

Helicobacter Pylori 감염에 의한 위점막의 림프여포형성 - 위생검조직 331예에서의 발현 빈도, 위내 분포 및 염증 정도와의 관계 -

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실 및 내과학교실*

김경미 · 이안희 · 심상인 · 채현석*

Gastric Lymphoid Follicles in Helicobacter Pylori Infection : Frequency, Distribution and Relationship to Inflammation in 331 Gastric Biopsy Material

Kyoung Mee Kim, M.D., Anhi Lee, M.D., Sang In Shim, M.D.
and Hyun Suk Chae*, M.D.

Department of Clinical Pathology, Internal Medicine*, Catholic University College of Medicine.

Helicobacter pylori(H. pylori) infection is considered the most important cause of chronic active gastritis and peptic ulcer. To determine the prevalence, distribution and it's relationship to degree of inflammation, gastric biopsy specimens were obtained from 331 nonulcer dyspepsia(NUD) patients consisting of 52 H. pylori negative normal volunteers and 279 H. pylori infected patients. Lymphoid follicles, degree of acute and chronic inflammation(Grade 0 to 3), and degree of H. pylori(Grade 0 to 4) were observed. The prevalence of H. pylori in NUD was 84.29%. The lymphoid follicles were found in 138 patients(41.7%) and only 5 patients(1.5%) without H. pylori showed lymphoid follicles. There was strong a relationship between lymphoid follicles and degree of acute and chronic inflammation and intensity of H. pylori infection($P<0.001$). Acute and chronic inflammation were more serious in the antrum than body in H. pylori infected patients. There was no relationship between lymphoid follicles and the site in the stomach of H. pylori infection($P<0.078$), but the body portion had an increased frequency of lymphoid follicles compared to the in antrum. Our results indicate that the prevalence of H. pylori infection in Korea is higher than in Western people and the degree of acute and chronic inflammation are strongly correlated with the presence of lymphoid follicles. The lymphoid follicles are believed to be absent from the normal stomach and their presence is strongly associated with H. pylori infection. The fact there is an that increased frequency of lymphoid follicles in H. pylori infected patients, and that they are more prevalent in the body of the antrum, support the concept that H. pylori may be a precursor in the development of primary gastric lymphoma. (Korean J Pathol 1995; 29: 442~449)

Key Words: Helicobacter pylori, Stomach, Lymphoid follicle, Lymphoma

접 수:1994년 11월 6일, 게재승인:1995년 2월 27일

주 소:인천시 북구 부평동 665, 우편번호 403-016

가톨릭 의과대학 성모자애병원 임상병리과, 김경미

서 론

Helicobacter pylori(H. pylori)는 길이 3.5 μm, 넓이 0.5~1 μm의 나선형 그람 음성 간균으로 1984년 Marshall과 Warren¹에 의해 소화성 궤양과 위염 환자의 위생검 조직에서 처음으로 배양되었다. H. pylori은 위의 점막을 덮는 점액층의 하부에 기생하며 이 균에 의한 위내 감염은 전 세계적으로 광범위하게 분포한다. H. pylori은 다양한 방법, 즉 urease검 사법, 배양 검사, 조직 표본의 염색 및 혈청학적 검사등에 의해 진단될 수 있다. H. pylori에 감염된 환 자들은 대부분 특별한 증상이 없으며, 구강을 통해 서 어릴적에 감염되는데 특별한 치료가 없는한 지속 적으로 균이 잔류한다. H. pylori은 소화성 궤양의 주 요 원인으로 밝혀졌으나 비궤양성 소화불량에서의 역할에 대해서는 아직 그 역할이 확실하지 않다. 또 한 최근에는 H. pylori을 위의 종양, 그중 특히 선암 종 및 점막연관림프조직 림프종(MALTOMA)과 연관 지으려는 많은 연구가 진행중이다². 이에 저자들은

비궤양성 소화불량을 주소로 내원한 환자들을 대 상으로 림프 여포의 형성 여부와 H. pylori의 정도, 염 증 정도 및 위의 조직 채취 부위에 따른 연관 관계 를 살펴보아 우리나라에서의 H. pylori 감염 이환률 을 알아보고 림프종과의 연관성을 살펴보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1992년 9월부터 1994년 6월까지 가톨릭 의대 부속 성모병원 및 성모자애병원에서 위내시경 검사로 채 취한 비궤양성 소화불량 환자의 위 생검 조직절편 331예를 대상으로 하였다. 10% 중성 포르말린에 고 정하고 파라핀에 포매후 Hematoxylin & Eosin염색후 이를 관찰하여 Valle등³의 분류를 이용하여 활동성 (Fig. 1) 및 만성(Fig. 2) 염증의 정도를 0에서 3등급 까지 구분하였고(Table 1), Warthin-Starry염색으로 H. pylori을 확인하였다. H. pylori의 분포는 Satoh등⁴의 분류를 변형하여(Table 2) 0에서 4등급까지 구분하였 다(Fig. 3). 유문부와 체부의 분류는 내시경 소견 및

