

## Diagnosis of *H. pylori* Infection

한양대학교 의과대학 내과학교실

윤 병 철

20여 년 전에 처음으로 *H. pylori*가 발견되고 이 균이 여러 위장 질환의 원인이라는 사실이 밝혀진 후 *H. pylori*의 감염을 진단하기 위한 여러 가지 진단법들이 개발되었다.

균의 발견 이후 우리나라와 같이 균의 감염률과 위장질환의 발병률이 높은 지역에서 이 균의 중요성에 대한 인식이 널리 확산되어, 많은 예의 진단과 치료가 이루어지고 있다.

이들 진단법들은 위내시경을 사용해서 조직을 채취하여 진단을 내리는 침습적인 진단법과 내시경을 사용하지 않고 진단이 가능한 비침습적 진단법으로 크게 나눌 수 있다.

비침습적 진단법으로는 혈청 검사법, 요소 호기 검사법과 최근 사용되기 시작한 대변에서의 *H. pylori* 항원 검사법, 소변에서의 *H. pylori* 항체 검사법 등이 있고, 침습적 검사법으로는 신속 요소 분해 효소 검사법, 조직 검사법, 균 배양검사, 중합효소 연쇄반응(PCR)법 등이 있다.

### 비침습적 진단법

#### 1) 요소 호기 검사법(urea breath test, UBT)

Graham 등에 의해 이 검사법이 처음 소개된 이후 요소의 사용량, 호기의 채취 시간, 시험식(test meal)의 동시 투여 여부 등 검사법에 많은 개선이 이루어져 현재 가장 정확한 검사법으로 인정받고 있다.

이 검사법의 원리는 구강을 통해 섭취된 탄소 동위원소( $^{13}\text{C}$  혹은  $^{14}\text{C}$ )가 포함된 요소가 위장 안에 존재하는 *H. pylori*의 요소분해효소에 의해 분해되어 생긴 이산화탄소와 물 중에서, 이산화탄소가 혈액 속으로 흡수되고 이것이 다시 폐를 통해 배출되는 양을 측정하는 것이다.

탄소 동위원소는  $^{13}\text{C}$ 와  $^{14}\text{C}$ 가 사용되는데 전자는 비방사성 동위원소이고 후자는 방사성 동위원소이다.  $^{14}\text{C}$  요소의 장점은 값이 저렴하고 검사 시간이 짧으며(10분) 검사 때에 시험식을 같이 먹게 할 필요가 없다는 것들이지만, 방사성 동위원소이기 때문에 취급이 어렵고, 어린이나 임신부에 사용이 불가능한 단점이 있다. 이와는 대조적으로  $^{13}\text{C}$  요소는 비방사성 동위원소이므로 여러 차례 반복적으로 검사를 실시할 수 있고, 어린이와 임신부에서도 안전하게 사용할 수 있으며 동위원소가 매우 안정적이어서 호기 검사 검체를 우편 등을 통해 며칠에 걸쳐 보내도 검사를 할 수 있는 장점이 있다. 그러나  $^{13}\text{C}$  요소의 가장 큰 단점은  $^{13}\text{C}$  자체가 고가이고  $^{13}\text{C}$ 를 측정하는 질량 분광광도계(mass spectrophotometer)가 고가라는 것 등이다.

여기에서는 최근 대부분의 검사가  $^{13}\text{C}$  요소를 이용하고 있으므로 이에 대해 설명하도록 하겠다.

#### (1) 측정기구

$^{13}\text{C}$ 의 정량적 분석은 IRMS (Isotope Ratio Mass Spectrophotometer)를 이용하여  $^{13}\text{CO}_2$ 와  $^{12}\text{CO}_2$ 의 비율을 측정하여 이루어지는데, 이의 측정을 위해서는 호기에서 이산화탄소만을 순수하게 분리해

야 하므로 가스 크로마토그래피가 내장되어 있어야 한다. 또한 검사가 10 ml 정도의 호기만으로 충분하고, 결과를 판독할 때 검사자의 신체의 크기를 고려할 필요가 없으며 자동화된 기계에 의해 200개 이상의 검체를 자동적으로 검사할 수 있는 장점이 있으나, 값이 매우 비싼 단점이 있다.

