

## 위·십이지장 생검 조직내 *Helicobacter pylori*에 대한 면역조직화학적 연구

동국대학교 의과대학 병리학교실, 내과학교실\* 및 임상병리학교실\*\*

이종임·김정란·이정호\*·하경임\*\*

### Detection of *Helicobacter pylori* in Gastric and Duodenal Biopsy Specimens by Immunohistochemical Stain

Jong Im Lee, M.D., Jung Ran Kim, M.D.,  
Jung Ho Lee, M.D.\* and Gyoung Yim Ha, M.D.\*\*

Department of Pathology, Internal Medicine\* and Clinical Pathology\*\*  
College of Medicine, Dongguk University

A large body of evidence indicates that *Helicobacter pylori* is involved in the pathogenesis of chronic gastritis and peptic ulcers. Several techniques are currently used for detecting *H. pylori*. Recently the immunohistochemical method was introduced for rapid detection of *H. pylori*. To compare the result of the immunohistochemical method with those obtained by microbiologic methods, we glean formalin fixed, paraffin embedded gastric and duodenal biopsy specimens from 85 patients with upper gastrointestinal symptoms. We set fifty cases which *H. pylori* was cultivated and identified by Gram stain as Group I, and thirty-five cases without *H. pylori* in Gram stain and culture as Group II. The results were as follows. 1) The sensitivity and the specificity of immunohistochemical method were 94% and 80% compared with the microbiologic method. Positive and negative predictive value of the immunohistochemical method were respectively 87% and 90%. However, in seven cases of Group II, *H. pylori* were identified by immunohistochemical method. 2) Immunohistochemical staining exhibited bacteria that were present in the mucus layer, the surface of the gastric mucosa and metaplastic gastric epithelium in duodenum. With reference to the distribution and density of *H. pylori* in Group I and II, a significant correlation existed between microbiologic results and bacterial load of the biopsy specimen ( $p < 0.01$ ). 3) Chronic inflammation of gastric biopsies were seen in all 45 *H. pylori*-positive cases(100%) and 16 out of 19 *H. pylori*-negative cases(84%). The degree of chronic inflammation was more severe in positive cases than negative cases. Activity of inflammation was seen 98% of *H. pylori*-positive cases and 16% of *H. pylori*-negative cases. Intestinal metaplasia was seen 40% of *H. pylori*-positive cases and 58% of *H. pylori*-negative cases. Lymphoid follicles and aggregates were seen in 47%(27 cases) of *H. pylori*-positive cases. Among 47%, cases with lymphoid follicles were 9%(4 cases) and cases with lymphoid aggregates were 38%(17 cases). In *H. pylori*-negative cases, lymphoid follicles and aggregates were seen

접 수 : 1996년 3월 13일, 게재승인 : 1996년 5월 2일  
주 소 : 경주시 석장동 1090-1번지, 우편번호 780-714  
동국대학교 경주병원 해부병리과, 이종임

in 16%(3 cases). It is possible to obtain samples from most of the individuals who underwent the endoscopy in Korea. And this method is simple, rapid and sensitive. We conclude that the immunohistochemical method is another useful diagnostic tool for detection of *Helicobacter pylori*. (Korean J Pathol 1996; 30: 873~885)

**Key Words:** *H. pylori*, Immunohistochemical staining, Gastric mucosa, Duodenal mucosa

## 서 론

1983년 Marshall과 Warren<sup>1</sup>은 위 생검 조직에서 처음으로 *H. pylori*를 분리하는데 성공하였으며 만성 위염과 소화성 궤양의 원인균일 가능성을 시사하였다. 이 후 *H. pylori*는 위염<sup>2,3</sup>, 위궤양, 십이지장 궤양<sup>4-6</sup>, 유행성 저산증, 위암<sup>7-13</sup> 및 위림프종<sup>14,15</sup> 등의 여러 위장관 질환의 한 원인으로 생각되었으며 최근에는 여러 역학적 연구 결과 위장관 질환의 주범으로 밝혀지고 있다. 위장관 질환과 이 세균과의 인과 관계가 아직 완전히 규명되지 않았으며 이 균주가 환자의 경과에 미치는 영향에 대해서는 여러 의견이 있으나, 최근 *H. pylori*가 십이지장 궤양에서 중요한 원인균으로 여겨지며 따라서 이들균의 제거가 치료의 하나로 인정되고 있다. 그러므로 질환의 치료뿐만 아니라 치료의 효과를 평가하기 위해서도 세균을 신속하고 정확하게 검출할 수 있는 검사방법이 필요하다. 지금까지 *H. pylori*의 검출법으로는 조직에서 Warthin-Starry 은염색등의 특수 염색으로 균을 증명하는 방법, 세균 배양법, *H. pylori*항체 검사법, C<sup>13</sup> and C<sup>14</sup> breath test, 중합효소 연쇄반응등 다양한 방법들<sup>16-22</sup>이 소개되어 있다. 실제 *H. pylori*는 균을 미호기성 조건에서 배양한 후 동정하는 것이 가장 확실한 방법이나 조직내의 세균 수가 적거나 생검중의 조작 미숙 등에 의해 위음성 결과를 초래할 수 있으며 배양 방법이 까다롭고 배양기간이 7일 정도 걸려 보편적으로 이용하기에는 많은 제한점이 따른다. 중합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction)을 이용한 검사법은 민감도는 높으나 방법이 어렵고 오염균에 의한 위양성의 위험이 있으며 그 외 다른 방법들도 시행전 금식을 해야하거나 혹은 항생제 사용시 음성으로 나올 수도 있어 실제 임상적으로 활용하기에는 여러가지 문제점을 안고 있다.

그러나 면역조직화학염색을 이용한 검출법은<sup>23-25</sup> 균의 항원성을 이용한다는 점에서 면역형광검사법

과 원리는 같지만 형광성의 소실을 염려하지 않아도 되며 파라핀 포매조직을 이용할 수 있고 조직내 균의 위치를 정확하게 알 수 있다. 또한 감염의 정도를 평가할 수 있으며 동시에 주위 점막의 형태학적인 변화를 관찰할 수가 있다. 우리나라와 같이 위병변이 많은 나라에서는 내시경 검사시 대부분 위생검을 실시하므로 조직을 얻기가 쉽고, 염색방법이 비교적 용이하여 시간이 절약되며 조직내에서 세균과 주변 배경과의 염색상의 차이가 뚜렷하기 때문에 세균의 수가 적은 경우에도 세균을 쉽게 감지할 수 있다. 구균형(cocci form)은 형태학적으로 구분이 어려운 다른 구균이나 곰팡이의 포자로부터의 감별이 가능하므로<sup>25</sup> 생화학적 동정 등이 필요없이 간편하게 균을 확인할 수 있다. 이에 저자들은 상부 위장관 증상을 주소로 내시경을 시행한 환자들의 생검조직에서 파라핀 포매조직을 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였으며, 조직내 *H. pylori*의 검출 정도를 평가하고 기존의 미생물학적인 검사법과 비교하여 면역조직화학 염색법의 임상적 유용성에 대해 살펴보고자 하였다. 또한 *H. pylori*의 조직내 생존 부위 및 균주에 의한 조직의 형태학적인 변화를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

Gram염색과 세균 배양 검사 결과가 같은 경우 면역조직화학 검사의 결과와 어느정도 일치되는가를 알아보기 위하여 1992년 4월에서 7월까지 상부 위장관 증상을 주소로 동국대학교 경주병원을 방문하여 내시경을 통한 조직 생검을 받은 환자들 중에서, Gram염색에서 S형 균이 관찰되고 세균 배양검사서 *H. pylori*가 검출된 50명을 I군으로 하고, 두 방법으로 세균이 검출되지 않은 35명을 II군으로 하였으며 Gram염색과 세균 배양 검사의 결과가 다르게 나타났던 예는 본 연구에서 제외시켰다. 대상 환자는

남자 48명과 여자 37명이었으며 연령 분포는 18~85세로 평균 49세였다. 내시경 병변의 육안적 특징이나 임상 소견은 병록지를 재검토하여 참고로 하였다. 생검 조직은 위 유문부를 중심으로 5 cm 이내에서 얻었고, 육안적으로 양성병변이 의심되면 3개, 악성 병변이 의심될 경우 병변부 및 주변 조직을 5개에서 최고 9개까지 채취하였으며 위점막이 72예, 십이지장 점막이 13예였다(Table 1). 생검 조직중 한 조각은 직접 도말하여 Gram 염색을 시행하였으며, 다른 한 조각은 배양용으로 사용하였고 나머지는 포르말린 고정 후 파라핀에 포매하였다. 파라핀에 포매되어 보관되었던 생검 조직의 갯수는  $2.0 \pm 1.7$  (평균±분산)개였다.

