

# Helicobacter pylori 집락에 의한 위 점막의 형태학적 변화

국군대전병원 병리과 및 내과\*

장 태 정 · 이 돈 행\* · 심 상 군\*

## Histopathologic Features of Gastric Mucosa Colonized by Helicobacter pylori

Tae Jung Jang, M.D., Dong Haeng Lee\*, M.D. and Sang Kun Sim\*, M.D.

Department of Pathology & Internal medicine\* Daejeon Armed Forces General Hospital

To evaluate the histopathologic features of gastric mucosa by Helicobacter pylori (HP), we reviewed 70 endoscopically biopsied chronic gastritis and peptic ulcer. The results are as follows. 1. HP was detected in 92.3% (48/52) of active gastritis, 81.8% (9/11) of peptic ulcer and 14.3% (1/7) of chronic gastritis. The prevalence of HP infection was significantly higher in active gastritis and peptic ulcer than chronic gastritis ( $P < 0.005$ ). 2. The infiltration of intraepithelial neutrophil of the 58 HP-positive cases was significantly more than of the 12 HP-negative cases ( $P < 0.005$ ). 3. The infiltration of neutrophil and chronic inflammatory cells in the lamina propria of the 58 HP-positive cases were significantly more than of 12 HP-negative cases ( $P < 0.005$ ,  $P < 0.01$ ). 4. The gastric epithelium of 58 HP-positive cases showed characteristic degenerative changes, such as epithelial pits (93.1%), irregular surface (84.4%), individual cell drop-out (46.5%) and microerosion (27.6%). The similiar changes were not seen in 12 HP-negative cases. In summary, HP is significantly correlated with inflammatory reaction of the gastric mucosa. It is also significantly correlated with the epithelial degenerative changes that is considered to be the precursor of peptic ulcer. (Korean J Pathol 1994; 28: 368~375)

**Key Words:** Gastric mucosa, Helicobacter pylori, Epithelial degenerative change

### 서 론

과거에 Campylobacter pylori로 명명된 Helicobacter pylori(HP)는 1984년 Marshall과 Warren<sup>1)</sup>에 의해 소화성 궤양과 만성 위염 환자들의 위 생검 조직에서 처음 분리 배양된 이후, 위염, 소화성 궤양, 그리고 저산증의 원인으로 인식되고 있다<sup>1~11)</sup>. HP는 그람음성 세균으로 한 쪽끝에 편모를 가졌고 urease 효소의 생산력이 특히 강하며 위산에 민감해서 거의 중성 pH상태를 유지하는 점액내 혹은 점액과 점막층 사이에 존재하고 있다<sup>2,4)</sup>. HP는 위 조직 절편을 he-

matoxylin-eosin염색, gram염색, Giemsa염색, 또는 Warthin-Starry염색을 시행하면 동정된다<sup>2,24)</sup>. HP와 연관된 위 점막의 형태학적 소견은 지금까지 점막 고유층에 다형핵 백혈구 및 만성 염증 세포가 혼재하면서 종종 점막상피 및 고유선 세포속으로 다형핵 백혈구가 침윤하는 활동성 위염의 소견을 보이거나 혹은 점막 고유층에 만성 염증 세포들이 심하게 침윤하는 만성 위염의 소견을 보인다는 염증 반응에 대한 기술이 대부분이지만<sup>6,13,14)</sup> 이 외에도 점막 상피세포의 점액소실, 상피세포의 국소괴사(spotty epithelial necrosis) 그리고 미세미란(microerosion) 같은 위 점막의 형태학적 소견이 산발적으로 발표되고 있다<sup>15~17)</sup>. 이에 저자들은 국군대전병원에서 위 내시경 검사로 채취한 위 생검 조직 절편으로 위염과 소화성 궤양으로 진단된 70예를 이용하여 HP 양성률 및 위 점막의 형태학적 소견을 조사하였다.

접 수: 1993년 11월 26일, 게재승인: 1994년 4월 16일  
주 소: 연기군 남면 보통리 사서함1호, 우편번호 339-820  
국군대전병원 병리과, 장태정

