

Helicobacter pylori 감염과 세포증식 및 세포사멸간의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실

정상수 · 박효진 · 정병천 · 채보원 · 이관식 · 이상인 · 박인서

Relation of Apoptosis and Cell Proliferation in *Helicobacter pylori* Infection

Sang Su Chung, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Byung Chun Chung, M.D.,
Bo Won Chae, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Sang In Lee, M.D. and In Suh Park M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Many studies have shown that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is associated with gastroduodenal diseases. The pathogenic effects of *H. pylori* are associated with cytokine production, cell cycle progression, cellular proliferation and apoptosis. We performed this study to investigate the effect of *H. pylori* eradication on gastric mucosal cell apoptosis and proliferation. **Methods:** Gastroduodenoscopy was performed for 42 cases. Twenty two of them showed *H. pylori*-positive gastritis and the other 20 cases showed *H. pylori*-negative normal mucosa. *H. pylori* infection was assessed by rapid urease test and histology of biopsy specimens from gastric antrum. Ki-67 immunostaining of gastric biopsy specimens was used to measure mucosal cell proliferation in *H. pylori* positive gastritis before and after therapy. DNA fragmentation with terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling method was used for a marker of apoptosis. **Results:** Apoptosis was increased in gastric mucosal epithelium of patients with *H. pylori*-positive gastritis ($p<0.05$). *H. pylori* eradication therapy reduced apoptosis in antral mucosa ($p<0.05$) and the cell proliferation levels ($p=0.051$). **Conclusions:** Induction of apoptosis in gastric epithelium by chronic stimulation of *H. pylori* could be involved in the pathogenesis of gastroduodenal diseases. (Kor J Gastroenterol 1998;32:427 - 434)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Apoptosis, Cell proliferation, Ki-67

서 론

접수: 1998년 4월 16일, 승인: 1998년 7월 4일
연락처: 박효진, 135-270, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과
Tel: (02) 3497-3310, 3583, Fax: (02) 3463-3882
※ 본 논문의 요지는 1997년도 제 36 차 대한소화기학회
추계학술대회에서 발표되었음.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 감염은 만성 활동
성 위염의 주된 원인인자이며 소화성 궤양의 병인 중
하나로 알려졌고,¹⁻⁶ 점막연관 텁프조직형 위림프종

및 위암의 발병에까지 관여하는 것으로 알려지고 있다.^{7,8} 그러나 많은 연구에도 불구하고 *H. pylori*가 위 십이지장 질환을 일으키는 과정 및 직접적인 병인을 완전히 설명하지는 못하고 있다. *H. pylori* 감염이 위점막의 아스코르빈산을 감소시키거나, 리포다당 질(lipopolsaccharide, LPS)과 같은 *H. pylori*의 세포 구성물 혹은 CagA, VacA, 세포독소, 암모니아, 프로테아제, 리파제, urease 같은 세포 매개물이 만성적으로 위점막을 자극함으로써 만성 활동성위염에서 위축성 위염, 장상피화생, 이형성이 되는 것으로 알려지고 있다.⁸⁻¹³ 이와 같은 위상피의 병리적 변화과정들이 미세영양소, 항산화제, 박멸치료 등을 통하여 치료에 도움을 줄 수 있는지 연구되고 있다.⁷⁻¹¹