최근에는 IRMS를 대체할 수 있는 보다 저렴한 기구들로 NDIRS (Non-Dispersive Infrared Spectroscopy)와 LARA (Laser Assisted Ratio Analyser)등이 사용되고 있다. NDIRS는 helium 가스가 필요 없고, 기구가 작고 저렴하지만 많은 숫자의 검체를 한번에 검사할 수 없는 단점이 있고, LARA는 검사 시간, 처리 가능한 검체의 개수, 기구의 값이나 크기 등에서 두 기구의 중간 위치에 있다.

따라서 많은 검체의 처리가 필요한 커다란 검사소에서는 IRMS나 LARA가 사용되고, 개인 병원 등에서는 NDIRS의 사용이 권장된다.

## (2) 동시 투여 약물

위산분비억제제들에 의한 UBT의 위음성에 관한 많은 보고들이 있다.

프로톤 펌프 억제제(PPI)에 의한 위음성은 17~61% 정도로 보고되어 있고, *H. pylori*의 박멸을 확인하기 위해서는 검사 1달 전에 PPI의 복용을 중지할 것을 권장하고 있으나 일반적으로 검사 14일 전에 PPI의 복용을 중단하면 위음성의 가능성을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.

H<sub>2</sub> 수용체 길항제의 복용도 20% 정도의 위음성을 나타낼 수 있다는 보고가 있으므로 검사를 시행하기 5~7일 전에 복용을 중단하는 것이 권장된다.

그 외에 비스무스나 *H. pylori*를 억제하는 항생제도 위음성의 가능성을 줄이기 위해 검사 1개월 전에 복용을 중단할 것을 권장하고 있다.

## (3) 요소의 사용량과 시험식

초기에는 요소를 5 mg/kg씩 복용하였고 미국에서는 125 mg을 많이 사용하지만, 현재는 1 mg/kg만 사용해도 결과에 차이가 없다는 것이 확인되어 통상 사용되는 요소 제제들에는 75 mg의 요소가 포함되어 있다. 최근에는 요소를 위장에서 녹는 젤라틴 캡슐에 넣는 경우에 보다 적은 용량(38~45 mg)으로도 보다 신속하고 정확하게 진단할 수 있다는 보고들도 있다.

시험식을 같이 투여하는 목적은 요소가 위장 속에 머무르는 시간을 연장시켜 요소 분해 효소와 반응하는 시간을 길게 하는데 있다. 이런 목적으로는 지방이 위배출 시간을 연장시키기 때문에 지방 성분이 많이 포함된 음식이 이용되었다. 최근에는 구연산(citric acid)가 십이지장의 pH를 낮춰 위전정부의 운동을 억제하고 위저부를 이완시켜 위장 배출시간을 연장시킨다는 사실을 이용하여 구연산이 포함된 시험식이 많이 사용된다. 구연산이 포함된 시험식을 사용하는 경우 구강 내 세균의 요소 분해 효소에 의한 위양성의 가능성을 줄일 수 있다.

일반적으로 검사 전에 4시간 정도의 공복을 권장하지만 음식물의 섭취가 검사 결과에 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 많다.

검사를 위한 호기의 채취는 전세계적으로 요소 섭취 전과 섭취 30분 후에 실시하는 것으로 거의 통일되어 있다.

## (4) 진단적 정확성과 임상적 의의

*H. pylori*의 박멸요법을 시행하지 않은 환자들을 대상으로 할 때 UBT의 진단적 민감도와 특이도는 각각 90~98%, 92~100% 정도로 높게 보고되고 있다.