## 재료 및 방법

국군대전병원 병리과에서 1986년 1월부터 1993년 10월까지 위 내시경 검사로 채취한 위 생검 조직절편 중 위염과 소화성 궤양으로 진단된 70예를 대상으로 하였다. 10%중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매 후 각 예당 4개씩 연속 절편하여 hematoxylin-eosin 염색을 시행했던 위 생검 조직절편을 다시 조사하여 여러개의 조직절편중 적어도 한 개 이상에서 크기가 1~3 $\mu$ m인 만곡된 간균이 점막 표면상피, 점막 고유선세포 또는 위 점막 소와(gastric pit)에 존재하는 경우를 HP양성으로 생각하였고 HP양성인 2예에 대하여 gram 염색을 시행하여 H&E 염색과 비교하였다. 위염의 조직학적 진단은 Marshall<sup>1)</sup> 등의 방법에 의거하여 점막 고유층에 만성 염증세포의 침윤이 있는 경우를 만성 위염으로, 만성 염증세포와 다형핵 백혈구의 침윤이 있는 경우를 활동성 위염으로 진단하였다. HP양성균과 HP음성균에 대하여 위 내시경 소견, 조직학적 진단, 염증반응의 정도 그리고 점막상피의 형태학적 소견을 비교하였다. 염증 반응은 점막고유층 내 다형핵 백혈구, 만성 염증 세포 그리고 상피세포내 다형핵 백혈구의 침윤 정도에 따라 나누었는데, 점막 고유층내 다형핵 백혈구의 경우는 침윤되어 있지 않는 경우(absent), 침윤된 다형핵 백혈구의 수가 적고 부분적으로 있을때(mild), 침윤된 다형핵 백혈구의 수가 많고 전 부위에 산재하여 있을때(severe), 그리고 많음(severe)과 적음(mild)의 중간(moderate)으로 구분하였고, 만성 염증 세포의 침윤 정도는 다형핵 백혈구의 침윤 정도와 같은 기준을 이용하여 구분하였고, 상피세포내 다형핵 백혈구의 침윤 정도는 없는 경우(absent), 숫자가 적고 부분적으로 있을때(focal), 그리고 숫자가 많고 산재하여 있을때(diffuse)로 구분하였다. HP가 존재하고 있는 인접한 점막상피에서 관찰되는 소견은<sup>15,16)</sup> 저 배율상 불규칙한 점막(irregular surface), 점막 상피세포들의 점액 소실로 인한 상피와(epithelial pits), 상피세포 한 개의 탈락(individual cell drop-out), 상피세포 2개 이상이 탈락된 미세미란(microerosion), 미란(erosion) 그리고 궤양으로 구분하고 특히 미세미란, 미란 그리고 궤양은 병변 주위의 점막상피를 따라서 HP가 존재하고 있는 경우이다. 상피세포 한 개의 탈락은 점막 상피세포의 점액이 완전히 소실되어 핵만 존재하거나 핵까지 존재하지 않는 경우로 생각하였다. 통계처리를 위해서는 Chi-square test를 이용하였으며 P-value가 0.05이하인 경우를 유의있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특성(Table 1)

HP양성균의 연령 분포는 21세부터 49세까지였고

**Table 1.** Patient characteristic and anatomical location

	Helicobacter pylori positive	Helicobacter pylori negative
No. of cases	58	12
Mean age(years)	33.2	30.5
Age range(years)	21~49	20~52
Location		
Antrum	52	9
Body	6	3

**Table 2.** Prevalence of Helicobacter pylori according to endoscopic findings

	Helicobacter pylori positive	Helicobacter pylori negative
Gastric ulcer	16( 80.0)	4(20.0)
Duodenal ulcer	12( 92.3)	1( 7.7)
Gastritis	24( 82.8)	5(17.2)
Gastric erosion	3( 60.0)	2(40.0)
Submucosal tumor	2(100.0)	0( 0.0)
Normal	2(100.0)	0( 0.0)

평균 연령은 33.2세로서 HP음성균과 비교하여 유의 있는 차이가 없었다. HP양성균 58예중 52예는 유문부, 6예는 체부에서 HP가 발견되었다.

### 2. HP양성균과 음성균의 위 내시경 소견의 비교 (Table 2)

위 내시경 검사를 시행한 70예중 위염이 29예, 위 궤양이 20예, 십이지장 궤양이 13예, 위 미란이 5예, 정상인 2예, 그리고 점막하 종양이 1예였다. 이 중 십이지장 궤양은 92.3%, 위염은 82.8%, 위 궤양은 80.0%, 그리고 위 미란은 60.0%에서 HP가 발견되었고 위 내시경 소견상 정상과 점막하 종양은 조직학적으로 활동성 위염으로 진단되었고 HP가 검출되었다. 위 내시경 진단과 HP의 검출률 사이에 통계학적 의의는 없었다(P>0.1).

### 3. HP양성균과 음성균의 조직학적 진단의 비교 (Table 3)

조직학적으로 활동성 위염이 52예, 소화성 궤양이 11예, 그리고 만성 위염이 7예였다. 이 중 활동성 위염은 92.3%, 소화성 궤양은 81.8%, 그리고 만성 위염은 14.3%에서 HP가 발견되었고 활동성 위염과 소화성 궤양에서 HP의 검출률이 만성 위염에 비하여 의

**Table 3.** Prevalence of *Helicobacter pylori* according to histologic diagnosis

	<i>Helicobacter pylori</i> positive	<i>Helicobacter pylori</i> negative
Active gastritis	48(92.3)	4( 7.7)
Peptic ulcer*	9(81.8)	2(18.2)
Chronic gastritis	1(14.3)	6(85.7)

\*Case with ulcer base necrotic material included in biopsy

# Active gastritis with peptic ulcer vs chronic gastritis  $P < 0.005$

**Table 4.** Frequency of various inflammatory changes in 70 cases

	<i>Helicobacter pylori</i> positive No.of cases(%)	<i>Helicobacter pylori</i> negative No.of cases(%)
Intraepithelial neutrophils(IN)		
Absent	1( 1.7)	6(50.0)
Focal	15(25.9)	6(50.0)
Diffuse	42(72.4)	0(0)
Neutrophils in lamina propria(NL)		
Absent	1( 1.7)	6(50.0)
Mild	18(31.1)	5(41.7)
Moderate	26(44.8)	1( 8.3)
Severe	13(22.4)	0(0)
Chronic inflammatory cells in lamina propria(CL)		
Absent	0(0)	0(0)
Mild	16(27.6)	8(66.7)
Moderate	24(41.4)	4(33.3)
Severe	18(31.0)	0(0)

# IN absent, focal vs diffuse  $P < 0.005$

NL absent, mild vs moderate, severe  $P < 0.005$

CL absent, mild vs moderate, severe  $P < 0.01$

의있게 높았다( $P < 0.005$ ).