위점막의 항상성(homeostasis)은 세포사멸(apoptosis)에 의한 세포손실과 증식에 의한 보충으로 동적 평형이 이루어지는데, *H. pylori*에 의한 위십이지장 질환에서는 TNF α , interleukin (IL) 등의 사이토카인의 분비가 많이 되며 세포사멸 및 비정상적인 세포증식이 증가된다. 이 때 *H. pylori* 박멸치료를 하면 증가된 세포사멸과 세포증식이 감소되는 것으로 보고되고 있다. 즉, *H. pylori*는 세포 유전자의 복제시 오류의 유발을 초래하여 세포사멸을 촉진시키며, 동시에 세포증식을 증가시킨다고 한다.¹⁴⁻¹⁹ 이에 저자들은 만성 활동성위염 환자들에서 위전정부 점막에서 *H. pylori* 감염이 세포사멸, 세포증식에 어떠한 영향을 미치며 어떤 상관 관계가 있는지 알아보고, *H. pylori* 관련 만성 활동성위염 환자에서 고식적 삼제요법에의한 *H. pylori* 박멸시 세포사멸과 증식에 어떠한 변화가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 1월부터 1996년 12월까지 영동세브란스 병원 소화기내과에 상부위장관 관련 증상으로 내원하여 시행한 상부소화관 내시경 검사에서 *H. pylori* 양성 만성 활동성위염으로 진단 받은 환자 22명(평균나이 43±12세; 남자 13명, 여자 9명)을 대상으로 하였다. *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자 진단은 상부소화관 내시경 검사로 위 유문부에서 얻은

생검조직으로 hematoxylin-eosin (H&E) 염색을 시행하여 점막고유층에 텁프구와 형질세포가 침윤되고 점막고유층 소와(foveola) 및 표면상피에 중성구가 밀집된 것을 보이는 만성 활동성위염과 *H. pylori* 양성인 환자를 대상으로 하였다. 과거에 위수술을 시행 받은 환자, 최근 1개월 이내에 H₂ 수용체 차단제, 항생제 및 bismuth 약제 등을 복용한 환자는 대상에서 제외시켰다. 대조군은 상부위장관 관련증상이 없고 *H. pylori* 음성이며 정상의 조직병리 소견을 보이는 20명(평균나이 48±13세; 남자 8명, 여자 12명)을 대상으로 하였다.

2. 방법

H. pylori 감염 여부는 상부소화기 내시경하 생검 조직 및 urease를 이용한 CLO (CLO™, Delta-West, Australia) 검사와 H&E 염색에 의해 판정하였다. 조직검사로 *H. pylori*가 검출된 경우는 CLO 검사 결과에 관계없이 감염 양성으로 판정하였고 조직검사와 CLO 검사가 모두 음성인 경우는 감염 음성, 조직검사는 음성이고 CLO 양성인 경우는 감염 미정으로 해석하여 대상에서 제외하였다. 환자는 상부 소화관 내시경 검사 전에 8시간 이상 금식하였고, 내시경기와 생검 기구들은 세정제로 세척한 후 2% glutaraldehyde로 소독하였다. 내시경 검사시 생검 겹자로 유문륜에서 4 cm 이내의 전정부에서 3점의 조직을 얻어 각각 rapid urease 검사, H&E 염색 그리고 terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling (TUNEL) 방법에 의한 세포사멸 및 Ki-67에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 박멸 요법으로 tripotassium dicitrato bismuthate (DeNol®, 녹십자)와 amoxicillin (Acillin®, 보령제약) 및 metronidazole (Furacinil®, 한일약품)의 3가지 약제를 사용하였으며, 이들 3가지 항균제를 2주간 병용 투여하는 방법으로 항균요법을 시행하였다. 사용한 약제의 투여 용량은 tripotassium dicitrato bismuthate는 1회 300 mg씩 1일 3회 투여하였으며, amoxicillin은 1회에 500 mg씩 1일 3회 투여하였고, metronidazole은 1회 250 mg씩 1일 3회 투여하였다. 박멸요법 후에 6주 후 상부 소화관 내시경을 실시하여 rapid urease 검사와 H&E 염색을

실시하여 모두 음성이면 박멸된 것으로 하였다.

1) Rapid urease 검사

*H. pylori*의 urease 검출은 CLO 검사를 이용하였다. 전정부에서 얻은 생검 조직을 넣은 즉시 밀봉하여 이를 3시간 동안 30°C에 보관한 후 실온에서 판찰하여 24시간 이내 시약의 색깔이 원래의 노란색에서 자홍색으로 변한 경우를 양성으로 판정하였다.

2) 병리 조직검사

생검 조직은 10% 중성 포르말린과 80% 알코올 용액에 4°C에서 고정시킨 후 파라핀에 포매하였다. H & E 염색을 위해 4-5 μm 두께의 연속절편을 만든 후 유리 슬라이드에 접착시켰다. 이를 60°C에서 60분간 탈파라핀하여 H&E 용액에서 각각 5분과 2분간 염색한 후 Balsam 용액과 cover glass를 사용하여 봉입하였다.

