

## 기능성 소화불량증 환자에서 *Helicobacter pylori*의 유형에 따른 위 조직학적 소견 및 혈청 위펩티드 농도

연세대학교 의과대학 내과학교실 및  
전국대학교 의과대학 해부병리과학교실\*

김경철<sup>†</sup> · 박효진 · 윤상애<sup>†</sup> · 이귀순  
정준근 · 이관식 · 이상인 · 박인서

= Abstract =

### Gastric Histopathology and Serum Levels of Gastric Peptides according to Types of *Helicobacter Pylori* in Patients with Functional Dyspepsia

Kyung Chul Kim, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Sang Ae Yoon, M.D.<sup>\*</sup>  
Kwi Soon Lee, M.D., Jun Keun Jung, 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  
Department of Pathology, Kon Kuk University College of Medicine, Seoul, Korea\*

**Background/Aims:** Clinical isolates of *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) can be divided into at least two major types. Type I bacteria express VacA(vacuolating cytotoxin) and CagA(cytotoxin-associated antigen), type II bacteria do not express VacA or CagA. The purpose of this study is to evaluate the changes of gastric histology and serum level of gastric peptides(gastrin and pepsinogen) according to the bacteriological types in *H. pylori* infection. **Methods:** In patients with *H. pylori*-positive functional dyspepsia, we classified the type of infection serologically by detecting IgG antibodies to CagA and VacA. Each patient was also evaluated for the degree of gastric inflammation and serum concentrations of gastrin and pepsinogen(PG). IgG antibodies to these proteins and concentrations of gastrin and PG were detected by using a immuno-blot kit and a radioimmunoassay kit, respectively, from the sera of each patient. From endoscopically biopsied antral specimens, the degree of gastric inflammation was evaluated by scoring inflammatory changes. **Results:** 1) In 53 patients of functional dyspepsia, 38(72%) cases were *H. pylori*-positive. From 38 *H. pylori*-positive patients, it revealed that 16 cases(42%) were infected with type I bacteria(type I subgroup), 7 cases(18%) with type II bacteria(type II subgroup), and all the remaining 15 cases(40%) with CagA +/VacA - bacteria(type III subgroup). 2) The mean value of gastric inflammatory score was highest in type I subgroup, and

<sup>†</sup>포천중문의대 분당차병원 내과학교실 현재 근무

then type III, type II subgroup and *H. pylori*-negative group, in decreasing order. The mean score of type I subgroup( $5.79 \pm 1.37$ ) was significantly higher than the scores from *H. pylori*-negative group( $1.59 \pm 0.93$ ,  $p < 0.001$ ) or type II subgroup( $4.00 \pm 1.90$ ,  $p < 0.05$ ). 3) The serum levels of gastrin were higher in *H. pylori*-positives than *H. pylori*-negatives, but there was no significant differences among *H. pylori*-positive subgroups. The serum levels of PG showed significant differences among *H. pylori*-positive subgroups. PG-I was significantly higher in type I subgroup( $82.7 \pm 24.8$  ng/ml), compared with type II subgroup( $53.2 \pm 15.6$  ng/ml)( $p < 0.01$ ). PG-II was also significantly higher in type I subgroup ( $20.2 \pm 6.9$  ng/ml), compared with type II( $12.5 \pm 4.2$  ng/ml) and type III subgroup( $14.7 \pm 6.5$  ng/ml)( $p < 0.05$ ). 4) Gastric inflammatory scores did not correlate with serum levels of gastrin, but it correlated with serum levels of PG-I( $r=0.4517$ ,  $p < 0.05$ ) and PG-II( $r=0.4546$ ,  $p < 0.05$ ). **Conclusions:** We could observe that type I infection of *H. pylori* was associated with most severe gastric inflammation and increased serum levels of PG. Serologic typing of *H. pylori* infection can be a simple method to predict the severity of infection and may be useful in selecting subjects who need eradication therapy in patients with functional dyspepsia. (Korean J Gastrointest Endosc 18: 11~20, 1998)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*, CagA, VacA, Gastrin, Pepsinogen, Functional dyspepsia

## 서 론

기능성 소화불량증(functional dyspepsia)에서의 *Helicobacter pylori*(이하 *H. pylori*로 약함)의 병태 생리적 역할, 감염여부와 증상과의 상관성 또는 박멸치료의 필요성에 대해서는 아직 논란이 많으며 정설이 없으나, *H. pylori* 감염시 일반적으로 관찰되는 일련의 위점막 조직학적 변화<sup>1,2)</sup> 및 생화학적(혈청 gastrin, pepsinogen, somatostatin 등)변화<sup>3~8)</sup>는 잘 알려져 있다.

최근 *H. pylori* 균주의 다양성이 밝혀지면서, 균주의 CagA(cytotoxin-associated antigen) 또는 VacA (vacuolating cytotoxin)단백 발현 여부에 따라 I형(CagA 및 VacA 모두 양성) 또는 II형(CagA 및 VacA 모두 음성)으로 분류하기도 한다.<sup>9,10)</sup> I형 감염에서 세균학적 병원성이 높고 소화성 궤양 같은 임상적 질환과 밀접한 관계가 있음이 보고되고 있는데, 감염 유형에 따라서도 상기 기술한 조직학적 또는 생화학적 변화의 차이가 있을 것으

로 짐작할 수 있다.

