

Helicobacter pylori 관련 위염의 조직병리학적 분석

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 진단병리과

이 호 정 · 유 은 실 · 이 인 철

Histopathologic Analysis of *Helicobacter Pylori* Associated Gastritis

Hojung Lee, M.D., Eunsil Yu, M.D. and Inchul Lee, M.D.

Department of Pathology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

Gastric mucosa shows continuous changes in surface epithelium as well as inflammatory reaction by various substances from the outside and their metabolic products. Gastric mucosal lesions are proven to be associated with bacterial infection by the discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and many studies about histopathologic changes of gastric mucosa associated *H. pylori* infection has been advanced. It is known that *H. pylori* associated gastritis displays surface foveolar epithelial changes, such as cytoplasmic vacuolation, mucin loss, juxtaluminal cytoplasm erosion, epithelial denudation, and mucosal irregularity. There have been many studies that *H. pylori* infection is associated with intestinal metaplasia, gastric dysplasia, and carcinoma. Also chronic *H. pylori* infection with its induction of gastric lymphoid follicle has been implicated as a precursor of gastric lymphoma of the unique B-cell type that arises from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). However, these gastric mucosal changes are also observed in gastritis with other causes. In this study, we aimed to define specific histopathologic findings associated with *H. pylori* infection. A total of 463 gastric biopsy specimens were reviewed. They were *Helicobacter*-associated gastritis and were divided as many (MH), a few (AH), and no (NH), according to the number of *H. pylori*. 210 (MH), 131 (AH), and 122 (NH) biopsy specimens were included. Lymphocytes, plasma cells in lamina propria, eosinophils and neutrophils in surface epithelium and crypt as well as lamina propria were graded from 0 to 3. Surface epithelial changes including cytoplasmic vacuolation, mucin loss, juxtaluminal erosion, epithelial denudation and mucosal irregularity were observed in 200 of 210 cases (95%) in MH group, 34 of 131 cases (26%) in AH group, and 6 of 122 cases (5%) in NH group. This result indicates there is significant difference in surface epithelial changes according to the number of *H. pylori* ($p < 0.001$). Severity of eosinophil, neutrophil, lymphocyte, and plasma cell infiltration is increased in proportion to the number of *H. pylori*. Especially, neutrophilic infiltration is not identified in 95 of 122 cases (78%) in NH group, whereas MH group shows severe infiltration (grade 3) in 127 of 210 cases (61%), and no (grade 0) in 11 of 210 cases (5%). This data well explains that the severity of neutrophil infiltration is associated with, the degree of *H. pylori* infection in chronic active gastritis, with statistical significance. The prevalence of lymphoid

접 수 : 1996년 1월 30일, 게재승인 : 1996년 3월 4일
주 소 : 서울시 송파구 풍납동 388-1, 우편번호 138-040
서울중앙병원 진단병리과, 이호정

follicle formation was 17 of 120 cases(14%) in NH group, 24 of 131 cases(18%) in AH group, and 52 of 210 cases(25%) in MH group. This shows that lymphoid follicle formation correlates with the number of *H. pylori*, but without statistical significance. The prevalence of intestinal metaplasia in NH, AH, and MH was 43 of 122 cases(35%), 46 of 131 cases(35%), and 69 of 210 cases(33%), showing no association between intestinal metaplasia and *H. pylori*. In summary, *H. pylori* associated gastritis displays characteristic histopathological changes in gastric mucosa, in which surface epithelial changes and various inflammatory infiltrates are increased in proportion to the number of *H. pylori*. Especially vacuolization of surface foveolar epithelium, cryptitis, and crypt abscess are specific findings of *H. pylori* associated gastritis. (Korean J Pathol 1996; 30: 764~774)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Gastritis, Histopathological analysis

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 만성 위염, 급성 위염, 소화불량, 흡수장애증, 저산증, 위 궤양, 십이지장궤양, 위암 및 위림프종과 관련이 깊은 것으로 알려져 있다¹⁻⁴.

위의 산도가 대부분의 균의 성장에 적합한 환경이 아님에도 불구하고, 인간과 일부 동물의 위에서 나선균이 관찰되었다는 보고는 이미 19세기부터 있었다⁵. 그러한 균과 위궤양과의 관계는 1975년에 제기된 바 있지만⁶ Marshall과 Warren에 의해 만성 활동성 위염 환자의 유문부 점막 생검 조직에서 curved bacilli를 관찰하고 세균 배양에 성공한 것은 1983년도의 일이었다⁷. 이 균은 처음에 *Campylobacter* 속(genus)의 종(species)과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각되었고 위의 원위부에서 잘 관찰되므로 *Campylobacter pyloridis*로 명명되었다. 이 이름은 그 후 International Code of Nomenclature of Bacteria에서 *Campylobacter pylori*로 바뀌었다⁸. 많은 연구에서 이 세균의 미세 구조, 효소 생성능, 배양 특성, methylated menaquinone-6 결핍 및 기타 생화학적 특성이 *Campylobacter*군종과는 다름이 밝혀져 *Helicobacter*라는 새로운 속명이 생기게 되었다⁹.

*Helicobacter pylori*는 길이 3.5 μm , 넓이 0.5~1 μm 의 그람 음성, 미호기성의 간균으로 위점막의 점액층에 살며 위상피 세포에서 위내강내로 확산되어 나오는 urea를 분해하는 urease를 분비하여 균 주변의 미세 환경을 알칼리화시키는 것으로 알려져 있다¹⁰.