그러나 *H. pylori*의 박멸요법 후의 진단적 민감도에 대해서는 약간의 이견들도 있으나, 치료 종료 후 일정 기간(대개 4주)이 경과한 다음에 실시한 경우에는 UBT가 박멸요법의 성공 여부를 판정할 수 있는 가장 확실한 방법으로 인정되어 있다.

결론적으로 UBT는 가장 정확한 비침습적인 *H. pylori* 진단법으로 검사법이 간편하고 안전하며 여러 차례 반복적으로 실시할 수 있으며, 점차 소량의 <sup>13</sup>C 요소를 사용해도 정확한 검사가 가능하고, 측정 기구들도 보다 저렴한 기구들이 개발되고 있어 보다 널리 사용이 될 것으로 전망된다.

## 2) 면역학적 검사법

### (1) 혈청학적 검사법

혈청학적 검사는 비교적 저렴하고 쉽게 실시할 수 있으므로 역학적 조사에 많이 이용되고, 감염의 선별 검사로도 사용될 수 있다. 균의 박멸 요법 후에 성공 여부를 평가하기 위해 이용할 수도 있으나 이 경우에는 6개월 이상의 추적 관찰이 필요하다.

*H. pylori*의 감염을 진단하기 위해 사용되고 있는 혈청학적 검사법으로는 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)법과 라텍스 응집법(latex agglutination test)이 있는데 최근 시판되는 진단 시약들은 보다 정제된 항원을 사용하므로 검사의 특이도는 향상시킬 수 있으나 민감도는 감소하는 경향이 있다. ELISA 법은 전문적인 기술과 결과의 판독을 위한 기구들이 필요하므로 대개 전문적인 연구소에서 시행되고 라텍스 응집법은 특별한 기구없이 간단하게 외래에서 실시할 수 있으나 진단적 정확성은 ELISA 법에 비해 다소 떨어지는 것으로 알려져 있다.

두 검사법 모두 전세계적으로 수십 가지의 진단 키트가 시판되고 있는데 이들 진단 키트들의 진단적 민감도 및 예민도는 같은 키트라도 국가나 검사 기관에 따라 많은 차이를 나타내기 때문에 해당 국가에서 높은 민감도와 예민도를 보이는 진단 키트를 잘 선택해서 사용해야 진단적 가치를 높일 수 있다.

대부분의 진단 시약들이 혈청의 IgG를 검사하지만 일부 시약들은 IgA를 검사하는데 IgA의 검사가 기존의 IgG를 검사하는 것에 비해 특별한 이점은 없는 것으로 알려져 있다.

과거에는 모세혈관에서 채취한 전혈(whole blood)을 이용한 항체 검사가 기존의 정량적 ELISA법과 비교하면 민감도와 예민도가 떨어진다는 보고가 많았으나 최근 FlexiSure HP와 같은 키트들은 ELISA법과 거의 대등한 성적을 보인다는 보고들도 있어 외래에서 쉽게 사용이 가능할 것으로 생각된다.

Western blotting은 여러 가지 항원에 대한 혈청학적 반응을 동시에 검사할 수 있으므로 ELISA법에 비해 훨씬 많은 정보를 얻을 수 있다. Helico-blot이나 RIBA strip같은 상품화된 키트를 이용하면 CagA, VacA 같은 독성물질의 존재 유무를 알 수 있으며, 민감도와 예민도도 90% 이상으로 우수한 것으로 알려져 있다.

### (2) 대변에서 *H. pylori* 항원 검사

대변에서 *H. pylori*의 항원을 검사하는 방법은 검사가 간편하고 신속하기 때문에 널리 사용될 수 있을 것으로 생각된다. HpSA EIA 키트를 사용한 연구 결과에 따르면 민감도와 특이도가 각각 91~98%, 83~96% 정도로 UBT에 필적될 정도로 매우 우수한 것으로 보고되고 있다.