이에 본 연구에서는 기능성 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 감염의 세균학적 유형을 혈청학적으로 분류한 후, 유형에 따른 위점막 조직학적 변화 및 생화학적 변화를 비교분석해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

1995년 6월부터 1996년 2월까지 영동 세브란스 병원 소화기 내과에 내원하여 상부위장관 증상에 의해 진단 목적하에 내시경 검사를 시행받은 환자중 기능성 소화불량증으로 분류된 53예를 대상으로 하였다.

### 2) 방법

*H. pylori* 감염여부는 내시경하 생검조직 및 rapid urease 검사(CLO™, Delta-West, Australia)에 의해 판정하였다. 조직검사는 3개를 시행하여 1개는 CLO 검사를 위해 사용하였고, 위유문부 2 cm

이내의 위전정부에서 채취한 2개는 조직 표본을 만들어 H&E 염색하에 진단하였다. CLO 검사는 조직을 gel pellet에 넣고 3시간 동안은 37°C에서 보관하고 그 다음에는 상온에서 24시간까지 보관하여 24시간에 노란색의 젤 색깔이 적색으로 변하면 양성으로 판독하였다. 조직검사로 *H. pylori*가 검출된 경우는 CLO 검사 결과에 관계없이 감염 양성으로 판정하였고 조직검사와 CLO 검사가 모두 음성인 경우는 감염음성, 조직검사는 음성이고 CLO 검사는 양성인 경우는 감염미정으로 해석하여 대상에서 제외하였다.

*H. pylori* 양성인 대상에서는 CagA 또는 VacA에 따른 세균학적 유형을 혈청학적으로 분류 하였는데, 대상환자의 혈청에서 CagA 및 VacA에 대한 IgG 항체를 Western blot 방식의 Helicoblot 2.0 kit(Genelabs Diagnostics, Singapore)를 이용하여 측정하였다. 이를 간략하면, *H. pylori* lysate가 함유된 nitrocellulose 흡착지에 대상환자의 혈청 20 ul를 반응시키고 alkaline phosphatase conjugated 이차항체를 첨가한후 BCIP/NBT로 발색하였다. CagA와 VacA가 모두 양성이면 I형, CagA와 VacA가 모두 음성이면 II형, 그외의 혼합형은 III형으로 분류하였다. 위점막의 조직학적 변화는 Marshall 등<sup>11)</sup>과 Rugge 등<sup>12)</sup>의 방법에 따라, 중성구 침윤(0~3점), 만성염증세포 침윤(0~3점) 및 점액 층 감소(0~3점)에 따른 위점막 염증 점수제(전체 0~9점)로 평가하였다. 혈청 gastrin은 Double Anti-

body Gastrin kit(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA)를 사용하고, 혈청 pepsinogen (이하 PG로 약함)-I 및 PG-II는 Pepsinogen I / Pepsinogen II RIA BEAD kit(Dainabott, Tokyo, Japan)를 사용하여 방사성 면역 측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였다.

### 3) 통계 분석

통계적인 분석은 통계처리프로그램인 SPSS for windows 5.02를 이용하여 Mann-Whitney U test 및 Pearson 상관분석을 시행하였다. 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의한것으로 판정하였다.

Table 1. *H. pylori* positivity and serologic typing of infection in the subjects

|          | No. of cases |
|----------|--------------|
| HP (-)   | 15 (28%)     |
| HP (+)   | 38 (72%)     |
| Type I   | 16 (42%)     |
| Type II  | 7 (18%)      |
| Type III | 15 (40%)     |
| Total    | 53           |

HP: *H. pylori*, Type I: CagA+/VacA+; Type II: CagA-/VacA-; Type III, CagA+/VacA-

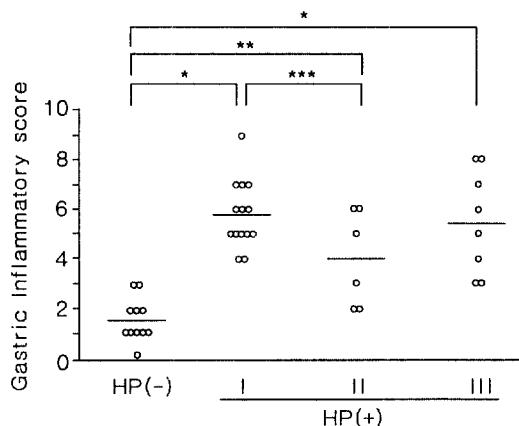
Table 2. Gastric inflammatory scores and serum levels of gastrin and pepsinogen

| HP(-) (n=15)    | HP(+) (n=38) |                          |                        |
|-----------------|--------------|--------------------------|------------------------|
|                 | Type I(n=16) | Type II(n=7)             | Type III(n=15)         |
| GIS             | 1.59±0.93    | 5.79±1.37 <sup>ab</sup>  | 4.00±1.90 <sup>c</sup> |
| Gastrin (pg/ml) | 46.8±21.9    | 103.7±113.2 <sup>c</sup> | 77.4±66.1              |
| PG-I (ng/ml)    | 56.7±27.3    | 82.7±24.8 <sup>ce</sup>  | 53.2±15.6              |
| PG-II (ng/ml)   | 10.2±5.4     | 20.2±6.9 <sup>abf</sup>  | 12.5±4.2               |