위염, 소화성 궤양 및 위암을 포함한 위질환과 *H. pylori*와의 관계는 여러 인구 집단에서 많은 연구들을 통해 반복되고 확인되었는데 이들의 결과를 요약하면¹¹ 활동성 위염 환자의 위 생검 조직에서 *H. pylori*의 검출율은 62%~90%인데 반해 위염이 없는 환자에서는 0%~14%였다. Yardly와 Paul에 의한 보고에 의하면 *H. pylori* 양성율이 위궤양 환자에서는 61%, 십이지장궤양 환자에서는 85%에 이른다고 하였다. 또한 위암 환자중 70% 정도가 *H. pylori*에 대한 항체를 가지고 있고 장형(intestinal type) 위암 환자의 90%에서 주위의 정상 점막에서 *H. pylori*가 분리 된다는 보고가 있었다¹².

H. pylori 감염을 진단하는 방법으로는 ¹³C 또는 ¹⁵C표지 urea 호흡 시험법¹⁴, 혈청학적 방법¹³, 위내시경 검체에서의 조직학적 진단¹⁵, 배양 및 polymerase chain reaction¹⁶ 방법 등이 있는데 이들 검색법은 각각의 장단점이 있다. 위점막 생검 조직을 염색하여 *H. pylori*의 존재를 증명하는 방법은 빠르고 정확할 뿐만 아니라 더불어 위점막의 염증 정도를 같이 평가할 수 있다는 장점이 있다. *H. pylori* 감염이 있을 때 위점막에는 다양한 조직병리학적 변화가 동반된다. 그러나 *H. pylori* 감염과 관련된 특이적인 위의 병리를 직접적으로 설명할 방법은 없으므로 *H. pylori* 감염이 있는 위점막의 변화와 *H. pylori* 감염이 없는 점막을 비교함으로써 위점막의 고유 변화를 알아낼 수 있다. 또한 위점막의 *H. pylori* 수의 많고 적음에 따라 위점막 병변에 어떤 차이가 있는지를 살펴 *H. pylori* 감염후 시간적 경과에 따른 위점막 병변의 병리학적 소견을 알아보려 하였다. 또한 지금까지 알려진 위점막의 상피 세포의 변화와 염증 반응중

H. pylori 감염에 특이한 소견을 찾고자 본 연구를 시도하였다.

재료 및 방법

1994년 10월부터 1995년 6월까지 아산 재단 서울 중앙 병원에서 시행한 위내시경 조직 검사에서 만성 위염으로 진단되었던 463예를 대상으로 하였다. 이중 광학현미경 검색으로 H. pylori가 관찰된 341예를 다시 H. pylori의 수에 따라 분류하였으며 나머지 H. pylori가 관찰되지 않았던 122예를 대조군(No H. pylori; NH)으로 포함하였다. H. pylori가 관찰된 341예 중 210예에서 위 소와 마다 H. pylori 집락이 다수 관찰되었고 이들을 H. pylori 다수군(Many H. pylori; MH)으로, 위 소와 일부에서 소수의 H. pylori가 관찰된 131예는 H. pylori 소수군(A few H. pylori; AH)으로 나누어 조사하였다(Fig. 1). 위점막 생검 조직은 10% 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 후 4~6 μm 두께로 박절하여 Hematoxylin & Eosin염색을 시행한 절편을 광학현미경으로 관찰하였다. H. pylori는 광학현미경 검색으로 쉽게 관찰할 수 있었으며 필요한 경우 Warthin-Starry염색과 Giemsa염색을 통해 균을 확인하였다. 염증 세포중 호산구와 중성구의 침윤 정도는 점막 고유층, 상피 세포내, 소와 세 부분에서 별도로 관찰하였고 림프구와 형질 세포의 침윤은 점막 고유층에서 관찰하였다. 염증세포의 침윤 정도는 Satoh등의 분류¹⁷를 이용하여 4등

급으로 구분하였는데 림프구와 형질 세포는 침윤이 없을때를 0, 약간 있는 경우부터 심한 경우까지 1에서 3등급까지 구분하였다. 호산구와 중성구도 침윤이 전혀 없을때를 0, 경도(1~10세포/10고배율 시야)일때 1, 중등도(11~50세포/10고배율 시야)일때 2, 고도(>50세포/10고배율 시야)일때를 3등급으로 하였다. 림프 여포 형성은 가운데에 배중심(germinal center)을 형성한 비교적 경계가 뚜렷한 원형의 림프구 집합체가 관찰되는 경우에 양성으로 분류하였다. 장상피 화생은 완전형 혹은 불완전형등의 아형이나 정도에 관계없이 유무만을 조사하였다. 각 변수의 비교 분석은 Chi-square 검정과 Chi-square for trend 방법을 사용하였고 유의 수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

H. pylori는 상피 세포의 변화가 심한 부위에서는 항상 관찰되는 것은 아니었고 상피 세포 변화가 덜 심한 위점막에서 다수 관찰되었다.

1. 표면 상피의 변화

H. pylori 양성군에서는 세포질의 공포화, 세포질 내 점액의 감소와 핵위축 혹은 핵-세포질 비율의 증가 등이 관찰되었다. 또 상피 세포의 탈락과 미란이 동반되어 위점막 상피 표면은 불규칙하였다(Fig. 2). 이러한 상피 세포의 변화가 있는 경우는 양성으로, 전혀 관찰되지 않는 경우는 음성으로 분류하였다.

