *H. pylori*는 외막의 lipopolysaccharide 에 Le^y 보다 Le^x 를 더 많이 발현하고, 분비형인 $Le(a-/b+)$ 형의 숙주에서 동정한 *H. pylori*는 Le^x 보다 Le^y 를 더 많이 발현하며, $Le(a-/b-)$ 형의 숙주에서 동정한 *H. pylori*는 Le^x 와 Le^y 의 발현비가 유사하였음을 보고하였다. 그러나 *H. pylori*의 Lewis 항원 표현형과 위점막 조직의 Lewis 항원의 표현형간에는 상관관계가 없다는 결과도 많다(Clyne 및 Drumm, 1997; Taylor 등, 1998).

본 연구에서도 Lewis 혈액형이 $Le(a+/b-)$ 형인 숙주에서 동정한 *H. pylori*는

Le^y보다 Le^x를 더 많이 발현하였고, Le (a+/b-)형의 경우에는 Le^x보다 Le^y를 더 많이 발현하였다. 비록 혈액을 채혈한 예가 20 예로 적기 때문에 통계학적인 의의를 찾기는 어려웠지만, 본 연구에서도 Writh 등의 결과와 유사한 경향을 보임을 알 수 있었다. 이러한 경향은 *H. pylori*가 적대적 환경인 위에서 생존하기 위해 면역 회피를 통한 적응기전으로 이해할 수 있다(Writh 등, 1997).

그러나 *H. pylori*에 의한 위점막의 염증반응에 기여하는 Lewis 항원의 역할에 대해서는 아직 논란이 있다. 이에 본 연구에서도 Lewis 혈액형과 위점막 조직의 Lewis 항원 표현형과의 상관관계를 알아보았으나 유의있는 상관관계를 찾을 수 없었다. 그 이유로는 위점막의 대부분에서 Lewis 항원을 표현하기 때문으로 생각되며, 이는 적혈구의 Lewis 항원 표현형이 여러 조직에서의 Lewis 항원 표현형과는 무관하다는 이전의 보고들과 일치하는 결과였다(Niv 등, 1996; Oberhuber 등, 1997).

Appelmek 등은 *H. pylori*에 의한 Lewis 항원에 대한 자가 항체의 생성에 따른 자가면역반응에 의해 위점막의 염증반응이 유발된다고 주장하였다(Appelmek 등, 1996). 본 연구에서는 위점막 조직의 Lewis 항원 표현형과 동정한 *H. pylori*의 Lewis 항원간의 직접적인 상관관계의 여부를 알기 위하여 59 예를 대상으로 위점막 생검조직에 Le^x와 Le^y에 대한 면역조직화학염색법과 같은 조직을 이용하여 동정한 *H. pylori*에 효소면역검사법을 시행하였다. 이전의 보고들을 보면 동정된 *H. pylori*의 약 80% 이상에서 Le^x와 Le^y항원을 발현하는 것으로 알려져 있고 (Simoons-Smit 등, 1996; Writh 등, 1996), 다른 연구에 의하면 이보다는 적은 빈도인 70~60%에서 발현한다고 보고되었다(Amano 등, 1997). 그러나 본 연구에서는 효소면역검사법상 동정된 *H. pylori*의 50.1%가 Le^x를 발현하였고

61.0%가 Le^y 를 발현하여 외국의 보고와는 차이를 보였다. 이러한 차이의 원인으로서는 검사방법의 차이, 실험에 사용한 단클론성 항체의 차이, 그리고 *H. pylori* 배양법의 차이 등에 기인하였을 것으로 추측된다.