3) 세포사멸지표(AI), 세포증식지표(PI)에 대한 면역조직화학검사

생검 조직을 10% 중성 포르말린에 고정한 뒤 파라핀에 밀봉시켜 위점막 검체를 4 μm 두께로 잘라 고정하였다.

(1) 세포사멸지표

세포사멸은 ApopTag® kit (Oncor Ltd, Gaithersburg, MD, USA) TUNEL 방법을 사용하여 측정하였는데, 검체를 xylene과 ethanol로 처리하여 파라핀을 제거한 후 완충액(phosphate-buffered solution; 0.05 M phosphate buffer + 0.10 M NaCl, pH 7.0)으로 세척한 후 15분간 실내온도에서 단백질 소화 효소로 처리하였다. 5분간 실내온도에서 3% H₂O₂로 씻어 처리한 검체를 37°C에서 2시간동안 digoxigenin-dUTP를 부착시킨 terminal dioxynucleotidyl transferase (TdT) 효소를 반응 완충액과 1:50으로 혼합시

Fig. 1. Immunohistochemical stain by TUNEL method for the detection of apoptosis (A) shows the 25 brown colored epithelial cell nucleus of the 89 normal cell nucleus, and by Ki-67 for cell proliferation (B) shows the 21 brown colored epithelial cell nucleus of the 78 normal cell nucleus in *H. pylori* infected gastric mucosal epithelium ($\times 400$).

친 다음 54 μl를 점적한 후 배양하였다. 결합된 digoxigenin은 anti-digoxigenin-peroxidase-conjugated-Ab로 처리되었다. 처리된 검체를 완충액으로 세척한 후 5분간 0.05% diaminobenzidine hydrochloride (DAB) 용액으로 염색 후 10분간 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색 하였다(Fig. 1A). 양성 대조군은 dexamethasone으로 처리한 쥐 림프구(Oncor S7115)를 이용하였고, 음성 대조군은 일차 항체를 넣지 않고 염색하였다. 각 검체 슬라이드당 무작위로 4부위에서 400배 배율상 400개의 세포를 세어서 100개 세포당 양성세포의 수를 세포증식 지표(proliferation index, PI : %)로 하였다. 계산은 검체의 *H. pylori* 양성 여부를 모르는 관측자에 의해 시행되었다.

(2) 세포증식지표

세포증식에 대한 면역조직화학염색은 세포사멸과 동일한 방법으로 하였으며, 항체는 1:50으로 회색된 Ki-67 항체(Dako Ltd, Santa Barbara, CA, USA)를 사용하여 1시간 동안 배양 후 염색 처리하였다. 양성 대조군은 사람의 편도세포(Dako, T 1073)을 이용하

였으며 음성 대조군은 일차 항체를 넣지 않고 염색하였다. 각 검체는 무작위로 4부위에서 400배 배율상 400개의 세포를 세어서 100개 세포당 양성 세포의 수를 세포증식 지표(proliferation index, PI : %)로 하였다(Fig. 1B).

4) 통계 방법

통계적인 분석은 SPSS for Windows Release 6.1 통계 프로그램을 사용하여 수행하였다. *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자군과 정상 대조군의 위 전정부 점막에서의 세포사멸, 세포증식에 대한 비교는 Student's t-test, Mann-Whitney U 분석을 이용하였으며 세포사멸, 세포증식에 대한 상관성 검증을 위해 Pierson's correlation analysis를 이용하였고, *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자의 박멸 치료 성공군에서 치료 전과 치료 후의 세포사멸, 세포증식에 대한 비교는 paired t-test, Wilcoxon rank sum test를 시행하였다. 실험 결과는 평균±표준편차로 표기하였으며, p value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자와 대조군에서의 세포사멸과 세포증식