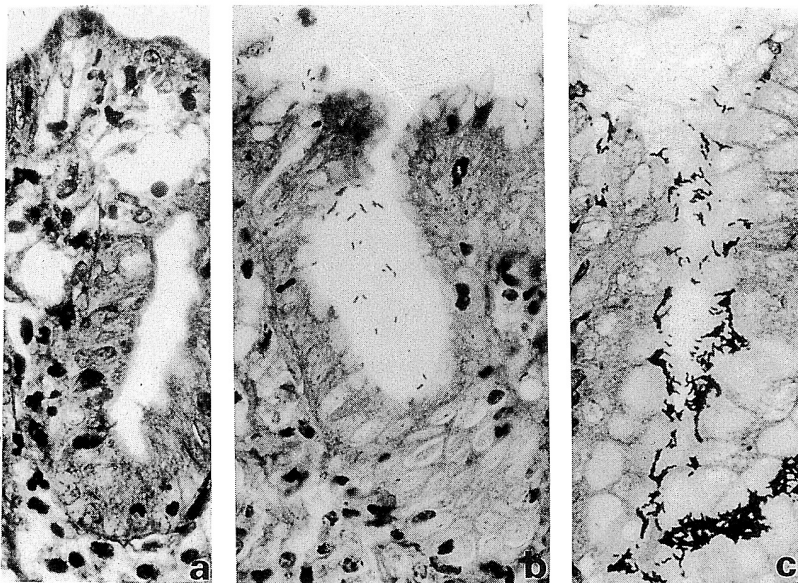


Fig. 1. High power view of the mucosal surface of a gastric biopsy specimen showing a) No H. pylori (NH), b) A few H. pylori(AH), c) Many H. pylori(MH) in gastric pits.

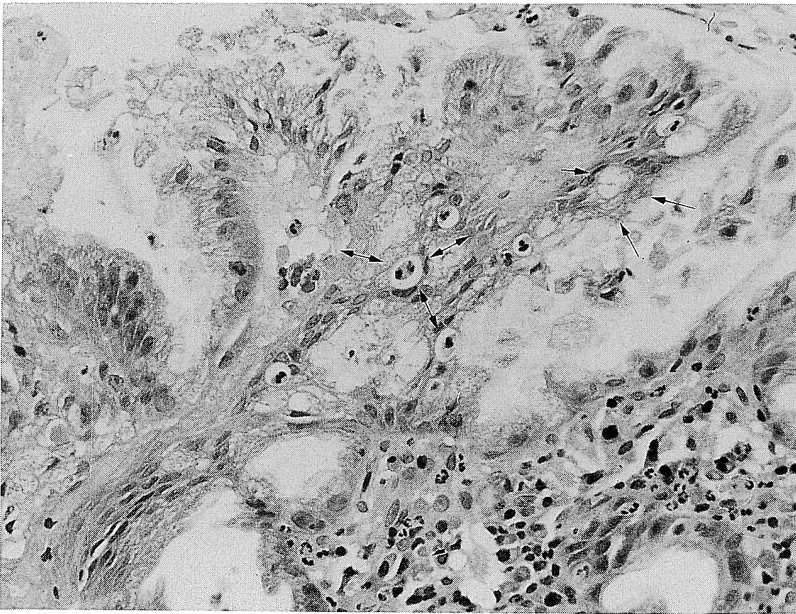


Fig. 2. Surface epithelial changes including cytoplasmic vacuolation (→), juxtaluminal cytoplasmic erosion, epithelial denudation, and mucosal irregularity, and neutrophilic infiltration in epithelium (↔)

*H. pylori*의 수가 많은 MH군은 210예 중 200예(95%)에서 다양한 상피 세포의 변화가 관찰되었으며 *H. pylori*의 수가 적은 AH군에서는 131예 중 34예(26%)에서만 상피 세포의 변화가 있었다. 대조군 122예 중에는 6예(5%)에서만 상피 세포의 변화가 있었다 (Fig. 3).

2. 중성구의 침윤

중성구의 침윤은 심한 경우 소화염(cryptitis) (Fig. 4)과 소화 농양(crypt abscess)을 만드는데 *H. pylori* 수가 많은 MH군에서 침윤 정도가 가장 심한 3등급은, 210예 중 127예로 61%였고 *H. pylori* 수가 적은 AH군은 131예 중 49예로 37%였다. 대조군에서는 단지 122예 중 7예(6%)에서만 3등급의 침윤을 보였다. 반면 중성구의 침윤이 전혀 없는 경우는, MH군에서는 단지 210예 중 11예로 5%에 불과했고, AH군에서는 131예 중 42예로 32%, NH군에서는 122예 중 95예로 78%를 차지하였다(Table 1). 이러한 변화는 상피 세포와 점막 고유층에서도 유사하였다.

3. 호산구의 침윤

점막 고유층에의 호산구 침윤은 NH군의 약 40%에서는 전혀 관찰되지 않았다. AH군과 MH군에서는 다양한 정도로 관찰되었는데 특히 MH군에서는 3등급의 심한 침윤(Fig. 5)이 210예 중 159예로 76%를

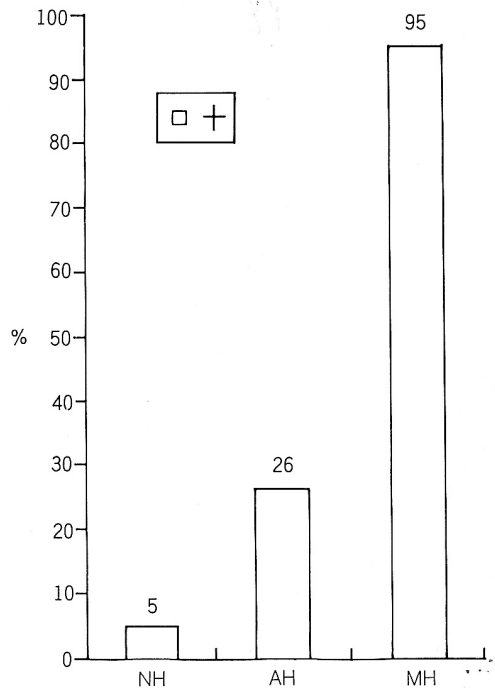


Fig. 3. Surface epithelial changes in *H. pylori* associated gastritis according to the number of *H. pylori*.