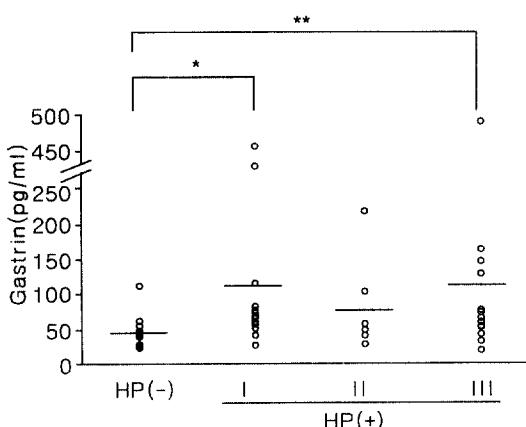
HP: *H. pylori*; GIS, Gastric inflammatory score; PG, Pepsinogen, Type I: CagA+/VacA+; Type II: CagA-/VacA-; Type III, CagA+/VacA-, <sup>a</sup>p<0.001 vs. HP(-); <sup>b</sup>p<0.05 vs. Type II; <sup>c</sup>p<0.01 vs. HP(-); <sup>d</sup>p<0.05 vs. HP(-); <sup>e</sup>p<0.01 vs. Type II; <sup>f</sup>p<0.05 vs. Type III by Mann-Whitney U test

## 결 과

1) *H pylori* 감염의 양성을 및 CagA 및 VacA에 따른 혈청학적 유형 분류 기능성 소화불량증 53



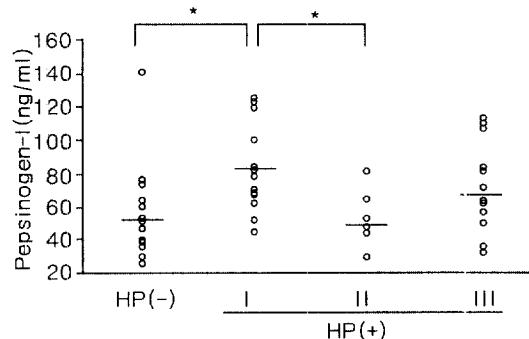
**Fig. 1.** Gastric inflammatory scores according to serologic types of *H pylori*(HP). I, II and III, each represents the serologic type of *H pylori*. I, CagA+/VacA+; II, CagA-/VacA-; III, CagA+/VacA-. \*p<0.001, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05 by Mann-Whitney U test.



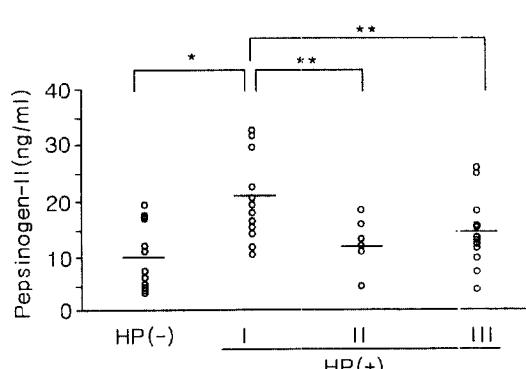
**Fig. 2.** Serum gastrin levels according to serologic types of *H pylori*(HP). I, II and III, each represents the serologic type of *H pylori*. I, CagA+/VacA+; II, CagA-/VacA-; III, CagA+/VacA-. \*p<0.01, \*\*p<0.05 by Mann-Whitney U test.

예 중 38예(72%)에서 *H pylori* 감염 양성이었다. *H pylori* 양성인 38예에서 CagA 및 VacA에 대한 IgG 항체 양성인 예는 각각 31예(82%) 및 16예(42%) 이었으며, 감염 유형별로 분류하면 I형(CagA+/VacA+)이 16예(42%), II형(CagA-/VacA-)이 7예(18%) 이었으며 나머지 15예(40%)는 모두 CagA+/VacA-(○)하 III형으로 칭함) 이었다 (Table 1).

## 2) 혈청학적 유형별 위점막의 조직학적 변화



**Fig. 3.** Serum pepsinogen-I levels according to serologic types of *H pylori*(HP). I, II and III, each represents the serologic type of *H pylori*. I, CagA+/VacA+; II, CagA-/VacA-; III, CagA+/VacA-. \*p<0.01 by Mann-Whitney U test.



**Fig. 4.** Serum pepsinogen-II levels according to serologic types of *H pylori*(HP). I, II and III, each represents the serologic type of *H pylori*. I, CagA+/VacA+; II, CagA-/VacA-; III, CagA+/VacA-. \*p<0.01, \*\*p<0.05 by Mann-Whitney U test.

