

## H. pylori Infection and Gastric Carcinogenesis

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

합 기 백

### 서 론

1982년 Warren과 Marshall 박사에 의하여 분리 동정된 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)균이 위·십이지장 궤양을 포함하는 단순 소화성 궤양이나 출혈성 소화성 궤양 및 MALToma의 원인균일 것이라는 사실은 이제 모두 다에게 인정받는 사실로서, 이 발견은 위 질환의 병태 생리분야에 일대 혁신적인 변화를 일으켜서 *H. pylori*가 이들 질환의 원인으로 규명되기 전에 시대에는 “No acid, No ulcer”라는 주장과 같이 각종 위 질환의 주요 원인 인자로서 가장 중요한 것이 위산이라고 인정되었고, 이의 결과로 다양한 위산분비 억제제가 개발되어 임상에서 현재까지도 사용되고 있다. 그러나 강력한 지속적인 위산분비 억제제를 계속 사용함에도 불구하고 재발성 궤양 및 상부 위장관 출혈이 반복된다든지, 급만성 위염이 만성 위축성 위염으로 진전되어 급기야는 위암으로까지 발전하는 환자의 경우에는 위산만으로는 이들 질환의 병태 생리를 모두 설명하기에는 한계가 있었다고 하겠다.

그러나 *H. pylori*의 존재가 규명되고, 이 균에 의한 새로운 병태 생리가 밝혀짐에 따라 이제는 재발을 반복하거나 위장관 출혈이 동반되는 소화성 궤양, 위 림프종이 병발되는 경우, 위점막 절제술을 시행하기 전에 미리 이 균주를 박멸시킴으로서 거의 완치에 가까운 결과를 얻을 수 있었고 더 나아가 환자의 삶의 질 향상에 막대한 공헌을 하여 이제는 “No HP, No ulcer”라는 주장으로 “No acid, No ulcer”가 대체되기까지 이르렀다.

그런데 이러한 위염과 소화성 궤양 이외에도 *H. pylori* 감염이 위암의 발생과 연관된다는 사실은 여러 역학적 조사, 실험실적 연구 및 각종 동물 실험을 통하여 주장되어 왔고 급기야 1994년 세계보건기구의 IARC (Lyon, France) 회의에서 *H. pylori*를 class I carcinogen 즉, 명확한 발암인자로 규정하기에 이르렀다. 이 규정은 매우 중요한 의미를 가지게 되는데 비록 100%는 아니지만 *H. pylori*는 PPI 및 두 가지의 항생제를 사용하는 3제 요법제로 7일간 투여 후에 대개 90%선에서 제균이 가능하기 때문에 만일에 *H. pylori*가 위암의 직접적인 원인 인자로 확실히 규명만 된다는 이는 우리 나라와 같이 위암이 암에 의한 사망원인의 수위를 차지하는 현실에서는 *H. pylori* 제균이 암의 화학적 예방법(chemoprevention)이 될 수도 있기 때문에 엄청난 결과를 초래하는 결과가 된다. 그러나 아직까지는 *H. pylori* 감염에 의한 위암 발생은 아직까지도 논란이 되고 있는 바 이는 역학조사 결과가 위암과 관련이 있다는 그룹과 없다는 그룹사이에서 서로 의견이 상이하고, 동물 실험 결과도 상이하기 때문이며 본 강좌에서는 이들 양면을 모두 고찰하여 향후 더 나아가야 할 목적을 제시하려 한다.

## 본 론

### 1) 실험 동물모델에서 *H. pylori* 감염과 위암발생

*H. pylori*를 1982년에 처음 동정하여 1983년에 발표될 때만 하여도 이 균주의 의미에 대하여서는 신뢰가 없었다. 이전에도 위 생검상 발견된 *H. pylori*는 소화되지 않은 음식의 찌꺼기나 세균조각 정도만으로 간주하였으나 Marshall 박사가 직접 배양한 *H. pylori* 균주를 자신에게 투여하여 위 질환이 실제로 생김을 보고한 바 있는데 그렇다고 인간을 실험모델로 사용할 수는 없고 대신 이를 위하여서는 실험동물 모델 개발이 이어져 왔다. 현재까지 돼지, 개, 원숭이, 페렛, 치이타 등의 동물 모델이 제시되었으나 흔하게 사용되지 않고 있으며 대신하여 ferret, Mongolian gerbil 및 마우스가 흔하게 사용되고 있다.