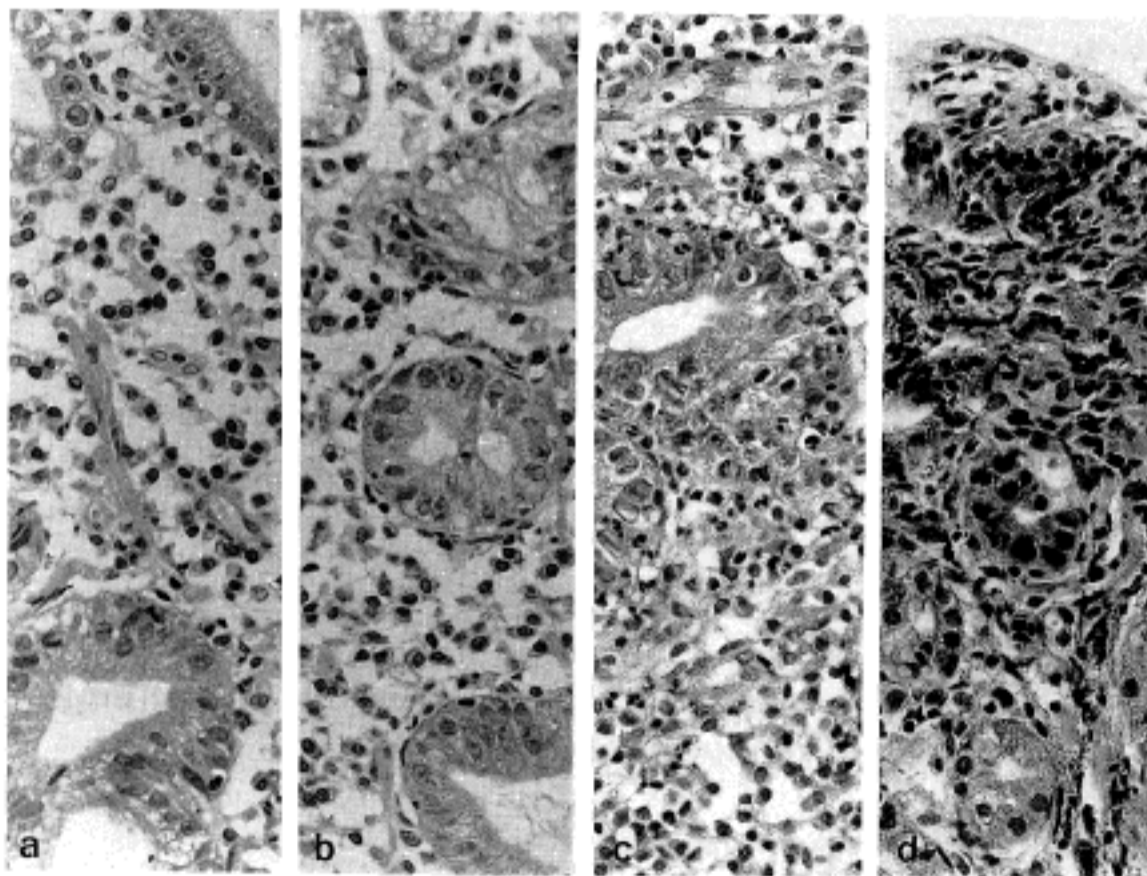


Fig. 1a. Active inflammation scoring grade 0 showing no granulocytes.
 Fig. 1b. Active inflammation scoring grade 1 showing focal granulocytes in the lamina propria with some possible focal intraepithelial erosions.
 Fig. 1c. Active inflammation scoring grade 2 showing involvement of mucosa and the epithelium by granulocytes in several neighboring glands.
 Fig. 1d. Active inflammation scoring grade 3 showing massive, continuous and confluent granulocyte inflammation with foveolar abscess and erosion.