위십이지장질환에 따른 *H. pylori* 의 Lewis 항원의 표현형의 차이를 보면, 소화성 궤양군과 위암군에서 Le^x 보다 Le^y 의 발현이 비궤양성 위증에 비해 낮게 나타났다. 이 결과는 각각의 위십이지장질환에서 *H. pylori* 균주의 Lewis 항원 표현형과 각 질환과는 상관관계가 없다는 이전의 보고들(Clyne 및 Drumm, 1997; Taylor 등, 1998)과는 다른 결과이다. 현재로서는 위십이지장질환에서 Le^y 의 발현이 감소되는 원인을 명확하게 설명하기는 어렵지만, 염증반응의 매개체로 작용하는 세균 외막의 지질다당층의 구조가 *H. pylori* 균주에 따라 차이가 있고 이 차이에 의해 위십이지장질환의 병태생리에 영향을 줄 수 있다고 생각된다. 따라서 추후로 더 많은 예를 대상으로 Lewis 항원 표현형에 따른 *H. pylori* 균주를 분리하여 Lewis 항원의 발현과 상호작용에 대하여 연구해야 할 것이다.

이러한 인체 Lewis 항원과 *H. pylori* 외막의 지질다당층의 분자구조의 유사성은 *H. pylori* 에 의해 유발될 수 있는 위염, 소화성 궤양, 그리고 위암 등의 발생기전을 여러 방향으로 해석하게 되는 근거가 되었다. 자가면역기전의 관점에서 보면, *H. pylori* 에 감염된 환자의 적혈구와 *H. pylori* 의 Lewis 항원 분자구조의 유사성으로 인해 자가항체가 만들어지고 만들어진 자가항체는 인체의 위점막에 존재하는 Lewis 항원과 반응하여 *H. pylori* 감염에 의한 염증반응을 유발시킬 수 있다 (Appelmek 등, 1996; Guruge 등, 1998). 다른 가설로는 *H. pylori* 에 의해 발현된 Lewis 항원을 숙주가 자가 항원으로 인지하게 되어 숙주의 면역 감시에서 벗어나는 것을 제시되었다(Wrieth 등, 1996). 또한 숙주와 세균의 상호작용의 관점에서

보면, *H. pylori* 에 의한 위점막의 염증반응의 단계중 *H. pylori* 가 위점막에 부착되는 과정에서 *H. pylori* 가 숙주의 위점막에 표현되는 Lewis 항원을 수용체로 이용하기 위해 *H. pylori* 의 외막에 Lewis 항원을 표현한다는 가설도 제시되었다(Boren 등, 1993; Alkout 등, 1997).

본 연구에서는 인체 조직적합항원인 Lewis항원이 위점막 조직과 같은 점막에서 동정한 *H. pylori*에서 모두 높은 비율로 발견됨을 확인하였고, Lewis항원의 발견이 숙주의 Lewis혈액형에 따라 차이를 보임을 확인하였다. Lewis항원은 *H. pylori*와 연관된 위십이지장질환의 발병기전에 관여하는 병독인자의 하나로 생각된다. 따라서 추후로는 위십이지장 질환을 가진 환자의 위점막 조직과 위점막에서 동정된 *H. pylori*에서 모두 발견되는 Lewis항원의 상호 관계를 자가면역적인 측면뿐 아니라 세균-숙주의 상호반응의 측면에서 더 많은 수를 대상으로 하는 연구가 필요할 것이라 생각된다. 또한 다른 그람 음성균과 같이 *H. pylori* 외막의 지질다당층도 높은 다양성을 띠고 있는 것으로 알려져 있다(Writh 등, 1996). 그러므로 지질다당층과 연관된 Lewis항원의 다양성에 대하여도 세균과 숙주 조직을 대상으로한 연구가 필요하리라 생각한다.

V. 결 론

저자들은 1998년 9월 1일부터 1999년 1월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 상부 소화관 내시경검사를 시행하여 *H. pylori* 감염이 확인된 소화성 궤양 40 예와 위암 18 예, 비궤양성 위증 13 예를 대상으로 하여 생검한 위점막 조직과 생검된 조직을 이용하여 동정한 *H. pylori*, 그리고 환자의 혈액에서 Lewis 항원의 표현형을 확인하였고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Lewis 항원은 생검된 위점막 조직의 98.4%에서 발현하였으나, 위점막 조직의 Lewis 항원의 표현형과 위십이지장 질환에 따른 연관성은 관찰되지 않았다.

