

CagA 양성 및 음성 *Helicobacter pylori* 만성 위염의 병리학적 소견에 대한 비교 분석

울산대학교 의과대학 진단병리과 및 ¹내과학교실

이헌경 · 강경훈 · 정훈용¹ · 김온자

Histopathologic Analysis of *Helicobacter pylori*-associated Chronic Gastritis between *cagA*-positive and *cagA*-negative Strains

Hun Kyung Lee, Gyeong Hoon Kang
Hwoon-Yong Jung¹, and On-Ja Kim

Departments of Diagnostic Pathology and ¹Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul 138-040, Korea

Infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) leads to gastritis, but the majority of infected persons are asymptomatic, and it has been recently described that the ability of *H. pylori* to cause more severe disease is related to the presence of the cytotoxin-associated gene A (*cagA*). We investigated the prevalence of *cagA*-bearing strains in a group of *H. pylori*-positive gastritis, and compared the morphologic differences between *cagA*-positive and *cagA*-negative cases on H&E stained slides. Polymerase chain reaction (PCR) assays for detection of *H. pylori* and *cagA* of 62 gastric biopsy specimens were performed. All the slides were analyzed by the updated Sydney system. Forty eight (77.4%) were PCR positive for *H. pylori* and thirty four (54.8%) were positive for *cagA*. There were no significant differences in numbers of *H. pylori*, degree of infiltration of mononuclear cells and degree of atrophy between *cagA*-positive and *cagA*-negative groups. The rates of neutrophilic infiltration and intestinal metaplasia were significantly higher in *cagA*-positive group than in *cagA*-negative group. In conclusion, the detection of *H. pylori* by PCR method is more sensitive than that of microscopic examination and *H. pylori* strains possessing *cagA* are associated with an enhanced induction of severe gastritis. (Korean J Pathol 1998; 32: 504 ~ 510)

Key Words: *Helicobacter pylori*, *cagA*, Chronic gastritis, PCR

서 론

*H. pylori*는 인간의 위점막에 존재하는 그람 음성 나선균으로 위염을 일으키며^{1,2} 소화성 궤양의 병인으로서 중요한 역할을 한다.³ 동시에 병원균의 만성 염증성 과정은 위암 및 위 림프종과도 밀접한 연관성이 있다.^{4,5} 이 균을 박멸하면 소화성 궤양의 재발이 감소되기 때문

에, 이 균을 제거함으로써 위십이지장계 질환을 효과적으로 치료하거나 조절할 수 있다.⁶ 위의 생검에서 균을 발견하는 방법은 균을 배양하거나 특수 염색으로 관찰하거나 또는 urease 활성도를 측정하는 방법 등이 있다. 균을 배양하는 방법은 까다로운 병원균의 특성 때문에 노력이 많이 필요하고 결과가 나오는데 최소한 일주일 가량 소요되나 매우 특이적이고 균주의 약물에 대한 감수성을 시험하는데 유용하다. 최근에는 *H. pylori* DNA의 존재를 확인하는데 몇몇의 유전자를 표적으로한 중합효소연쇄반응법이 이용되고 있다.^{7,8} 이 균의 감염은 세계적으로 흔하고 감염된 모든 사람들에게서 결국 위염이 발생 하지만 임상적으로 인지되는 것은 일부에 불

접 수: 1998년 1월 3일, 게재승인: 1998년 5월 7일
주 소: 서울 송파구 풍납동 388-1, 우편번호 138-040
아산재단 서울중앙병원 진단병리과, 강경훈
ISSN : 0379-1149

과한데,⁹ 이는 균주의 차이에 따라 임상적으로 또는 병리적으로 결과가 다르게 표현되기 때문이라고 생각한다. *H. pylori*의 표현형은 비교적 일정하지만¹⁰ 인자형은 아주 다양하며 최근에는 vacuolating cytotoxin을 생성하는 균주¹¹와 cytotoxin-associated gene (*cagA*)에 의하여 암호화되는 고분자 단백질을 함유하는 균주간에 표현형의 특징도 다르다고 알려졌고,^{12,13} *cagA*를 함유한 *H. pylori* 균이 위점막에 보다 심한 손상과 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁴

저자들은 만성위염환자들을 대상으로 개정된 Sydney system¹⁵에 따른 만성위염의 각 형태학적 계수 (중성구 침윤, 단핵구 침윤, 장형화생, 선위축)와 *cagA*와의 연관관계를 살펴보고자 박절한 파라핀 포매 위생검조직을 이용하여 중합효소연쇄반응으로 *H. pylori*의 16S rRNA 및 *cagA*를 검출하였고, 개정된 Sydney system에 입각하여 *cagA* 양성균과 음성균 사이의 병리소견상을 비교하는 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1997년 서울중앙병원 소화기내과 또는 건강검진센터를 내원한 환자들중 위내시경을 통한 생검조직검사에서 만성 위염으로 진단된 62예를 대상으로 하였다. 대상환자의 병리 기록지를 보고 성별, 연령 및 위의 생검된 위치 등을 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 위염의 조직학적 분석: 내시경으로 생검된 조직을 10% 포르말린에 고정후 파라핀에 포매하여 만들어진 블록을 연속절편하여 두장의 유리슬라이드에 올려 한 장은 중합효소연쇄반응을 위해 보관하고 나머지 한 장으로 H&E 염색을 시행하였다. 1996년에 개정된 Sydney system에 의거하여 위염을 분류하고 분석하였다.¹⁵ *H. pylori* 균의 밀도와 중성구 및 단핵구의 침윤정도 그리고 점막의 위축 및 장형화생정도를 정상, 경도, 중등도, 중도로 등급화하였다. 림프구의 침윤이 있으면 만성위염으로, 중성구의 침윤이 함께 존재하면 만성 활동성 위염으로 각각 분류하였고, 여기에 *H. pylori* 감염, 점막의 위축과 장형화생의 존재를 언급하였다. Sydney system에서 등급을 결정하는 변수에 포함되어 있지 않지만 림프여포의 존재의 유무도 조직학적 분석의 변수에 포함시켰다.

2) 유리슬라이드에서의 DNA 추출: 보관해 둔 탈파라핀시킨 조직 절편 슬라이드를 칼날로 긁어 50 μ l의 proteinase K 완충액 (1% Tween20, 1 mM EDTA pH8.0, 50 mM TrisHCl pH8.0)에 넣는다.¹⁶ 이 때 오염을 방지하기 위하여 조직을 절편할 때는 매번 칼날을 알콜로 닦았고 칼날로 긁을 때는 매번 칼을 새것으로 바꾸었다. 이 완충액을 53°C에서 12 내지 24시간 방치한 후 100°C

Table 1. Primers for *H. pylori* and *cagA*

16S rRNA (109 bp)	5'-GCTAAGAGATCAGCTATGTCC-3'
	5'-TGGAATCATCGTCAGGTAATG-3'
<i>cagA</i> (350 bp)	5'-GATATAGCCACTACCACCACCG-3'
	5'-GGAAATCTTTAATCTCAGTTCCG-3'

에서 10분간 끓였다.

3) 중합효소연쇄반응: *H. pylori*를 검출하기 위하여 *H. pylori*의 16S rRNA 유전자에 특이적인 시발체를 이용하였고, *cagA* 유전자의 유무를 알아보기 위하여 *cagA* 유전자내에 보존된 영역에 상보적인 시발체를 이용하였다 (염기서열 1249~1270, 1797~1819). 시발체들의 염기서열은 Table 1에 제시되어 있다. 각각 1.5 μ l의 시발체, 2 μ l의 genomic DNA, 2 μ l의 dNTP, 0.2 μ l의 *Taq* polymerase, 1.2 μ l의 MgCl₂, 10X buffer 2.5 μ l, 3차 멸균 증류수 14.6 μ l를 넣어서 총용량 25 μ l되게 한 후 16S rRNA는 94°C에서 40초, 60°C에서 15초, 72°C에서 30초, 그리고 *cagA* 경우 94°C에서 20초, 55°C에서 40초, 72°C에서 60초로 하여 각각 35주기로 자동 온도 변환장치 (Perkin Elmer Thermal Cycler 480)를 이용하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다.

4) 결과의 판독: 생성물 10 μ l를 취하여 2% agarose gel에서 전기영동하고 ethidium bromide로 염색하여 UV transilluminator에서 폴라로이드 사진기로 사진을 찍었다. 결과는 16S rRNA 경우 109염기의 분절을 보이는 경우 그리고 *cagA*의 경우 350염기의 분절을 보이는 경우를 양성으로 판독하였다.