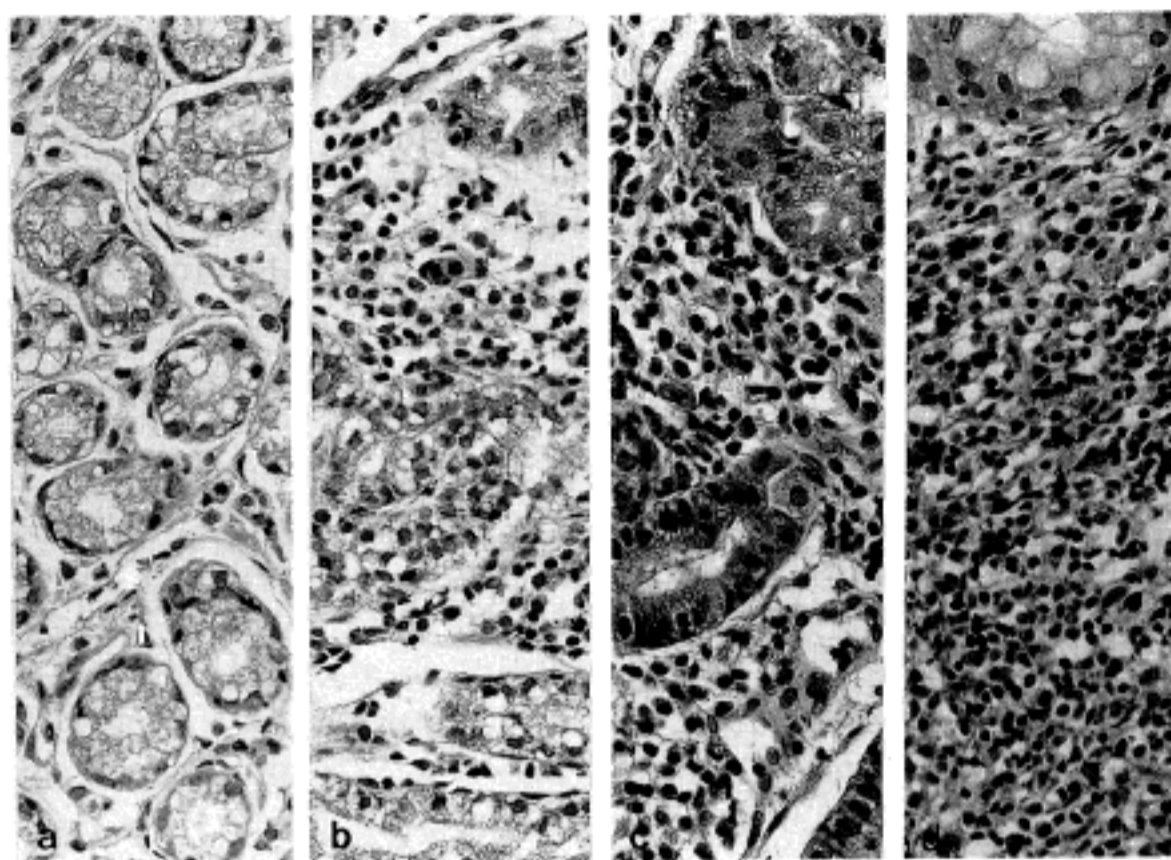


Fig. 2a. Chronic inflammation scoring grade 0 showing minimal number of lymphocytes and plasma cells in the lamina propria.

Fig. 2b. Chronic inflammation scoring grade 1 showing mild, inconsistent inflammation in the upper third of the mucosa.

Fig. 2c. Chronic inflammation scoring grade 2 showing diffuse, moderate inflammation occupying the subepithelial layer in the corpus mucosa or predominantly upper half of the antral mucosa.

Fig. 2d. Chronic inflammation scoring grade 3 showing strong and dense inflammation of thick, continuous, confluent subepithelial layer or lymphocytes and plasma cells in the corpus mucosa or diffuse, continuous, confluent involvement of mononuclear inflammatory cells in the whole thickness of the gastric mucosa.

Table 1. The grades of active and chronic inflammation

Active Inflammation Score

- 0 : Absence of granulocytes
- 1 : Presence of granulocytes focally in the lamina propria with some possible focal intraepithelial erosions.
- 2 : Involvement of mucosa and the epithelium by granulocytes in several neighboring glands.
- 3 : Massive, continuous, and confluent granulocyte inflammation with foveolar abscesses and erosion.

Chronic Inflammation Score

- 0 : At most a minimal number of lymphocytes and plasma cells in the lamina propria.
- 1 : Mild, inconsistent inflammation in the upper third of the mucosa.
- 2 : Diffuse, moderate inflammation occupying the subepithelial layer in the corpus mucosa or predominantly upper half of the antral mucosa.
- 3 : Strong and dense inflammation of thick, continuous, confluent subepithelial layer or lymphocytes and plasma cells in the corpus mucosa or a diffuse, continuous, confluent involvement of mononuclear inflammatory cells in the whole thickness of the gastric mucosa.