#### 4. HP양성균과 음성균의 염증반응의 비교 (Table 4)

HP양성균은 음성균에 비하여 점막 상피세포내 다형핵 백혈구( $P < 0.005$ ), 점막고유층내 다형핵 백혈구

**Table 5.** Frequency of various epithelial changes in 70 cases

	<i>Helicobacter pylori</i> positive No.of cases(%)	<i>Helicobacter pylori</i> negative No. of cases(%)
Irregular surface (low magnification)	49(84.4)	0(0)
Epithelial pits	54(93.1)	0(0)
Individual cell drop-out	27(46.6)	0(0)
Microerosion	16(27.6)	0(0)
Erosion	4( 6.9)	1(8.3)
Ulceration*	9(15.5)	2(14.3)

\*Cases with ulcer base necrotic material included in biopsy

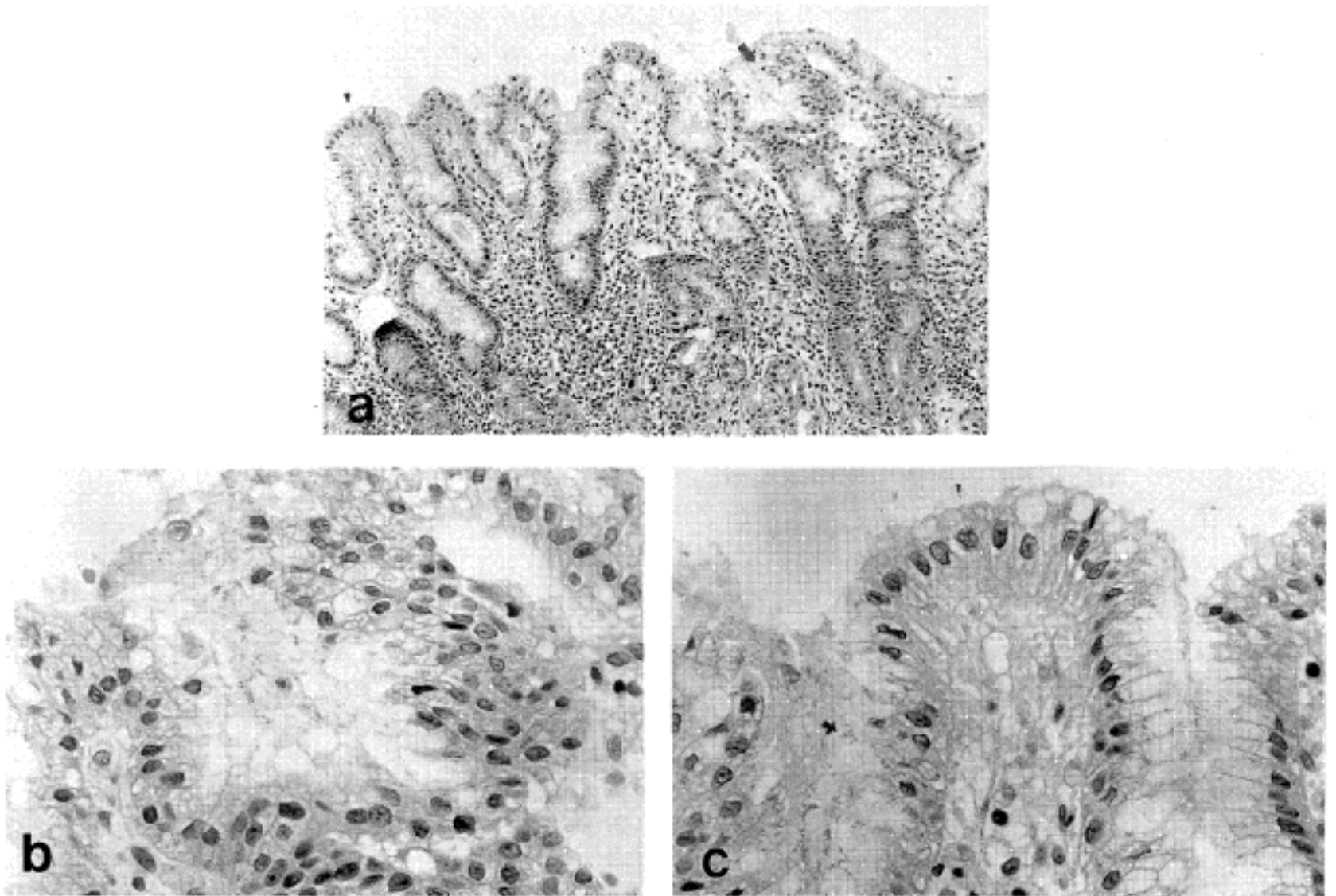
( $P < 0.005$ ) 그리고 만성 염증 세포의 침윤( $P < 0.01$ ) 이 의의있게 높았다.