## 2. 연구 방법

### 1) *H. pylori*에 대한 면역조직화학적 검색: 10% 중

성 완충 포르말린에 고정후 파라핀에 포매된 조직을 사용하였으며 4  $\mu$ m의 두께로 박절하여 연속 절편을 만든 후 charged and precleaned slide(Fisher Biotech®, Fisher sci Co.)에 부착시키고 충분히 건조시켰다. 탈파라핀과 합수과정을 거친 파라핀 절편을 10 mM citrate 완충액(PH 6.0)에 담군 후 121°C에서 15분간 가압 가열하였다. 조직내 내인성 과산화 효소(endogenous peroxidase)의 작용을 억제하기 위하여 3%  $H_2O_2$ 에서 15분간 처리하고 배경의 비특이적인 반응을 방지하기 위하여 차단 혈청으로 15분 동안 전처리하였다. 일차 항체인 항-*H. pylori* 다클론 항체(B471, DAKO, Denmark)를 PH 7.4에서 1:200으로 희석시킨 뒤 4°C를 유지하는 소실(chamber)에서 밤새 부치시킨 후 LSAB (K680, DAKO)를 이용하여 이차항체(biotinylated universal antibody)와 peroxidase labelled streptavidin을 biotin과 결합시킨 후 AEC (3-amino-9-ethylcar-

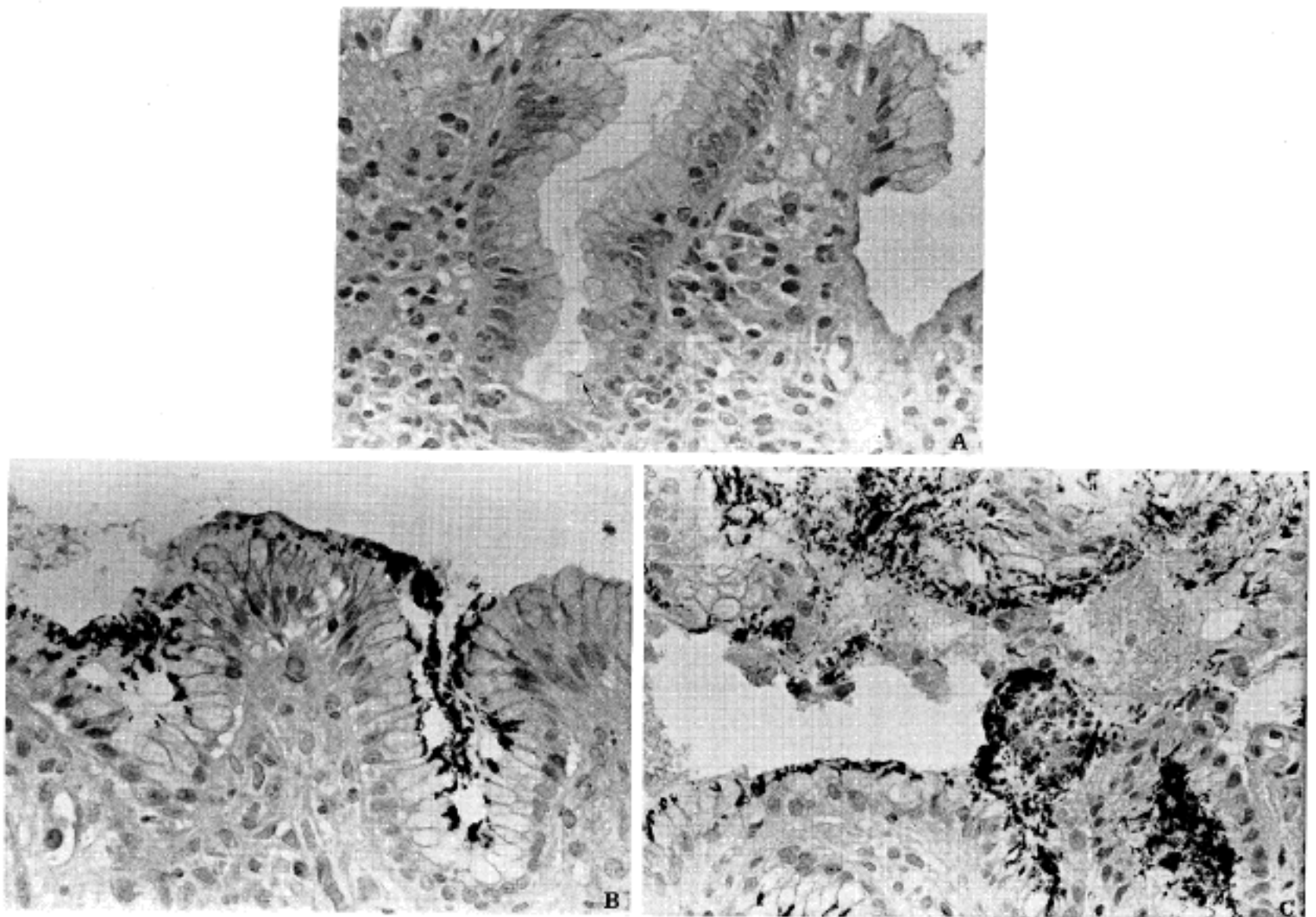


Fig. 1. Immunohistochemical method allows the identification of curved rod shaped *Helicobacter pylori* located at the surface of the epithelial cells and intercellular junction. A is a case of Grade 1 showing a single bacterium(arrow). B is a case of Grade 2 showing scattered bacteria and occasional groups of numerous bacteria. C is a case of Grade 3 exhibiting many groups of bacteria and numerous bacteria paved the surface of the epithelial cells and colonized in the mucus layer. X400.