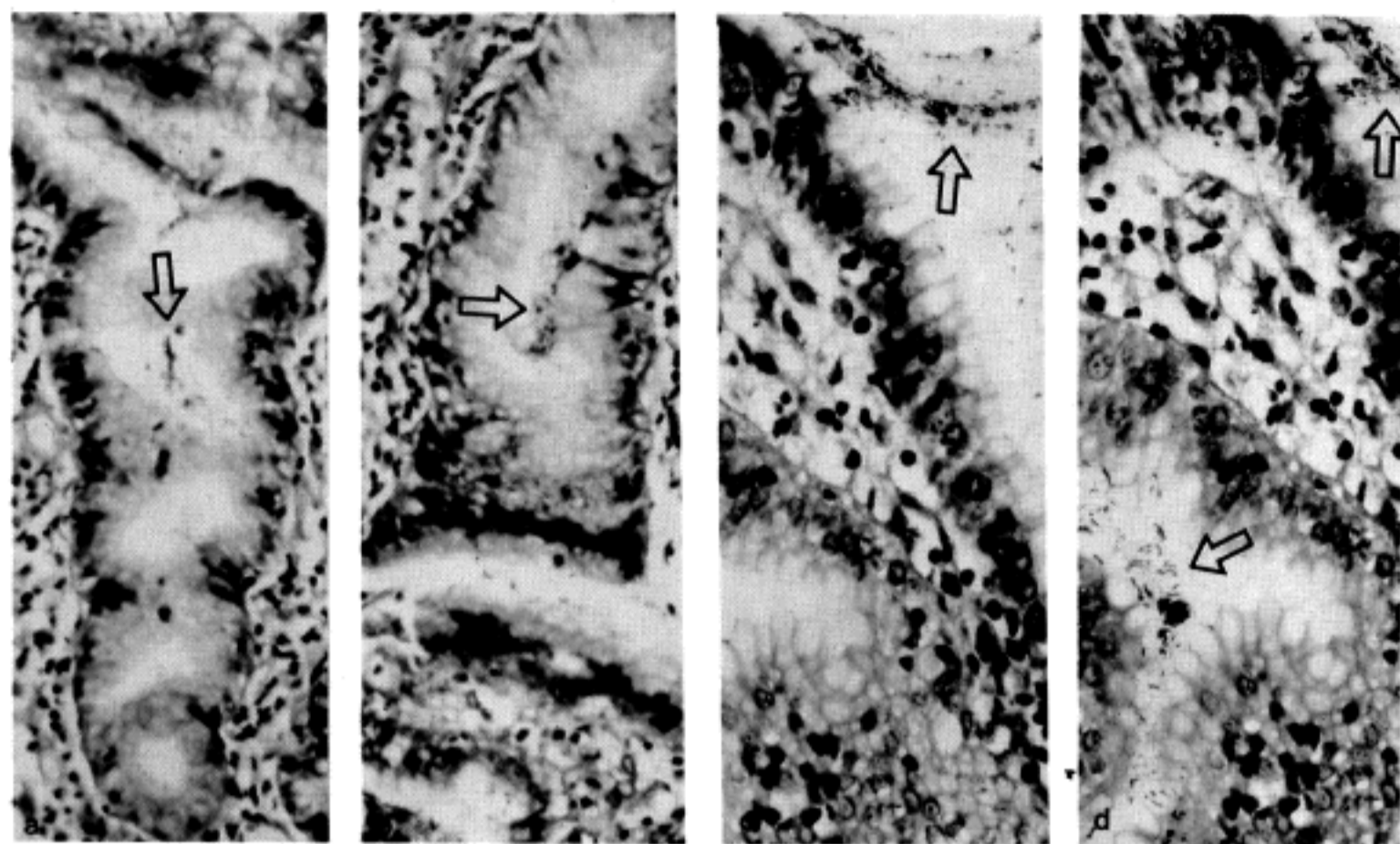


Fig. 3a. High power view of the mucosal surface of a gastric biopsy specimen showing a small number of bacteria(up to 10/gastric pit)(Grade 1).

Fig. 3b. High power view of the mucosal surface of a gastric biopsy specimen showing moderate number of bacteria(10-30/gastric pit)(Grade 2).

Fig. 3c. High power view of the mucosal surface of a gastric biopsy specimen showing occasional groups of bacteria in gastric pits(Grade 3).

Fig. 3d. High power view of the mucosal surface of a gastric biopsy specimen showing numerous groups of bacteria in gastric pits(Grade 4).

Table 2. The grades of Helicobacter pylori infection

Grade 0 : null
Grade 1 : a small number of bacteria(up to 10 / gastric pit) present in a few gastric pits
Grade 2 : moderate number of bacteria(10 - 30 / gastric pit) present in several gastric pits
Grade 3 : occasional groups of bacteria in gastric pits
Grade 4 : numerous groups of bacteria in gastric pits

위생검 조직의 H&E표본을 참조로 분류하였으며, 림프여포의 유무는 H&E 유리 슬라이드로 관찰하였는데 이때 중간의 배중심(germinal center)을 형성한 림프구의 집합체와 비교적 경계가 뚜렷한 원형의 림프구 집합체만을 림프여포로 보았으며(Fig. 4) 불규칙한 모양의 단순한 림프구집락은 림프여포에 포함시키지 않았다. 각 변수의 비교 분석은 Chi-square 검정 방법을 사용하였는데 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. H. pylori의 발현도

총 331예중 H. pylori은 279예(84.3%)에서 발견되었으며 52예(15.7%)에서는 음성이었다. 양성군에서 H. pylori의 정도에 따라 나누어 볼때 등급 1은 70예(21.1%), 등급 2는 72예(21.8%), 등급 3은 91예(27.5%), 등급 4는 46예(13.9%)였다.