#### 5. HP양성균과 음성균의 위 점막 상피의 형태학적 소견의 비교(Table 5)

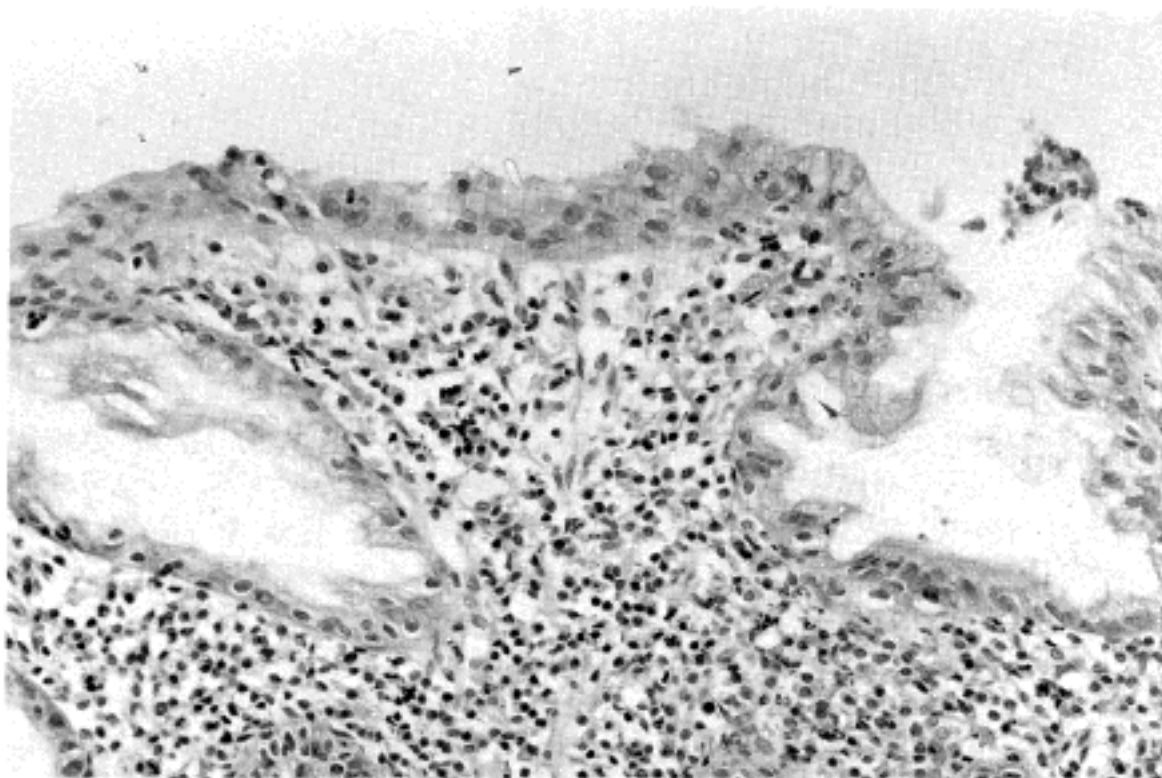
gram염색에서 나선형의 그람음성인 HP가 관찰되었고 HP양성균에서 상피와(Fig. 1b, 1c) 93.1%, 위 점막 표면의 불규칙성(Fig. 1a) 84.4%, 상피세포 한 개의 탈락(Fig. 2) 46.6%, 그리고 미세미란(Fig. 3) 27.6%이 관찰되었지만 HP음성균에서 이러한 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4). HP양성균에서 HP집락과 떨어진 위 점막상피는 HP 음성균의 위 점막과 비슷한 소견이었고(Fig. 1c) 점막고유층과 점막 상피내 다형핵 백혈구가 침윤한 점막상피에서도 점막상피세포의 점액소실로 나타나는 점막표면의 불규칙성이나 상피와는 관찰되지 않았다(Fig. 5).

#### 고 찰

1890년 경부터 사람의 위에서 나선형 간균이 발견 되었다는 보고가 있었으나, 이 세균이 위염 및 소화성 궤양에 밀접한 상관관계가 있다고 알려진 것은 1984년 Marshall과 Warren<sup>1)</sup>이 소화성 궤양과 만성 위염 환자들의 위 내시경 생검 조직에서 *Helicobacter pylori*(HP)를 처음 분리 배양한 후부터이다. 따라서 세계적으로 시행된 많은 연구 결과 만성 위염의 13~73%, 활동성 위염의 70~92%, 위궤양의 57~90%, 그리고 십이지장 궤양의 81~93%에서 HP의 감염이 양성인 것으로 보고되고 있는데<sup>2)</sup>, 본 연구에서도 활동성 위염은 92.3%, 소화성 궤양은 81.8%, 그리고 만성 위염은 14.3%에서 HP의 감염이 양성이었고 만성



**Fig. 1.** (a) The gastric mucosa colonized by Helicobacter pylori reveals irregular surface and the lamina propria is infiltrated by a mixed inflammatory cell infiltrate. The arrow indicates an area colonized by Helicobacter pylori (b) and the arrowhead a bacteria-free area (c). (b) Higher magnification shows bacteria with indistinct apical cell border of the foveolar epithelium. (c) Higher magnification shows a smooth and intact apical cell border (arrowhead), but the area colonized by bacteria reveals epithelial pits (arrow).