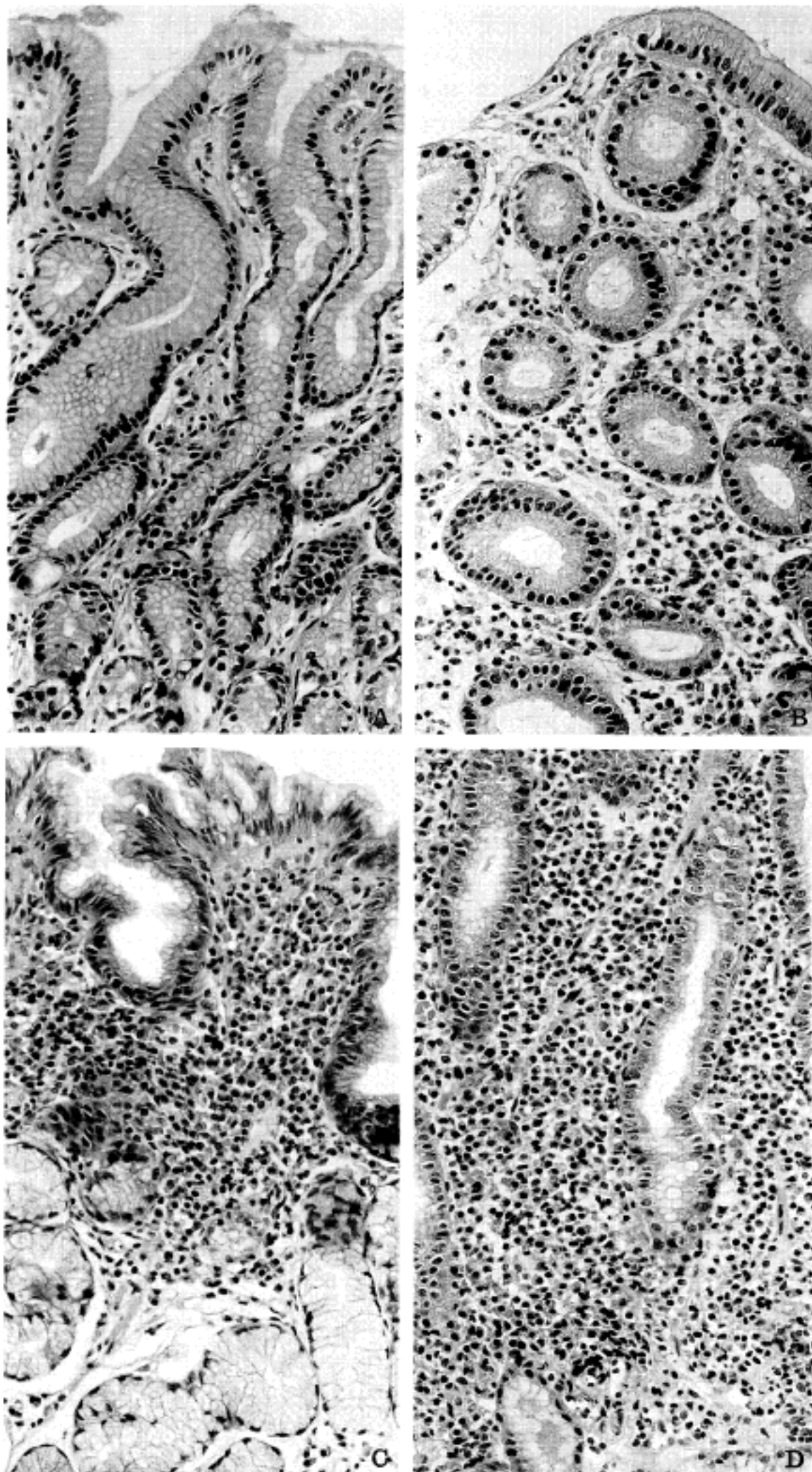


Fig. 2. The grade of Chronic gastritis. A is a case of grade 0 showing several lymphocytes and plasma cells in the lamina propria. B is a case of grade 1 showing mild inflammation in the upper third of the mucosa. C is a case of grade 2 showing diffuse, moderate inflammation in upper half of the antral mucosa. D is a case of grade 3 showing diffuse dense infiltrates of lymphocytes and plasma cells in the mucosa. H&E stain  $\times 200$ .

bazole) 용액으로 발색하였다. 모든 절편을 Meyer 헤마톡실린으로 대조 염색하였으며 액성 봉입제(immumount®, shandon)로 봉입하여 검경하였다. 균의 밀도는

고배율로 검경하여 균이 전혀 관찰되지 않으면 Grade 0, 주의 깊게 찾았을 때 발견되면 Grade 1, 대부분의 고배율 검경에서 균이 산재되어 나타나며 간혹 집락

을 형성하면 Grade 2, 그리고 대부분의 고배율 검경에서 다수의 세균 집락이 나타나면 Grade 3로 정하고<sup>8</sup> 필요하면 유침 렌즈를 이용하여 확인하였다(Fig. 1).

**2) 광학 현미경적 관찰:**

통상의 방법에 따라 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀에 포매하고 4  $\mu$ m의 두께로 박절하여 헤마톡실린 및 에오진염색과 PAS염색을 시행하였다. 위 점막은 만성염증, 염증의 활동성, 장형화생의 유무 및 림프 여포와 림프구 집락의 유무를 중심으로 관찰하였으며 십이지장 점막은 염증의 정도, 염증의 활동성 및 위점막화생의 유무와 정도를 관찰하였다.

**(1) 만성 염증 및 활동성의 정도:** 만성 염증의 정도는 Valle 등<sup>26</sup>의 분류를 이용하여 점막 고유층에 림프구와 형질 세포의 정도를 Grade 0에서 Grade 3까지 등급화하였으며(Fig. 2) 염증의 활동성은 점막 고유층, 표층 상피와 위소와 및 선의 내강에 있는 중성구의 밀도에 의존하여 그 정도를 Grade 0에서 Grade 3까지 등급화하여 평가하였다<sup>3</sup>(Fig. 3).

**(2) 장형화생과 림프 여포 및 림프구 집락의 유무:** 장상피 화생은 그 유형에 상관없이, 채취된 위점막

조직내 장형화생의 정도에 따라 Grade 0에서 Grade 3까지 점수화하였다<sup>3</sup>(Fig. 4). 림프 여포는 점막의 기저부 즉, 점막 근판의 직상부에 위치하며 중앙에 뚜렷한 배중심을 가지는 림프구의 집성체로 원형 혹은 난원형의 구조를 가진 경우로 하였다<sup>27-30</sup>. 림프구 집락은 림프 여포와 비슷한 부위에서 발견되나 배중심을 가지지 않는 단순한 림프구와 형질 세포의 집합체로써 주변의 산재된 만성 염증 세포로부터는 경계가 지어지는 유사 구조를 의미하며<sup>30</sup> 각각의 존재 유무와 수를 관찰하였다(Fig. 5).

**(3) 장상피의 위점막화생의 정도:** 채취된 장점막내 위점막화생의 정도에 따라 반정량적으로 Grade 0에서 Grade 3로 등급화하였다. 전혀 없는 경우는 Grade 0, 조직 전체의 1/3 이하에서 관찰될 때를 Grade 1, 1/3 이상 2/3 이하에서 관찰될 때를 Grade 2 그리고 2/3이상에서 미만성으로 관찰될 때를 Grade 3로 하였다.