Table 3. The relationship between grades of *Helicobacter pylori* and lymphoid follicles

Grades of <i>H. pylori</i>	Lymphoid follicle(-)	Lymphoid follicle(+)	Total
Grade 0	47	5	52
Grade 1	42	28	70
Grade 2	35	37	72
Grade 3	42	49	91
Grade 4	27	19	46
Total	193	138	331

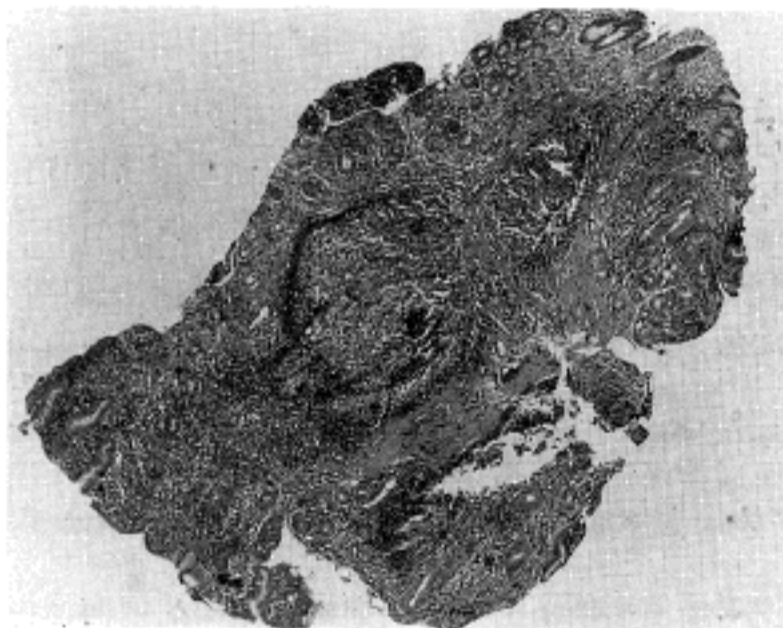


Fig. 4. Low power view of endoscopic gastric biopsy specimen showing lymphoid follicles with focal follicle lysis.

2. *H. pylori*과 위 생검 부위, 염증 정도와의 관계

331예중 유문부는 158예(47.7%)였고 체부 및 분문부는 173예(52.3%)였다. 위 생검 부위와 *H. pylori*의 정도에 따른 등급사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다($P < 0.72$). 활동성 염증과 만성 염증과는 뚜렷한 상관관계가 있었으며($r = 0.7$) 유문부에서의 활동성 염증의 정도는 체부 및 분문부의 염증보다 정도가 훨씬 심하였다($P < 0.002$). 이와같은 부위에 따른 염증 정도의 차이는 만성 염증에 있어서도 동일하여 유문부에서 그 정도가 심하였다. 그리고 *H. pylori*의 감염이 있는 환자군에서 *H. pylori*의 등급이 높을수록 활동성 및 만성 염증의 정도는 심해져서 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다($P < 0.0$).

3. 림프 여포의 발현도

총 331예중 138예(41.7%)에서 림프여포가 발견되

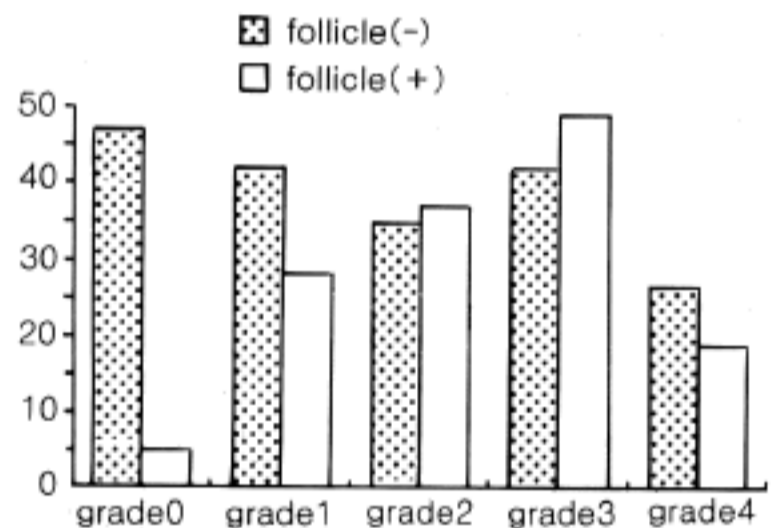


Fig. 5. The relationship between grades of *H. pylori* and lymphoid follicles($P < 0.002$).

었는데 대부분의 생검조직에서 1개 내지 2개 정도만 발견되었고 단지 극소수의 예에서만 한 조직 절편에서 3개 이상의 림프여포를 볼 수 있었다. 이들 림프여포는 대부분 중간 및 하부의 점막 고유층(lamina propria)에서 발견되었다. 림프여포는 *H. pylori*양성군 279예중 133예(47.7%)에서 발견되었고 단지 5예에서만 *H. pylori*음성군에서 발견되어 림프여포가 *H. pylori*과 매우 깊은 연관성이 있음을 알 수 있었다($P < 0.002$)(Fig. 5).