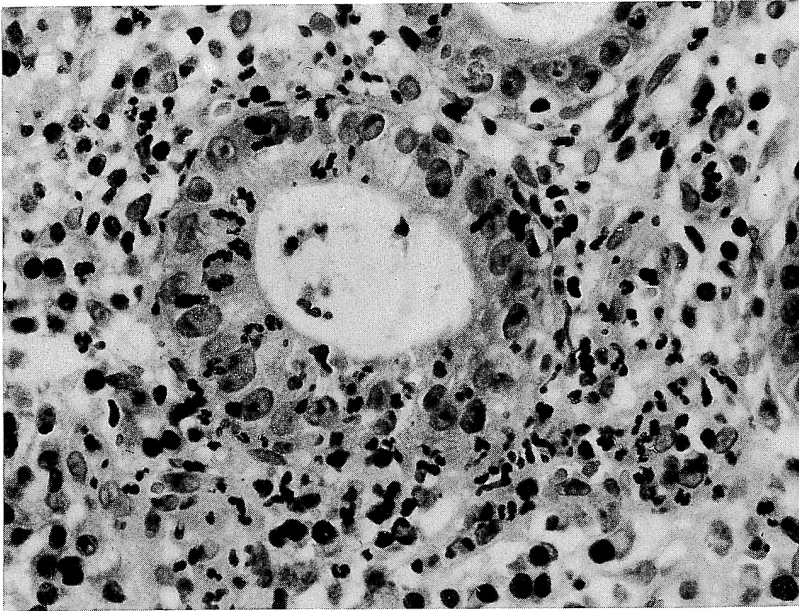


Fig. 4. Severe neutrophilic infiltration in crypts(grade 3)

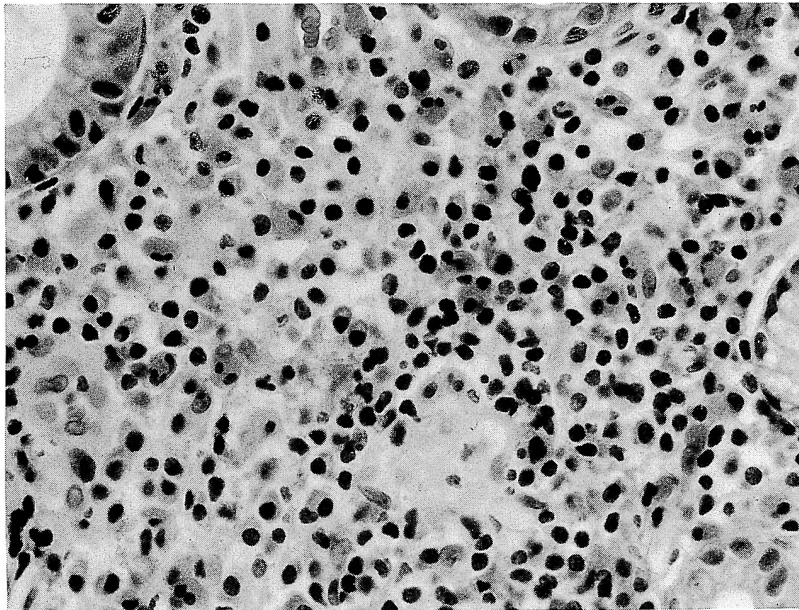


Fig. 5. Severe eosinophilic infiltration in lamina propria (grade 3).

차지하였다(Table 2). 이러한 변화는 상피 세포와 소와에서도 유사하였다.

4. 림프구의 침윤

점막 고유층에의 림프구의 침윤은 가장 심한 3등급의 경우, MH군에서는 210예 중 67예(32%), AH군

에서는 131예 중 21예(16%), NH군에서는 120예 중 4예(3%)였다(Table 3).

5. 형질 세포의 침윤

점막 고유층에의 형질 세포의 침윤은 가장 심한 3등급의 경우, MH군에서는 210예 중 159예(76%),

Table 1. The relationship between grades of neutrophil infiltration in lamina propria and number of *H. pylori* in gastric tissue.

No. of <i>H. pylori</i>	Grades of neutrophil infiltration				Total
	No. of cases(%)				
	0	1	2	3	
NH	95(78)	9(7)	11(9)	7(6)	122(100)
AH	42(32)	31(24)	9(7)	49(37)	131(100)
MH	5(2)	38(18)	34(16)	127(61)	210(100)

χ^2 ; $p < 0.001$, χ^2 for trend; $p < 0.001$

Table 2. The relationship between grades of eosinophil infiltration in lamina propria and number of *H. pylori* in gastric tissue.

No. of <i>H. pylori</i>	Grades of neutrophil infiltration				Total
	No. of cases(%)				
	0	1	2	3	
NH	48(39)	27(22)	18(15)	29(24)	122(100)
AH	8(6)	31(24)	29(22)	63(48)	131(100)
MH	5(2)	17(8)	29(14)	159(76)	210(100)

χ^2 ; $p < 0.001$, χ^2 for trend; $p < 0.001$

Table 3. The relationship between grades of lymphocyte infiltration in lamina propria and number of *H. pylori* in gastric tissue.

No. of <i>H. pylori</i>	Grades of neutrophil infiltration				Total
	No. of cases(%)				
	0	1	2	3	
NH	60(49)	46(38)	12(10)	64(3)	122(100)
AH	19(15)	74(56)	17(13)	21(16)	131(100)
MH	5(2)	85(40)	58(28)	67(32)	210(100)

χ^2 ; $p < 0.001$, χ^2 for trend; $p < 0.001$

Table 4. The relationship between grades of plasma cell infiltration in lamina propria and number of *H. pylori* in gastric tissue.