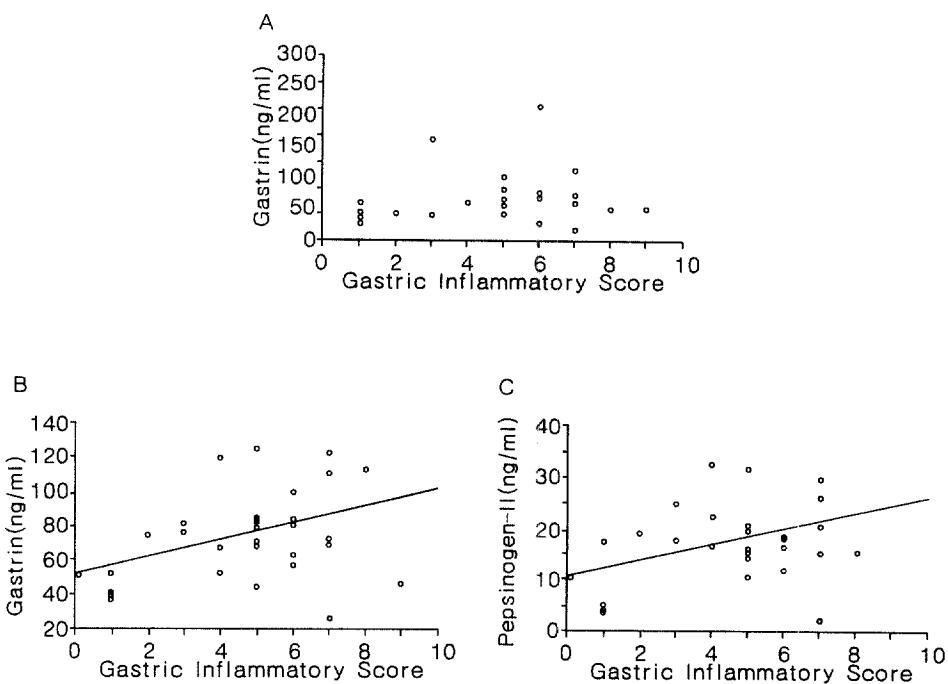


Fig. 5. Correlations between gastric inflammatory scores and serum levels of gastrin and pepsinogen. Gastric inflammatory scores did not correlate ( $r=0.1822$ ,  $p>0.05$ ) with serum levels of gastrin(A), but it correlated with serum levels of PG-I( $r=0.4517$ ,  $p<0.05$ )(B) and PG-II( $r=0.4546$ ,  $p<0.05$ )(C).  $r$  and  $p$  value by Pearson's correlation test.

혈청학적 유형별 위점막 염증 점수는 Table 2와 같다. 평균 염증 점수는 I형, III형, II형, *H. pylori* 음성 순으로 높았으며, 모든 유형에서 *H. pylori* 음성 예에 비해 유의하게 높았으며 유형간에는 I 형이 II형에 비해 유의하게 높았다(Fig. 1).

3) 혈청학적 유형별 혈청 gastrin 및 pepsinogen 치 혈청학적 유형별 혈청 gastrin, PG-I 및 PG-II치는 Table 2와 같다. 혈청 gastrin치는 *H. pylori* 양 성군(I형 및 III형)에서 음성군에 비해 높았으나 양성군내 유형간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 혈청 PG치는 *H. pylori* 양성군에서 음성군에 비해 유의하게 높았으며, 양성군내 유형간에도 유의한 차이가 있었다. PG-I치는 I형에서 II형 비해 유의하게 높았으며(Fig. 3), PG-II치는 I형에서 II형 및 III형에 비해 유의하게 높았다(Fig. 4).

4) 위점막 조직학적 변화와 혈청 gastrin 및 pepsinogen치와의 상관관계 위염의 정도(위점막 염증점수)는 혈청 gastrin치와 유의한 상관관계가

없었으나 혈청 PG-I 및 PG-II와는 상관계수( $r$ ) 각각 0.4517 및 0.4546로 유의한 상관관계를 보였다 (Fig. 5).

## 고 안

1983년 Warren과 Marshall<sup>13)</sup>에 의해 *H. pylori*가 동정된 이래 이에 대한 연구가 진행됨에 따라 *H. pylori*는 각종 위십이지장질환의 병인에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다.<sup>14)</sup> 그러나 *H. pylori* 감염환자의 단지 일부만이 임상적인 질환을 초래하며 이와같은 다양한 임상결과의 기전 또한 아직 불분명하다. 따라서 최근의 *H. pylori* 연구의 주된 관심은 감염에 따른 임상결과의 다양성의 원인을 규명하는데 모아지고 있다. 이러한 다양성의 원인으로는 현재 3가지의 주된 가능성성이 제시되고 있다<sup>15)</sup>: 1) *H. pylori*의 세균학적 병원성의 차이(균주의 병리 인자); 2) 균에 대한 개개인의 숙주 반

응 또는 감수성의 차이(숙주적 인자); 3) *H. pylori* 감염의 자연 경과를 변화(modulation)시키는데 관여하는 환경적 보조요인의 차이(환경적 인자). 균주의 병리 인자로 대표적으로 알려진 urease, flagella등은 모든 균주에서 생성되는데 반해, 일부 균주에서만 생성하는 병리인자는 CagA 와 VacA가 알려져 있다.<sup>16~18)</sup>

CagA는 균주의 다양성을 알게된 최초의 단백<sup>19)</sup>으로 구미에서는 십이지장 궤양과 밀접한 관계가 있는 병리인자로 알려져 있다. 110~128 KDa 분자량의 단백으로 cagA 유전자에 의해 코드되는 것이 밝혀졌으며 *H. pylori* 균주의 약 60%가 cagA 유전자를 보유하는 것으로 알려져 있다.<sup>16,17)</sup> CagA는 고면역의 항원성을 지닌 단백으로 혈청학적 방법이 CagA 균주를 분류하는 유용한 검사법으로 알려져 있으며,<sup>20,21)</sup> 구미의 보고<sup>21,22)</sup>에 의하면 십이지장 궤양 환자의 88~100%, 단순 기능성 소화불량증환자의 56~60%에서 혈청학적 CagA 양성을 보여 CagA가 궤양성 질환의 병인에 관여할 것을 시사해 주고 있다. 그러나 본 연구의 결과에 의하면 국내 *H. pylori* 감염환자의 혈청학적 CagA 양성률이 기능성 소화불량증에서도 80%를 상회하므로 구미의 보고와는 달리 궤양성질환과의 변별력이 없음을 보여주고 있는데, 국내의 *H. pylori* 감염의 균주양상이 구미와 차이가 있음을 시사해 주고 있다.