H. pylori 양성 만성 활동성위염 환자에서의 위점막의 세포사멸과 세포증식은 각각 12.18±8.23%, 17.39±13.42%이었으며, 대조군은 5.49±3.99%, 11.37±9.00%이었다. 세포증식은 *H. pylori* 감염환자와 대조군간에 유의한 차이가 없었고, 세포사멸은

Table 1. Apoptosis and Cell Proliferation in Patients with *H. pylori* (+) Gastritis and Control

	<i>H. pylori</i> (+) gastritis (n=22)	Control (n=20)
TUNEL (AI)	12.18±8.23*	5.49±3.99
Ki-67 (PI)	17.39±13.42	11.37±9.00

AI, apoptosis index (%); PI, cell proliferation index (%); *, p<0.05, compared with control.

Table 2. Apoptosis and Cell Proliferation between before and after Eradication Therapy in *H. pylori* (+) Gastritis

Treatment	Success group (n=16)		Failure group (n=6)		Control (n=20)
	Before	After	Before	After	
TUNEL (AI)	10.47±7.54	5.41±2.48*	16.37±8.59†	14.82±4.43	5.49±3.99
Ki-67 (PI)	16.10±14.25	12.63±9.93‡	20.82±11.34	14.13±2.93	11.37±9.00

AI, apoptosis index (%); PI, cell proliferation index (%); *, p<0.05, compared with pre-treatment; †, p<0.05, compared with control; ‡, p=0.051, compared with pre-treatment.

H. pylori 감염환자에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 증가된 소견을 보였다($p=0.007$)(Table 1). *H. pylori* 감염환자에서 세포사멸과 세포증식의 상호간에 증가나 감소된 통계학적인 연관성은 없었다.

2. 치료 전후 세포사멸과 세포증식

H. pylori 양성 만성 활동성위염 환자 22명에서 16명은 *H. pylori* 박멸에 성공하였으며, 6명은 실패하였다. *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자의 치료 성공군에서 세포사멸과 세포증식은 박멸 치료 전 $10.47 \pm 7.54\%$, $16.10 \pm 14.25\%$ 이였고, 박멸 치료 후는 $5.41 \pm 2.48\%$, $12.63 \pm 9.93\%$ 이었다. 치료 실패군의 세포사멸과 세포증식은 치료 전 $16.23 \pm 8.59\%$, $20.82 \pm 11.34\%$ 이였고, 치료 후 $14.82 \pm 4.43\%$, $14.13 \pm 2.93\%$ 이었다. *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자의 박멸 성공군에서 세포사멸은 치료 전보다 치료 후에 유의하게 감소하였다($p=0.045$)(Table 2). 세포증식은 치료 전과 치료 후에서 유의한 차이는 없었으나, 치료 성공 군에서 세포증식이 치료 후에 치료 전보다 감소되는 경향을 보였다($p=0.051$).

고 찰

H. pylori 양성 만성 활동성위염은 위암 발생의 위험을 높이며, 세포사멸과 세포증식을 증가시킨다는 연구 결과가 보고되었다.^{9,11,12,15,18,20-24} 세포사멸은 태생기의 조직형성과 퇴화, 장 상피세포의 탈락, 거세나 수유 후의 전립선과 유선조직의 퇴행, 자가 반응성 림프구 제거, 병리적 위축 및 비후의 퇴행, 면역계 및 신경계의 발달, 노화, 그리고 종양 퇴행과 같은 생체내 여러 가지 생리 및 병리학적 상태에서 흔히 관찰되는 능동적인 세포의 사망 형태이다.^{1,20,25} 세포사멸은 괴사와는 달리 일반적으로 생리적이거나 약한 외부자극에 대한 반응으로 나타나며, 라이소좀 효소 유리가 없고 DNA 파괴가 핵내에서 일정하게 일어나며 조직학적으로는 막의 수포(membrane blebbing), 세포질내 공포(vacuole), 염색질 농축(chromatic condensation), 핵 분열(nuclear fragmentation), 그리고 세포사멸체(apoptotic body)들이 세포질 내에 관찰된다.^{25,26} *H. pylori* 세포벽 성분인 LPS