이들 동물모델에서 *H. pylori* 감염에 의한 위암발생에 대한 보고는 Mongolian gerbil과 ferret을 이용한 연구에서 이미 밝혀져 만성적 *H. pylori* 감염이 위암을 유발시킨다는 사실이 이미 규명된 바 있다. 그러나 이들 연구의 문제점으로는 Mongolian gerbil의 경우 이 동물은 일반적인 발암물질 실험에서도 매우 적은 양의 용량에서도 쉽게 암이 발생하는 매우 약하고 감수성이 높은 개체여서 쉽게 암이 발생하는 모델이므로 *H. pylori* 감염에 의한 위암발생에 대한 결과에도 다소 회의적이라는 사실이다. 더구나 위암의 조직학적 진단이 일본이나 미국에서 상당한 견해차이가 있어(실제 미국의 위암 진단기준은 일본에 비하여 매우 엄격함) 일본에서 보고된 *H. pylori* 감염에 따른 Mongolian gerbil에서의 위암 발생 결과에 대하여 정말로 위암까지는 진행되지 않았다는 부정적인 의견이 미국은 물론 일본 내에서도 있다. 그러나 이보다 확실한 위암발생에 대한 보고로는 MNU나 MNNG와 같은 발암 물질은 선 투여하고 이후에 *H. pylori*를 감염시킨 실험에서는 MNU나 MNNG와 같은 발암물질 단독 투여군에 비하여 공동 투여군에서 유의한 암발생이 증가한 결과로 *H. pylori*는 동물실험상에서 발암 인자로서도 작용하지만 암 발생의 촉진인자(promoter)로서 역할이 자명한 것으로 보고되고 있다. 그런데 이들의 결과는 개체간에 차이를 보이는 바, 이는 비록 *H. pylori*에 감염된 환자의 경우 위암이나 Maltoma로 진행되는 환자나 소화성 궤양으로 진행되는 환자가 있는 반면에 일부에서는 무증상의 상태로 평생 지속된다는 사실에서와 같이 본 연구자들이 시행한 마우스를 이용한 실험결과나 장기간 Mongolian gerbil를 이용한 실험결과에서는 위암 발생은 관찰되지 않았다는 연구 결과에서 개체간, 개체 내 유전적 상태에 따라 *H. pylori* 감염에 의한 위암발생에 대하여서는 영향을 받음을 알 수 있다.

최근에 본 연구자의 연구결과 암발생 억제 기능이 있는 TGF- $\beta$  signal을 차단시킨 생쥐 모델에서는 *H. pylori* 감염 후에 위암이 발생한 연구결과에서 개체의 유전적 소인이 *H. pylori* 감염후의 위 질환을 결정하여 줄 수 있다고 하겠다. 실제로 이들 TGF-beta의 신호전달계가 고장이난 pS2-dnRII라는 생쥐의 경우 같은 상대의 정상 생쥐군에 비하여 TGF-beta의 세포증식 억제효과의 소실에 의한 증식성 위염이 발생되며 경과관찰 기간중의 PCNA labelling index가 유의하게 증가되며 이들의 병리학적 관찰 결과는 그림 4에서 보는 바와 같이 아주 심한 위염 및 증식성 위염이 발생되고 급기야는 감염 36주째에 점막암이 위에서 발생됨을 관찰하였다. 이상의 결과를 요약하면 *H. pylori* 감염의 동물모델 연구에서는 *H. pylori* 감염은 중요한 사실은 개체의 유전적 소인(genetic predisposition)이 중요 요인이라고 하겠다.