*H. pylori* 배양 상청이 *in vitro*에서 진핵세포를 공포화 한다는 사실이 1988년 Leunk<sup>23)</sup>에 의해 최초로 보고 되었고, 이후 다른 연구에서도 확인된 바, 현재 전체 *H. pylori* 균주의 약 50~60%가 이와 같은 공포화 세포독소(vacuolating cytotoxin)를 생성하는 균주(tox+균주)임이 밝혀졌다.<sup>24,25)</sup> 또한 이러한 tox+균주는 비궤양성질환 환자에 비해 궤양성질환 환자에서 유의하게 많이 분리되는 것으로 알려져 있는데, 한 보고<sup>25)</sup>에 의하면 궤양성 질환의 66%, 기능성 소화불량증의 38%에서 tox+균주가 분리 되었다. 1992년 Cover와 Blaser<sup>26)</sup>에 의해 tox+균주로부터의 공포화 세포독소 정제가 성공되었으며 87 kDa 단백임이 확인되었다.

이 단백을 코드하는 유전자도 밝혀져 vacA 유전자로 알려져 있는데, cagA 유전자와는 달리 모든 *H. pylori* 균주가 이 유전자를 보유하는 것으로 보고되고 있다.<sup>27)</sup> 이와 같이 vacA 유전자 보유율과 활성화된 세포독소(VacA 단백) 자체의 발현율에 큰 차이가 존재하는 원인에 대해서는 아직 분명히 밝혀지지 않았으나 유전자의 일부 배열순의 차이에 기인할 수 있음을 시사하는 보고가 있다.<sup>28,29)</sup> 그동안 축적된 연구에 의한 *in vitro* 공포화 세포독소의 발현에 대비하여 *in vivo* 세포독소 발현에 대해서는 논란이 많았으나 최근의 *in vivo* 동물실험<sup>30,31)</sup> 및 혈청학적 방법을 이용한 간접적인 *in vivo* 인체 실험<sup>32,33)</sup>에 의하면 세포독소의 *in vivo* 발현에 대해서도 긍정적으로 보고하고 있다. Gnotobiotic piglet에 tox+ *H. pylori* 균주를 처리하여 위점막 상피세포의 공포화가 증가됨을 관찰한 보고<sup>30)</sup>가 있으며, 또한 마우스 모델 실험에서는 정제된 세포독소 단독으로 위궤양이 유발되는 것이 관찰 되었다.<sup>24)</sup> 인체의 *in vivo* 세포독소 발현 여부를 간접적으로 87kDa 단백에 대한 혈청학적 반응으로 평가한 결과, 기존의 *in vitro* 세포독소 발현률과 유사한 양상의 항체 검출률을 보고하였고<sup>32)</sup>, 최근의 한 연구에서는 동일대상으로 동시에 *in vivo*(혈청학적 방법) 및 *in vitro*에서의 세포독소 발현의 상관관계를 분석한 결과 유의한 것으로 보고하고 있다.<sup>33)</sup>

그러나 87 kDa 단백의 혈청학적 검사법의 제한점으로는 CagA단백과 대비하여 약한 항원성과 재현성의 부족<sup>22)</sup>이 지적되고 있는데 본연구에서도 87 kDa 밴드의 혈청학적 인식은 CagA단백 밴드의 인식에 비하여 약한것을 알 수 있었다. 최근의 연구<sup>32,33)</sup>에 의하면 87 kDa에 대한 혈청학적 인식은 tox+균주의 현증 또는 최근의 감염을 반영 할 수 있음을 시사해 주고 있다. 본 연구에 의하면 *H. pylori* 양성인 기능성 소화불량증환자의 42%가 87 kDa 밴드에 혈청학적으로 양성을 보여, CagA와는 달리 서구의 보고<sup>32,33)</sup>와 유사하였다.

CagA단백과 공포화 독소의 발현과의 밀접한 관계는 잘 알려져 있다. 거의 모든 tox+균주에서

CagA 양성이며 tox-균주는 CagA도 음성으로 세포독소 발현에 CagA가 필수적인 것으로 알려졌다.<sup>16,34)</sup> 그러나 최근의 보고에 의하면 tox+/CagA- 또는 tox-/CagA+균주도 존재함을 보고하여 세포독소 발현에 CagA가 필수적이지 않음을 시사하고 있다.<sup>28,29)</sup> 일부에서는 I형과 II형의 주된 2개의 형으로 분류하기도 하는데 CagA 및 VacA이 모두 양성이면 I형, 모두 음성이면 II형으로 분류 하여 *H. pylori* 균주의 약 56%가 I형, 약 16%가 II형이라 하였다.<sup>9,10)</sup> 본 연구결과에 의하면 *H. pylori* 양성인 기능성 소화불량증 환자들에서 42%가 혈청학적 I형 감염, 18%가 II형 감염이었으며 나머지(40%)는 CagA+/VacA-형 감염이었으며 CagA-/VacA+형은 한 예도 없었다.

