

위암 환자에서의 *Helicobacter pylori* IgG 항체 양성률과 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도

서울중앙병원 내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실*

황일란 · 이상인* · 박효진* · 민영일

서 론

1982년 Marshall과 Warren이 사람 위점막에 기생하는 *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)를 분리하였고¹⁾ Marshall등은 이 세균을 자가 접종하였을때 급성 위전정부 위염을 일으키는 것을 증명하여 이 세균이 원인균임을 밝혔다²⁾. *H. pylori* 감염이 만성 위염을 일으키고 이 병변이 수십년 후 위축성 위염과 장화생으로 진행되어 장형위암을 발생시킨다는 가설^{3, 4)}이 있는 후 지금까지 여러 논문에서 *H. pylori* 감염과 위암사이의 연관성이 제시되었다⁵⁻⁸⁾. 그러나 *H. pylori* 감염이 위암을 유발한다는 직접적인 증거는 없고 최근에는 *H. pylori* 감염과 위암발생과는 무관하다는 보고^{9, 10)}가 있어 *H. pylori* 감염과 위암 사이의 연관성은 아직 불확실하며 많은 논란이 있다. 뿐만 아니라 정상인에서도 *H. pylori* 감염은 흔히 볼 수 있으며¹¹⁾ 위암의 전구 병소인 위축성 위염이나 장화생이 발생한 곳에서는 *H. pylori*가 소실되므로^{12, 13)} *H. pylori* 감염과 위암 사이의 직접적 연관성을 밝히는 데 어려움이 있다.

한편 위축성위염¹⁴⁾와 진행위암¹⁵⁾에서는 혈청 PG I의 농도가 감소하고 혈청 PG II의 농도는 변화가 없거나 증가되어 혈청 PG I/II 비율이 감소하는 것으로 알려져있다. 이에 반해 *H. pylori*가 감염되면 혈청 PG I과 PG II 농도가 증가되는데 혈청 PG I보다 PG II 농도가 더 증가되어 *H. pylori* 감염군에서도 혈청 PG I/II비율은 감소하는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾. 만일 *H. pylori* 감염이 위암환자에서 위암 전구병소인 위축성 위염이나 장화생을 유발하였다면 *H. pylori*

감염 위암군과 비감염 위암군 모두에서 혈청 PG I/II 비율은 감소하나 *H. pylori* 감염군의 혈청 PG I 및 II가 비감염군보다 높을것으로 기대할 수 있다.

본 연구에서는 대조군과 위암군에서 *H. pylori* IgG 항체 양성률 및 항체가와 혈청 PGI 및 II 농도와 PG I/II 비율을 비교함으로써 *H. pylori* 감염과 위암 발생 사이의 상관성을 관찰하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 3월부터 1993년 5월까지 영동 세브란스 병원에서 위선암으로 진단받은 환자 80명과 1993년 3월부터 1993년 8월까지 서울중앙병원 위선암으로 진단받은 환자 92명을 위암군으로 하였다. 위암군은 남자가 106명, 여자가 68명이었으며 연령범위는 22-83세였고 중간연령은 61세였다. 대조군은 1992년 3월부터 1992년 10월까지 영동 세브란스 병원 종합 건강진단 센터를 방문한 수진자중 소화기 증상이 없고 위내시경상 상부위장관에 병소가 없으며, 기타 다른 질환이 없었던 정상성인 165명을 대상으로 하였다. 대조군은 남자가 73명, 여자가 92명이었으며 연령범위는 20-69세이고 중간연령은 43세였다.

검사를 시행한 174명의 위암환자중 113명이 수술을 받았고 151명에서 위암의 위치와 진행도 그리고 조직학적 형태를 의무 기록지를 기초로 조사하였다. 위암의 위치는 수술조건에 따라 위전정부, 위체부, 위분문부, 위각 그리고 위기저부로 분류하였고 수술을 시행하지 않는 경우에는 위내시경 소견과 상부위장관 촬영술 소견에 기준하여 위치를 정하였다. 위암의 위치는 위전정부가 54명, 위체부가 40명, 위분문부 8명, 위각 5명이었고 위체부와 전정부에 걸쳐 있는 경우는

접 수 : 1994년 7월 26일

통 과 : 1994년 12월 27일

21명이고 위전체를 침범한 경우는 5명이었다. 위암 진행도와 병기는 수술소견과 복부 단층촬영 소견등을 종합하여 결정하였는데 진행위암이 104명이었고 조기위암이 37명이었으며 T.N.M분류¹⁷⁾에 따라 병기를 분류할때 0기가 5명, 1기가 29명, 2기가 15명, 3기가 35명, 4기가 41명이었다. 조직학적 형태는 병리전문의를 의해 Lauren 분류¹⁸⁾에 따라 분류하여 장형이 89명, 미만형 45명이고, 혼합형 또는 분류불가능한형이 17명이었다.