5) 분석: 개정된 Sydney system에 의한 병리학적 변수에 따라 조직학적 소견의 등급을 정하고, 이를 *cagA* 양성균과 음성균으로 양분하고 각 변수에 대해 two-by-four table을 만들어 유의수준 95%에서 카이제곱검정법으로 유의성을 조사하였다.

결 과

총 62예 위염 환자들은 남자 42명, 여자 20명으로 남녀의 비는 2.1 : 1이었고, 연령은 28세에서 65세로 평균 47.2세이었다.

1. 조직학적 소견

조직은 위의 전정부에서 53예, 체부에서 6예 그리고 위각부에서 3예가 생검되었다. 광학현미경 소견상 *H. pylori* 균은 58.1%인 36예에서 관찰되었고, 이 중 16예에서 경한 정도로, 11예에서 중등도 그리고 9예에서 중도로 균이 관찰되었다. 중성구의 침윤은 41.9%인 29예

Table 2. The results of grading by updated Sydney system in microscopic examination

	<i>H. pylori</i>	Neutrophil	Monocyte	Atrophy	Intestinal metaplasia
N/A	0	0	0	15	0
Negative	26	23	1	21	49
Positive					
Mild	16	14	32	16	2
Moderate	11	19	29	3	5
Marked	9	6	0	7	6
Total	62	62	62	62	62

N/A : Non Appreciable

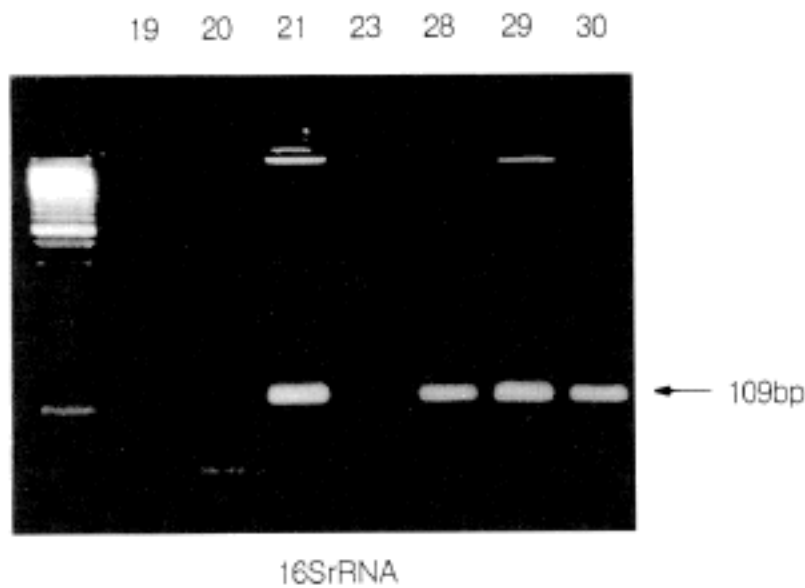


Fig. 1. 16S rRNA detection at 109 bp. Case 21, 28, 29 and 30 show bands at the size of 109 bp. The band of the dimer is noted at the case 20.

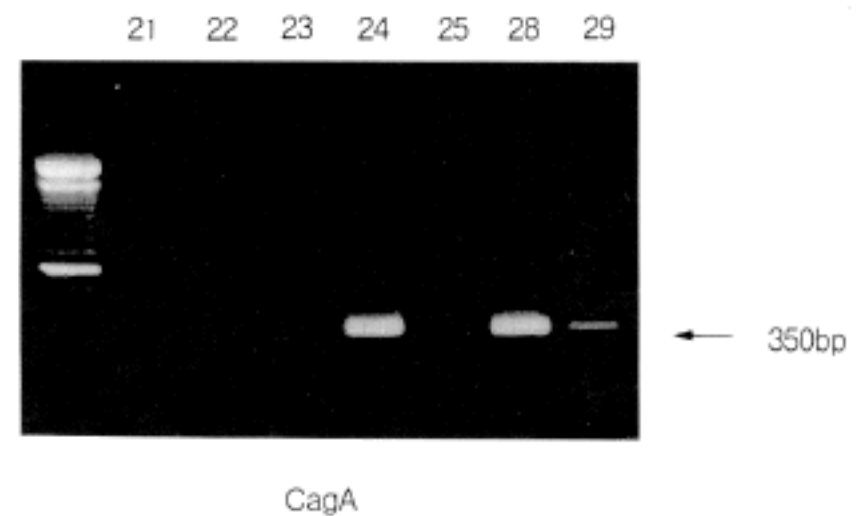


Fig. 2. *cagA* detection at 350 bp. Case 24 and 28 show strong bands at the size of 350 bp but case 29 shows a weak band.