### 2) 실험실 모델에서 *H. pylori* 감염과 위암 발생

*H. pylori*균은 microaerophilic condition에서 배양이 가능하여 *H. pylori* 배양 시에는 anaerobic jar 및 microaerophilic condition을 유지하기 위한 CampyPak과 같은 장치 등이 필요하다. 그러므로 이상

적으로 세포배양을 이용하여 live bacteria를 감염시켜 인체에서와 똑 같은 결과를 유추하는데는 한계가 있는 것은 사실이다. 그러나 *H. pylori* 균주의 경우에는 이들 균주의 세포벽 항원이나 구성물질에 의하여서도 실제 감염 시에와 같은 신호계 전달이 가능하기 때문에 *in vitro*에서도 *H. pylori* 감염에 따른 연구가 가능하다 하겠다. 실제로 VacA 양성인 *H. pylori*를 위암세포주에 감염시키게 되면 세포주 세포질 내에 공포화가 발생된다는 백혈구와 동반 처치한 경우에 세포 배양액 내에 IL-8이 증가되며, 산소 유리기 발생에 의한 chemiluminescence 발생이 증가하게 된다.

본 교실에서는 특히 *H. pylori* 감염 후에 증가되는 COX-2 발현의 역할을 조사하기 위하여 COX-2를 과발현 시킨 세포주에 *H. pylori*를 감염시켜 본바 각종 염증의 지표가 감소하고, 세포성장이 증가한다는 사실, 세포의 이동이 증가하거나 apoptosis의 약화가 생긴다는 연구결과를 얻었다. 실제로 *H. pylori* 감염 후에 나타나는 위상피 세포의 변화 중의 하나가 IL-8이 증가하고 이로 인하여 염증이 악화된다는 사실인데 COX-2 과발현 세포주에서는 mock 이입 세포주에 비하여 유의한 IL-8의 감소를 관찰할 수 있었다. 이러한 사실은 *H. pylori* 감염 후에 induction된 COX-2 발현에 의하면 위암발생에 직·간접적으로 관여할 수 있다는 실험적 사실이 되겠다. 최근에 식약청의 남 등과의 공동 연구결과에서 이러한 사실에 근거하여 선택적 COX-2 억제제를 *H. pylori*에 의한 위암발생군에서 투여한 결과 유의한 위암발생억제 결과를 얻어 COX-2 발현이 *H. pylori* 감염에 의한 위암발생에 깊숙히 관여한다는 사실을 알 수 있었다. 최근에 김 등의 연구결과에 의하면 *H. pylori* 감염 후에는 특히 apoptosis가 약화되어 세포가 계속해서 증가함에 따라 위암 발생이 생길 수 있다는 연구결과가 있으며, 또한 최근에 Saitama 암센터의 Fujiki 박사그룹에서는 *H. pylori*에 있는 MP-1 이라는 단백질에 의하여 세포증식 및 TNF-alpha가 유도될 수 있고 MP-1이 ras 단백질과 같이 작용하면 아주 강한 암 발생의 promoter로 작용함을 보고하였으며 Akhtar 등은 *H. pylori* 감염이 COX-2 유전자의 promoter methylation의 loss와 연관되어 앞서 지적된 바와 같은 COX-2 발현이 증가하면 이는 위암발생에 유리한 기전으로 작동됨을 발표하였다. 그러나 위암 발생에 관여하는 결정적인 분자생물학적 기전 자체가 완전히 밝혀져 있지 않기 때문에 이에 대한 연구가 진전되어야 *H. pylori* 감염에 따른 위암 발생의 *in vitro* evidence를 제시할 수 있겠다.