**3) 미생물학적 검사와 혈청학적 검사:**

**(1) 미생물학적인 검사:** 생검 조직 표본을 슬라이드에 직접 도말한 후 변법그람염색을 실시하여 S자형의 만곡된 그람 음성 간균을 관찰하였고 배양은

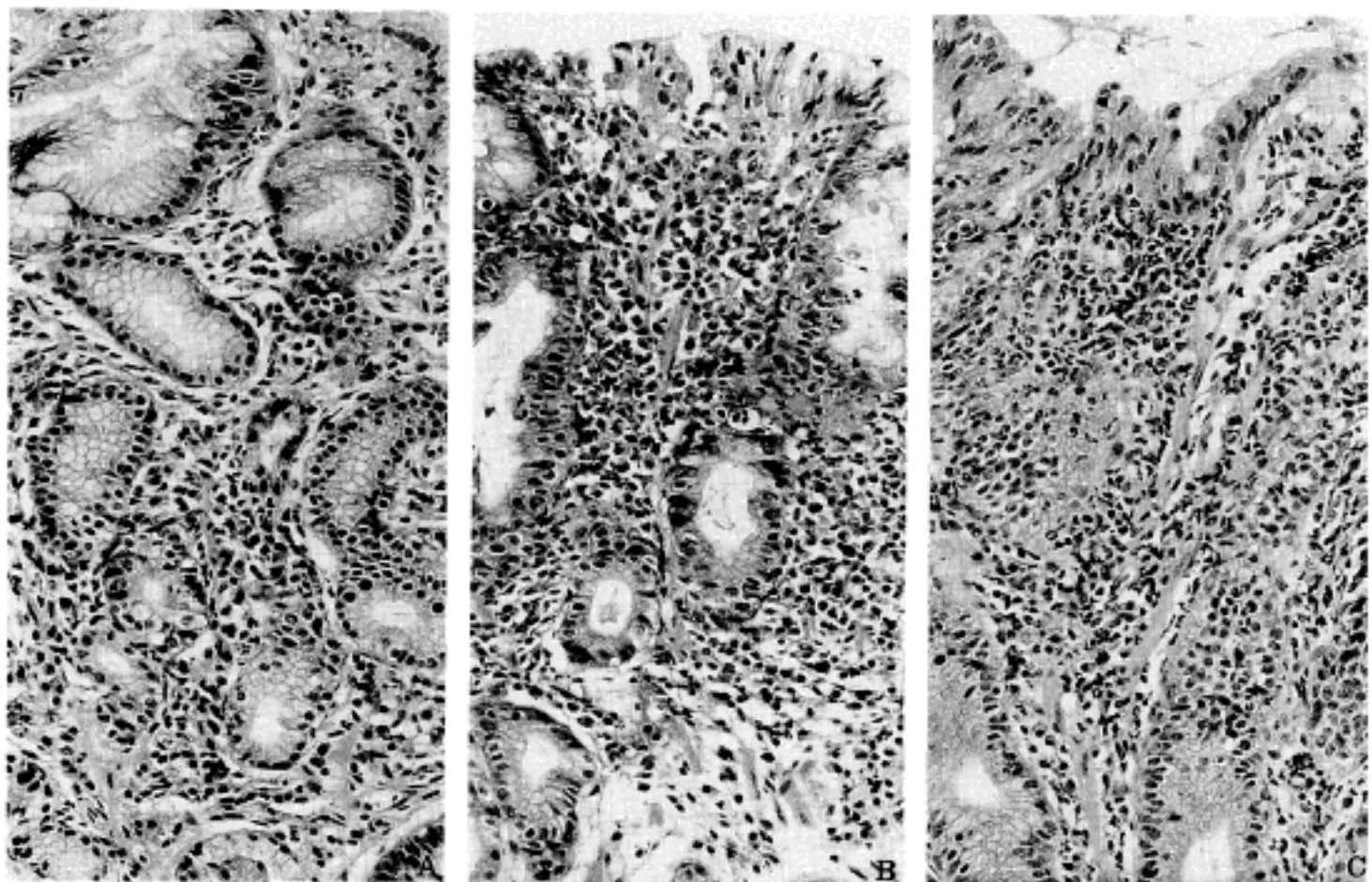
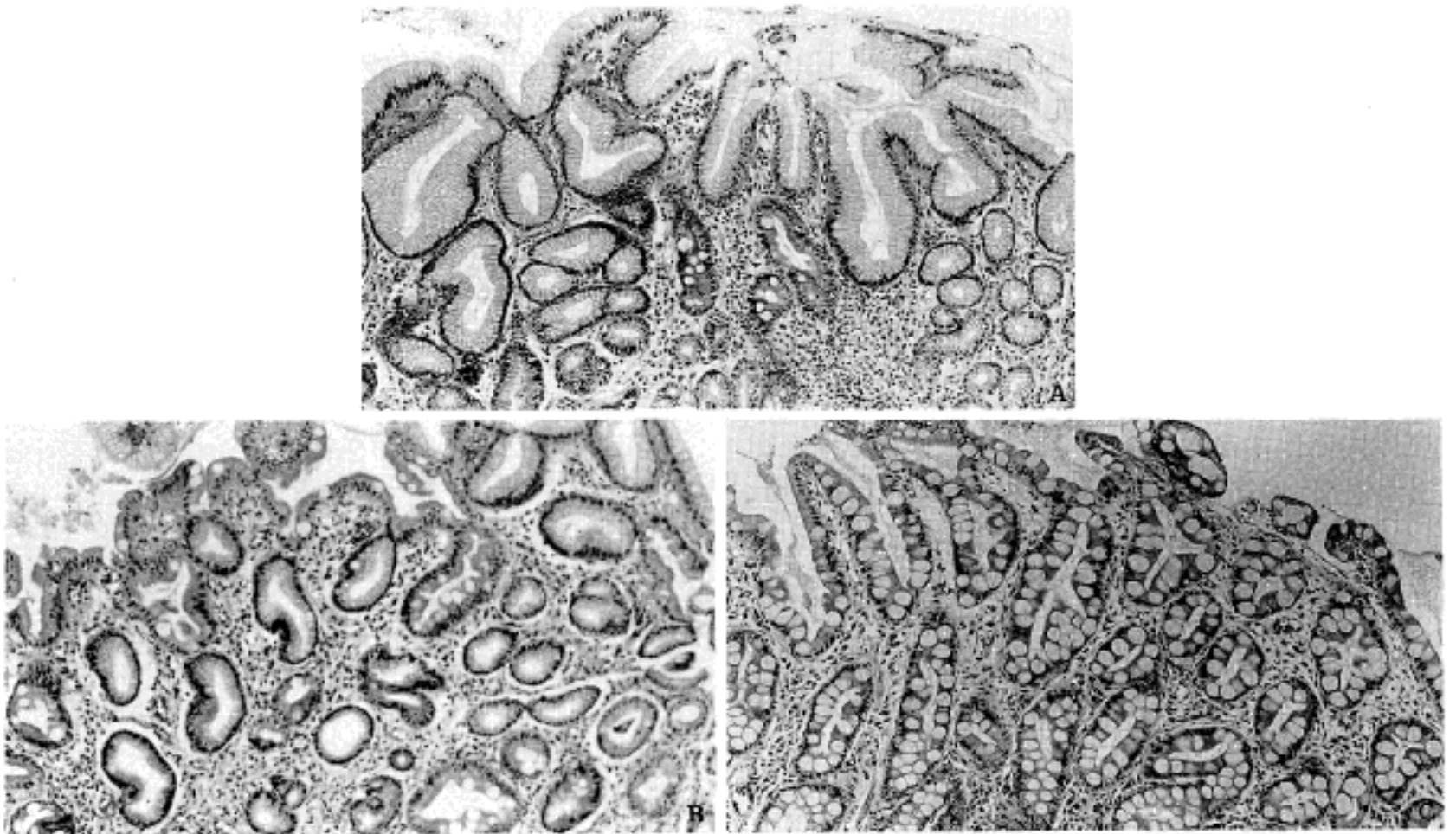


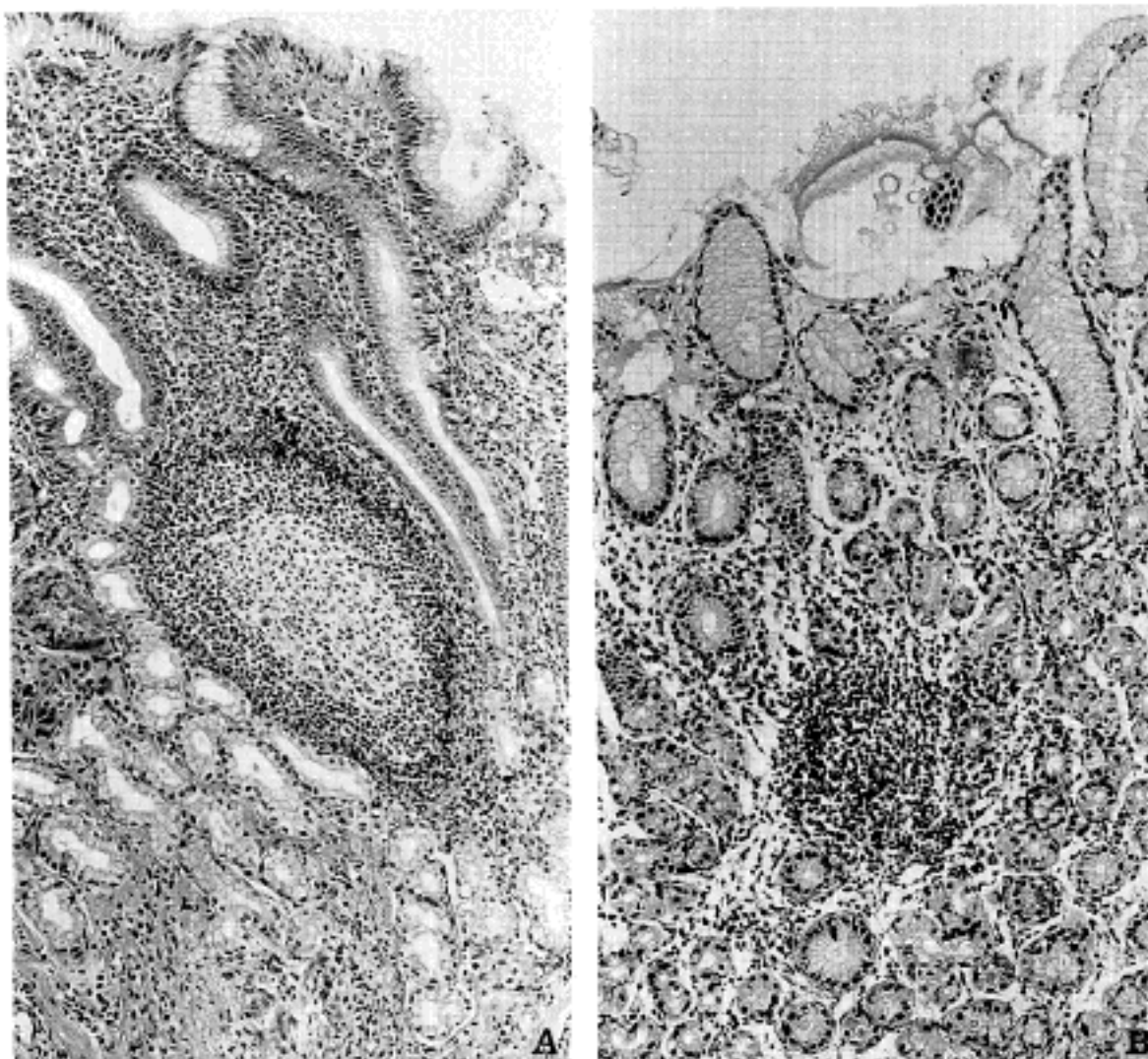
Fig. 3. Activity of gastritis.