에서 관찰되었는데, 14예에서 경도였고, 19예에서 중등도 그리고 6예에서 중도로 보였다. 단핵구는 경도의 침윤이 32예, 중등도의 침윤이 29예였으며, 중도로 관찰되는 경우는 없었고, 침윤이 관찰되지 않은 예는 단지 1예로 98.4%인 61예에서 보였다. 62예에서 점막의 위축을 판단하기 어려웠던 15예를 제외한 47예 가운데 점막의 위축은 26예로 62%에서 관찰되었는데, 16예는 경도로, 3예는 중등도로 그리고 7예에서 중도로 관찰되었다. 장형화생은 경도로 2예, 중등도로 5예 그리고 중도로 6예가 보여 모두 13예로 21%에서만 볼 수 있었고, 49예에서는 장형화생을 볼 수 없었다 (Table 2). 생검된 조직 전체가 장형화생으로 이루어진 조직은 13예중 1예이었다. 림프여포의 형성은 25예에서 관찰되었다.

2. 종합효소연쇄반응 결과

총 62예의 위염조직에서 77.4%인 48예에서 16S rRNA의 109 염기분절 증폭이 관찰되었고 (Fig. 1), 16S rRNA가 관찰된 48예 가운데 34예에서 350 염기분절이 관찰되어 (Fig. 2) 71.0%에서 *cagA* 양성이었다.

3. *cagA* 양성인 균주와 음성인 균주간의 조직학적 소견의 비교

종합효소연쇄반응에서 *H. pylori*가 검출된 48예에서 *cagA* 양성인 균주는 34예였으며 음성인 균주는 14예였다. *cagA* 양성균과 음성균간의 개정된 Sydney system에 의한 병리학적 변수에 따른 차이를 살펴보면, 광학현미경에서 *H. pylori*가 관찰되지 않은 경우는 각각 8예 (23.5%), 7예 (50.0%)였고 경도로 관찰되는 경우가 각각 9예 (26.5%) 및 4예 (28.6%), 중등도로 관찰되는 경우가 9예 (26.5%) 및 2예 (14.3%) 그리고 중도로 관찰되는 경우가 8예 (23.5%)와 1예 (7.1%)였으며, *cagA* 양성균이 음성균에 비해 *H. pylori*의 밀도가 높았지만 통계적으로 유의한 정도는 아니었다 (Table 3).

cagA 양성균과 음성균에서 중성구의 침윤도를 각 등급에 따라 비교하였을때 중성구의 침윤이 없는 경우는 *cagA* 양성균에서 5예 (14.7%), 음성균에서 6예 (42.9%)였고, 경도, 중등도 그리고 저명한 정도의 침윤이 있는 경우는 양성균에서 11예 (32.4%), 13예 (38.2%) 그리고 5예 (14.7%)였고, 음성균에서 1예 (7.1%), 6예 (42.9%), 1예 (7.1%)로 *cagA* 양성균에서 음성균보다 더 많은 수의

Table 3. Results of light microscopic grading according to updated Sydney system between *cagA*-positive and *cagA*-negative group

Parameters\ grade	Absent	Mild	Moderate	Marked	
Helicobacter pylori \ No(%)					
<i>cagA</i> +	8(23.5)	9(26.5)	9(26.5)	8(23.5)	
<i>cagA</i> -	7(50.0)	4(28.6)	2(14.3)	1(7.1)	
Neutrophil\ No(%)					
<i>cagA</i> +	5(14.7)	11(32.4)	13(38.2)	5(14.7)	<i>P</i> = 0.04
<i>cagA</i> -	6(42.9)	1(7.1)	6(42.9)	1(7.1)	
Intestinal metaplasia \ No(%)					
<i>cagA</i> +	26(76.5)	0	3(8.8)	5(14.7)	<i>P</i> = 0.03
<i>cagA</i> -	12(85.7)	1(7.1)	1(7.1)	0	
Atrophy^a \ No(%)					
<i>cagA</i> +	11(32.3)	7(20.6)	1(2.9)	3(8.8)	
<i>cagA</i> -	6(42.9)	3(21.4)	1(7.1)	2(14.3)	
Monocyte \ No(%)					
<i>cagA</i> +	0	13(38.2)	21(61.8)	0	
<i>cagA</i> -	0	8(57.1)	6(42.9)	0	

^aGrading of atrophy was non-applicable in 12 *cagA*-positive cases and 2 *cagA*-negative cases.