2. 방법

대상환자는 수술이나 항암요법을 시작하기 전에 공복시 정맥혈액을 채취하여 원심분리기로 혈청을 분리하고 -70℃ 냉동고에 보관하였다.

H. pylori IgG 항체가는 G.A.P test IgG kit (Bio-Rad, USA)를 사용하여 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA)으로 측정하였다. 검사방법은 다음과 같다. 양성대조혈청, 음성대조혈청, 각 농도 (0, 12.5, 25, 50, 100 U/ml)의 IgG표준시료 그리고 환자혈청 100μl를 각 microwell에 분주한 후 25℃에서 60분간 반응시킨다. 완충용액(buffer solution)으로 3회 세척한 후 항 IgG 효소포합체(anti-IgG enzyme conjugate) 100μl를 각 microwell에 분주하고 25℃에서 30분간 반응시키며 완충용액으로 재세척한다. 기질액(substrate) 100μl를 각 microwell에 분주하고 25℃ 암소에서 10분간 반응시킨후 반응중지액(stop solution) 50μl를 다시 분주한 후 20분 이내 비색법(colorimetry)으로 45nm에서 흡광도(absorbance)를 측정한다. 환자혈청의 흡광도와 표준시료의 흡광도를 비교하여 환자혈청의 *H. pylori* IgG항체가를 산출하였다. *H. pylori* IgG항체가는 20U/ml를 기준으로 20이상이면 양성으로, 그

이하이면 음성으로 결정하였다.

혈청 PG I 및 II 농도는 RIABEAD kit(Abbott, USA)를 사용하여 면역 방사계수 측정법(immunoradiometric assay : IRMA)으로 단일 측정하였다. 검사방법은 다음과 같다. 환자 혈청 25μl, ¹²⁵I로 표지된 PG 항체 그리고 방사능이 표지되지 않은 PG 항체를 혼합한 후 10-30℃에서 3시간 200±20rpm으로 흔들면서 반응시킨다. ¹²⁵I로 표지된 PG항체와 결합한 PG를 분리하여 방사능을 측정한다. 각 농도 (0, 2, 80, 40, 150ng/ml)의 표준시료를 이용하여 위와같은 방법으로 표준곡선을 구하고 이 표준곡선으로부터 환자혈청의 PG농도를 산출하였다.

통계처리는 각 군간의 *H. pylori* IgG양성률은 χ^2 -test로 비교하고 *H. pylori* IgG 항체가와 혈청 PG I 및 PG II 농도와 PG I/II 비율은 Mann-Whitney U test로 비교하였다. 통계학적 유의 수준은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

위암군과 대조군의 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 각각 58.6%, 70.9%로 양군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.08)(Table 1). 연령별 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 20대에서는 위암군이 75.0%, 대조군은 50.9%이고, 30대에서는 각각 50%, 60% 이었다. 40대에서는 각각 66.7%, 84.6%이고, 50대에서는 각각 74.2%, 83.5%이었다. 60대에서는 각각 53.3%, 83.5%이며 70대에서는 위암군의 양성률이 69.0%으로 연령별로 비교할 때도 양군간의 유의한 차이가 없었다(Fig. 1). 위암의 진행도에 따른 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 조기위암군이 70.3%, 진행위암군이 59.7%로 양군간에 유의한 차이가 없었고, 조직학적

Table 1. Percentage of *H. pylori* IgG Seropositivity and Antibody Titer of Seropositive Serum in Patients with gastric Cancer and Controls

	n	seropositivity(%)	antibody titer of seropositive serum(U/ml)
Gastric cancer	174	58.6	56.4±30.2
Control	165	70.9	66.7±27.8

The antibody titer of serum *H. pylori* IgG was measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The Cut-off value of seropositivity was 20 U/ml. Values were mean ± SD