No. of <i>H. pylori</i>	Grades of neutrophil infiltration				Total
	No. of cases(%)				
	0	1	2	3	
NH	48(39)	27(22)	18(15)	29(24)	122(100)
AH	8(6)	31(24)	29(22)	63(48)	131(100)
MH	5(2)	17(8)	29(14)	159(76)	210(100)

χ^2 ; $p < 0.001$, χ^2 for trend; $p < 0.001$

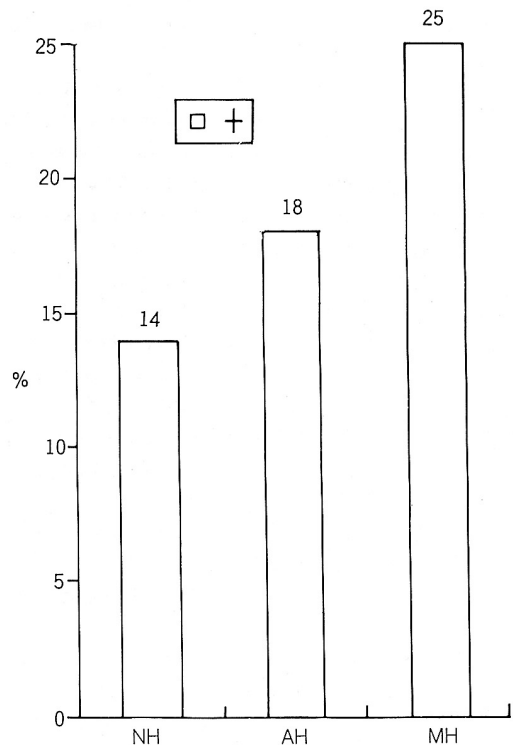


Fig. 6. Lymphoid follicle formation in *H. pylori* associated gastritis according to the number of *H. pylori*.

AH군에서는 131예 중 63예(48%), NH군에서는 120예 중 29예(24%)였다(Table 4).

6. 림프 여포 형성

림프 여포의 형성은 MH군에서 210예 중 52예(25%), AH군에서 131예 중 24예(18%), NH군에서

120예 중 17예(14%)에서 관찰되었다(Fig. 6).

7. 장상피 화생

H. pylori는 장상피 화생이 있는 위점막에서는 관찰되지 않았고 장상피 화생이 일어나지 않은 주변의 상피 세포에서 관찰되었다. 장상피 화생은 MH군에서 210예 중 69예(33%), AH군에서 131예 중 46예(35%), NH군에서 122예 중 43예(35%)에서 관찰되었다.

고 찰

H. pylori에 의한 감염시 위점막의 표면 상피는 아주 특징적인 변화-세포질의 공포화, 점액의 소실, 상피 세포의 탈락 및 미세 미란등에 의한 불규칙한 점막 표면 그리고 합포체를 형성하며 일어나는 재생성 변화를 보인다¹⁸⁻¹⁹. 본 연구의 결과 H. pylori 수가 많은 MH군의 대부분(95%)에서 표면상피 세포의 변화가 있었던 반면 H. pylori 수가 적은 AH군에서는 26%에서 그리고 대조군에서는 5%에서만 표면상피의 변화가 있었다. 전자 현미경하에서 상피 세포의 변화는 점액 세포의 세포간 접합의 소실, 점액 세포의 팽창, 미세세포의 소실, 미세세포 기저에 세포골체(cytoskeleton)의 소실과 phagolysosome의 출현 등으로 관찰된다²⁰. 상피 세포에 변화를 일으키는 H. pylori의 병원성 결정 인자로는 편모, lectin, adhesin 등과 같은 균 자체의 특수 구조와 urease, protease, phospholipase, cytotoxin과 같은 균의 생성물 그리고 자가 면역 반응의 유도 및 platelet activating factor, interleukin, tumor necrosis factor와 같은 세포 생성물의 자극 등이다²¹. 이들 인자들중 세포에 공포화를 유발하는 것으로 알려져 있는 vacuolating toxin²²은 분자량이 약 87 kd이며 이의 발현은 표면에 노출된 면역지배적인 항원(CagA)²³⁻²⁴과 연관되어 있다. 실험적으로 세포의 공포화는 Na-K ATPase의 억제제에 의해 강화되고 V-type ATPase의 억제제에 의해 반전²⁷⁻²⁸되는 것으로 보아 독소의 작용 기전은 양이온 수송의 장애에 의한 것일거라는 연구가 있었다. 십이지장 궤양 환자 전부에서와 위암 환자 대부분에서 CagA 단백질에 대한 혈청내 항체가 높게 나타나므로, 위질환은 cytotoxin을 생성하는 strain에 감염되었을 때 발생하는 것으로 알려져 있다. Cytotoxin은 몇몇의 포유 동물 세포주(cell line)에서 심한 공포화를 일으키고²⁶ 실제로 H. pylori 감염이 있는 환자의 위상피에서 유사한 공포들이 관찰되었다. 최근의 한 동물 실험에서는 cytotoxin을 생성하는 H. pylori

strain의 cytotoxin sonicate을 mice에 경구로 투입하여 상피 세포의 공포화와 점막 고유층에 단핵구들의 침윤을 야기시켰다. 또한 궤양과 함께 초기 단계의 육아 조직으로 점막이 대체되고 위선의 구조가 상실되는 것을 조직학적으로 증명했다. 이들은 H. pylori의 noncytotoxic strain으로부터의 sonic extract를 투입해 보았는데 전혀 상피 세포의 변화를 일으키지 않아 cytotoxin 생성 strain에 의해서만 질환이 일어남을 직접적으로 보여주었다. 또한 purified H. pylori urease를 투입한 6마리의 mice에서는 정상적인 위점막 소견을 보였기 때문에 cytotoxin 단독으로 상피의 미란을 야기한다고 주장하였다²⁹. 그러나 다른 in vitro 실험에서 ammonia는 toxin에 의해 생긴 공포들의 수와 크기를 증가시키므로³⁰, in vivo에서 ammonia를 생성하는 H. pylori의 urease는 공포화와 관련이 있다. 물론 cytotoxin과 ammonia 이외에 병변을 더 악화시키는 다른 물질의 가능성은 있고 이는 앞으로 더 연구해야 할 과제일 것이다.