나 세포 분비물인 세포독소, 암모니아, 프로테아제, 리파아제, urease 등의 세포 생성물은 염증 전구 매개체(mediators)를 분비시키거나 상피세포와 상호작용을 유발한다.^{9,13,21,27} *H. pylori* 양성 위염 환자의 위점막에서의 세포사멸은 증가된다는 연구들이 있는 바,^{9,14,28} *H. pylori* LPS는 *H. pylori* 양성 위염에서 위점막의 세포사멸을 유발한다고 한다.⁹ 즉, *H. pylori* LPS를 흰쥐 위 내에 주입한 후 위점막세포의 세포사멸 지표를 비교하였는데 59%로 증가하며 염증반응파도 상관 관계가 있어, *H. pylori* LPS가 급성위염을 일으키며 위점막의 세포사멸을 유발하는 독성 인자로 작용함을 관찰한 보고가 있다.⁹ *H. pylori*에 감염되지 않은 사람의 위점막 세포에서의 세포사멸이 평균 2.9%인데 반해, 감염된 위점막상피에서는 세포사멸이 16.8%였으며, *H. pylori* 박멸 치료 후에 3.1%로 다시 감소되었다고 한다.¹⁴ 본 연구에서도 *H. pylori* 양성 위염 환자의 위점막에서, 세포사멸시에 TdT가 잘린 DNA의 3-OH 끝에 특이하게 결합하는 것을 이용한 TUNEL 방법으로 세포사멸을 측정해 본 바, *H. pylori* 양성 위염환자에서 세포사멸의 증가를 관찰할 수 있었는데 이는 *H. pylori*에 감염된 위상피를 안전하게 제거하여 조직손상을 방어하는 것으로 생각되었다. 이러한 기능은 세포 수를 일정하게 조절하여 항상성을 유지하려는 긍정적인 기능으로 보이나, 만성적이고 과도한 세포사멸의 초래는 부정적으로 작용하여 암발생 등의 위험인자로 작용을 할 수도 있다.^{25,28} 또한 증가했던 세포사멸은 박멸 치료 후에 감소되어 외국의 보고¹⁴를 뒷받침하였다.

세포증식에 대한 연구는 위암을 대상으로 활발히 진행되고 있는데, 위암에서 세포증식이 증가된다고 보고되고 있다.^{29,30} 세포증식을 보는 Ki-67이나 proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 등을 이용한 면역염색 중 PCNA는 검체의 formalin 고정 후 48시간 경과시 PCNA의 면역작용이 감소하여 고정 시간이나 면역염색 과정에 따라 변화가 심한 단점^{31,32}이 있어 본 연구에서는 Ki-67을 이용한 면역화학 염색을 시행하였다. 세포분열시 세포 봉합체가 나누어지고, 인이 분산되며 염색체는 응축된다. 이때 염색체는 십만 배 정도 응축되는데 이 과정에서 여러