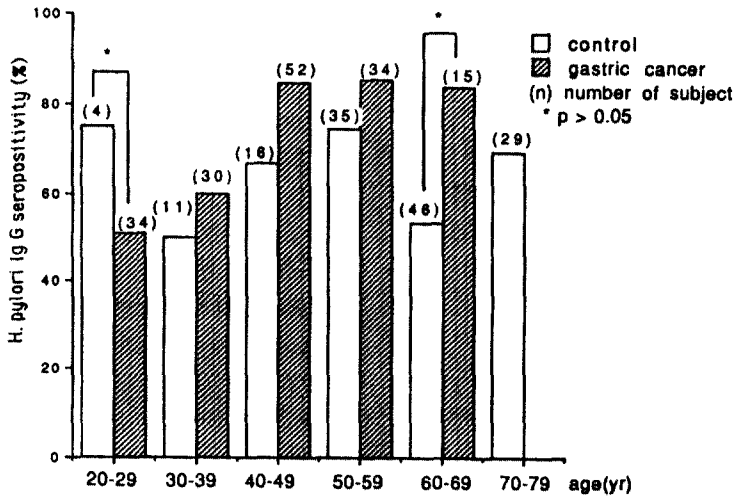


Fig. 1. Percentage of *H. pylori* Ig G seropositivity in patients with gastric cancer and controls.

Table 2. Percentage of *H. pylori* IgG Seropositivity and Antibody Titer of Seropositive Serum Related to Depth of Invasion, Histologic Type, Location, Stage of Gastric Cancer

		n	seropositivity(%)	antibody titer of seropositive serum(U/ml)
depth of invasion	EGC	37	70.3	70.7 ± 28.3*
	AGC	104	59.7	51.7 ± 30.3
histologic type	intestinal	89	66.3	56.2 ± 30.9
	diffuse	45	60.0	62.7 ± 34.5
location	non cardia	125	64.8**	57.6 ± 30.4
	cardia	8	12.5	24
stage	0	5	100	84.1 ± 27.6
	1	29	75.9	67.1 ± 28.9
	2	15	66.7	57.8 ± 32.1
	3	35	68.6	51.8 ± 30.9
	4	41	58.9	49.0 ± 24.7

*p<0.05 versus advanced gastric cancer

**p<0.05 versus cardiac cancer

EGC: early gastric cancer

AGC: advanced gastric cancer

분류에 따른 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 장형 위암에서 66.3%, 미만형 위암에서 60.0%로 양군간에 차이가 없었다. 위암의 부위에 따른 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 비분문부암이 64.8%인데 반해 분문부암이 12.5%로 전자가 후자보다 높았다(p<0.05)(Table 2). 위암 병기에 따른 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 0기가 100%, 1기가 75.9%, 2기가 66.7%, 3기가 68.6%, 4기가 58.9%로 병기가 진행됨에 따라 감소하는 경향을 보였으나 각군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

H. pylori IgG 항체 양성 환자의 항체가는 위암군이 56.4 ± 30.2U/ml 대조군이 66.7 ± 27.8U/ml으로 양군간에 유의한 차이가 없었고(Table 1), 조기위암군이 70.7 ± 28.3U/ml, 진행위암군이 51.7 ± 30.3U/ml으로 전자가 후자보다 높았다(p<0.05)(Table 2). 그러나 위암의 조직학적 소견에 따른 *H. pylori* IgG 항체양성 환자의 항체가는 장형위암이 56.2 ± 30.9 U/ml, 미만형 위암이 62.7 ± 34.5U/ml으로 양군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 위암 병기에 따른 *H. pylori* IgG 항체 양성 환자의 항체가는 0기가 84.1

Table 3. Age-specific Levels of Serum PG I,II and PG I,II Ratio in Patients with Gastric Cancer and Controls

Age(yrs)	n	PG I(ng/ml)	PG II(ng/ml)	PG I /II
20-29				
gastric cancer	4	53.5±23.9	14.7±10.7	4.9±2.4
control	13	47.8±20.5	11.0±8.5	5.3±1.6
30-39				
gastric cancer	11	47.0±16.5	12.8±7.0	4.4±1.8
control	20	41.1±12.8	9.4±5.7	5.6±2.1
40-49				
gastric cancer	16	33.8±18.4*	11.0±9.2	4.0±2.8
control	20	51.7±23.9	12.0±8.9	5.3±2.7
50-59				
gastric cancer	35	39.8±19.0*	12.0±8.7	4.4±2.7
control	16	55.6±23.4	14.6±7.7	4.4±1.8
60-69				
gastric cancer	48	30.0±27.3*	12.8±10.5	3.8±2.5
control	15	45.8±18.4	17.4±9.2	2.7±1.1

The levels of serum PG I and II were measured using immunoradiometric assay. values were mean ± SD
*p<0.05 versus control

Table 4. Age-specific Levels of Serum PG I,II and PG I,II Ratio in *H. pylori*-infected and Uninfected Controls