A is Grade 1 showing focal several granulocytes within the epithelium and glands as well as lamina propria. B is Grade 2 showing granulocytes involving in epithelium and several glands. C is Grade 3 showing massive granulocytes infiltration in the deeper portion of the mucosa. H&E stain  $\times 200$ .



**Fig. 4.** The grade of intestinal metaplasia.

A is a case of Grade 1 showing intestinal metaplasia in less than 10% of the mucosa. B is a case of Grade 2 showing intestinal metaplasia between 10% and 50% of the mucosa. C is a case of Grade 3 showing extensive intestinal metaplasia in the mucosa above 50%. H&E stain  $\times 100$ .



**Fig. 5.** Lymphoid follicle and lymphoid aggregate.

An well defined lymphoid follicle with germinal center(A) and an irregular lymphoid aggregate(B) are present above the basal layer of the mucosa. H&E  $\times 100$ .

GC배지를 사용하여 약호기성 및 과습 상태를 유지 하면서 37°C에서 3~7일 동안 배양하였다. 동시에 Catalase, Oxidase 및 Urease법을 이용한 생화학적 동정을 하였으며 7일 이후에도 전형적인 집락이 보이지 않을 때를 음성으로 간주하였다<sup>20</sup>.

(2) **혈청학적 검사:** *H. pylori*에 대한 IgG 항체의 정성 분석을 위해서<sup>20</sup> 내시경 검사 직후 채혈한 혈청으로 항-*Helicobacter* IgG EIA 검사(Roche, Swiss)를 시행하였다.

## 결 과

### 1. 면역조직화학 염색과 미생물학적 검사법의 비교

미생물 검사에서 균이 검출된 I군은 50예로써 위점막이 47예, 십이지장이 3예였다. 위점막은 병변을 관찰할 수 없었던 경우가 1예, 만성 위염이 31예, 위궤양이 12예, 위암이 3예였다. 이 중 면역조직화학검사서 균이 관찰된 경우는 45예이며 만성 위염이 31예(100%), 위궤양 11예(92%), 위암이 3예(100%)였다. 십이지장 병변은 3예가 모두 십이지장 궤양으로 면역조직화학 검사서 2예(67%)가 양성을 보였다. 그러므로 I군의 50예 중 47예가 면역조직화학 염색법으로 *H. pylori*가 관찰되었으며 3예는 음성이었다. 즉, 미생물학적인 검사법에 대한 면역

조직화학 염색법의 민감도는 94%였으며 양성 예측률은 87%였다(Table 1).

미생물 검사법에서 균이 검출되지 않았던 II군은 35예였으며 위점막이 25예, 십이지장 점막이 10예로써 병변이 없는 위점막이 3예, 만성 위염 11예, 위궤양 2예, 위선종 1예, 위암 8예, 만성 십이지장염 3예, 십이지장 궤양이 7예였다. 이 중 면역조직화학 검사로 균이 관찰된 것은 7예였다. 즉, II군은 35예 중 면역조직화학법으로도 세균이 검출되지 않은 것은 28예이며 미생물학적인 검사법에 대한 면역조직화학 염색법의 특이도는 80%였고 음성 예측률은 90%였다. 면역조직화학 검사로 균이 관찰된 예는 만성 위염 1예(9%), 위궤양 1예(50%), 위선종 1예(100%), 위암 3예(17%)와 만성 십이지장염 1예(33%)이었으며(Table 2) 면역조직화학 검사에 의한 검출률이 세균배양 검사에 비하여 훨씬 높았다.

I군에서 면역조직화학 검사서 균이 관찰되지 않은 3예는 정상에 가까운 위점막 1예와, 점액층의 대부분과 점막 상층의 1/4가량이 소실되고 나머지 점막에는 Grade 3의 장형화생이 동반된 위점막 1예, 그리고 정도의 만성 염증을 동반하였으나 위점막 화생의 소견은 관찰되지 않은 십이지장 점막 1예였다.

II군에서 면역조직화학 검사로 균이 관찰되었던 7

Table 1. Results of immunohistochemical reaction for anti-*Helicobacter pylori* in gastric/duodenal biopsies

Patient No. Diagnosis	Group I <sup>*</sup>			Group II <sup>**</sup>			Total
	Negative <sup>†</sup>	Positive <sup>**</sup>	Total	Negative <sup>†</sup>	Positive <sup>**</sup>	Total	
Stomach	2	45	47	19	6	25	72
No lesion	1	0	1	3	0	3	4
Gastritis	0	31	31	10	1	11	42
Gastric ulcer	1	11	12	1	1	2	14
Gastric adenoma	0	0	0	0	1	1	1
Gastric carcinoma	0	3	3	5	3	8	11
Duodenum	1	2	3	9	1	10	13
Duodenitis	0	0	0	2	1	3	3
Duodenal ulcer	1	2	3	7	0	7	10
Total	3	47	50	28	7	35	85

Group I<sup>\*</sup> : *Helicobacter pylori* were cultivated and identified by Gram stain.

Group II<sup>\*\*</sup> : Without *Helicobacter pylori* in Gram stain and culture.

Negative<sup>†</sup> : Absence of *Helicobacter pylori* on immunohistochemical stain.

Positive<sup>\*\*</sup> : Presence of *Helicobacter pylori* on immunohistochemical stain.

**Table 2.** Analysis for 7 cases showing positive to immunohistochemical stain of *Helicobacter pylori* in group II\*

Diagnosis	Number of cases	Ig G**	Grade			L.F.# /L.A.***
			Density of <i>H. pylori</i>	Activity of inflammation	Intestinal metaplasia	
<b>Stomach</b>						
Gastritis	1	-	II	III	III	+
Gastric ulcer	1	-	I	II	III	+
Gastric adenoma	1	+	I	III	I	-
Gastric carcinoma	3	+	I	I	III	-
		+	II	I	II	-
		-	I	II	II	-
<b>Duodenum</b>						
Duodenitis	1	-	I	I	-	-

\* : Without *Helicobacter pylori* in Gram stain and culture.

+ : Positive , - : negative

\*\* : Serum Ig G to anti-*Helicobacter pylori*.

\*\*\*LF/L.A.: Lymphoid follicles / lymphoid aggregates

예중 위점막은 6예로 만성 염증의 활동성이 전 예에서 관찰되었으며 활동성의 정도는 Grade 1이 2예, Grade 2가 2예, Grade 3가 2예였다. 장형화생은 Grade 1이 1예, Grade 2가 2예, Grade 3이 3예였으며 림프구 집락은 2예에서 관찰되었다(Table 2).

## 2. *H. pylori*의 분포 및 밀도

면역조직화학 염색에서 *H. pylori*는 주위에 비하여 염색상의 차이가 뚜렷하여 주위 배경으로부터 세균의 감별이 아주 용이하였다. 대부분의 균은 위점막의 점액층이나 위점막 상피세포의 표면에 위치하였으며 십이지장에서는 위점막 화생이 일어난 부위에서 화생상피의 표면을 따라 분포하였다. 십이지장 점막 상피와 위점막내에서 장형화생이 일어난 부위에서는 균을 관찰할 수 없었다.

균의 밀도는 I군은 Grade 1이 7예(14%), Grade 2가 24예(48%), Grade 3이 16예(32%)였으며 II군은 Grade 1이 5예(14%), Grade 2가 2예(6%)였고 Grade 3를 보인 것은 1예도 없었다. 즉, 미생물 검사에서 양성을 보인 예들은 음성군에 비하여 균의 밀도가 높았으며 조직내 세균의 양과 세균의 직접도말이나 배양의 성공률 사이에는 유의한 상관관계가 있었다(Table 3,  $p < 0.01$ ,  $df=3$ ).

## 3. *H. pylori*감염의 병리학적 소견

I군에서 면역조직화학법으로 세균이 검출된 47예

**Table 3.** Comparison of the density of *Helicobacter pylori* by immunohistochemical stain between Group I and II(%)

	Group I*	Group II**	Total
Grade 0***	3 (6)	28(80)	31(36)
Grade 1	7(14)	5(14)	12(14)
Grade 2	24(48)	2 (6)	26(31)
Grade 3	16(32)	0 (0)	16(19)
Total	50(100)	35(100)	85(100)

P < 0.01 by  $\chi^2$ -testGroup I\* : *Helicobacter pylori* were cultivated and identified by Gram stain.Group II\*\* : Without *Helicobacter pylori* in Gram stain and culture.