단백질들이 관여한다고 하며 히스톤(histone)을 제거하고 남는 단백질 중에 염색체 주위에 Ki-67 단백질이 있다.³³ Gerdes 등³⁴이 1983년에 세포증식의 표지자로 Ki-67 단일클론 항체(monoclonal antibody)를 처음 사용한 이래로 Ki-67은 PCNA 등과 함께 세포증식을 확인하기 위해 사용되고 있다.^{31,35} *H. pylori* 양성 위염환자에서 위점막의 세포증식이 증가되고 이러한 세포증식 과정에서의 오류로 암발생이 생겨난다는 보고가 있다.^{18,19} Fan 등¹⁹은 *H. pylori*를 직접 넣어주거나 세포매개물을 포함하는 상청액을 넣어 준 실험에서 세포증식을 나타내는 Ki-67 양성 세포가 대조군은 4.88%인데 비해 *H. pylori*를 직접 넣어 준 군은 7.89%로 증가되고 세포매개물을 포함한 상청액을 넣은 군은 12.36%로 증가한 것을 보여, *H. pylori*가 직접적으로 그리고 면역이나 염증반응을 통한 간접적인 방법으로 세포증식을 유발한다고 하였다. 본 연구에서도 세포증식을 알아보기 위하여 *H. pylori* 연관 위염 환자의 위점막 세포를 Ki-67 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행해 본 바, *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자에서 세포증식이 일어난다고 할 수 있는 통계학적인 의미를 갖지 못했으며, 세포사멸과의 어떠한 관계도 찾지 못하였다. 하지만 치료 성공군에서의 치료 전의 세포증식과 치료 후의 세포증식의 비교에서 치료 후에 감소되는 경향을 보였다($p=0.051$). 본 연구에서는 *H. pylori* 양성 유무를 전정부에서만 CLO 검사 및 H & E 염색을 하여 관찰을 하였는데, 체부 조직 검사를 추가하는 것이 좀더 정확하였을 것이라고 생각된다. 또한, 좀더 많은 예수를 추가하고 CagA, VacA 등의 독성인자를 고려한 연구가 이루어진다면 *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자에서 세포증식이 일어나는지 규명할 수 있으리라 생각되며, 이것이 *H. pylori*와 인체와의 상호관계를 규명하기 위한 연구로서 암발생의 여러 기전으로서의 비정상적인 세포사멸과 비정상적 세포증식의 관여 가능성을 설명하여 치료경과의 호전여부 및 예후인자의 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 *H. pylori* 양성 만성 활동성 위염 환자의 위점막의 세포사멸이 증가하고 증가된 세포사멸은 박멸치료시 회복되는 것을 보였는데, 만성적인

H. pylori 감염에 의한 자극과 이에 따르는 증가된 세포사멸이 위암을 포함한 여러 위십이지장 질환 발생을 유도하는 한 병인으로서 작용할 수도 있는 것으로 보인다.

요약

목적: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 만성 활동성 위염, 소화성 궤양, 위암 및 점막연관 립프조직형 위림프종의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이에 저자 등은 *H. pylori* 감염 환자에서의 위점막의 세포증식과 세포사멸이 박멸치료 전후에 어떻게 변하는지를 알아보았다. **대상 및 방법:** 대상은 상부위장관 내시경을 시행한 22예의 *H. pylori* 양성 활동성 위염환자와 정상 대조군 20예로 하였다. 각 대상은 내시경하 생검조직 및 rapid urease 검사를 시행하여 *H. pylori* 감염여부를 판정하였으며, 세포사멸은 DNA fragment 검출을 이용한 TUNEL 방법을 사용하였고 세포 증식은 Ki-67 면역화학염색을 이용하였다. **결과:** *H. pylori* 양성 만성 활동성위염 환자에서의 위점막의 세포사멸과 세포증식은 $12.18 \pm 8.23\%$, $17.39 \pm 13.42\%$ 로 대조군의 $5.49 \pm 3.99\%$, $11.37 \pm 9.00\%$ 와 비교하여 세포사멸에서 대조군과 비교시 통계학적으로 유의한 증가를 보였으나, 세포사멸과 세포증식의 상호간에 증가나 감소의 통계학적인 상관 관계는 없었다. 치료 성공군에서 세포사멸과 세포증식은 박멸 치료 전은 $10.47 \pm 7.54\%$, $16.10 \pm 14.25\%$ 이었고 치료 후는 $5.41 \pm 2.48\%$, $12.63 \pm 9.93\%$ 이었으며, 세포사멸이 치료 전에 비해 치료 후 통계학적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며, 세포증식은 박멸 치료 후 감소되는 경향을 보였고, 치료 실패군에서는 세포증식의 의의 있는 변화는 없었다. **결론:** *H. pylori*는 양성 만성 활동성위염 환자에서 위전정부 점막상피에 세포사멸을 유발하며, 증가된 세포사멸은 *H. pylori* 박멸 후 감소되는 것으로 나타났다. 만성적인 *H. pylori* 감염에 의한 자극과 이에 따르는 증가된 세포사멸이 위암을 포함한 여러 위십이지장 질환 발생을 유도하는 한 병인으로서 작용할 수도 있는 것으로 보인다.