중성구가 침윤하였고 (Table 3), 평균 점수도 음성군의 0.95보다 0.75 높은 1.70이었으며, *cagA* 양성군과 음성군에서 중성구의 침윤도의 차이는 통계학적으로도 의의가 있었다 ($P=0.04$).

또한 *cagA* 양성군과 음성군에서 장형 화생정도를 비교하였을 때 *cagA* 양성군에서 장형화생이 없는 경우는 26예 (76.5%)였고, 경도, 중등도 그리고 중도 정도의 장형화생이 있는 경우는 0예, 3예 (8.8%), 5예 (14.7%)이었다. 음성군에서 장형화생이 없는 경우가 12예 (85.7%)였고, 경도, 중등도 그리고 중도의 장형화생이 있는 경우는 1예 (7.1%), 1예 (7.1%) 그리고 0예로 *cagA* 양성군에서 음성군보다 더 많은 정도로 장형 화생이 관찰되었고 (Table 3) 통계학적으로도 의의가 있었다 ($P=0.03$).

그외 단핵구의 침윤정도, 점막의 위축정도 그리고 림프여포의 형성정도는 *cagA* 양성군과 음성군간에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

Warren과 Marshall이 위생검조직에서 *H. pylori*를 처음으로 동정하고 성공적으로 배양한 이후^{1,17,18} 이 그람 음성 나선균이 위십이지장 질환의 주된 원인이라고 받아들여졌다.^{4,5,19,20} *H. pylori*의 감염은 전세계적으로 매우 흔하고 감염된 모든 사람들에게서 결국 조직학적으로 만성위염이 발생하지만 소화성궤양 등의 임상질환으로

나타나는 것은 소수에 불과한데,⁹ 이는 균주나 숙주의 차이에 따라 임상적으로 또는 병리적으로 결과가 다르게 나타나기 때문이라고 생각한다. 본 연구에서 광학현미경 소견상 *H. pylori*는 58.1%인 36예에서 관찰되어 우리나라의 도시 성인에서 보고된 *H. pylori*감염률 69.3%,²¹ 75%²² 그리고 84%²³보다 낮는데 이는 본 연구의 경우, 생검된 환자들 중 일부는 건강검진센터를 통한 무증상 만성위염환자였고 또한 일부는 이전에 생검을 통해 *H. pylori* 감염 진단을 받고 약물투여후 추적검사로 생검된 예도 포함되어 있기 때문에 *H. pylori*의 감염률이 낮았으리라 해석된다.

*H. pylori*에 감염된 사람들 중 약 15%에서만 소화성 궤양을 일으키는데,²⁴ 소화성궤양과 관련된 특정 균주의 존재가 시사되었고 또한 이 균주의 독성인자가 매개하는 점막손상에 대한 의문이 제기되었다. 이러한 관점에서 Peek과 그 동료들이 박테리아와 사람의 전사 mRNA를 동시에 조사하여 위점막에서 분비하는 cytokine과 *H. pylori cagA*의 발현을 위점막 생검조직에서 관찰하였다.²⁵ *cagA*는 128~140 kDa 분자량의 단백질인데 이 자체로는 직접적인 세포독성은 없고 면역원성이 매우 높다.²⁶ *cagA* 양성 균주에 감염되면, 균락이 형성된 위 점막에서 IL-8의 분비가 증가된다.¹⁴ IL-8은 중성구에 대한 화학주성 및 중성구들을 활성화시키는 펩타이드이다. 위점막 상피세포에서 분비되는 IL-8과 중성구의 oxidative burst 모두 위점막 상피세포 손상의 중요한 요소이다.