그동안의 서구 연구를 종합해 보면 cagA 유전형 또는 표현형과 VacA 표현형이 활성화된 세포독소 발현과 밀접한 관계가 있으며 역학적으로 궤양성 질환의 병인에 관여한다는 것으로 집약될 수 있다. 그러나 CagA 및 VacA의 정확한 상호작용 및 이들의 궤양 유발에 관여하는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

현재 인체 *H. pylori* 감염증에서 관찰되는 일련의 조직학적 변화 및 생화학적 변화가 알려져 있다. 조직학적 변화로는 점액층의 감소, 상피간 또는 점액 고유층의 각종 염증세포의 침윤이 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 병리인자와 조직학적 변화와의 관계에 대한 보고에 의하면, CagA 양성예에서 음성예에 비해 상기 기술한 조직학적 변화가 심하여 CagA는 위점막의 조직학적 염증의 중증도와 밀접한 관계가 있으며<sup>33,36,38)</sup> *in vitro* 위상피세포계에서 IL-8과 같은 cytokine의 분비를 증가시킨다고 보고하고 있다.<sup>6)</sup> 마우스 모델의 실험<sup>38)</sup>에 의하면 VacA는 직접적인 위점막 상해에 관여하고 CagA는 염증반응의 유발에 관여함을 시사해주고 있다. 본 연구에서도 I형 감염에서 II형 감염에 비해 유의하게 염증 반응이 심하다는 것을 관찰할 수 있었다.

상기 기술한 병리인자와 조직학적 변화의 관계에 대한 보고와는 달리, 병리인자와 일련의 생화

학적 변화의 관계에 대해서는 밝혀진 바 없다. 이러한 관계를 규명하는 것은 병리인자에 의한 *H. pylori*의 임상적 질환의 병인을 이해하는데 필수적이라고 생각된다. 현재 *H. pylori* 감염증에서 일반적으로 관찰되는 일련의 생화학적 변화로는 혈청 기저 gastrin치와 자극 gastrin치의 증가, 혈청 PG-I치와 PG-II치의 증가 및 PG I/II비의 감소, somatostatin 농도의 감소등이 보고되었다.<sup>3~8)</sup> 이러한 변화는 위점막 염증의 중증도를 반영하고 균의 박멸시 감소 또는 정상화되는 양상을 보여 *H. pylori* 감염의 활성도 및 치료효과를 판정하는데 유용한 혈청 표지자로 보고하고 있다.<sup>4,5)</sup> *H. pylori* 감염시 혈청 PG치가 증가하는 기전은 정확히 밝혀지지 않았지만, 위점막 염증으로 인해 zymogen의 혈중으로의 유출의 증가, 위상피세포 표면에 투과성의 증가에 의한 위선으로 분비된 PG의 역학산, 또는 감염시 증가된 gastrin의 trophic action에 의한 주세포양의 증가 및 PG 합성의 촉진등의 결과로 일부에서 설명하고 있다.<sup>3~5)</sup> 혈청 gastrin치의 증가하는 기전 또한 아직 정확히 밝혀지지 않았으며, *H. pylori*에서 분비된 urease에 의해 발생한 암모니아의 점액층의 알칼리화 및 이차적인 gastrin 분비증가,<sup>39)</sup> *H. pylori* 감염에 의한 염증세포에서 유리되는 cytokine에 의한 gastrin 분비 자극,<sup>6,40)</sup> somatostatin 분비억제에 의한 이차적인 분비증가<sup>6,41)</sup> 등으로 생각되어지고 있다.

병리인자와 생화학적 변화와의 관계에 대해서는, 본 연구의 결과에 의하면, 혈청학적 I형 감염에서 다른 형에 비해 생화학적 변화가 심했으며 특히 PG치가 유의하게 증가 되는 것을 관찰할 수 있었다. 혈청 gastrin은 I형과 III형에서 II형에 비해 증가된 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 혈청 PG(PG-I 및 PG-II 모두)는 I형에서 II형에 비해 유의하게 증가되었다.

조직학적 변화와 생화학적 변화의 관계는, 본 연구 결과에 의하면, 혈청 gastrin은 위점막염증반응과 상관관계가 없었으나 혈청 PG의 증가는 I 및 II 모두 심한 염증반응과 상관관계가 있었다. 이는 I형 감염에서 세포독소와 CagA에 의한 일차

적인 위점막 상해 및 염증유발과 이차적인 생화학적 변화와의 병인론적 관계를 시사해 주고 있다. 물론 염증 유발에 따른 cytokine 또는 다른 다양한 염증 매개체(inflammatory mediator)의 유입에 의한 상호작용<sup>6)</sup>도 생화학적변화에 관여함을 고려해야 할 것이다.