H. pylori 감염시 다양한 염증 세포의 침윤이 있게 되는데 만성 위염 초기에는 점막 상층부와 점막 고유층에 많은 단핵구들의 침윤이 있게 되고 진행하면 점막 하부에서 염증 세포의 침윤이 많게 된다. 활동성 위염에서는 중성구의 침윤이 심해지는데 위점막 고유층에서 상피 세포 사이사이로 이동하며 소와염(cryptitis)을 만들거나 소와강내에 변성되거나 죽은 중성구들이 모여 소와 농양(crypt abscess)을 만든다. 때로 이러한 과정은 "좌절된 탐식능"이라고 불리기도 한다³¹. 본 연구 결과 이러한 소견은 3등급의 심한 침윤이 있는 경우 대부분에서 관찰되어 MH군에서는 210예 중 127예로 61%, AH군에서는 131예 중 49예로 37%, 122예 중 7예로 6%를 차지해 H. pylori 감염에 매우 특이적인 소견이었다. H. pylori 감염이 있을 때 위점막 상피 세포에서 IL-8의 분비는 증가하고 특히 중성구 침윤이 있는 활동성 위염에서는 현저히 증가한다³². 위상피 세포주(cell line)는 IL-8 messenger(m) RNA를 발현하며 IL-8의 분비는 tumor necrosis factor-alpha, IL-1 alpha와 IL-1 beta와 같은 cytokine들에 의해 upregulation된다. H. pylori는 또한 strain에 따라 직접적으로 상피 세포의 IL-8 발현을 유도하는데, CagA 단백을 발현하는 cytotoxic strain들은 IL-8 mRNA와 IL-8 단백 분비를 upregulation한다. IL-8은 중성구에 대한 중요한 화학주성 인자이며 활성화 인자이다. 상피 세포에서의 IL-8의 분비는 균에 대해 빠르게 중성구를 반응케 하는 숙주의 중요한 방어 기전중 하나이다. 만일 방어 기전이 실패하고 만성적인 감염이 있게 되면 지

속적인 IL-8의 upregulation과 중성구의 활성화로 점막에 손상과 함께 free radical 형성이 증가하게 된다. Oxygen radical뿐 아니라 nitric acid, hydroxyl radical 등은 상피 세포에 돌연변이를 유발케 하고 이는 위암의 전구 단계에 기여하는 하나의 중요한 인자가 된다. 따라서 H. pylori 감염시 중성구의 침윤은 위점막의 미란 및 궤양과 더 나아가 위암을 포함한 위질환의 병리를 설명해 주는 특이적인 소견이다.

호산구의 침윤 역시 H. pylori 감염의 정도가 심할수록 많아졌는데, 3등급의 침윤이 MH군에서는 210예 중 159예(76%), AH군에서는 131예 중 63예(48%), NH군에서는 122예 중 29예(24%)였다. McGovern 등³³은 H. pylori가 있는 만성 위염 환자와 균이 없는 만성 위염 환자, 균이 없는 다른 특이한 위염 환자 (Crohn's antral gastritis와 Menetrier's disease), 그리고 건강한 대조군에서 호산구의 침윤 정도를 측정하였다. 결과, H. pylori가 있는 위염 환자에서 균이 없는 위염 환자나 정상 대조군에 비해 현저히 많은 호산구의 침윤을 보였다. 이들은 호산구의 과립으로부터 유리되는 독성 양이온 단백질이 염증 반응에 기여할 것이라 했는데 호산구의 침윤 자체는 화학 주성 인자에 의한 이차적인 반응으로 보는 견해가 많다³⁴.

림프구와 형질 세포는 H. pylori 감염이 없는 위점막에서도 어느 정도는 관찰된다. 중성구나 호산구만큼 H. pylori 수의 많고 적음에 따라 침윤 정도에서 현저한 차이를 보이지는 않았지만 림프구와 형질 세포 역시 H. pylori 수가 많은 군에서 더 많은 침윤을 보였다. 림프구의 경우 3등급의 침윤은 MH군에서는 210예 중 67예(32%), AH군에서는 131예 중 21예(16%), NH군에서는 120예 중 4예(3%)였다. 형질 세포의 경우 3등급의 침윤은 MH군에서는 210예 중 159예(76%), AH군에서는 131예 중 63예(48%), NH군에서는 120예 중 29예(24%)였다. Ashorn, M 등은 H. pylori 감염이 증명된 12명의 소화불량 아동과 13명의 건강한 아동을 대상으로 위점막에서 염증 세포의 밀도(세포/mm²)를 측정한 바 있다³⁵. 건강한 아동에서 평균 전정부의 림프구는 604세포/mm², 형질 세포는 411/mm², 중성구는 0/mm², 호산구는 4/mm²였다. H. pylori 감염이 있는 아동에서는 모든 종류의 염증 세포의 평균 밀도가 높아졌는데 림프구는 1,738(p<0.001), 형질 세포는 1,640(p=0.001), 중성구는 371(p=0.023), 호산구는 263(p<0.01)이었다. 이들에게서 H. pylori를 제거한 후 모든 염증 세포의 수는 감소하였다. 이들의 연구 결과는 다양한 염증 세포의 침윤을 H. pylori수와 관련지어 살펴보았던 본 연구 결

과와 유사하였다.