계놈연구에 의하면, *cagA* 유전자가 존재한다고 항상 세포독성이 표현되는 것은 아니다.^{27,28} *cagA* 단백질은 분자량이 128 kDa에서 140 kDa에 해당하며 *cagA* 유전자 내부에 102 염기분절이 반복되어 있는데,²⁹ 특이한 것은 세포독성 균주에 의하여 표현되는 *cagA* 단백질은 모두 크기가 같고, 그렇지 않은 균주에 의하여 표현되는 *cagA* 단백질은 분자량이 다르다.³⁰

서구에서는 *H. pylori* 감염의 약 50~60%가 *cagA* 양성으로 알려져 있고 십이지장궤양의 경우에는 90% 이상이 *cagA* 양성이다.^{31,32,33} *CagA* 양성 *H. pylori*는 소화성 궤양뿐 아니라, 위선암의 발생에도 깊게 관여하여 이들 질병에서는 *cagA* 양성률이 의미있게 높다는 보고가 많다.^{34,35} Mehlke 등³⁶은 297 bp를 증폭시키는 *cagA* 시발체로 PCR 검사결과 한국인 *H. pylori* 감염환자의 98.3%가 *cagA* 양성이라고 보고하였고, 연구대상은 위암과 십이지장궤양환자이었다. 그러나 297 또는 350 bp를 증폭시키는 시발체를 이용한 국내의 연구결과들에 의하면, 소화불량 환자의 *cagA* 양성률은 50~70%이며, 이는 위선암종이나 소화성궤양의 *cagA* 양성률과 비교할 때 통계적으로 의미있는 차이는 없다고 하였다.^{37,38,39} 한국을 비롯한 일본, 중국 등 *H. Pylori* 유병률이 높은 나라에서는 무증상감염자에서도 *cagA* 양성률이 높아, 소화성궤양이나 위선암종의 경우에 *cagA* 양성률이 통계적으로 유의하게 높지 않다는 보고가 적지 않다.^{37,38,39,40} Mitchell 등⁴¹이 호주인과 중국인을 대상으로 한 연구에서, 호주의 십이지장궤양 환자와 기능성 소화불량증 환자에서는 각각 89.6% 및 66.7%의 *cagA* 양성률을 보여 유의한 차이가 있었으며, 중국의 정상인과 위암군에서는 각각 85.7% 및 83.3%로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서의 연구대상은 소화성 궤양 및 위암을 제외한 만성위염환자였고 중합효소연쇄반응으로 확인한 *H. pylori* 중 71.0%에서 *cagA*가 양성이었다.

CagA 유전자내에 대립유전자적 다양성 (allelic variation)이 있음이 알려져 있고³⁶ 통상의 297 또는 350 bp 크기의 *cagA* 분절을 증폭시키는 시발체를 사용한 결과에 비해 1350 또는 1400 bp 크기의 분절을 증폭시키는 시발체를 사용한 결과는 *cagA* 양성률이 훨씬 낮다.^{36,42} 대부분의 국내 연구자들은 297 또는 350 bp를 증폭시키는 시발체들을 사용한 연구들이었으며,^{37~39} 위염환자와 위암환자 사이에 *cagA* 양성률의 차이가 유의하지 않았으나, 노 등⁴²이 1350 bp의 *cagA* 분절을 증폭하여 각 질환간을 비교한 결과 위암은 85.7%, 소화성 궤양은 51%, 위염은 8.3%에서만 *cagA* 양성이었다. 그러나 298bp의 분절을 증폭시키는 *cagA* 시발체의 경우 각 질환의 대부분이 양성이고 유의한 차이가 없었다. Mehlke 등³⁶의 연구 결과에서도 297 bp를 증폭시키는 *cagA* 시발체에서는 98.4%, 1400 bp를 증폭시키는 *cagA* 시발체에서는 1.7%만이 증폭되었다. 본 연구에서는 긴 분절을 증폭시키는 시발체를 쓰지 않았는데 이는 본 연구의 재료가 포르말린에 고정된 조직이어서 포르말린에 의한 DNA의 손상

으로 말미암아 1400 bp의 DNA 분절의 증폭은 기술적으로 매우 어렵기 때문이었다.