*H. pylori*의 박멸요법 후에 대변에서 균의 항체는 몇 일 내에 소실되는 것으로 알려져 있으나 치료 후 민감도나 특이도는 보고에 따라 80~90% 정도로 치료 전에 비해 약간 떨어진다는 보고들도 있으나 최근 유럽에서의 다기관 시험 결과에서는 박멸요법 종료 4주 이후에 검사를 실시한 경우 민감도, 특이도가 모두 90% 이상으로 UBT에 필적하다고 보고하고 있다.<sup>7)</sup>

대변은 2~8°C에 보관하면 3일 동안, -20°C에서 보관하면 반영구적으로 검사에 사용할 수 있으므로 일차의료기관에서 많은 검체를 모아서 한번에 검사할 수 있으므로 비용 면에서도 매우 유리하고 박멸치료 전 후에 모두 UBT에 필적할 정도로 정확성이 높으며 소아에서도 쉽게 사용이 가능하여 앞으로 많은 사용이 예견된다.

### (3) 소변에서 *H. pylori* 항체 검사

최근 소변 내의 *H. pylori* 항체를 ELISA 법으로 검사하여 민감도와 특이도가 각각 거의 90%에 달한다는 보고들이 있으나 아직까지는 더욱 많은 임상 실험이 필요한 상태이다.

### (4) 타액에서 *H. pylori* 항체 검사

타액 안에서 *H. pylori*의 IgA 항체를 검사하는 방법들이 시도되었으나 결과가 만족스럽지 못하였다. 그러나 최근 개발된 OraSure 타액 검사 키트 등은 비교적 우수한 결과를 보여 소아와 같이

혈액의 채취가 어려운 경우에 사용이 기대되고 있다.

## 침습적 진단방법

침습적 진단 방법이란 위내시경을 통해 위점막의 조직을 얻어 *Helicobacter pylori*의 존재 유무를 확인하는 검사법으로, 최초의 *H. pylori*의 발견도 위내시경을 이용해 얻은 위점막 생검 조직에서 균의 배양에 성공하여 이루어졌으며, 사용할 수 있는 검사법으로는 신속 요소 분해 효소 검사법 (rapid urease test), 조직학적 검사법, 균 배양 검사, 중합효소연쇄반응(PCR) 검사법 등이 있다.

서양에서는 위내시경의 수가 높고, 위암의 발병률이 낮아서, 체중 감소, 토혈, 빈혈 등의 증상이 없는 젊은 환자들의 경우 위내시경을 실시하지 않고 비침습적 진단법으로 *H. pylori*의 존재 유무를 확인할 것을 권장하지만, 우리나라와 같이 위내시경의 수가 비교적 저렴하고 위암의 발병률이 높은 지역에서는 위내시경 검사를 우선 시행하게 되므로 침습적 진단 방법이 *H. pylori*의 진단에 많이 이용된다.

### 1) 신속 요소 분해 효소 검사법(rapid urease test)

*H. pylori*가 다량의 요소 분해 효소를 가지고 있는 성질을 이용하여, 내시경을 통해 얻은 점막을 요소와 pH 표시자를 포함한 용기에 넣었을 때 *H. pylori*의 요소 분해 효소에 의해 생성된 암모니아에 의해 pH 표시자의 색이 변하는 것으로 균의 존재 유무를 검사하는 이 검사법은 일반 임상 의 사들이 가장 쉽게 이용할 수 있는 검사법이고 수십 가지의 검사 키트가 상품화되어 있다.

이 검사법의 장점은 비용이 저렴하고 결과를 간편하고 신속히 얻을 수 있는 것이나, 점막의 염증 정도나 균의 감수성 결과를 알 수 없는 단점이 있다.

이 검사의 특이도는 90% 이상으로 비교적 높지만, 민감도는 80~90%로 다소 떨어지고, 특히 균의 박멸요법 후에는 민감도가 더욱 떨어지는 것으로 알려져 있다.