결론적으로 *H. pylori* 감염증의 세균학적 유형을 혈청학적으로 분류해 본 결과 혈청학적 I형(CagA+/VacA+) 감염에서 다른형에 비해 조직학적 변화 및 생화학적 변화가 심하다는 것을 알 수 있었으며, 유형 분류에 의해 위염의 정도와 혈청 PG 변화를 어느정도 예측할 수 있을 것으로 생각된다. 이와 같이 혈청학적으로 감염 유형을 분류하는 방법은 비교적 용이한 방법으로 *H. pylori* 감염증의 전체적인 중증도를 판정할 수 있어, 앞으로 *H. pylori* 양성 기능성 소화불량증 환자에서 박멸 치료 대상군을 설정하는데 참고가 되는 지표로 이용될 수 있으리라 기대된다.

## 결 론

기능성 소화불량증 53예를 대상으로 *H. pylori* 감염 여부를 판정하고 CagA 및 VacA 단백에 따른 *H. pylori* 감염 유형을 이들 단백에 대한 IgG 항체를 측정하여 혈청학적으로 분류하였다. 동시에 대상마다 위생검 조직을 얻어 위점막 염증의 등급을 판정하였으며 혈청 gastrin 및 PG 농도를 측정하여 감염 유형별 위점막 조직학적 변화 및 혈청 gastrin 및 PG치의 변화를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 기능성 소화불량증 53예중 38예(72%)에서 *H. pylori* 양성 이었으며, 양성인 대상에서 감염 유형을 분류한 결과 I형(CagA+/VacA+) 16예(42%), II형(CagA-/VacA-) 7예(18%) 이었으며 나머지 15예(40%)는 모두 CagA+/VacA-(III형) 이었다.

2) 위점막 염증의 등급의 평균값은 I형에서 가장 높았으며 III형, II형, *H. pylori* 음성순이었다. 모든 형에서 *H. pylori* 음성에 비해 통계학적으로

유의하게 높았으며 유형간에는 I형( $5.79 \pm 1.37$ )에서 II형( $4.00 \pm 1.90$ )에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ).

3) 혈청 gastrin치는 *H. pylori* 양성군에서 음성군에 비해 높았으나 양성군내 유형간의 유의한 차이는 없었다. 혈청 PG치는 양성군내 유형간에 차이가 있어, PG-I치는 I형( $82.7 \pm 24.8$  ng/ml)에서 II형( $53.2 \pm 15.6$  ng/ml)에 비해 유의하게 높았으며 ( $p < 0.01$ ) PG-II치는 I형( $20.2 \pm 6.9$  ng/ml)에서 II형( $12.5 \pm 4.2$  ng/ml) 및 III형( $14.7 \pm 6.5$  ng/ml)에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ).

4) 위점막 염증 등급은 혈청 gastrin치와는 상관관계가 없었으나 혈청 PG-I 및 PG-II 와는 상관계수(r) 각각 0.4517 및 0.4546로 상관관계를 보였다 ( $p < 0.05$ ).

이상의 결과로 *H. pylori* 감염증에서 혈청학적 I형(CagA+/VacA+) 감염에서 조직학적 변화 및 혈청 PG치의 변화가 가장 심했던 것을 알 수 있었다. 혈청학적으로 감염 유형을 분류하는 방법은 비교적 용이한 방법으로 *H. pylori* 감염증의 중증도를 예측할 수 있으며, 앞으로 *H. pylori* 양성 기능성 소화불량증 환자에서 박멸 치료 대상군을 설정하는데 참고가 되는 지표로 이용될 수 있으리라 기대된다.

## REFERENCES

- Robert ME, Weinstein WM: Helicobacter pylori-associated gastric pathology. Gastroenterol Clin North Am 22: 59, 1993
- Blaser MJ: Hypotheses on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori-induced inflammation. Gastroenterology 102: 720, 1992
- Chittajallu RS, Dorrian CA, Ardill JES, McColl KEL: Effect of Helicobacter pylori on serum pepsinogen I and plasma gastrin in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 27: 20, 1992
- Mossi S, Meyer-Wyss B, Renner EL, Merki HS, Gamboni G, Beglinger C: Influence of Helicobacter pylori, sex, and age on serum gastrin and pepsinogen concentrations in subjects without symptoms and patients with duodenal ulcers. Gut 34: 752, 1993