색인단어: *Helicobacter pylori*, 세포사멸, 세포증식,
Ki-67

참 고 문 헌

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
3. Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. *J Infect Dis* 1986;153:650-657.
4. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, Morain C. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1992;87:24-31.
5. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987;93:371-383.
6. Cheng EH, Bermanski P, Silvermith M. Prevalence of *Campylobacter pylori* in esophagitis, gastritis, and duodenal disease. *Arch Intern Med* 1989;149:1373-1375.
7. Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis and MALT-lymphoma. *Lancet* 1992;339:745-746.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
9. Piotrowski J, Piotrowski E, Skrodzka D, Slomiany A, Slomiany BL. Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:203-211.
10. Piotrowski J, Majka J, Slomiany A, Slomiany BL. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide inhibition of gastric mucosal somatostatin receptor. *Biochem Mol Bio Int* 1995;36:491-498.
11. 김경철, 박효진, 이홍우 등. *Helicobacter pylori* 감염 환자에서 CagA 및 VacA의 혈청학적 인식과 Gastrin 및 Pepsinogen 농도와의 관계. 대한소화기학회지 1997;29:25-34.
12. 박형석, 박효진, 윤상애 등. 중합 효소 연쇄 반응법을 이용한 *Helicobacter pylori* 감염 진단과 CagA와 위 염증증도간의 상관 관계. 대한소화기학회지 1998;31: 281-289.
13. Harris PR, Mobley HLT, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Smith PD. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology* 1996;111:419-425.
14. Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:498-501.
15. Peek RM, Moss SF, Tham KT, et al. Infection with *Helicobacter pylori* CagA strains dissociates gastric epithelial proliferation from apoptosis. *Gastroenterology* 1996;110:A575.
16. Stolte M, Edit S. *Helicobacter pylori* and the evolution of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 214(suppl):13-16.
17. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, et al. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori*-associated gastritis and after gastric resection. *Gut* 1995;36:351-353.
18. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori*-associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36:346-350.
19. Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, et al. *Helicobacter pylori* increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996;38:19-22.
20. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993;341:1251-1254.
21. Tomkins LS, Falkow S. The new path to prevent ulcers. *Science* 1995;267:1621-1622.
22. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection, a paradigm for chronic mucosal inflammation: pathogenesis and implication for eradication and prevention. *Adv Intern Med* 1996;41:85-117.
23. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;201(suppl): 7-10.
24. Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S.

- Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993;75:1169-1178.
25. Wyllie AH. Apoptosis (The 1992 Frank Rose Memorial Lecture). *Br J Cancer* 1993;67:205-208.
26. 이영호, 김난희, 윤종우 등. 쌔이클로스포린에 의한 흰 쥐 신손상에서 아포토시스의 역할. *대한내과학회지* 1997;52:823-832.
27. 김진홍, 함기백, 조성원 등. DNA in situ hybridization 법에 의한 위조직내의 *H. pylori*의 검출. *대한소화기 학회지* 1996;28:211-223.
28. Thomson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-1462.
29. Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki I. Proliferative activity and malignancy in human gastric cancer. Significance of the proliferation rate and its clinical applications. *Cancer* 1992;69:314-321.
30. Deinlein E, Schmidt H, Riemann JF, et al. DNA flow cytometric measurements in inflammatory and malignant human gastric lesion. *Virchows Arch A Patho Anat Histopathol* 1993;402:185-193.
31. Rosa JC, Mendes R, Filipe MI, Morris RW. Measurement of cell proliferation in gastric carcinoma: comparative analysis of Ki-67 and proliferative cell nuclear antigen (PCNA) *Histochem J* 1992;24: 93-101.
32. Leong AS, Milios J, Tang SK. Is immunolocalisation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in paraffin sections a valid index of cell proliferation? *Appl Immunohistochem* 1993;1:127-135.
33. Hernandez Verdun D, Gautier T. The chromosome periphery during mitosis. *Bioessays* 1994;16:179-185.
34. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. The production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Cancer* 1983;31:13-20.
35. Ross W, Hall PA. Ki-67: from antibody to molecule to understanding? *J Clin Pathol* 1995;48:M113-M117.