Age(yrs)	n	PG I(ng/ml)	PG II(ng/ml)	PG I /II
20-29				
infected	20	54.9±23.5	14.2±7.5	4.7±1.6
uninfected	14	40.5±18.9	6.9±5.2	6.2±2.4
30-39				
infected	18	47.3±21.2*	10.9±8.2	5.5±2.9
uninfected	12	35.2±17.5	7.5±4.3	6.0±3.1
40-49				
infected	42	55.4±24.7	16.0±8.5*	4.0±1.8*
uninfected	10	43.1±13.8	5.8±4.2	7.5±3.3
50-59				
infected	28	59.8±23.1*	16.9±7.7*	4.1±2.1*
uninfected	6	28.7±11.5	5.1±4.0	6.0±3.5
60-69				
infected	12	42.5±15.3	17.8±8.2	2.5±1.0
uninfected	3	32.1±16.5	13.2±6.7	4.5±1.7

* p<0.05 versus uninfected control

±27.6U/ml, 1기가 67.1±28.9U/ml, 2기가 57.8±32.1U/ml, 3기가 51.8±30.9U/ml, 4기가 49.0±24.7U/ml으로 병기가 진행함에 따라 항체가가 감소하는 경향을 보였으나 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

연령별 혈청 PG I 및 II 농도와 PG I/II 비율은 40

대에서는 위암군의 PG I 농도가 33±18.4ng/ml, 대조군의 PG I 농도는 51.7±23.9ng/ml이고 50대에서는 위암군의 PG I 농도가 39.8±19.0ng/ml, 대조군의 PG I 농도는 55.6±23.4ng/ml이며 60대에서는 위암군의 PG I 농도가 30.0±27.3ng/ml, 대조군의 PG I 농도는 45.8±18.4ng/ml로 혈청 PG I 농도는 40, 50,

Table 5. Age-specific Levels of Serum PG I, II and PG I, II Ratio in *H. pylori*-infected and Uninfected Patients with Gastric Cancer

Age(yrs)	n	PG I (ng/ml)	PG II (ng/ml)	PG I / II
20-29				
infected	3	65.7 ± 28.3	17.2 ± 11.6	4.5 ± 2.8
uninfected	1	44.2	7.2 ±	6.1
30-39				
infected	6	46.7 ± 15.1	15.2 ± 6.2	3.7 ± 1.7
uninfected	5	35.1 ± 8.6	7.5 ± 4.3	5.2 ± 1.7
40-49				
infected	10	33.2 ± 21.9	12.4 ± 10.8	3.2 ± 2.7
uninfected	6	34.8 ± 12.4	8.5 ± 6.0	5.3 ± 2.4
50-59				
infected	25	38.1 ± 14.3	10.7 ± 6.1	4.5 ± 2.5
uninfected	10	43.9 ± 28.1	15.3 ± 13.1	4.1 ± 3.5
60-69				
infected	25	40.1 ± 24.1	14.1 ± 7.1	3.4 ± 2.1
uninfected	23	37.8 ± 22.1	11.4 ± 8.8	4.2 ± 3.0

60대에서 위암군이 대조군 보다 낮았으나 ($p < 0.05$), PG II와 PG I/II 비율은 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 연령별로 *H. pylori* 감염군과 비감염군의 혈청 PG 농도를 비교할 때 대조군에서는 30, 40, 50대에서 감염군이 비감염군보다 혈청 PG I 및 II 농도가 높고 PG I/II 비율이 낮았으나($p < 0.05$)(Table 4) 위암군에서는 *H. pylori* 감염군과 비감염군간에 혈청 PG I 및 II 농도와 PG I/II 비율에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 안

H. pylori 감염은 만성위염과 소화성 궤양을 일으킬 뿐만아니라 최근에는 위암발생의 위험요인으로 주목받고 있다. 만성위염은 수십년 후 위축성 위염과 장화생으로 진행되고^{19, 20} 위축성 위염은 위암의 전구병 소이므로^{21, 22} *H. pylori* 감염이 위암발생에 중요한 역할을 할 가능성이 있다. 즉, *H. pylori*는 수년간 위점막을 자극하여 염증을 일으키고 세포증식을 유도하며 이 과정에서 상피 이형성이 일어나 위암을 일으킨다는 가설이다^{3, 4}. 역학조사^{23, 24}에서 위암 발생률이 높은 지역이 *H. pylori* 감염 유병률도 높다는 사실이 알려졌고 Cohort 연구결과^{5, 6} *H. pylori* 감염군이 비감염군보다 위암발생 위험도가 2.7-6배 높았다. 그리고 단면연구(cross sectional study)에서도 위암군과