**Fig. 2.** Individual cell drop-out of the foveolar epithelium by Helicobacter pylori (arrow-head).



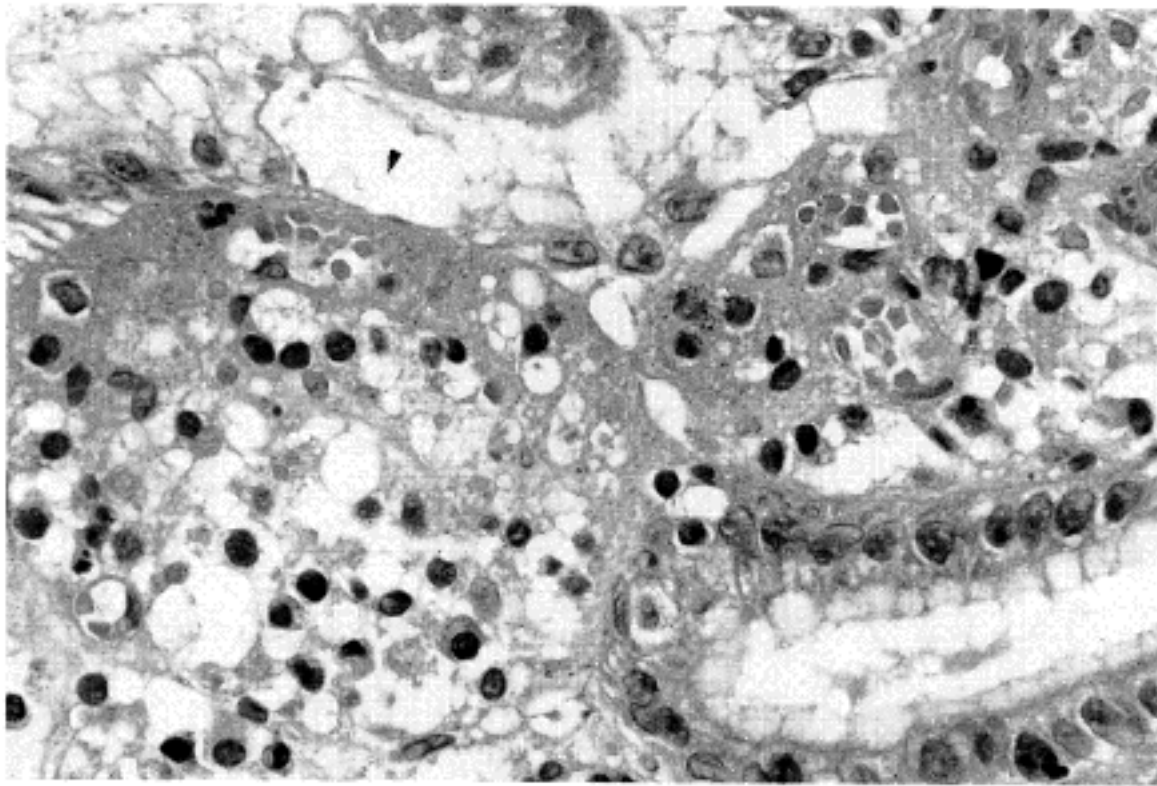


Fig. 3. Microerosion of the foveolar epithelium by *Helicobacter pylori* (arrowhead).

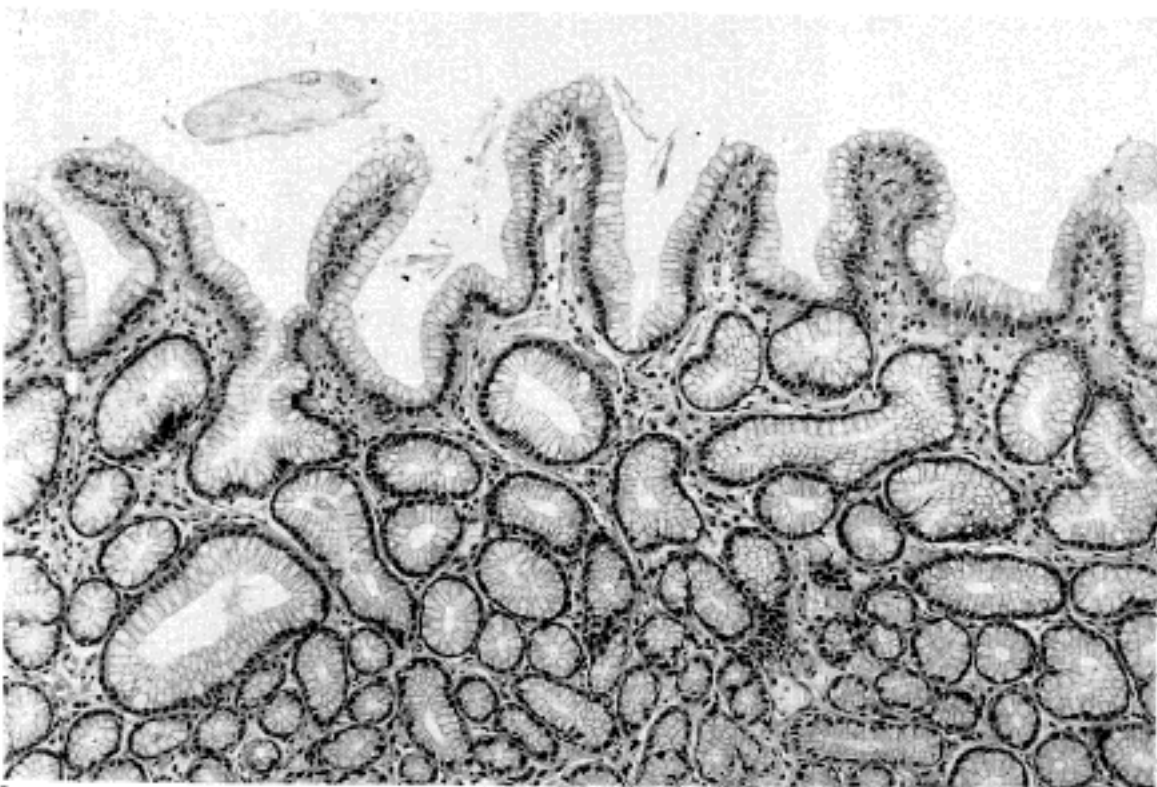


Fig. 4. The gastric mucosa of *Helicobacter pylori* negative case reveals smooth and intact apical cell border. The lamina propria is infiltrated by chronic inflammatory cells.