2. 위점막 조직에서 동정한 *H. pylori* 균주의 33.9%인 20 개에서 Le^x 와 Le^y 를 발현하였으며, 10 개(16.9%)의 균주에서는 Le^x 만을 발현하였고 16 개(27.1%)의 균주에서는 Le^y 만 발현하였다. 그리고 Le^x 와 Le^y 를 모두 발현하지 않은 균주는 13 개(22.1%)였다. 질환에 따른 *H. pylori* 균주의 Le^y 나 Le^x 에 대한 흡광도의 차이는 없었지만, *H. pylori* 균주의 Le^x 에 대한 Le^y 의 흡광도의 비(Le^y/Le^x)를 보면 소화성 궤양군은 0.68 ± 1.16 , 위암군은 0.70 ± 0.68 로 비궤양성 위증군의 0.98 ± 1.57 에 비해 각각 낮게 나타났다.

3. 위십이지장질환 환자 20 명에서 시행한 Lewis 혈액형의 표현형 빈도는

Le(a-/b+)형이 10 명(50.0%)로 가장 많았으며, Le(a+/b-)형이 2 명(10.0%)이었고, Le(a-/b-)형이 8 명(40.0%)이었다.

4. Lewis 혈액형과 동정된 *H. pylori* 균주의 Lewis 항원 표현형간의 상관관계는 *H. pylori* 에서 Le^y 가 Le^x 보다 우세하게 표현된 경우가 Lewis 혈액형이 Le(a-/b+)형인 경우에 80.0%로 Le (a-/b+)형에서의 10.0%보다 의의있게 많았다.

이상의 결과를 종합하면, 위점막 조직과 위점막 조직에서 동정된 *H. pylori* 균주의 대부분에서 Lewis 항원이 발현되었으며, 숙주의 루이스 혈액형이 Le(a-/b+)형인 경우에서 Le (a-/b+)형보다 Le^y 가 Le^x 보다 우세하게 표현되었다.

H. pylori 와 관련된 위십이지장 질환에서 Lewis 항원은 발병기전에 관여하는 병독인자의 하나로 생각되며, Lewis 항원이 위십이지장 질환의 발병기전에 관여하는 과정을 *H. pylori* 와 숙주의 상호관계라는 측면에서 연구하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

박인서: 한국의 *Helicobacter pylori* 감염. 대한내과학회지 53(suppl 2): 455-466, 1997

이용찬, 김범수, 박효진, 정재복, 문영명, 강진경, 박인서: Western Blot Kit (Helicoblot 2.0™)을 이용한 *Helicobacter pylori* 감염의 혈청학적 진단: *Helicobacter* phenotype에 따른 질환양상의 비교. 대한소화기학회지 31: 432-440, 1998

Alkout AM, Blackwell CC, Weir DM, Poxton IR, Elton RA, Luman W, Palmer K: Isolation of a cell component of *Helicobacter pylori* that binds H type 2, Lewis^a, and Lewis^b antigens. *Gastroenterology* 112: 1179-1187, 1997

Amano K-I, Hayashi S, Kubota T, Fujii N, Yokota S-I: Reactivities of Lewis antigen monoclonal antibodies with the lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with gastroduodenal diseases in Japan. *Clin Diagn Lab Immunol* 4: 540-544, 1997

Appelmek BJ, Simoons-smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, Vries TD, Quan H, Verboom T, Maaskant JJ, Ghiara P, Kuipers EJ, Bleomena E, Tadema TM, Townsend RR, Tyagarajan K, Crothers Jr. JM, Monterio MA, Savio A, Graaff JD: Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori*

lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immunol* 64: 2031-2040, 1996