림프 여포의 경우, 정상적으로 체부 점막의 기저부에서 림프구의 집합체 형태로 종종 관찰되지만 그외의 림프 여포는 비정상적 소견이다²⁶. 위내에서 장기간의 H. pylori 집락 형성은 사람과 실험 동물에서 점막의 기저부에 림프구 집합체와 림프 여포의 형성을 유도한다²⁹. 이들 림프 여포 주위에 B림프구가 증식되고 이들중 많은 수가 주변 점막 세포를 침범하며, 위 림프종은 이러한 위 점막연관 림프 조직에서 발생한다는 보고와 함께 림프 여포와 H. pylori와의 관련성에 관한 많은 연구가 있어왔다. Wotherspoon 등³⁷은 점막연관 림프종 환자의 약 92%에서 H. pylori에 감염이 되어 있다고 보고한 바 있다. Tho Pesch S 등³⁶은 H. pylori 감염이 있는 점막연관 림프종 환자에서 H. pylori를 제거해 준 후 시행한 위생검 조직에서 림프종의 증거는 찾을 수 없었고 단지 경미한 림프형질세포의 침윤만을 보인 점을 들어, H. pylori에 대한 치료를 점막연관 림프종 초기 단계의 새로운 치료 방법으로 제시하였다. 또한 최근에 H. pylori 양성군과 음성군에서 림프 여포 형성을 관찰한 연구가 있었는데 림프 여포 형성은 H. pylori 양성군과 음성군 각각에서 47.9%(279예 중 133예), 9.6%(52예 중 5예)로 (p<0.002) 림프 여포가 H. pylori와 깊은 관련성이 있다고 보고하였다³⁸. 반면, H. pylori 감염이 있는 만성 위염을 동반하는 점막연관 림프종을 연구하여 만성 위염으로부터 점막연관 림프종으로 이행하는 데는 유전자의 변화가 필수적이라고 주장하여³⁹ H. pylori 자체는 림프종과 별 관련이 없다는 보고가 있기도 하다. 본 연구에서 림프 여포 형성은 MH군에서 210예 중 52예(25%), AH군에서 131예 중 24예(18%), NH군에서 120예 중 17예(14%)에서 보여 H. pylori수에 비례하여 림프 여포 형성이 증가하는 경향은 보였으나 통계학적 유의성은 없었다.

H. pylori는 장상피 화생이 있는 위점막에서는 관찰되지 않았고 장상피 화생이 일어나지 않은 주변의 상피 세포에서 관찰되었다. 이는 장상피 화생이 H. pylori의 생존에 적당한 환경이 아님을 간접적으로 시사하는 바이기도 하며 장상피 화생은 균에 대한 위상피 세포 자체의 방어 기전으로 해석될 수도 있다. 장상피 화생은 모든 원인에 의한 만성 위염의 공통 소견이다. 장상피 화생은 점액의 성상과 모양에 따라 3유형으로 분류된다⁴⁰⁻⁴¹. I형은, Paneth cell과, sialomucin과 때로 sulphomucin을 분비하는 배상 세포와 점액을 분비하지 않는 흡수세포(absorptive cell)로 구성되어 있다. II형은, Paneth cell은 없고

sialomucin과 때로 sulphomucin을 분비하는 배상세포와, 흡수세포를 대치하고 나타난 non-sulphated mucin을 분비하는 원주 세포로 되어있다. III형은 II형과 비슷한데 원주 세포가 주로 sulphomucin을 분비한다. III형의 장상피 화생이 있는 환자에서 H. pylori가 적다는 보고⁴¹와, H. pylori 양성군에서 음성군보다 II형과 III형의 장상피 화생이 많다는 보고⁴²가 있어 아직 장상피 화생과 H. pylori와의 관계는 논란이 많다. 아마도 이는 H. pylori 감염시 점막에 손상이 오고 재생되며 장상피 화생이 되는 일련의 과정에서 어느 단계에서 검사되었는지에 따라 H. pylori와 장상피 화생의 공존 정도가 다양하게 나타난 것에 기인한 것으로 보인다. 본 연구에서도 MH, AH, NH군 각각에서 장상피 화생은 210예 중 69예(33%), 131예 중 46예(35%), 120예 중 43예(35%)에서 관찰되어 H. pylori 유무와 장상피 화생 사이에서는 유의한 관련성을 찾을 수 없었다.

이제까지의 연구 과정을 수행하는데 있어 몇가지 문제점이 있었다. 첫째, 검체의 갯수인데 만성 위염을 진단하기 위해서는 대만곡을 따라 전정부와 체부를 포함하여 최소한 두군데에서 생검을 해야 한다. 그러나 본 연구에서는 대조군에서 한개의 검체만이 생검된 예가 10개 미만의 예에서 있었다. 또한 미리 연구를 전제로 한 생검이 아니었으므로 반드시 대만곡을 따라 전정부와 체부에서 시행된 것은 아니었다. 둘째, 실제로는 H. pylori 감염이 있는데 H. pylori 집락이 없는 부위에서 생검하여 H. pylori가 없는 대조군으로 포함된 예의 가능성을 배제할 수 없다. 또한 MH군과 AH군의 구분 자체도 생검한 곳의 위치에 따라서 달라질 수 있는 부분이므로 H. pylori의 수를 정량화하는 것에는 어려움이 있고 이러한 가변성을 고려해야 한다는 점이다.

이상 지적한 문제점을 보완하고, 또한 이미 H. pylori 관련 위염으로 진단된 환자들의 치료후 위점막 소견을 치료전과 비교하여 그 조직학적 차이를 분석한다면 이는 H. pylori 감염시 위점막의 특이적인 병리를 설명하는 유용한 지표가 될 것으로 생각한다.

결 론

H. pylori 감염시 위점막에는 특징적인 조직병리학적 변화가 일어나는데 그가운데

1) 상피 세포의 변화와 증성구, 호산구, 림프구, 형질세포의 침윤은 H. pylori수에 비례하여 증가하며 이는 통계학적으로 유의하였다.

2) 특히 상피 세포의 공포화와 소와염, 소와 농양은 H. pylori 감염에 매우 특이적인 소견이었다.

3) 림프 여포 형성은 H. pylori의 존재 유무와는 관련이 있지만 통계학적으로 유의성이 없었다.

4) 장상피 화생은 H. pylori와 유의한 상관 관계가 없었다.