4. 림프 여포 발현도와 위 생검 부위, 염증 정도와의 관계

림프여포의 유무와 위 생검 부위와의 관계를 살펴보았는데, 유문부에서는 158예중 58예(36.71%)에서 림프여포를 관찰할 수 있었고 체부 및 분문부에서는 173예중 80예(46.2%)에서 림프여포를 관찰할 수 있어서 통계학적 차이는 발견할 수 없었으나($P <$

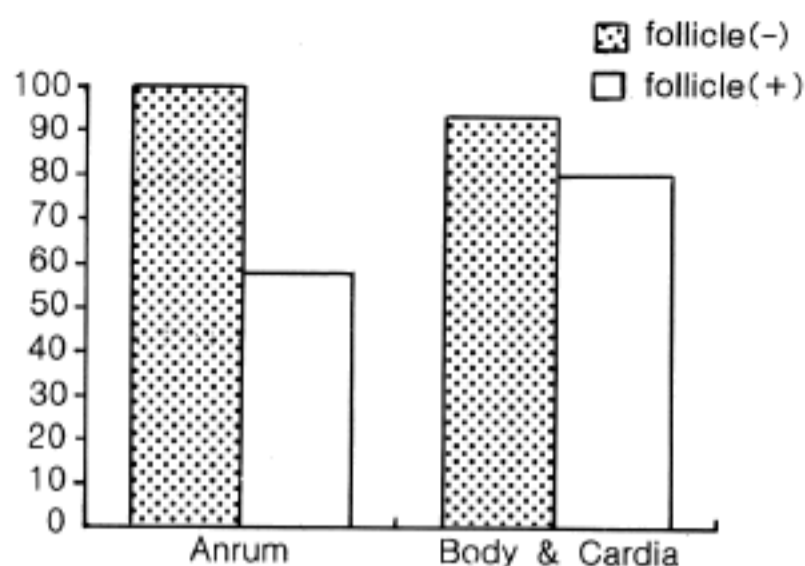


Fig. 6. The relationship between gastric biopsy site and lymphoid follicles(P<0.078).

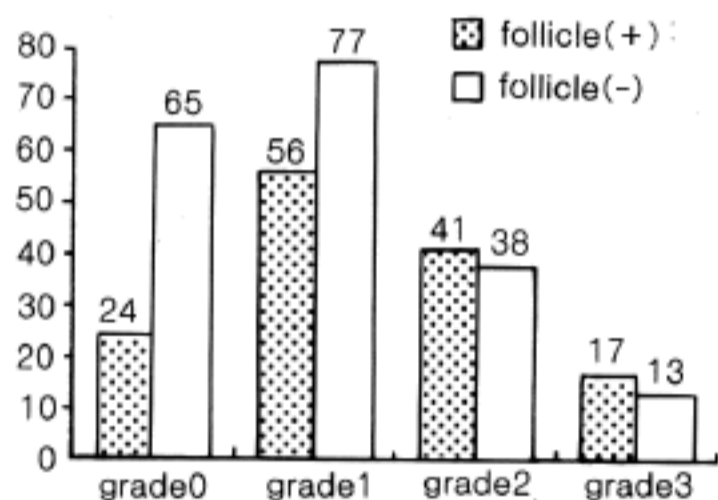


Fig. 7. The relationship between degree of active inflammation and lymphoid follicles(P<0.001)

0.078)(Fig. 6), 전체적으로 유문부보다는 체부 및 분문부에서 림프여포가 조금 더 자주 관찰되었다. 그리고 림프 여포의 출현은 활동성 및 만성 염증의 정도와도 밀접한 관계가 있어서 활동성 및 만성 염증의 정도가 심할수록 유의한 수준으로 발현빈도가 높았다(P<0.002)(Fig. 7).

고 찰

비례양성 소화불량이 H. pylori감염 혹은 위염과 관련이 있다는 여러가지의 근거가 제기되고 있으나 이에 대해서는 반론도 많이 있다. 그러나 H. pylori감염이 어떻게 증상을 유발하는지에 대해서는 밝혀지지 않고 있다. 그러나 아마도 위점막의 염증성 변화가 위의 운동 장애 및 위의 공복화에 관여하므로써