Blasco E, Gutierrez-Hoyos A, Lojendio M, Cosme A, Arenas JI: Expression of type 1 blood group precursor in human gastric carcinoma. *Eur J Cancer* 27: 501-503, 1991

Borén T, Falk PG, Roth KA, Larson G, Normark S: Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 262: 1892-1895, 1993

Clyne M, Drumm B: Absence of effect of Lewis A and Lewis B expression on adherence of *Helicobacter pylori* to human gastric cells. *Gastroenterology* 113: 72-80, 1997

Davidson JS, Triadafilopoulos G: Blood group-related antigen expression in normal and metaplastic human upper gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 103: 1552-1561, 1992

Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA, Russi M, Quaranta S: Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 27: 225-231, 1991

Guruge JL, Falk PG, Lorenz RG, Dans M, Writh HP, Blaser MJ, Berg DE, Gordon JI:

Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3925-3930, 1998

Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Genetic markers for peptic ulcer. A study of 3,387 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Scan J Gastroenterol* 32: 16-21, 1997

Kobayashi K, Sakamoto J, Kito T, Yamamura Y, Koshikawa T, Fujita M, Watanabe T, Nakazato H: Lewis blood group-antigen expression in normal gastric epithelium, intestinal metaplasia, gastric adenoma, and gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 88: 919-924, 1993

Mills SD, Kurjanczyk LA, Penner JL: Antigenicity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. *J Clin Microbiol* 30: 3175-3180, 1992

Murata K, Egami H, Shibata Y, Sakamoto K, Misumi A, Ogawa M: Expression of blood group-related antigens, ABH, Lewis(a), Lewis(b), Lewis(x), lewis(y), CA19-9, and CSLEX1 in early cancer, intestinal metaplasia, and uninvolved mucosa of the stomach. *Am J Clin Pathol* 98: 67-75, 1992

Niv Y, Fraser G, Delpre G, Neeman A, Samra Z, Scapa E, Gilon E, Bar-Shany S: *Helicobacter pylori* infection and blood groups. *Am J Gastroenterol* 91: 101-104, 1996

Oberhuber G, Kranz A, Dejaco C, Dragosics B, Mosberger I, Mayr W, Radaszkiewicz

T: Blood groups Lewis(b) and ABH expression in gastric mucosa: lack of inter-relation with *Helicobacter pylori* colonization and occurrence of gastric MALT lymphoma. *Gut* 41: 37-42, 1997

Sakamoto J, Watanabe T, Tokumaru T, Takagi H, Nakazato H, Lloyd KO: Expression of Lewis^a, Lewis^b, Lewis^x, Lewis^y, sialyl-Lewis^x, blood group antigens in human gastric carcinoma and in normal gastric tissue. *Cancer Res* 49: 745-752, 1989

Simoons-Smit IM, Appelmelk BJ, Verboom T, Negrini R, Penner JL, Aspinall GO, Moran AP, Fei SF, Bi-Shan S, Rudnica W, Savio A, DeGaaff J: Typing of *Helicobacter pylori* with monoclonal antibodies against Lewis antigens in lipopolysaccharide. *J Clin Microbiol* 34: 2196-2200, 1996

Taylor DE, Rasko DA, Sherburne R, Ho C, Jewell LD: Lack of correlation between Lewis antigen expression by *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells in infected patients. *Gastroenterology* 115: 1113-1122, 1998

Torado J, Correa P, Ruiz B, Bernadi P, Zavala D, Bara J: Lewis antigen alternations in gastric cancer precursors. *Gastroenterology* 102: 424-430, 1992

Torrado J, Ruiz B, Garay J, Cosme A, Arenas JJ, Braco JC, Fonham E, Correa P: Lewis, secretor, and ABO phenotypes, and sulfomucin expression in gastric intestinal metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 6: 287-289, 1997