대조군의 *H. pylori* 감염 유병률을 비교할 때 전자가 후자보다 유병률이 의미있게 높았으며^{7, 8} 조직학적으로 미만형 위암보다는 장형 위암과 *H. pylori* 감염이 관련이 있다는 사실이^{7, 8} 위 가설을 뒷받침하였다. 또한 *H. pylori* 감염이 주로 유년기에 발생한 군과 *H. pylori* 항체가 높은군에서 위암발생 위험도가 높다는 사실은^{5, 6} *H. pylori* 감염으로 인한 장기간의 심한 위염이 위암발생에 선행되었음을 설명할 수 있으므로 주목할 만하다. 그러나 최근에는 위암군과 대조군사이에 *H. pylori* 감염 유병률이 차이가 없다는 보고^{10, 13, 25}이 있고 *H. pylori* 감염 유병률이 높은 아프리카나 베트남 등의 일부지역에서는 위암발생빈도가 낮다고 한다²⁶. 이와 같이 *H. pylori* 감염과 위암사이의 연관성은 지역에 따라 차이가 많으므로 *H. pylori* 균주에 따른 독성이 위암발생과 관련이 있을 가능성이 있다^{10, 27}. 본 연구에서 우리나라 위암환자의 *H. pylori* 감염 유병률은 58.6%로 성자완등의 보고(38.3%)²⁸ 보다는 높고, 이진호 등의 보고(68.3%)²⁵ 보다는 약간 낮다. 위 두 연구 모두 CLO 검사법을 사용하였으나 본 연구는 *H. pylori* IgG 혈청학적 검사법을 이용하여서 이와같은 차이가 유발된 것으로 생각된다. *H. pylori*는 위 전체에 균일하게 분포되어 있는것이 아니라 부분적으로 비균일하게 산재되어 있으므로 조직생검 위치와 수에 따라 CLO 검사 양성률에는 차이가 있을 수 있고²⁹ 위축성 위염이나 위암이 발생한 후에는 위

점막에서 *H. pylori* 세균은 소실되나 *H. pylori* IgG 항체는 혈청에 지속되어 이전의 *H. pylori* 감염을 반영할 수 있다³⁰⁾. ELISA 방법을 이용한 *H. pylori* IgG 혈청학적 검사는 특이도와 민감도가 각각 96-99%, 88-94%이며^{31, 32)} 시행하기 간편하고 경제적이므로 *H. pylori* 감염과 위암사이의 연관성을 연구하기에 적절하리라 생각된다. 본 연구결과에서 위암군과 대조군 사이에 *H. pylori* IgG 항체 양성률과 항체가를 비교할 때 양군간에 차이가 없었다. 그리고 아직까지 *H. pylori* 감염이 위암을 유발한다는 직접적 증거가 없고 *H. pylori* 감염이 위암발생의 위험인자로 보고한 Cohort 연구들에서도 *H. pylori* 감염이 된 대다수 환자에서 위암이 발생하지 않는 사실로 보아 *H. pylori* 감염과 위암과는 직접적인 연관성은 없는 것으로 생각된다. 한편 미만형 위암보다는 장형 위암에서 *H. pylori* 감염 유병률이 높다는 미국지역 보고들과는 달리 유럽지역 보고들^{10, 31, 33)}에서는 조직학적 형태 사이에 *H. pylori* 감염 유병률은 차이가 없다고 발표되었다. 본 연구결과도 두 조직학적 형태 사이에 *H. pylori* IgG 항체 양성률과 항체가 모두 차이가 없었으며 이 결과는 *H. pylori* 감염이 장화생을 유발하여 장형 위암을 일으킬 수 있다는 가설³⁴⁾에 문제점을 제시한 것이다. 위암의 위치에 따라 비분문부암과 분문부암으로 분류하여 비교할 때 전자가 후자보다 *H. pylori* 감염 유병률이 높았는데 이는 Talley 등의 보고³¹⁾와 일치한다. 이는 *H. pylori*가 주로 위전정부에 위치하므로³⁴⁾ *H. pylori* 감염이 분문부암과 무관하다고 설명할 수 있으나³¹⁾ 분문부암과 비분문부암이 여러 임상상이 상이함¹⁵⁾을 고려할 때 이 차이를 *H. pylori* 감염에만 기인한다고 설명하기엔 무리가 있다.