본 연구결과에서 중합효소연쇄반응상 *H. pylori* 양성으로 판명된 위생검조직의 21%에서 장형화생을 볼 수 있었는데, 조직학적 소견상 장형화생이 있는 부위에는 *H. pylori*가 없었으나 장형화생이 없는 부위에서 *H. pylori*가 관찰되었다. *H. pylori*에 의해 손상받은 선상피세포들이 장형상피로 대체되면 결과적으로 위산의 생산이 이루어지지 않으므로 위점막은 *H. pylori*가 살기에 부적합한 환경이 되고 결과적으로 이 부위에서의 염증은 점차 감소된다.

Peek 등²⁵의 연구에 의하면, 위점막에서 선의 위축, 장형화생, 상피세포의 공포화, 소와 상피의 증식 및 부종은 *cagA* 양성균과 음성균 사이에 유의한 차이가 없었으나, 단핵구 및 다핵구의 침윤, 미란, 상피세포표면의 변성과 mucin의 결핍 등을 포함한 급성 및 만성 염증 반응의 정도가 *cagA* 양성균에서 훨씬 심하게 나타났다. 이들은 선의 위축과 장형화생이 *cagA* 균주의 감염과 관련이 없었던 이유를 연구대상 모집단의 일반적으로 짧은 *H. pylori* 감염기간, 모집단의 낮은 위암발생 위험도가 대변하듯이 일반적으로 적은 전암병변으로의 이행, 또 선의 위축이나 장형화생이 없는 곳에서 조직을 채취하는 등의 조직 생검의 오류 때문이라고 해석하였다. 한편 *H. pylori*의 감염이 위축성 위염 및 위암의 위험인자이고 이것이 *cagA*의 존재와 관련이 있다는 배경을 가지고 Kuipers 등⁴³이 연구한 결과 *cagA*에 대한 항체가 혈청에서 양성인 환자군이 음성군에 비해 위축성 위염이나 장형화생이 통계학적으로 유의한 수준으로 더 많이 발견되었다. 본 연구에서는 *cagA* 양성균이 *cagA* 음성군보다 중성구 및 단핵구의 침윤은 더 많이 동반되고 위점막의 위축은 *cagA* 양성균과 음성군간에 별 차이가 없었던 점은 Peek 등²⁵의 연구 결과와 일치하였으나 Kuipers 등⁴³의 연구 결과와 달랐고 장형화생이 *cagA* 양성균에서 더 많이 관찰된 점은 Kuipers 등⁴³의 연구 결과와 일치하였으나 Peek 등²⁵의 연구 결과와는 일치하지 않았다. *CagA*와 위축성 위염과의 연관관계가 연구자마다 차이가 있는 것은 위축성 위염에 대한 진단기준이 각 연구자마다 다른 것과 유관한 것으로 사료된다.⁴⁴

결 론

저자들은 서울중앙병원에서 위내시경으로 생검되어 만성위염으로 진단된 62예를 대상으로 개정된 Sydney system을 적용하여 각 조직학적 변수들에 대해 등급을 매기고, 중합효소연쇄반응법을 이용하여 16S rRNA와 *cagA*의 유무를 조사하였다. 16S rRNA 양성을 보인 것 중 *cagA* 양성균과 *cagA* 음성균으로 나누어 조직학적 소견들을 비교분석하였다.

1. *H. pylori*에 감염된 환자의 71.0%에서 *cagA* 양성 균주가 있었다.

2. *cagA* 양성균은 음성균에 비해 중성구의 침윤 정도와 장형화생의 정도가 통계적으로 의미있게 높았으나 *H. pylori* 균의 밀도, 단핵구의 침윤, 선위축 및 림프여포의 형성 정도는 두군간에 유의한 차이가 없었다.