가장 먼저 상품화되었고 많이 사용되는 CLO 검사법은 최고 24시간 후에 판독을 하는데, 판정 시간을 단축하기 위해서는 체온에 보관하거나, 검사 용기에 점막 조직을 여러 개 넣을 수 있다. 최근에는 기존의 검사보다 높은 민감도와 특이도를 보이고, 1시간 이내에 판독이 가능한 Pyloritek 과 같은 검사법들도 소개되고 있다.

### 2) 조직학적 검사법

점막의 조직 검사에 의한 *H. pylori*의 진단은 점막의 조직학적 정보(염증의 정도, 수축이나 장상 피화, 이형성, 악성화)를 동시에 제공하므로 매우 유리하지만, 결과 판독에 시간이 걸리고 결과를 판독하는 병리의사에 따라 판독 결과가 달라질 수 있는 단점이 있다.

조직학적 검사에 의한 *H. pylori* 진단의 민감도와 특이도는 보고에 따라 75~90% 이상으로 보고되고 있으나 점막 조직의 처리 과정이나 병리의사의 숙련도에 따라 많은 차이가 있고, 특히 박멸요법을 시행하기 전과 같이 균의 수가 많을 때는 민감도가 높으나, 박멸요법 후에 균의 수가 적을 때에 민감도는 감소하게 된다.

조직의 염색은 Giemsa나 Warthin-Starry 염색법이 H & E 염색법보다 우수한 결과를 보이는 것으로 알려져 있다.

박멸요법 후에 적은 수의 *H. pylori*를 보다 쉽게 진단하기 위한 다크론 항체를 이용한 면역조직 화학적 검사가 기존의 염색법보다 민감도가 높다는 보고들이 있고, Carnoy액을 사용하여 점막의 점액을 고정하여 민감도와 특이도를 증가시키려는 시도들도 있다.

### 3) *H. pylori*의 배양 검사

*H. pylori*의 최초 발견도 십이지장 궤양 환자의 점막에서 균의 배양 검사에 성공하여 이루어 졌다. 이 배양 검사는 연구 목적을 위해서는 반드시 필요한 검사이고 이를 통해서만 균의 항생제에 대한 감수성 검사가 가능하지만, 균의 배양 검사는 많은 노력이 필요하고, 특별한 도구들과 기술이 필요하며 시간이 오래 걸려서 보통 임상에서 쉽게 시행하기는 어려운 검사법으로 생각되지만, 최근 미국 등에서는 보다 간편하게 이동배지를 사용하여 전문 기관으로 쉽게 운송되어 배양 및 감수성 검사가 이루어지고 있다. 균은 식염수 속에서도 6시간 정도 생존할 수 있고 Stuart 이동배지에서는 4°C에 보관할 경우 48시간까지 생존이 가능하다. 배양검사의 민감도는 70~95% 정도이고, 특이도는 90% 이상으로 보고되고 있다.

보통 균이 자라는 것을 확인하는데 최소 3일이 필요하고 감수성 검사에는 3일 정도의 시간이 더 필요하다. 만일 균이 자라지 않는다면 12일째까지 배양하여 균이 자라지 않는 것을 확인하여야 한다.

배양 검사를 모든 환자에게 시행할 필요는 없으나, 초치료에 실패한 경우나, 어느 지역에서 균의 항생제에 대한 내성의 변화 추이를 보기 위해서는 배양 및 감수성 검사가 필요하다.

### 4) 종합효소연쇄반응 검사법

특정한 DNA를 다량으로 복제할 수 있는 PCR을 이용하여 병태생리에 중요한 여러 유전자들을 cloning하고 염기 서열 등을 분석할 수 있게되어 진단과 균주의 감별에 많은 도움을 받게 되었다.

PCR을 시행한 후에 분석을 위해 전기영동(gel electrophoresis)을 시행하였으나 최근에는 대신에 비색 분석법(colorimetric method)를 사용하여 보다 간편하고 빠르게 분석을 하고자 하는 시도들이 연구되고 있다.