위염에 비하여 활동성 위염 및 소화성 궤양에서 HP의 검출률이 유의있게( $P < 0.005$ ) 높게 나타난 것은 다른 연구 결과<sup>9,10,19</sup>)와 비슷하다. HP는 길이가 3.5  $\mu\text{m}$  넓이가 0.5~1  $\mu\text{m}$ 인 나선형의 그람음성 간균으로 위산에 민감해서 위내에 집락을 이루기 위해서는 일시적인 저산증의 상태를 필요로하며 편모가 있어서 위 점막의 점액층을 통과할 수 있다. 그래서 중탄산염 이온이 고농도로 있어서 거의 중성 pH 상태를 유지하는 점액내, 점액층과 점막층사이, 위점막 소와 또는 위 점막 상피세포의 세포간 사이에 존재하며<sup>2,4</sup>) 이곳에서 대사산물 또는 생존에 필요한 물질로써 hemin, 요소

(urea)등을 이용할 수 있고<sup>20</sup>) 특히 urease생산력이 강하여 위내의 요소를 분해하여 암모니아를 생산한다. 이렇게 생성된 암모니아는 위산을 중화시켜 HP의 생존을 가능하게 한다<sup>2,4</sup>). 본 연구에서도 HP가 존재하는 위치는 과거의 연구 결과와 일치하며, 장상피화생을 보이는 점막상피에서 HP를 발견 할 수 없었는데 이러한 현상은 HP가 위 점막상피에 대하여 특이한 친화력을 가지고 있는 것으로 추측된다. 본 연구에서 HP양성균이 HP음성균에 비하여 위 점막 상피세포의 점액소실로 인한 상피와, 점막표면의 불규칙성, 상피세포의 국소괴사 그리고 미세미란 같은 퇴행성변화가 현

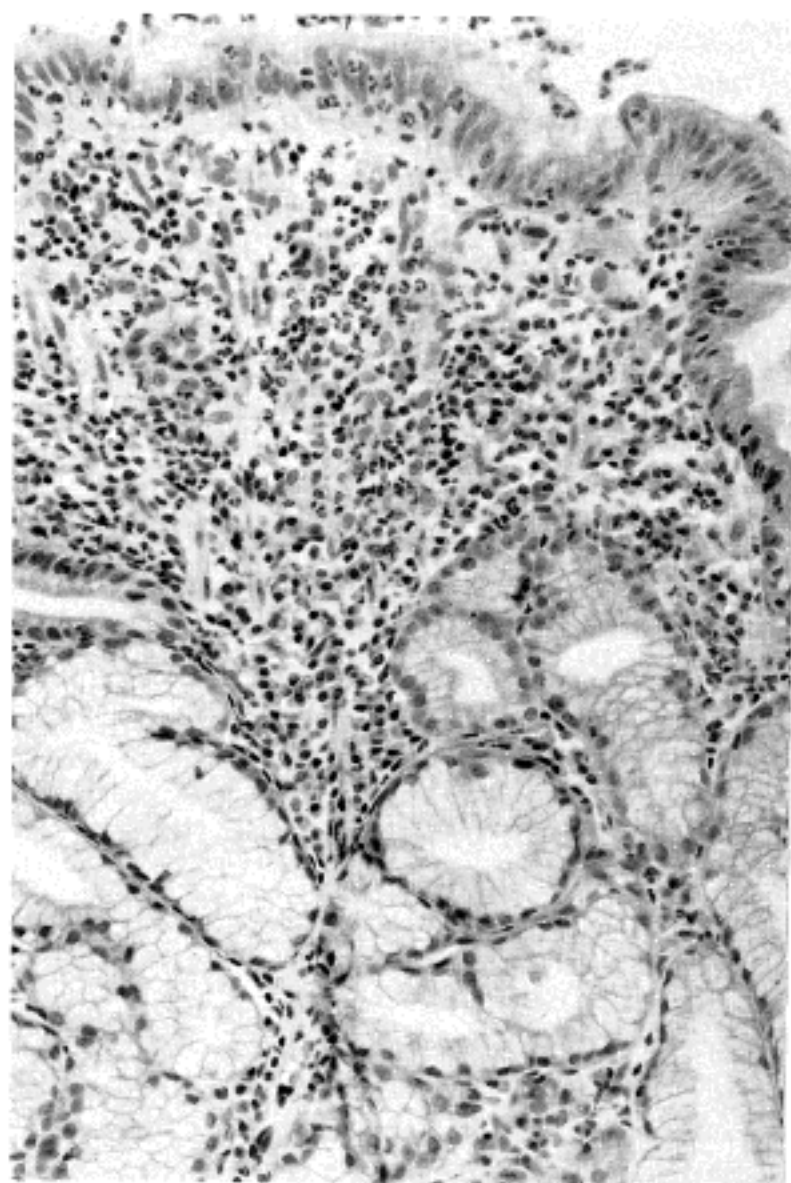


Fig. 5. The foveolar epithelium infiltrated by neutrophils but not colonized by Helicobacter pylori of the Helicobacter pylori positive cases shows smooth and intact apical cell border (arrowhead).