Pepsinogen I(PGI)은 위기저부와 위체부의 산분비선(oxyntic gland)에서 분비되고 Pepsinogen II(PGII)는 이외에도 유문부(pyloric gland)에서 분비되는데^{36, 37)}, 위암환자군에서의 혈청 PG I 농도가 감소하고³⁸⁾ 혈청 PG II 농도는 변화 없거나 약간 증가하여 혈청 PG I/II의 비율은 감소하게 된다¹⁵⁾. 그 이유는 위암과 동반되어 위축성 위염과 장화생이 발생하면 산분비선이 소실되어 혈청 PG I 농도가 감소하고 유문부선이 위상부로 연장되어 PG II 농도가 약간 상승되기 때문이라 한다³⁹⁾. 그리고 Stemmermann 등은 혈청 PG I 농도보다 혈청 PG I/II 비율이 위암을 예

측하는 지표로 유용하다고 주장한 바 있다¹⁵⁾. 본 연구 결과 40, 50, 60대에서 위암군의 혈청 PG I 농도가 대조군에 비해 낮았으나 혈청 PG I/II 비율은 양군간에 차이가 없어 위의 보고들과 일부 상반된다. 흥미롭게도 *H. pylori* 감염이 혈청 PG I 및 II 농도를 증가시켜 혈청 PG I/II 비율이 감소된다고 Asaka 등이 최근 보고하였는데¹⁶⁾ 본 연구 결과 정상군에서 위와 동일한 결과를 얻을 수 있었다.

위암과 *H. pylori* 감염 모두에서 혈청 PG I/II 비율이 감소될 수 있는데, 그 이유는 위암에서는 혈청 PG I 농도가 감소되기 때문이며 *H. pylori* 감염에서는 PG I 및 II 농도가 증가되는 상반되는 기전에 기인한 것이 아닌가 생각된다. *H. pylori* 감염이 위암 전구병소인 위축성 위염이나 장화생을 유발시켜 위암을 발생시켰다면 *H. pylori* 감염 위암군이 비감염 위암군보다 혈청 PG I 및 II 농도가 높을 것으로 기대하였으나 실험결과 양 군간에 PG I 및 II 농도에는 차이가 없었다. 이는 위암에서 동반된 위축성 위염이나 장화생이 *H. pylori* 감염과 무관함을 간접적으로 반영한 것으로 사료된다. 본 연구결과 위암군과 대조군에서 *H. pylori* IgG 항체 양성률과 항체가를 비교할 때 양군간에 차이가 없었고, *H. pylori* 감염 위암군과 비감염 위암군 간에 혈청 PG I 및 II 농도에도 차이가 없었으므로 *H. pylori* 감염과 위암과는 직접적 연관성이 없을 것으로 생각된다. 그러나 *H. pylori* 감염에 의해 위암 전구병소와 위암이 발생되었다고 하더라도 이 단계에서는 *H. pylori* 항체가 이미 소실되었을 가능성이 있으므로 *H. pylori* 감염과 위암발생 사이의 연관성을 더 명확히 하기 위해서는 *H. pylori* 감염군과 비감염군을 대상으로 위암 발생에 대한 장기간 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : *H. pylori* 감염은 만성 위전정부 위염과 소화성 궤양을 일으킨다는 사실 이외에도 최근에는 위암 발생의 위험요인으로 주목을 받고 있다. 그러나 한국에서는 위암의 발생이 높고 *H. pylori* 유병률 또한 정상성인의 약 70%로 비교적 높으므로 위암과의 연관성을 밝히는데 어려움이 있다. 위암, 위축성 위염 그리고 장화생에서는 혈청 Pepsinogen I 농도가 감소하

나 *H. pylori* 감염은 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도를 증가시키므로 *H. pylori* 감염이 위암 환자에서 위암 전구병소인 위축성 위암이나 장화생을 유발하였다면 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도가 이를 반영할 수 있을 것이다.

방법 : 본 연구자는 *H. pylori* 감염과 위암과의 연관성을 밝히기 위해서 174명의 위암환자와 165명의 정상성인에서 *H. pylori* IgG 항체(효소면역측정법)와 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도(면역방사계수측정법)를 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 :

1) *H. pylori* IgG 항체 양성률은 위암군이 58.6%이고 정상군이 70.9%로 양군간에 차이가 없었고 연령별로 비교할 때도 양군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2) *H. pylori* IgG 항체 양성률은 위암의 조직학적 형태에 따라 분류하여 장형 위암(66.3%)과 미만형 위암(60.0%)간에 차이가 없었고 위암위치에 따라 분류하여 비분문부암(64.8%)이 분문부암(12.5%)보다 유의하게 높았다($p < 0.05$).