Umlauf F, Keeffe EB, Offner F, Weiss G, Feichtinger H, Lehmann E, Kilga-Nogler S, Schwab G, Propst A, Grussnewald K, Judmaier G: *Helicobacter pylori* infection and blood group antigens: lack of clinical associations. *Am J Gastroenterol* 91: 2135-2138, 1996

Writh HP, Yang M, Karita M, Blaser MJ: Expression of the human cell surface glycoconjugates Lewis X and Lewis Y by *Helicobacter pylori* isolates is related to *cagA* status. *Infect Immun* 64: 4598-4605, 1996

Writh HP, Yang M, Peek RM Jr., Tham KT, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology* 113: 1091-1098, 1997

Abstract

The relationship of the Lewis antigen expression between *Helicobacter pylori* and gastric mucosal tissues in gastroduodenal diseases

Joon Kyu Lee

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor In Suh Park)

Helicobacter pylori is regarded as a causative organism for chronic gastritis, peptic ulcer disease, and gastric cancer. The incidence and prevalence of *H. pylori* infection and gastric cancer is higher in Korea compared with those of western countries. I tried to determine the relationship between the expression of Lewis antigen of gastric mucosal tissues and that of clinically isolated *H. pylori* acquired from the patients with peptic ulcer disease, gastric cancer, and nonulcer dyspepsia.

The gastric mucosal tissues and *H. pylori* strains were obtained from endoscopic biopsy specimens which were taken from 40 patients with peptic ulcer disease, 18 patients with gastric cancer, and 13 patients with nonulcer dyspepsia. They visited the Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine from September 1, 1998 to January 31, 1999.

The Lewis antigen expression of gastric mucosal tissues was tested by immunohistochemical stain method, and that of *H. pylori* was tested by ELISA test

using monoclonal antibody for Le^x and Le^y, and Lewis phenotype of host RBC was by hemagglutinin test using monoclonal antibody for Le^a and Le^b.

The results are as follows

1. Almost all the gastric mucosal tissues(98.4%) showed positive Le^x, Le^y or both antigenic expression. But there was no significant difference in Lewis antigen expression between each gastroduodenal diseases.

2. 20(33.9%) of 59 *H. pylori* isolates expressed both Le^x and Le^y, 10(16.9%) isolates produced only Le^x, 16(27.1%) isolates produced only Le^y, and 13(22.1%) isolates expressed none of Le^x and Le^y. The O.D. value of bacterial Le^x and Le^y was not significantly different in relation to peptic ulcer disease, gastric cancer, and nonulcer dyspepsia. When the ratio of Le^y to Le^x (Le^y/Le^x) was compared according to the disease subtypes, patients with peptic ulcer disease and gastric cancer had lower OD value compared to the patients with nonulcer dyspepsia.

3. Twenty patients took blood tests at the time of endoscopic biopsy. 50.0% of the patients expressed Le(a-/b+) phenotype, 10.0% expressed Le(a+/b-) phenotype, and 40.0% expressed Le(a-/b-) phenotype.

4. The dominant expression of Le^y rather than Le^x by *H. pylori* was significantly more frequent in 80.0% of Le(a-/b+) phenotype than in 10.0% of Le(a+/b-) phenotype.

In summary, Lewis antigen expression was significantly associated with both gastric

mucosal tissues and *H. pylori* isolates from the patients with gastroduodenal diseases and dominant expression of Le^y *H. pylori* was significantly higher in Le(a-/b+) phenotype than in Le(a+/b-) phenotype. Lewis antigen is regarded as one of virulent factor of *H.pylori* in pathogenesis of gastroduodenal diseases. The possible mechanisms of pathogenesis in gastroduodenal diseases by Lewis antigen regarding the aspects of bacteria-host interaction should be further investigated.

Key Words: *Helicobacter pylori*, Lewis antigen, peptic ulcer, gastric cancer