Grade\*\*\* : referred to reference 8

와 II군에서 면역조직화학법으로 세균이 검출되지 않은 28예를 다시 생검 채취 부위에 따라 위장 및 십이지장으로 나누고 각각의 부위에서 세균의 유무에 따른 병리학적 소견을 비교 관찰하였다. 위점막의 만성 염증의 정도는 *H. pylori*의 감염이 있는 군에서는 Grade 1이 27예(60%), Grade 2가 15예(33%), Grade 3가 3예(7%)였으며 *H. pylori*의 감염이 없는



**Table 4.** Number of patients according to the degree of histologic parameters in various gastric disease with or without *Helicobacter pylori* infestation(%)

Histologic parameters	<i>Helicobacter pylori</i>	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Grade of Inflammation	Positive	0(0)	27(60)	15(33)	3(7)	45(100)
	Negative	3(16)	13(68)	3(16)	0(0)	19(100)
Activity of inflammation	Positive	1(2)	15(33)	21(47)	8(18)	45(100)
	Negative	16(84)	2(11)	1(5)	0(0)	19(100)
Intestinal metaplasia	Positive	27(60)	4(9)	7(15.5)	7(15.5)	45(100)
	Negative	8(42)	2(11)	6(32)	3(16)	19(100)

군에서는 Grade 0가 3예(16%), Grade 1이 13예(68%), Grade 2가 3예(16%)였고 Grade 3는 1예도 없었다(Table 4). 만성 위염의 활동성은 *H. pylori* 양성군 중 44예(98%)에서, *H. pylori* 음성군은 3예(16%)에서 관찰되어 *H. pylori* 양성군에서 빈발하였으며 활동성의 정도는 *H. pylori* 양성군은 Grade 0가 1예(2%), Grade 1이 15예(33%), Grade 2가 21예(47%), Grade 3가 8예(18%)를 보였고 *H. pylori* 음성군은 Grade 0가 16예(84%), Grade 1이 2예(11%), Grade 2가 1예(5%)를 보여 *H. pylori* 양성군이 *H. pylori* 음성군에 비해 고등급을 보였다(Table 4). 장형화생은 양성군중 18예(40%)에서 관찰되었으며 그 정도를 보면 Grade 0가 27예(60%), Grade 1이 4예(9%), Grade 2가 7예(15.5%), Grade 3가 7예(15.5%)였다. 음성군에서는 11예(58%)에서 관찰되었으며 Grade 0가 8예(42%), Grade 1이 2예(11%), Grade 2가 6예(32%), Grade 3가 3예(16%)로 음성군에서 더 빈발하는 경향이 있었으나 통계학적인 차이는 없었다(Table 4). 림프 여포 및 림프구 집락은 *H. pylori* 양성군(45예)중 21예(47%)에서 관찰되었으며 이 중 림프 여포가 4예였고 림프구 집락이 17예였다. *H. pylori* 음성군(19예)에서는 3예(16%)에서 림프 여포 및 림프구 집락이 관찰되었으며 그 중 림프 여포가 1예, 림프구 집락이 2예이었다(Table 5).

십이지장 점막에서의 만성 염증의 정도는 세균이 검출된 2예와 세균이 검출되지 않은 9예 모두 정도의 염증세포 침윤을 보였으며 만성 염증의 활동성은 *H. pylori* 양성군의 2예 모두에서 관찰되었으며 *H. pylori* 음성군에서는 5예(55%)에서 관찰되었다. 위점막화생은 *H. pylori* 양성군의 2예(100%)에서 각각 Grade 1과 Grade 3를 보였고 *H. pylori* 음성군 중

**Table 5.** Number of patients with lymphoid follicles/aggregates in various gastric diseases with or without *Helicobacter pylori* infestation(%)

<i>Helicobacter pylori</i>	Lymphoid structure			Total
	L.F*(+)	L.A**(+) / L.A(+)	LF(-)	
Positive	4(9)	17(38)	24(53)	45(100)
Negative	1(5)	2(11)	16(84)	19(100)

LF\*: Lymphoid follicles

LA\*\*: Lymphoid aggregates

에서는 4예(44%)에서 관찰되었으며 Grade 1이 1예, Grade 2가 2예, Grade 3이 1예였다.

## 고 찰

1881년 Rappin은 개의 위점막에 나선형 세균이 있음을 처음으로 보고하였다. 이 발견은 이후 다른 연구자들에 의해 확인되었고 나선형 세균이 개 이외의 다른 포유동물에서도 존재함이 밝혀졌다. 1906년 Krienits는 위암 환자의 위궤양 병변 기저부에서 관찰된 3가지 유형의 나선형 세균에 대하여 기술하여 사람의 위장관에서도 나선형 세균이 존재함을 소개하였다. 위점막내 나선형 세균이 존재한다는 사실은 일찍부터 알고 있었으나 위점막이 구조상 두꺼운 점액층으로 덮혀 있고 기능적으로는 위산의 항균 작용이 있어 대부분의 미생물이 서식하기에는 부적합한 환경이므로 최근까지 위, 십이지장 질환에 병

원성 세균이 관여할 것이라는 주장은 널리 용인되지 않았다. 그러나 1979년 Warren과 Marshall<sup>1</sup>은 만성 위염과 소화성 궤양 환자의 위점막 생검 조직에서 은염색으로 나선형 세균을 관찰하고 이의 분리에 성공하였으며 균이 확인된 환자의 대부분이 소화불량의 증상을 나타내었다는 점을 주목하였다. 허혈성 복통으로 진단된 환자들을 대상으로 실험적으로 테트라사이클린을 투여한 결과 염증이 치유됨과 동시에 세균이 소실되는 것을 확인하였고 이를 토대로 나선형 세균이 이들 질환의 원인균일 것이라는 가능성을 제시하였다. 끈적이는 위 점액층을 뚫고 침투해 들어 올 수 있는 운동성과 urease와 여러 유해 효소, 독소 및 cytokines을 생산하는 능력, 그리고 위점막 상피세포에 일련의 손상을 주는데 결정적인 역할을 하는 것으로 생각되는 상피 세포와의 결합능력<sup>31</sup> 여러가지 생물학적 특성들이 밝혀졌고 이를 바탕으로 나선형 세균이 위염<sup>23</sup>, 위궤양, 십이지장 궤양<sup>4-6</sup>, 유행성 저산증, 위암<sup>7-13</sup> 및 위 림프종<sup>14,15</sup>과 밀접하게 관련되어 있다는 역학적 증거들이 활발히 보고되고 있으며 1989년 효소 생산 능력등 기능적인 면에 의거하여 이 세균을 *H. pylori*로 명명하였다. 아직까지 위장관 질환과 *H. pylori*와의 인과관계가 완전히 규명되지 않은 상태이며 환자의 조직에서 *H. pylori*가 분리되었을 때 이 균주가 환자의 경과에 미치는 영향에 대해서는 논란이 있으나 최근, 십이지장 궤양에서는 *H. pylori*가 중요한 원인균이며 세균이 치료의 하나로 인정되고 있다. 세균 감염을 증명하고 치료의 방침을 결정하기 위해서는 세균의 존재를 신속하고 정확하게 진단할 수 있는 검사방법이 필요하며 이것은 항균 요법을 시행한 후 그 효과를 판정하는데에도 이용될 수 있다. 본 연구에서는 최근 소개된 면역조직화학 염색법을 이용하여 조직내 *H. pylori*의 존재 유무와 그 정도를 살펴 기존의 미생물 검사의 결과와 비교하였다.