저하게 보이는 결과는 위 궤양의 HP양성균과 음성균에서 위 점막상피의 형태학적 변화를 비교한 Chan 등<sup>15)</sup>의 연구결과와 비슷하며, 이러한 변화는 Hui 등<sup>16)</sup>의 연구결과와 일치하게 HP 침략이 인접한 점막상피에서 관찰되었다. HP가 위 점막상피를 파괴시키는 기전은 첫째, HP가 위 점막상피를 직접적으로 파괴시킨다는 설이다. 이것을 주장하는 사람들은 HP가 침략을 이루고 있는 인접한 상피세포를 전자현미경으로 보면 상피세포의 점액입자 및 미세융모(microvilli)의 소실이 관찰되고<sup>4)</sup> 또 본 연구 결과처럼 HP양성균에서 HP침략과 떨어진 위 점막상피에서 퇴행성변화가 관찰되지 않는 점들을 근거로 하고 있다. HP가 생성하는 독소<sup>21)</sup>, 점액용해 효소(mucoytic enzyme)<sup>22)</sup> 그리고 urease의해서 생성된 암모니아<sup>23)</sup>등이 점액층과 점막상피에 손상을 주고 손상된 점막상피는 이차적으로 위산과 펩신에 노출되어 위 점막의 손상이 가중될

것이다. 둘째, HP에 대하여 체액성 그리고 세포매개성 면역반응으로 염증성 매개물이 생성되고 이러한 물질들이 gastrin분비를 증가시키기도하고 직접적으로 점막상피를 손상시킨다는 면역학적 기전이다<sup>24,25)</sup>. 본 연구에서 중등도 이상의 만성 염증세포 또는 다형핵 백혈구가 침윤한 예일수록 HP에 감염된 예가 많아서 간접적으로 점막손상에 대한 면역학적 기전을 설명할 수 있을 것 같다. 본 연구에서 HP양성이며 위 궤양으로 진단된 9예의 궤양 주변 점막상피의 퇴행성 변화가 HP양성이고 활동성 위염으로 진단된 예들의 점막상피에서 보이는 퇴행성 변화와 비슷하여 HP양성인 활동성 위염은 위 궤양의 전 단계일 가능성이 있다.

본 연구에서 위 내시경 검사로 진단된 십이지장 궤양의 13예중 12예가 위 유문부에서 HP양성이고 활동성 위염의 조직학적 소견이 있었는데, 위 유문부에 있는 HP와 십이지장궤양의 병인론에 대한 연구결과들을 종합하면 첫째, 십이지장에 후천적 또는 선천적으로 위 점막상피가 존재하며 이곳에 HP가 침략을 이루면서 위 점막상피에 퇴행성변화를 야기시키듯이 십이지장염을 유발시켜 십이지장 궤양을 일으킨다는 설이 있고<sup>3)</sup> 둘째, 위 유문부에 있는 HP가 위염을 일으키면서 gastrin의 혈장 농도를 증가시킨다는 설명인데, 그 기전은 HP의 urease의해서 생성된 암모니아가 유문부의 pH를 높이거나<sup>26)</sup>, HP에 대한 면역반응으로 생기는 여러종류의 cytokine<sup>25)</sup>이나 염증세포들<sup>27)</sup>이 G세포를 자극하여 gastrin의 혈장 농도가 증가하여 십이지장 궤양을 일으킨다는 것이다.

본 연구결과에서 나타나는 바와 같이 HP양성균은 다양한 점막손상을 유발하므로 치료적인 면도 간과할 수 없다. HP는 많은 항생제에 감수성이 있고 특히 tripotassium dicitrate bismuthate(De-nol)제제를 HP양성인 소화성 궤양 환자에 투여했을때 cimetidine을 투여했을때보다 재발율이 적다는 보고<sup>28)</sup>가 있으므로 병리의사는 위 내시경 생검 조직을 진단할때 활동성 위염 소견이 있으면서 점막상피의 퇴행성변화가 있을 때 위점막 표면이 불규칙한 부위나 점막 고유선세포를 자세히 조사하여 HP의 존재유무를 명시하는 것이 좋을 것 같다.

## 결 론

위 내시경 생검 조직절편중 위염 또는 소화성 궤양으로 진단된 70예를 대상으로 Helicobacter pylori의 침략으로 생기는 위 점막의 형태학적 소견을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 활동성 위염은 92.3%, 소화성 궤양은 81.8%, 그리고 만성 위염은 14.3%에서 Helicobacter pylori가 발견되었고 활동성 위염 및 소화성 궤양의 Helicobacter pylori검출률은 만성 위염의 Helicobacter pylori 검출률보다 유의있게 높았다( $P < 0.005$ ).

2) *Helicobacter pylori* 양성군은 *Helicobacter pylori* 음성군에 비하여 점막 상피세포내 다형핵 백혈구의 침윤이 유의있게 높았다( $P < 0.005$ ).

3) *Helicobacter pylori* 양성군은 *Helicobacter pylori* 음성군에 비하여 점막 고유층내 다형핵 백혈구 및 만성 염증세포의 침윤이 유의있게 높았다( $P < 0.005$ ,  $P < 0.01$ ).

4) *Helicobacter pylori* 양성군에서 *Helicobacter pylori* 집락과 인접한 위 점막상피에서 상피와 93.1%, 위 점막표면의 불규칙성 84.4%, 상피세포 한 개의 탈락 46.6%, 그리고 미세미란 27.6%이 관찰되었고 *Helicobacter pylori* 음성군과 *Helicobacter pylori* 집락에서 떨어진 점막상피에서는 퇴행성변화가 없었다.