- 5) Wagner S, Haruma K, Gladziwa U, Soudah B, Gebel M, Bleck J, Schmidt H, Manns M: Helicobacter pylori infection and serum pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin in gastritis and peptic ulcer: significance of inflammation and effect of bacterial eradication. Am J Gastroenterol 89: 1211, 1994
- 6) McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ: Helicobacter pylori and gastric acid: biological and therapeutic implications. Gastroenterology 110: 926, 1996
- 7) El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, Chittajallu RS, Howie C, McColl KEL: Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 109: 681, 1995
- 8) 박효진, 이병권, 정준표 등: Helicobacter pylori에 대한 혈청 IgG 항체의 양성을 및 혈청 Pepsinogen과의 상관관계. 대한내과학회지 48: 63, 1995
- 9) Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, Covacci A: Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of Helicobacter pylori reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. Infect Immun 63: 94, 1994
- 10) Marchetti M, Arico B, Burroni D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P: Development of a mouse model of Helicobacter pylori infection that mimics human disease. Science 267: 1655, 1995
- 11) Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH: Antibacterial action of bismuth in relation to campylobacter pyloridis colonization and gastritis. Digestion 37(Suppl. 2): 16, 1987
- 12) Rugge M, Mario FD, Cassaro M, Baffa R, Farinati F, Rubio J, Ninfo V: Pathology of the gastric antrum and body associated with Helicobacter pylori infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia?. Histopathology 22: 9, 1993
- 13) Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet i: 1273, 1983
- 14) Cover TL, Blaser MJ: Helicobacter pylori infection, a paradigm for chronic mucosal inflammation: pathogenesis and implication for eradication and prevention. Adv Intern Med 41: 85, 1996
- 15) Blaser MJ: Helicobacter pylori phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J Gastroenterol 29(Suppl 205): 1, 1994
- 16) Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ: Cloning and expression of a high molecular weight major antigen of Helicobacter pylori: evidence of linkage to cytotoxin production. Infect Immun 61: 1799, 1993
- 17) Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N, Rappuoli R: Molecular characterization of the 128 kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci USA 90: 5791, 1993
- 18) Phadnis SH, Ilver D, Janzon L, Normark S, Westblom TU: Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of Helicobacter pylori. Infect Immun 62: 1557, 1994
- 19) Perez-Perez GI, Blaser MJ: Conservation and diversity of Campylobacter pyloridis major antigens. Infect Immun 55: 1256, 1987
- 20) Xiang Z, Bugnoli M, Ponzetto A, Morgando A, Figura N, Covacci A, Petracca R, Pennatini C, Censini S, Armellini D, Rappuoli R: Detection in an enzyme immunoassay of an immune response to a recombinant fragment of the 128 kilodalton protein (CagA) of Helicobacter pylori. Eur J Microbiol Infect Dis 12: 739, 1993
- 21) Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MKR, Perez-Perez GI, Blaser MJ: Serologic detection of infection with cagA+Helicobacter pylori strains. J Clin Microbiol 33: 1496, 1995
- 22) Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ: Characterization and human serologic response to proteins in Helicobacter pylori broth culture supernants with vacuolizing cytotoxin activity. Infect Immun 58: 603, 1990
- 23) Leunk RD: Production of a cytotoxin by Helicobacter pylori. Rev Infect Dis 13: S686, 1991
- 24) Figura N, Gugliemetti 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, 1989
- 25) Tee W, Lambert JR, Dwyer B: Cytotoxin production by Helicobacter pylori from patients with upper gastrointestinal tract diseases. J Clin Microbiol 33: 1203, 1995
- 26) Cover TL, Blaser MJ: Purification and characterization of the vacuolating toxin from Helicobacter pylori. J Biol Chem 267: 10570, 1992
- 27) Cover TL, Tummuru MKR, Cao P, Thompson SA, Blaser MJ: Divergency of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among Helicobacter pylori strains. J Biol Chem 269: 10566, 1994
- 28) Garner JA, Cover TL: Analysis of genetic diversity

- in cytotoxin-producing and non-cytotoxin-producing *Helicobacter pylori* strains. *J Infect Dis* 172: 290, 1995
- 29) Atherton JA, Cao P, Peek RM, Tummuru MKR, Blaser MJ, Cover TL: Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 270: 17771, 1995
- 30) Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S: *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 57: 1119, 1989
- 31) Telford JL, Ghiara P, Dell'Orco M, Comanducci M, Burroni D, Bugnoli M, Tecce MF, Censini S, Covacci A, Xiang Z, Papini E, Montecucco C, Parente L, Rappuoli R: Gene structure of *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med* 179: 1653, 1994
- 32) Cover TL, Cao P, Murthy UK, Sipple MS, Blaser MJ: Serum neutralizing antibody response to the vacuolating cytotoxin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Invest* 90: 913, 1992
- 33) Cover TL, Cao P, Lind CD, Tham KT, Blaser MJ: Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. *Infect Immun* 61: 5008, 1993
- 34) Crabtree JE, Figura N, Taylor JD, Bugnoli M, Armenti D, Tompkins DS: Expression of 120 kilodalton protein and cytotoxicity in *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 45: 733, 1992
- 35) Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ: Mutation of the cytotoxin-associated *cagA* gene does not affect the vacuolating cytotoxin activity of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 62: 2609, 1994
- 36) Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI, Heatley RV, Shallcross TM, Tompkins DS, Rathbone BJ: Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 338: 332, 1991
- 37) Crabtree JE, Farmery SM, Lindley IJD, Figura N, Peichl P, Tompkins DS: *CagA*/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. *J Clin Pathol* 47: 945, 1994
- 38) Ghiara P, Marchetti M, Blaser MJ, Tummuru MKR, Cover TL, Segal ED, Tompkins LS, Rappuoli R: Role of virulence factors vacuolating cytotoxin, *CagA*, and urease in a mouse model of disease. *Infect Immun* 63: 4154, 1995
- 39) Chittajallu RS, Neithercut WD, Macdonald AMI, McColl KEL: Effect of increasing *Helicobacter pylori* ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentration. *Gut* 32: 21, 1991
- 40) Graham DY, Go MF, Lew GM, Genta RM, Rehfeld JF: *Helicobacter pylori* infection and exaggerated gastrin release. Effects of inflammation and progastrin processing. *Scand J Gastroenterol* 28: 690, 1993
- 41) Kaneko H, Nakada K, Mitsuma T, Uchida K, Furusawa A, Maeda Y, Morise K: *Helicobacter pylori* infection induces a decrease in immunoreactive-somatostatin concentrations of human stomach. *Dig Dis Sci* 37: 409, 1992