현재 사용되는 DNA enzyme immunoassay kit들은 GEN-ETI-K DEIA (Sorin, Italy), PYLORI-PROB (Biocode, Belgium), PCR-ELISA (Boeringer, Germany) 등의 3 종류가 있는데, 이들은 모두 *UreC* 유전자를 탐색자로 사용하고 있으며, 이들 검사법을 기존의 전기영동법과 비교할 때 민감도가 100배에 달하고 4시간 이내에 결과를 얻을 수 있었다. 이들 검사법들의 민감도와 특이도는 각각 80~87%, 68~88%였으나, 균의 박멸요법 후에는 특이도가 50%에 불과하여 기준검사로 사용되기에는 한계가 있다.

*H. pylori*는 유전적 변이가 매우 심하므로 유전학적으로 정확히 균주를 구분하면 박멸요법 후에 다시 균이 발견되는 경우에 균의 재감염과 재발 여부를 감별하는 경우나, 역학적으로 감염 경로 등을 조사할 때 매우 유용하다. PCR을 이용해 균의 유전학적 finger printing을 확인하여 균주를 확인하기 위해 사용되는 방법으로는 plasmid profile typing, restriction endonuclease analysis, ribotyping, PCR-based RFLP (restriction fragment length polymorphism) 등의 방법들이 사용되었으나, 최근에는 비교적 방법이 간편한 PCR-based RAPD (random amplified polymorphic DNA)법이 많이 사용되고 있다.

결론적으로 현재 우리나라 대부분의 일차 의료기관에서 박멸요법의 실시 전에 *H. pylori*의 진단은 식도위십이지장 내시경을 실시한 후에 조직검사를 하여 신속 요소 분해 효소 검사법이나 조직검사를 이용하여 이루어지며, 박멸요법 실시 후에는 UBT를 이용할 것을 권장하고 있으나 일차 의료기관에서는 쉽게 이용되지 못하는 현실이고, 앞으로는 치료 전, 후에 모두 대변의 *H. pylori* 항원 검사법의 사용이 비용과 편리성, 정확성 등을 고려할 때 많이 증가할 것으로 생각된다. 또한 앞으로 우리나라에서 *H. pylori*균의 항생제에 대한 내성 획득의 변화 추이를 알아보기 위해서는 균 배양 검사 및 항생제 감수성 검사가 삼차 의료 기관을 중심으로 전국적으로 보다 널리 시행되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. New immunologic assays for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1999;45(supp I):123-127
2. Megraud F. How should *H. pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113:S93-98
3. Laine L, Chun D, El-Bebrawi I, Sharma V, Chandrasoma P. The influence of size & number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1996;43:49-53
4. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *H. pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996;44:523-526
5. Jonkers D, Stobberingh E, de-Bruine A, et al. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *H. pylori* in gastric mucosal biopsies. *J Infect* 1997;35:149-54
6. Marzio L, Angelucci D, Grossi L, et al. Anti-*Helicobacter pylori* specific antibody immunohistochemistry improves the diagnostic accuracy of *Helicobacter pylori* in biopsy specimens from patients treated with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:223-6
7. Monteiro L, Cabrita J, Megraud F. Evaluation of performances of three DNA-enzyme immunoassays for detection of *Helicobacter pylori* PCR products from biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:2931-6
8. Tee W, Lambert J, Smallwood R, Schembri M, Ross BC, Dwyer B. Ribotyping of *Helicobacter pylori* from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1992;30:1562-67
9. Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, Berg DE. PCR-based RFLP analysis of DNA sequence diversity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acid Res* 1992;20:6221-25
10. Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, Kresovich S, Berg DE. DNA diversity among clinical isolates of *Helicobacter pylori* detected by PCR-based RAPD fingerprinting. *Nucleic Acid Res* 1992;20:5137-42