참 고 문 헌

- Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. Gastroenterol 1987, 93: 371-83.
- Cheng EH, Bermanski P, Silvermith M. Prevalence of Campylobacter pylori in esophagitis, gastritis, and duodenal disease. Arch Intern Med 1989, 149: 1373-5.
- Stolte M. Helicobacter pylori gastritis and MALT - lymphoma. Lancet 1992, 339: 745-6.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992, 52: 6735-6740.
- Bizzzero G. Ueber die schlauchfoermigen Druesen des Magendarmkanal und die. Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflaechenepihel der Schleimhaut. Archiv fur Mikroskopische Anatomie. 1893, 42: 82-152.
- Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut. 1975, 16: 590-597.
- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983, 1: 1273-1275. Letter.
- Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of Campylobacter pyloridis. Int J Syst Bacteriol. 1987, 37: 68.
- Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. Int J Syst Bacteriol. 1989, 39: 397-405.
- Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis. 1986, 153: 658-663.
- Yardley JH, Paull G. Campylobacter pylori: a newly recognized infectious agent in the gastrointestinal tract. Am J Surg Path Pathol. 1988, 12(suppl 1): 89-99.

12. Parsonnet J, et al. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83: 640-3.
13. Kaldor J, et al. Immunoblot confirmation of immune response to *Campylobacter pyloridis* in patients with duodenal ulcers. *Med J Aust* 1986, 145: 133-135.
14. Graham DY, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the C-urea breath test. *Lancet*. 1987, 330: 1174.
15. Goodwin CS. The Sydney system : Microbial gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991, 6: 235-7.
16. Ho S-A, et al. Direct polymerase chain reaction test for detection of *Helicobacter pylori* in humans and animals. *J Clin Microbiol* 1991, 29: 2543-9.
17. 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.
18. Hui PK, Chan WY, Cheung PS, Chan JKC, Chi SN. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori*. *Human Pathol* 1992, 23: 548-56.
19. Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Chiaravalli AM, Capella C, Solcia E. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology- Supplement* 1994, 205: 11-21.
20. Chen XG, et al. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter*-like organisms. *Amer J Clin Pathol* 1986, 86: 575-82
21. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. [Review] *Scandinavian Journal of Gastroenterology- Supplement*. 1994, 201: 7-10.
22. Cover TL, MJ Blaser. Purification and characterization of the vacuolating cytotoxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1992, 267: 10570.
23. Covacci, A., S. Censini, M. Bugnoli, R. Petracca, D. Burroni, G. Macchia, A. Massone, Z. Xiang, N. Figura, and R. Rappuoli. 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.
24. Tummuru MKR, TL Cover, MJ Blaser. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect. Immune*. 1993, 61: 1799.
25. Xiang Z, M Bugnoli, R Rappuoli, A Covacci, A Ponzetto, JE Crabtree. *Helicobacter pylori*: host responses in peptic ulceration. *Lancet*. 1993, 341: 900.
26. Leunk RD. Production of a cytotoxin by *Helicobacter pylori*. *Rev. Infect. Dis*. 1991, 13(suppl 8): S686.
27. Papini E, M Bugnoli, M De Bernard, N Figura, R Rappuoli, C Montecucco. Bafilomycin A1 inhibits *Helicobacter pylori*-induced vacuolization of HeLa cells. *Mol Microbiol* 1993, 7: 323.
28. Cover TL, LY Reddy, MJ Blaser. Effects of ATPase inhibitors on the response of HeLa cells to *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *Infect. Immune*. 1993, 61: 1427.
29. John L, et al. Gene Structure of the *Helicobacter pylori* Cytotoxin and Evidence of Its Key Role in Gastric Disease. *J Exp Med* 1994, 179:1653-1658.
30. Cover TL, W Puryear, GI Perez-Perez, MJ Blaser. Effect of urease on HeLa cell vacuolation induced by *Helicobacter pylori* cytotoxin. *Infect. Immun*. 1991, 59: 1264.
31. Pelayo Correa. *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinogenesis. *Am J Pathol* 1995, 19(Suppl 1): S37-S43.
32. Crabtree JE, Lindley IJ. Mucosal interleukin-8 and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. [Review]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1994, Suppl 1: S33-8.
33. McGovern TW, Talley NJ, Kephart GM, Carpenter HA, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Digestive Diseases & Sciences* 1991, 36(4): 435-40.
34. Henry D. Appelman. Gastritis: Terminology, Etiology, and Clinicopathological Correlations: Another Biased View. *Human Pathology*. 1994, 25: 1006-1019.
35. Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, Valipakka J, Maki M. Gastric mucosal densities in *Helicobacter pylori*-positive and -negative dyspeptic children and healthy controls. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1994, 18(2): 146-51.
36. Tho Pesch S, Muller W, Borchard F, Peters U. Low malignancy MALT I lymphoma of the stomach: [H. pyloric eradication as a therapeutic concept?]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1994, 2(12): 684-7.
37. 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.
38. 김경미, 이안희, 심상인, 채현석. Gastric Lymphoid Follicles in *Helicobacter Pylori* Infection. *The Korean Journal of Pathology* 1995, 29(4): 442-449.
39. Clavert R, Randerson J, et al. Genetic abnormalities during transition from *Helicobacter pylori* associated gastritis to low grade MALToma. *Lancet*. 1995, 345

- (8941): 26-7.
40. Ming SC, Goldman HG. Intestinal metaplasia. In Pathology of the gastrointestinal tract. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992; 487-9.
41. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat NJ. Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut, 1992, 33: 597-600.
42. Rugge M, DiMario F, Cassaro M, Baffa R, Farinati F, Rubio J, Jr, Ninfo V. Pathology of the gastric antrum and body association with Helicobacter pylori infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? Histopathology 1993, 22(1): 9-15.
-