이러한 결과로 만성 위염에서 *cagA* 양성인 균주의 감염은 만성위염의 활동성과 장형화생과 관련이 높음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990; 161: 626-33.
- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-8.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-American in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 324: 1132-6.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
- Hentschel EG, Brandstatter B, Gragosics AM, et al. Effect of ranitidine and ampicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-12.
- Bickley J, Owen RJ, Fraser AG, Poudier RE. Evaluation of the polymerase chain reaction for detection of the urease C gene of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples and dental plaque. *J Med Microbiol* 1993; 39: 338-44.
- Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, Morgan DD, Tabaqchali S. Sensitive detection of *Helicobacter pylori* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 192-200.
- Hopkins RJ, Morris JG. *Helicobacter pylori*: the missing link in perspective. *Am J Med* 1994; 97: 265-77.
- Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, Kresovich S, Berf DE. DNA diversity among clinical isolates of *Helicobacter pylori* detected by PCR-based RAPD fingerprinting. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 5137-42.
- Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26: 93-9.
- Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58: 603-10.
- Crabtree JE, Figura N, Taylor JD, Gugnoli M, Armellini D, Tompkins DS. Expression of 12 kilodalton protein and cytotoxicity in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 28-32.
- Crabtree JE, Farmery SM. *Helicobacter pylori* and gastric mucosal cytokines: Evidence that *cagA*-positive strains are more virulent. *Lab Invest* 1995; 73: 742-5.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
- Zhuang Z, Berheau P, Emmert-Buck MR, et al. Technique advance. *Am J Pathol* 1995; 146: 620-5.
- Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273.
- Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-5.
- Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339-43.
- Wotherspoon AC, Hidalgo CO, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
- 김나영, 김경영, 김지영 외. 위점막내 *Helicobacter pylori* 검사방법의 상호비교에 관한 연구. *대한내과학회지* 1994; 47: 162-72.
- 김경미, 이안희, 심상인, 채현석. *Helicobacter pylori* 감염에 의한 위점막의 림프여포형성-위생검조직 331에의 발현빈도, 위내 분포 및 염증정도와의 비교. *대한병리학회지* 1995; 29: 442-50.
- 이광호, 김경미, 김호근, 정현채. *H. pylori* 감염의 병리와 임상. *대한병리학회 단기과정*: 서울, 1995.
- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 59-69.
- Peek RM, Miller G, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to *cagA* + *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 73: 760-70.
- Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Am J Surg Pathol* 1996; 10: 79-96.
- Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, et al. 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 toxin. *Infect Immun* 1995; 63: 94-8.
- 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* 1994; 62: 2609-13.
- Cavacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular

- characterization of the 128 kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 5791-5.
30. Hurtado A, Owen RJ. Detection of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated protein by small format polyacrylamide gel electrophoresis and application to identifying potentially ulcerogenic strains. Gut 1995; 37(Suppl 1): A64.
 31. Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, et al. Serologic detection of infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains. J Clin Microbiol 1995; 33: 1496-500.
 32. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JJ, et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. Lancet 1991; 338:332-5.
 33. Parsonnet J, Replogle M, Yang S, Hiatt R. Seroprevalence of cagA-positive strains among *Helicobacter pylori*-infected, healthy young adults. J Infect Dis 1997; 175: 1240-2.
 34. Blaser MJ, Perz-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res 1995; 55: 2111-5.
 35. Crabtree JE, Wyatt JJ, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. Gut 1993; 34: 1339-43.
 36. Mehlke S, Kibler K, Kim JG, et al. Allelic variation in the cagA gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United states. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1322-5.
 37. 김재규, 박중원, 장세경, 유병철, 박실무. 한국인에서의 cagA 유전자 발현율과 상부위장관 질환과의 관계. 대한내과학회지 1997; 53 (Suppl 1): S71.
 38. 이형유, 송철수, 송근암, 조몽, 양용석. 위염과 위암환자의 위점막 조직에서의 cagA 양성 *Helicobacter pylori* 감염과 세포증식과의 관계. 대한내과학회지 1997; 53 (Suppl 1): S71.
 39. 정숙향, 송은정, 김유철 등. 위암환자, 위외 타장기 암환자 및 소화불량 환자들의 위점막 조직에서 *Helicobacter pylori* 16S rRNA 및 cagA mRNA의 발현빈도. 대한내과학회지 1997; 53 (Suppl 1): S70.
 40. Pan ZJ, van der Hulst RWM, Feller M, et al. Equally high prevalences of infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. J Clin Microbiol 1997; 35: 1344-7.
 41. Mitchell HM, Hazel SL, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against cagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1785-8.
 42. 노임환, 진영주, 임창영 등. CagA 유전자의 allelic variation에 따른 *H. pylori*의 독성 균주의 검색. 대한내과학회지 1997; 53 (Suppl 1): S73.
 43. Kuiper EI, Perez-Perez GI, Meuwissen SGM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: Importance of the cagA status. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1777-80.
 44. Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage, and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. Gastroenterology 1997; 113: S51-S55.