증상을 유발시키리라는 추측이 제기되고있다. 몇몇 연구자들에 의하면 비례양성 소화불량 환자에서의 H. pylori 이환률은 약 43~78% 정도로 심한 변이가 있다⁵. 본 연구에서 H. pylori은 총 331예중 279예에서 발견되어 84.3%의 높은 이환률을 보였는데, 이것은 우리와 비슷한 식습관을 가진 일본의 평균 이환률인 40%정도보다 훨씬 높은 빈도여서 아마도 비례양성 소화불량에 H. pylori의 감염이 큰 역할을 할 것이라는 추측을 가능하게 하는 결과였다. 이러한 H. pylori은 만성 활동성 위염 및 십이지장 궤양의 주요 원인이며, 위의 선암종 및 림프종과도 관련이 있을것으로 예측되어⁶ 계속적으로 많은 연구가 필요하다. H. pylori은 나선형의 그람 음성 간균으로 위산에 민감하기 때문에 위내에서 살아 남기 위해서는 거의 중성 pH를 유지하는 점액내, 점액과 점막층의 사이, 위점막 소와 또는 위점막 상피세포의 세포들 사이에 존재한다⁷. 본 연구에서도 균의 분포는 위와 일치하였고 장상피 화생을 일으킨 부위의 점막에서는 거의 발견되지 않았다. H. pylori은 다양한 침습적(invasive) 방법, 즉 urease검사법, 배양법 혹은 내시경 조직표본의 조직학적 진단 등에 의해서, 그리고 비침습적인 urease breath검사 및 혈청학적 검사등에 의해 진단되어질 수 있다. H. pylori 양성인 비례양성 소화불량이나 위염 환자에서 특별한 치료 지침은 확립되어 있지 않은데, 이것은 단순한 H. pylori의 제거가 환자들의 증상을 완화시켜 주지는 못하기 때문이다³. 현재 H. pylori의 제거를 위한 치료 요법은 bismuth, 항생제 및 항분비성 제재(antisecretory agents) 등이 있다.

많은 여러나라에서의 연구 결과 만성 위염 환자에서의 H. pylori 발현률은 13~73%, 활동성 위염환자에서는 70~92% 정도이다. 본 예에서는 그 대상이 비례양성 소화불량을 주소로 한 환자들로서 조직학적으로는 만성 및 활동성 위염의 소견을 보였는데 전체적인 H. pylori의 발현률은 84.29%로 다른 연구결과와 비슷하였다. 본 실험에서 볼때 조직학적으로 활동성 위염군에서, 특히 활동성 위염의 정도가 심할수록 H. pylori의 발현률은 유의하게 높게 나왔으며, 만성 염증의 정도와도 H. pylori의 발현률은 비례하였다. Genta들⁸의 실험 결과에서 보면 25예의 H. pylori 감염환자 전원에서 림프 여포가 발견되었고 H. pylori 음성인 환자에서는 한 예에서도 림프여포를 볼 수 없었다. 또한 림프여포의 수는 체부보다 유문부에서 월등히 많았었다. 본 실험에서는 H. pylori 양성군 279예중 47.67%인 133예에서 림프여포가 발견되었고 H. pylori음성군인 52예중 5예에서만

림프여포가 발견되어 이들의 결과와 일치하지 않았다. 본 실험에서 *H. pylori* 양성군에서 림프여포가 적게 나온것은 아마도 Genta들⁸의 실험의 경우 위의 세군데에서 많은 수의 생검조직을 채취했는데 비해 저자들의 경우 위의 한두군데에서 3 내지 4개의 조직절편을 얻는것에 불과하였기 때문으로 생각되었다. *H. pylori*을 포함한 환경 인자에 의한 위의 염증은 주로 유문부에 영향을 미치나 유문 및 체부 점막을 동시에 침범하기도 한다. 본 실험에서는 유문부에서의 활동성 염증의 정도가 체부의 염증정도보다 훨씬 심하였고 만성 염증의 정도도 유문부에서 심하였다. 활동성 염증과 만성 염증과는 뚜렷한 상관관계가 있었고 *H. pylori*의 등급과 활동성 및 만성 염증의 정도와는 상관 관계가 있었다. Genta들⁸의 실험에서 보면 림프 여포는 만성 염증의 정도와만 비례하고 활동성 염증의 정도와는 별 상관성이 없었다고 하였는데 본 실험에서는 만성 및 활동성 염증의 정도 모두에 비례하여 매우 흥미로왔는데, 이는 만성적인 *H. pylori* 집락에 의해서 림프여포가 형성된다는 종래의 통념과도 비교적 어긋나는 결과였다. 그렇지만 *H. pylori*의 위내 잔류가 손상된 위점막의 재생을 저지하는 역할을 생각해볼때 추측이 가능한 결과일 것으로 생각되었다.