Barbosa는<sup>23</sup> 위 전정부에서 2개의 점막 조직의 세균배양 검사와 면역조직화학검사서 80%와 76%의 양성률을 보여 세균배양 검사가 면역조직화학 검사법에 비하여 높은 양성률을 보였다. 그러나 대부분의 다른 연구들에서는 세균배양 검사에서 44~64%의<sup>20,21,24,25</sup> Barbosa보다 낮은 양성률을 보였다. Andersen 등<sup>24</sup>은 세균 배양법에서 56%의 양성률을 보인 70예를 대상으로 면역조직화학 염색을 시행하여 57%의 양성률을 얻었으며 세균 배양법에 대한 면역조직화학 염색법의 민감도 및 특이도는 92% 및 83%였으며 양성 예측도 및 음성 예측도는 84% 및 89%였다. 또 Loffeld 등<sup>25</sup>은 비궤양성 소화불량환자 200명의 위

전정부에서 얻은 224예의 생검조직에서 세균배양 검사를 하여 44%의 양성률을 보였고 이후, 이들 환자의 파라핀 포매 조직을 대상으로 면역조직화학염색 및 Giemsa염색을 시행하였으며 그 결과 각각 89%와 78%의 검출률을 보여 면역조직화학 검사가 세균 배양법이나 Giemsa 염색보다 훨씬 민감도가 높은 검사임을 보고하였다. 한편 이동<sup>20</sup>의 연구에서 상부 위장관 질환자 146명에 대한 위점막 직접도말 염색 및 세균 배양에 의한 *H. pylori*의 검출률은 64%였고 본 연구에서 미생물 검사에 대한 면역조직화학 염색법의 민감도 및 특이도는 94% 및 80%이고 양성 예측도 및 음성 예측도는 87%, 90%로써 Andersen과는 비슷한 정도의 결과를 보여 주었다. 그러나 배양 검사에서 음성이었으나 면역조직화학법으로 양성되었던 7예를 포함하면 훨씬 높은 민감도 및 특이도를 보일 것으로 생각되었고 면역화학 조직 검사법이 매우 유용한 검사로 사료되었다.

Andersen 등<sup>5,23-25,32</sup>은 *H. pylori*의 대부분이 위점막의 점액층이나 위점막 상피세포의 표면 혹은 세포간 접합부에 존재하고 십이지장에서는 위점막화생이 일어난 상피의 표면을 따라 분포하며 십이지장 점막 상피 표면이나 위점막내 장형화생이 일어난 상피에서는 관찰되지 않았다고 기술하였다. Neithercut<sup>32</sup>는 적절한 약산성의 환경에서는 *H. pylori*의 urease에 의해 생성된 암모니아가 중성화되지만, 장형상피에서는 암모니아가 중성화되지 못하고 축적되어 균체내 단백질의 protonation(양자를 가함)에 의해 중간 대사를 파괴하므로 장형상피는 *H. pylori*가 살기에 부적절한 환경이라고 하였다. 본 연구에서도 *H. pylori*는 위점막내 점액층과 상피세포 표면 및 세포간 접합부에서 관찰되었으며 장형 상피에서는 관찰되지 않았다. 최근, *H. pylori*보다 훨씬 낮은 빈도로 관찰되나 위장관 질환과의 관련성이 논의되고 있는 또 하나의 나선형 세균인 *H. heilmannii*는 배양이 어렵고 종종 urease 검사에서 음성으로 나오는 특성이 있어 광학 현미경상의 형태와 전자 현미경적 소견에 의하여 유사균들로 부터 감별한다. 이들은 주로 위점액층내, 위소와내 혹은 위소와 표면에 존재하고 *H. pylori*가 흔히 관찰되는 표면 상피의 침부(apical surface)에서는 드물게 관찰되어 위점막내에서의 존재 위치면에서 다소의 차이가 있으며 길이는 *H. pylori*의 2~3배에 해당하는 3.5~7.5  $\mu\text{m}$ 이고 폭은 0.6~0.9  $\mu\text{m}$ 으로 좀 더 촘촘한 나선형 구조를 가지므로 통상적인 헤마톡실린 에오진염색이나 Warthin-Starry염색으로 감별이 된다<sup>33,34</sup>. 그러나 2~3개의 *H. pylori*가 나란히 일렬로 배열해 있는 경우는 *H.*

*heilmannii*와의 구분이 어려우며<sup>33</sup> 이런 경우 면역조직화학적 염색법이 도움이 되리라 생각한다.

Loffeld등<sup>25</sup>은 세균배양 검사상 *H. pylori*가 배양되었던 108예와 세균이 배양되지 않았던 118예의 위점막을 대상으로 면역조직화학적 검사 및 Giemsa염색을 하여 조직내 *H. pylori*의 밀도를 비교하였다. 세균배양 결과가 양성인 군은 Grade 1이 37%, Grade 2가 26%, Grade 3가 37%인데 비해 세균배양 결과가 음성인 군은 Grade 1이 56%, Grade 2가 16%, Grade 3가 10%를 보여 세균 배양 결과와 생검 조직내 세균의 밀도 사이에 유의한 상관 관계가 있음을 보였다. 본 연구에서도 면역조직화학적 염색에서 관찰된 *H. pylori*의 밀도는 I군에서 Grade 2 혹은 3의 고밀도를 보인 반면 II군에서 세균이 관찰된 경우 대부분이 Grade 1 또는 Grade 2로 낮은 밀도를 보여 세균의 양이 많을수록 세균배양을 성공할 가능성이 많았다 (Table 3,  $P < 0.01$ ,  $df=3$ ).

Marshall과 Warren<sup>1</sup> 및 Rugge<sup>3</sup>는 활동성 위염은 *H. pylori*의 감염과 밀접하게 연관되어 있다고 하였으며 본 연구에서도 만성 활동성 위염은 *H. pylori* 양성인 경우 98%에서, *H. pylori* 음성인 경우 16%에서 관찰되어 *H. pylori* 감염시 빈발함을 보였다. *H. pylori* 감염시 장형화생이 일어나며 이것은 정상 위점막에서 암종성 병변으로 발전하는 위암의 다단계 발암과정 중의 하나<sup>34,35,36</sup>로 알려져 있다. 본 연구에서 장형화생은 *H. pylori* 양성군의 40%에서, 음성군은 58%에서 관찰되었다. 그러나 본 연구는 생검 조직을 대상으로 하였으므로 장형화생의 범위가 커질수록 세균이 관찰될 수 있는 위점막 상피의 면적이 적어져 세균의 검출률이 감소하였을 가능성이 있다 하겠다.

림프 여포는 *H. pylori* 양성 환자에서 자주 관찰되는 조직학적 특징중의 하나로, 세균에서 유래한 항원이 지속적으로 위점막을 자극함으로써 형성된다고 하며<sup>27</sup> 이러한 관점에서 *H. pylori*를 위 림프종의 위험 요인으로서 주장하고 있다. 림프 여포의 발생 빈도는 연구자에 따라 27.4%에서 62%로 매우 상이하며<sup>28,30,37,38</sup> 생검 조직의 수가 많을수록 그리고 조직의 크기가 클수록 높았다. 또 *H. pylori* 양성인 동일 환자에서도 염증 및 그 활성도의 정도가 위체부보다 위전정부에서 더 심하고 손상이 심한 위전정부에서 림프구 집락의 발견 빈도가 더 높다고 한다. 그러므로 림프 여포는 생검부위에 따라서도 상당히 빈도의 차이가 있었다. 본 연구에서 림프 여포는 *H. pylori* 양성군 45예중 4예(9%)에서 관찰되었고 림프구 집락은 17예(38%)에서 관찰되어 다른 보고에보다 림프 여포의 빈도가 낮았다. Genta등<sup>27</sup>은 조직내

에서 림프구 집락이 관찰되면 가능한한 여러 연속 절편을 만들어 관찰하여 림프 여포가 존재하는지 확인하였고, 연구자에 따라서는<sup>29</sup> T세포 표면항원(UCHL-1) 및 B세포 표면항원(CD 20)에 대한 alkaline phosphate 복합 항체를 사용하여 주로 B세포로 구성된 배중심을 면역조직화학적인 방법으로 증명하기도 하는등 림프 여포들의 빈도를 높이기 위한 다양한 노력을 기울였다. 본 연구는 검체의 수가 적고 그 크기가 작았으며 기본적인 조직 절편을 대상으로 하였으므로 다른 보고에서보다는 림프 여포의 발견이 적었던 것으로 생각되었다. Genta<sup>29</sup>와 Wyatt등<sup>37,38</sup>은 정상적인 위점막에서 말단 위전정부의 점막 근방 상방에서 간혹 작은 림프구의 집락을 관찰하는 경우는 있었지만 림프 여포는 관찰되지 않았다고 하였다. 또한 Genta등<sup>29</sup>은 *H. pylori*가 관찰되었던 62예 모두에서 림프 여포를 관찰하였으며 *H. pylori*를 제거하였을 때 모든 예에서 림프 여포의 크기가 줄어 들었다고 하여 림프 여포가 *H. pylori* 감염시 나타나는 하나의 보편적인 반응임을 주장하였다. 그러나 김등<sup>28</sup>은 52예의 *H. pylori* 음성 환자중 5예에서 림프 여포를 관찰하였다고 보고하였으며 본 연구에서도 *H. pylori*가 음성인 위질환자 19예중 1예에서 림프 여포가, 2예에서 림프구 집락이 보였고 이들 3예중 2예는 조직학적으로 활동성 위염의 소견을 보였다. Genta등<sup>29</sup>의 경우는 3군데의 위점막에서 8~11개의 생검 조직을 얻었는데 비해 김등<sup>28</sup>과 본예의 경우에는 한 두군데에서 1~4의 조직편을 채취하여 위점막내에서 불균등하게 분포하는 *H. pylori*가 본 검체에서는 포함되지 않았을 가능성을 생각하였고 향후 추적 관찰이 필요하다고 사료되었다.