3) 연령별로 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도를 비교할 때, 40, 50, 60대에서 위암군이 대조군보다 혈청 Pepsinogen I 농도가 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 위암군에서는 *H. pylori* 감염군과 비감염군 사이에 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도에 차이가 없었으나 대조군에서는 *H. pylori* 감염군이 비감염군 보다 혈청 Pepsinogen I 및 II 농도가 유의하게 높았다($p < 0.05$).

결론 : 이상의 결과를 종합할 때 위암군에서 종양의 진행도, 조직형, 병기에 따른 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 차이가 없었으나 종양의 위치에 따라서는 분문부암보다 비분문부암에서의 양성률이 의미있게 높았다. 또한 대조군과는 달리 위암군에서는 *H. pylori* 감염 여부에 따른 Pepsinogen I 및 II 농도에 차이가 없음을 알 수 있어 Pepsinogen I 및 II 농도변화에 근거한 *H. pylori* 감염과 위암발생 사이의 직접적 연관성은 입증할 수 없는 것으로 사료되었다.

=Abstract=

***Helicobacter pylori* Infection and Serum Pepsinogen Level in Gastric Carcinoma**

Il Ran Hwang, M.D., Sang In Lee, M.D.*
Hyo Jin Park, M.D.* and Young Il Min, M.D.

Department of Internal Medicine,
Asan Medical Center, Yonsei University*
Seoul, Korea

Objectives : *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, thought to causally related to peptic ulcer and chronic antral gastritis, may also be associated with gastric cancer. A considerable number of normal subjects in Korea were infected with *H. pylori* infection. In gastric carcinogenesis serum pepsinogen I and II levels may be indicator of precancerous lesions such as atrophic gastritis and intestinal metaplasia, which were known to associated with gastric cancer and may be induced by *H. pylori* infection.

Methods : The levels of serum *H. pylori* IgG antibody were measured using enzyme-linked immunosorbent assay and the levels of serum pepsinogen I and II using immunoradiometric assay in 174 gastric cancer patients and 165 controls.

Results : There was no statistically significant difference between the positive incidence of *H. pylori* infection in gastric cancer patient(60.3%) and in control group(70.9%). Antibodies to *H. pylori* were detected in 64.8% of non-cardiac gastric cancer patients but in only 12.5% of cardiac gastric cancer patients ($p < 0.05$). The positive incidences of *H. pylori* infection in intestinal and diffuse histologic type of gastric cancer were similar. Serum pepsinogen I and II levels were higher in *H. pylori*-infected controls than in uninfected controls($p < 0.05$). Serum pepsinogen I levels was lower in gastric cancer patients than control group ($p < 0.05$). However, there was no difference in serum pepsinogen I and II levels between *H. pylori*-infected and uninfected gastric cancer patients.

Conclusion : The positive incidence of *H. pylori* infection in gastric cancer was similar to that in controls and there was no evidence of the direct relationship between *H. pylori* infection and gastric carcinogenesis.