이상의 결과를 종합하면 *Helicobacter pylori*는 위 점막의 염증반응과 소화성 궤양의 병인론에 중요한 역할을 하는 점막상피의 퇴행성변화에 각각 깊은 연관이 있는 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Marshall BJ, Warren JR. *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet* 1984; 1: 1311-14.
- 2) Blaser MJ. *Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. Gastroenterology* 1987; 93: 371-83.
- 3) Carric J, Lee A, Hazell S, Ralston M, Dakalopoulos G. *Campylobacter pylori, duodenal ulcer, and gastric metaplasia. Gut* 1989; 30: 790-7.
- 4) Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis, and gastritis, and peptic ulceration. J Clin Pathol* 1986; 39: 353-65.
- 5) Goodwin CS. *Duodenal ulcer, Campylobacter pylori, and the "leaking roof" concept. Lancet* 1988; 11: 1467-9.
- 6) Dixon MF, Wyatt JL, Burke DA, Rathbone BJ. *Lymphocytic gastritis-relationship to Campylobacter pylori infection. 1988; 154: 125-32.*
- 7) Barthel JS, Westhlo TU, Havey AD, Gonzalez F, Everett ED. *Gastritis and Campylobacter pylori in healthy asymptomatic volunteers. Arch Intern Med* 1988; 148: 1149-51.
- 8) Peterson WL, Lee E, Feldman M. *Relationship between Campylobacter pylori and gastritis in healthy humans after administration of placebo or indomethacin. Gastroenterology* 1988; 95: 1185-97.
- 9) Hazell SL, Hennessy WB, Borodt TJ, Carrick J, Ralston M, Brady L, Lee A. *Campylobacter pyloridis gastritis II: Distribution of bacteria and associated inflammation in the gastrointestinal environment. Am J Gastroenterology* 1987; 82: 297-301.
- 10) Siurala M, Sipponen P, Kekki M. *Campylobacter pylori in a sample of Finnish population: relation to morphology and functions of the gastric mucosa. Gut* 1988; 29: 909-15.
- 11) 성자원, 옥은주, 임의혁, 김병호, 이기천, 허승식, 정현용, 이현병, 김영진. *소화성 궤양과 위암에서 Helicobacter pylori의 검출빈도. 대한내과학회지* 1993; 45: 77-83.
- 12) Wyatt JL, Dixon MF. *Campylobacter-associated chronic gastritis. Pathol Annu* 1990; 25(pt 1): 75-89.
- 13) Steer HW. *The gastroduodenal epithelium in peptic ulceration. J Pathol* 1985; 146: 355-62.
- 14) Bayersdoffer E, Oertel H, Lehn N. *Topographic association between active gastritis and Campylobacter pylori colonization. J Clin Pathol* 1986; 39: 353-65.
- 15) Chan WY, Hui PK, Chan JKC, Cheung PSY, Sham CH, GWI E. *Epithelial damage by Helicobacter pylori in gastric ulcers. Histopathology* 1991; 19: 47-53.
- 16) Warren JR. *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet* 1983; 1: 1273.
- 17) Tytgat GNT, Rauws EAJ, Rolf TM, Langenberg W, Houthoff HJ. *Campylobacter pyloridis: relation to inflammation. In: Cheli R, Berri F, Molinari F, Parodi MC, eds. Gastric protection. New York: Raven press, 1988: 189-209.*
- 18) Hui PK, Chan WY, Cheung PS, Chan JKC, NG CS. *Pathologic changes of gastric mucosa colonized by Helicobacter pylori. Hum Pathol* 1992; 23: 548-56.
- 19) 홍미재, 강진호, 김유경, 박명철, 이만호, 정운순, 이상종, 장관식. *상부 위장관 질환에 있어 Helicobacter pylori에 대한 연구. 대한소화기병학회지* 1989; 21: 70-5.
- 20) Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis and environment of mucus as important factor in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis* 1986; 153: 658-71.
- 21) Leunk RD, Johnson PT, David BC. *Cytotoxic activity in broth culture filtrates of Campylobacter pylori. J Med Microbiol* 1988; 26: 93-9.
- 22) Sarosiek J, Slomiany A, Slomiany BL. *Evidence for weakening of gastric mucus integrity by Campylobacter pylori. Scan J Gastroenterol* 1988; 23: 583-90.
- 23) Sidebotham RL, Baron JH. *Hypothesis: Helicobacter pylori, urease, mucus, and gastric ulcer. Lancet* 1990; 335: 193-95.
- 24) Engstrand L, Scheynius A, Palson C, Grimelius L, Schwan A, Gastavsson S. *Association of Campylobacter pylori with induced expression of class II*

- transplant antigens on gastric epithelial cells. Infect Immun* 1989; 57: 827-32.
- 25) Crabtree HE, Shallcross TM, Heatly RV, Wyatt JL. *Mucosal tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis. Gut*; 32: 1473-7.
- 26) Levi S, Beardshall K, Haddad G, Playford R, Ghosh P, Calam J. *Campylobacter pylori and duodenal ulcer; gastrin link. Lancet* 1989; 1: 1167-8.
- 27) Wyatt JL, Rathbone BJ, Green DM, Primorse J. *Raised fasting serum gastrin in chronic gastritis is independent of Campylobacter pylori status and duodenal ulceration. Gut* 1989; 30: A1483.
- 28) O'connor HJ, Axon ATR, Dixon MF. *Campylobacter-like organisms unusual in type A (pernicious anemia) gastritis. Lancet* 1984; 11: 1091-3.
-