위내에서 장기간의 *H. pylori* 집락형성은 사람과 실험 동물에서 볼때 점막의 기저부에 림프구 집합체와 림프 여포의 형성을 유도한다⁵. 정상 위점막에는 점막연관 림프조직(MALT)이 없다. 위의 점막연관 림프종은 *H. pylori* 감염의 결과이고 또한 이것이 점막연관 림프종의 발생에 꼭 필요한 전제조건인가에 대한 의문이 제기되고 있다. 따라서 최근에는 *H. pylori*이 면역학적 반응을 유발할 것이며 또한 *H. pylori*의 제거는 아마도 림프종의 발생을 예방할지도 모른다는 추측도 가능하게 하였다. 그리고 이를 뒷받침이라도 하듯 점막연관 림프종에 이환된 환자들에게서 *H. pylori*를 제거해 주었을때 림프종의 완해를 가져왔다는 몇몇의 보고들이 있고^{9,10}, Parsonnet들¹¹과 Wotherspoon들¹²의 연구 결과에서 볼때 점막연관 림프종의 약 92%에서 *H. pylori* 위염과 연관이 있음을 보여주어 *H. pylori* 감염과 점막연관 림프종과는 뚜렷한 관계가 있음을 입증하였다. 위에서 발생하는 원발성 림프종은 그 대부분이 점막연관 림프조직의 모양을 취한다. 따라서 위의 림프조직은 *H. pylori*에 의한 국소 감염의 결과로 생각되고 있다. Wotherspoon들¹²의 연구 결과에서 볼때 *H. pylori*과 연관된 위염환자 450명 중 125명이 림프 여포를 형성하였고 Stolte와 Eidt¹³는 1927명의 *H. pylori* 양성인 환자의

유문부에서 54%의 림프여포 발견률을 보였는데 이것은 본 예와 매우 일치하는 결과였다. 본 실험에서 331명중 138명에서 림프 여포가 형성되어 그 빈도가 Wotherspoon들¹¹의 결과보다는 약간 높았는데 이것은 종족간의 차이이기 보다 본 실험에서는 배중심이 안보이는 소림프구의 잘 경계된 둥근 집합체도 림프여포의 범주에 포함시켰기 때문으로 생각되었다. *H. pylori*의 위내 존재는 본 실험에서 볼때 림프 여포의 형성에 관여하며 이것은 *H. pylori* 감염이 위의 림프종 발생에 있어서 꼭 필요한 발생 배경을 제공하리라 생각된다.

결 론

1992년 9월부터 1994년 6월까지 가톨릭 의대 부속 성모자애병원 및 성모병원에서 위내시경 검사로 채취한 비례양성 소화불량 환자의 위 생검 조직절편 331예를 대상으로 림프 여포의 형성 유무, *H. pylori*의 등급, 위의 조직 채취 부위, 염증 정도와의 관계를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 총 331명중 *H. pylori*은 279명(84.3%)에서 발견되었으며 이중 등급 3이 제일 많았다.
- 2) 활동성 염증과 만성 염증의 정도 사이에는 상관관계가 있었으며($r=0.7$), 활동성 및 만성 염증의 정도는 체부 및 분문부보다 유문부에서 심하였다($P<0.002$).
- 3) *H. pylori*의 감염이 있는 환자군에서 *H. pylori*의 등급이 높을수록 활동성 및 만성염증의 정도는 심하였다($P<0.001$).
- 4) 림프 여포는 331명중 138명(41.7%)에서 발견되었으며 *H. pylori* 양성군 279명중 133명(47.7%), 음성군 52명 중 5명(9.6%)에서 발견되어 *H. pylori*과 깊은 연관성이 있었다($P<0.002$).
- 5) 림프 여포는 위내에서 유문부보다는 체부 및 분문부에서 더 자주 관찰되었으나 통계학적 유의성은 없었고($P<0.078$), 활동성 및 만성 염증의 정도와는 관계가 있었다($P<0.001$).

정상적인 위점막에는 점막연관 림프조직(MALT)이 없다. 본 실험에서는 *H. pylori*이 급성 및 만성 염증과 관련이 있고 또한 림프 여포의 형성에 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 따라서 이들 인자들은 서로 깊은 관련이 있고, 이러한 배경위에서 점막연관 림프종의 발생이 가능하리라는 것을 예측할 수 있는 결과를 얻게되었다.

참 고 문 헌

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
2. Levine TS, Price AB. Helicobacter pylori: enough to give anyone an ulcer. *Brit J Clin Pract* 1994; 47(6): 328-32.
3. Valle J, Seppala K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of H. pylori: A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-65.
4. Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, Kasano T, Kihira K, Taniguchi Y. A topographical relationship between Helicobacter pylori and gastritis: Quantitative assessment of Helicobacter pylori in the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 285-91.
5. Hunt RH, Tytgat GNJ. Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical care. 1st ed. Boston: Kluwer Academic Publishers. 1994.
6. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *New Engl J Med* 1994; 330(18): 1267-72.
7. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 371-83.
8. Genta RM, Hamner W, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection. *Human Pathology* 1993; 24: 577-83.
9. Horstmann M, Erttmann R, Winkler K. Relapse of MALT lymphoma associated with Helicobacter pylori after antibiotic treatment. *Lancet* 1994; 343(8905): 1098-9.
10. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342(8871): 575-7.
11. 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* 1991; 83: 640-3.
12. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338(8776): 1175-6.
13. Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in Helicobacter pylori gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Path* 1993; 46(9): 832-5.