Key Words : *Helicobacter pylori*, Serum Pepsinogen level, Gastric cancer

REFERENCES

- 1) Marshall BJ, Warren JB: *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet* 1:1311, 1984
- 2) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB: *Attempts to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med J Aust* 142:436, 1985
- 3) Recavarren-Arce S, Leon-Barua R, Lok J: *Helicobacter pylori and progressive gastric pathology that predispose to gastric cancer. Scand J Gastroenterol* 266(Suppl 181):51, 1991
- 4) Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgar GNJ: *Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut* 33:597, 1992
- 5) Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH: *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese-Americans in Hawaii. N Engl J Med* 325:1132, 1991
- 6) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP: *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med* 325:1127, 1991
- 7) Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y: *Helicobacter pylori infection in intestinal-and diffuse-type gastric adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst* 83:640, 1991
- 8) Buruk F, Berberoglu IP, Aksaz E, Celen O: *Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. Br J Surg* 80:378, 1993
- 9) Correa P: *Is gastric cancer an infectious disease? N Engl J Med* 325:1170, 1991
- 10) Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Puls G, Kamp G van, Kok A, Kurz-Pohimann E, Pels NFM, Meuwissen SGM: *Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol* 28:433, 1993
- 11) 이영길, 김병옥, 오기원, 채현식, 한준열, 최명규, 정인식, 정규완, 설희식, 김부성, 김소영, 이병철: 한국 내 위장관 증세가 없는 정상인에서 *Helicobacter pylori* 유병률 조사(초록). 대한소화기병 학회지 24(Suppl):60, 1992
- 12) Gilman RH, Leon-Barua R, Ramirez-Ramos A: *Campylobacter pyloridis fails to colonize sites of adenocarcinoma but not adjacent non-cancerous tissue in patients with gastric cancer. Gastroenterology* 92:1406, 1987
- 13) Jiang SJ, Lin WZ, Zhang DZ: *Campylobacter-like organism in chronic gastritis, peptic ulcer, and gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol* 22:553, 1987
- 14) Varis K, Kekki M, Harkonen M, Sipponen P, Samloff IM: *Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. Scand J Gastroenterol* 186:117, 1991
- 15) Stemmermann GN, Samloff IM, Nomura AM, Heilbrun LK: *Serum pepsinogen I and II and stomach cancer. Clin Chem Acta* 163:191, 1987
- 16) Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda M, Mitani S, Miyazaki T, Miki K, Graham DY: *Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology* 102:760, 1992
- 17) American Joint Committee on Cancer: *Manual for staging of cancer. 4th ed. p 63, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1983*
- 18) Lauren P: *The two histological main type of gastric carcinoma: Diffuse and so called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31, 1965
- 19) Ihamaki T, Saukkomen M, Siurala M: *Long-term observation of subjects with normal mucosa and with superficial gastritis: Results of 23-27 years follow up examination. Scand J Gastroenterol* 13:771, 1978
- 20) Villako K, Kekki M, Maaros HI: *Chronic gastritis: Progression of inflammation and atrophy in a six year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. Scand J Gastroenterol* 26 (Suppl 186):135, 1991
- 21) Strickland RG, Mackay IR: *A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am J Dig Dis* 18:426, 1973
- 22) Correa P: *Chronic gastritis as a cancer precursor. Scand J Gastroenterol* 1990 (Suppl 104):131, 1984
- 23) Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R, Campbell TG, Li J, Chen J: *Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. Int J Cancer* 8:137, 1990
- 24) Burstein M, Monge E, Leon-Barua R: *Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by Helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol* 13:154, 1991
- 25) 이진호, 전수영, 함희용, 윤진일, 황성보, 정운태, 신원창, 김관엽: 위암조직에서 *Helicobacter pylori* 검출에 대한 연구. 대한내과학회지 45(2):187, 1993

- 26) Holcombe C: *Helicobacter pylori: The African enigma. Gut* 33:429, 1992
- 27) Fox JG, Correa P, Taylor NS, Thompson N, Fontahm E, Janney F, Sobhan M, Ruiz B, Hunter F: *High prevalence and persistence of cytotoxin-positive Helicobacter pylori strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol* 87: 1554, 1992
- 28) 성자완, 육은주, 임의혁, 김병호, 이기천, 허승식, 천현용, 이현영, 김영진: 소화성 궤양과 위암에서 *Helicobacter pylori*의 검출빈도. *대한내과학회지* 45(1):77, 1993
- 29) Morris A, Maher K, Thomsen L, Miller M, Nicholson G, Tasman-Jones C: *Distribution of Campylobacter pylori in the human stomach obtained at postmortem. Scand J Gastroenterol* 23:257, 1988
- 30) Karnes WE, Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SWR, Walsh JH: *Positive serum antibody and negative tissue staining for Helicobacter pylori in subjects with atrophic body gastritis. Gastroenterology* 101: 167, 1991
- 31) Talley NJ, Newell DG, Ormand JE, Carpenter HA, Wilson WR, Zinmeister AR, Perez-Perez GI, Blaser MJ: *Serodiagnosis of Helicobacter pylori: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin microbiol* 29(8):1635, 1991
- 32) Lin SK, Lambert JR, Schembri M, Nicholson L, Finlay M, Wong C, Curlepis A: *A Comparison of diagnostic test to determine Helicobacter pylori infection. J Gastrol Hepatol* 7:203, 1992
- 33) Wee A, Kang JY, Teh M: *Helicobacter pylori and gastric cancer: Correlation with gastric, intestinal metaplasia, and tumor histology. Gut* 33:1029, 1992
- 34) Parsonnet J: *The epidemiology of C. pylori* In: Blaser MJ. *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease. 4th ed. p 51, New York, Igaku-Shoin, 1989*
- 35) Husemann B: *Cardia carcinoma considered as a distinct clinical entity. Br J Surg* 76:136, 1989
- 36) Samloff IM: *Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. Gastroenterology* 61:185, 1971
- 37) Samloff IM, Liebman NM: *Cellular localization of group II pepsinogens in human stomach by immunofluorescence. Gastroenterology. 65:36, 1973*
- 38) Nomura AM, Stemmermann GN, Samloff IM: *Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. Ann Intern Med* 93:537, 1980
- 39) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI: *Relationships among serum pepsinogen I, pepsinogen II and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. Gastroenterology* 83:204, 1982