## 결 론

본 연구는 1992년 4월에서 7월까지 상부 위장관 증상을 주소로 동국대학교 경주병원을 방문하여 내시경을 통한 조직 생검을 받은 환자들중에서, Gram 염색에서 S형 군이 관찰되고 세균 배양검사서 *H. pylori*가 검출된 50명을 I군으로 하고, 세균이 검출되지 않은 35명을 II군으로 하여 85명 환자의 파라핀포매 조직을 대상으로 면역조직화학 염색을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 면역조직화학 염색법은 염색상의 차이가 뚜렷하여 주위 배경으로부터 세균의 감별이 아주 용이하였으며 미생물 검사에 대한 면역조직화학 염색법의 민감도는 94%, 특이도는 80%, 양성 예측도는 87%, 음성 예측도는 90%였다(Table 1). 그러나 II군

중 7예에서 면역조직화학법으로 세균이 검출되어 세균 배양 검사에 비하여 훨씬 높은 양성률을 보였다.

2) 면역조직화학 염색법으로 관찰된 *H. pylori*의 밀도와 분포는 I군의 80%가 Grade 2 혹은 3의 고밀도를 보인 반면 II군에서 세균이 관찰된 경우에는 Grade 1이 14%, Grade 2가 6%로 저밀도를 보여 세균의 밀도가 높을수록 세균 배양이 성공할 가능성이 높았다.

3) *H. pylori* 감염은 위점막의 만성 염증을 보였으며 감염군에서 그 정도가 더 심하였다. 만성 위염의 활동성은 *H. pylori* 양성군의 98%에서 *H. pylori* 음성군의 16%에서 관찰되었으며 그 정도도 음성군에 비하여 고등급을 보였다. 장형화생은 *H. pylori* 양성군의 40%, *H. pylori* 음성군의 58%에서 보였다. 림프 여포 및 림프구 집락은 *H. pylori* 양성군중 47%에서 관찰되었으며 이 중 림프 여포가 9%였고 림프구 집락이 38%였다. 림프 여포 및 림프구 집락은 II군에서도 16%(3예)에서 관찰되었다. 십이지장 점막에서 만성 염증의 활동성은 *H. pylori* 양성군의 2예(100%) 모두에서 관찰되었으며 *H. pylori* 음성군에서는 5예(55%)에서 관찰되었다. 위점막 화생은 *H. pylori* 양성군의 2예(100%)와 *H. pylori* 음성군 중의 4예(44%)에서 관찰되었다.

참 고 문 헌

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
2. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterol* 1987; 93: 371-83.
3. Rugge M, Mario FDI, Cassaro M, et al. 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* 1993; 22: 9-15.
4. Leung KM, Hui P. *Helicobacter pylori*-related gastritis and gastric ulcer. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 569-74.
5. Andersen LP, Holck S, Povlsen CO, Elsborg L, Justesen T. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease. I. Gastric and duodenal infection caused by *Campylobacter pyloridis* : Histopathologic and microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 219-24.
6. Wee A, Kang JY, Teh M. *Helicobacter pylori* and

- gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumour histology. *Gut* 1992; 33: 1029-32.
7. Asaka M, Kimura T, Kato M, et al. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer* 1994; 73: 2691-4.
8. Endo S, Ohkusa T, Saito Y, Fujiki K, Okayasu I, Sato C. Detection of *Helicobacter pylori* infection in early stage gastric cancer. *Cancer* 1995; 75: 2203-8.
9. Lauren P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(suppl 180): 160-4.
10. Tatsuta M, Iishi H. The association of *Helicobacter pylori* with differentiated type early gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 1841-5.
11. Loffeld RJLF, Willems I, Flendrig JA, Arends JW. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990; 17: 537-41.
12. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640-3.
13. Correa P, Fox J, Fontham E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma : serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-74.
14. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330(18): 1267-72.
15. Enno A, O'Rourke JL, Howlett CR, Jack A, Dixon MF, Lee A. MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*: A mouse model of *Helicobacter pylori*-induced gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1995; 147(1): 217-22.
16. Madan E, Kemp J, Westblom TU, Subik M, Sexton S, Cook J. Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 450-3.
17. Genta RM, Robason GO, Graham DY. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: A new stain. *Human Pathol* 1994; 25: 221-6.
18. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; 22: 105-14.
19. Fennerty MB. *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1994; 154: 721-7.
20. 이정호, 박성진, 구정완, 김도현, 양창현, 김성철, 이창우, 하경임. *Helicobacter pylori* 감염의 진단을 위한 혈청

- IgG 항체의 유용성. 대한소화기병학회지 1994; 26: 39-46.
21. Fabre R, Sobhani I, Lauret-Puig P, et al. Polymerase chain reaction assay for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens : comparison with culture, rapid urease test, and histopathologic tests. Gut 1994; 35: 905-8.
  22. Steer HW, Newell DG. Immunological identification of *Campylobacter pyloridis* in gastric biopsy tissue. Lancet 1985; 2: 38.
  23. Barbosa AJA, Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF, Oliveira GA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 523-5.
  24. Anderson LP, Holck S, Povlsen CO. *Campylobacter pylori* detected by indirect immunohistochemical technique. APMIS 1988; 96: 559-64.
  25. Loffeld RJLF, et al. Detection of *Helicobacter pylori*. J Pathol 1991; 165: 69-71.
  26. Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*: A morphometric study. Scand J Gastroenterol 1991; 26: 1057-65.
  27. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. Human Pathol 1993; 24: 577-83.
  28. 김경미, 이안희, 심상인, 채현석. *Helicobacter pylori* 감염에 의한 위 점막의 림프 여포 형성 : 위생검조직 331예에서의 발현빈도, 위내분포 및 염증 정도와의 관계. 대한병리학회지 1995; 29: 442-9.
  29. Genta RM, Hamner HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 740-3.
  30. Edit S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. J Clin Pathol 1993; 46: 832-5.
  31. Noach LA, Rolf TM, Tyrgat GNJ. Electron microscopic study of association between *Helicobacter pylori* and gastric and duodenal mucosa. J Clin Pathol 1994; 47: 699-704.
  32. Neithercut WD, Grieg MA, Hossack M, McColl KEL. Suicidal destruction of *Helicobacter pylori* : metabolic sequence of intracellular accumulation of ammonia. J Clin Pathol 1991; 44: 380-4.
  33. Hilzenrat N, Lamoureux E, Weitrub I, Alpert E, Lichter M and Alpert L. *Helicobacter heilmannii*-like spiral bacteria in gastric mucosal biopsies: Prevalence and clinical significance. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 1149-53.
  34. McNulty CAM, Dent JC, Curry A, et al. New spiral organism in gastric mucosa. J Clin Pathol 1989; 42: 585-91.
  35. Craanen ME, Dekker W, Block P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* : an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut 1992; 33: 16-20.
  36. Shousha S, El-Sherif AM, El-Guneid A, Arnaout AH, Murray-Lyon IM. *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia : Comparison between British and Yemeni patients. Am J Gastroenterol 1993; 88(6): 1373-6.
  37. Wyatt JJ, Rathbone BJ. Immune response of gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 1988; 23(suppl 142): 44-9.
  38. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori* ?. J Clin Pathol 1989; 42: 1269-71.
  39. Fan XJ, Chua A, Shahi CN, McDevitt J, Keeling PWN, Kelleher D. Gastric T lymphocytes responses to *Helicobacter pylori* in the patients with *Helicobacter pylori* colonization. Gut 1994; 35: 1379-84.
-