### 3) 역학적 연구결과에 의한 *H. pylori* 감염과 위암

이미 기술한 바와 같이 retrospective cohort 연구결과와 여러 역학 조사에 의하여 *H. pylori* 감염이 위암과 연관되어 있다는 보고가 다수 있는데 반하여 오히려 전혀 무관하고 심지어 역관계가 있다는 역학조사 결과도 있다. 특히 아프리카인의 경우 높은 *H. pylori* 감염률에도 불구하고 위암 발생은 매우 낮다는 보고도 있는데 이 경우에는 기생충 감염에 의하여 비록 *H. pylori* 감염은 많이 되어 있지만 기생충 감염에 따른 면역계 조절로 의하여 *H. pylori*에 의한 위 질환은 높지 않다는 연구결과로 이 결과는 다소 특수한 상황이기도 하나 *H. pylori* 감염과 위암발생간에는 전혀 관계가 없다는 주장까지도 있다. *H. pylori* 감염과 위암 발생과의 관계를 규명하기 위한 제일 좋은 실험으로는 일정지역의 주민에게 모두 *H. pylori*를 제균시킨 후에 제균을 시킨 지역에서의 위암발생이 기타의 비제균 지역보다는 유의하게 낮다는 연구결과를 얻을 수만 있다면 보다 명확한 증거로 제시될 수 있겠다. 이러한 연구는 현재 일본에서 진행되고 있어 이의 결과에 귀추가 주목되고 있다.

## 결 론

*H. pylori* 감염에 의한 위암 발생간의 상관관계에서 대한 연구는 다각적으로 이루어지고 있으며 특히 본 연구자는 최근에 SNP 분석이나 differential display 및 microarray 분석을 이용하여 *H.*

*pylori* 감염에 대한 개체간의 유전적 배경의 차이를 규명함으로써 위암 발생과 *H. pylori* 감염간의 관계규명은 물론 *H. pylori* 감염에 유리한 감수유전자를 밝혀 냄으로서 이들 질환의 예방 및 치료에 도움을 주기 위한 유전체 연구를 진행하고 있다. 현재까지의 연구결과는 명확한 “원인-결과”를 확실히 밝혀내는데는 도달하지 못하였지만 *H. pylori* 감염이 위암 발생에 관여된다는 다양한 증거들이 속속 밝혀지고 있다고 하겠다.

## 감사의 글

저자는 *H. pylori*를 공동으로 연구하는 아주대학교 의과대학 *H. pylori* 연구회(김명욱, 조용관, 한상욱, 김영배, 주희재, 김대용, 남기택, 오태영, 안병욱, 최찬임, 이귀주, 진주현, 김진홍, 이기명, 조성원) 참여교수께 감사드리며, 아울러 본 연구를 위하여 연구비를 지원해주는 보건복지부(HMP-00-B-20800-0074)에도 감사드린다.

## 참 고 문 헌

1. 김성우, 한상욱, 김영배, 주희재, 조용관, 김명욱, 조성원, 참기백. 장기 *Helicobacter pylori* 감염 마우스 모델수립과 위암발생에 미치는 영향. 대한소화기학회지 39:22-32, 2002.
2. 한상욱, 주희재, 이위교, 김옥환, 조용관, 김명욱. *Helicobacter pylori*에 감염된 마우스 위점막의 초기 병리학적 변화. 대한소화기학회지 34:11-9, 1999.
3. 참기백, 이기명, 김영배, 한상욱, 김명욱. *Helicobacter pylori* 감염 실험 동물 모델. 대한소화기학회지 37:399-405, 2001
4. Akhtar M, Cheng Y, Magno RM, Ashktorab H, Smoot DT, Meltzer SJ, Wilson KT. Promoter methylation regulates *Helicobacter pylori*-stimulated cyclooxygenase-2 expression in gastric epithelial cells. Cancer Res 61:2399-2403, 2001.
5. Fox JG. *Helicobacter* species and in vivo models of gastrointestinal cancer. Aliment Pharmacol Ther 12:37-60. 1998.
6. Hahm KB, Lee KM, Kin YB, Hong WS, Lee WH, Han SU, Kim MW, Ahn BO, Oh TY, Lee MH, Green J, Kim SJ. Conditional loss TGF- $\beta$  signaling leads to increased susceptibility to gastrointestinal carcinogenesis in mice. Aliment pharmacol Ther 16:1-13, 2002
7. Hahm KB, Lim HY, Sohn S, Kwon HJ, Lee KM, Lee JS, Surh YJ, Kim YB, Joo HJ, Kim WS, Kim JH, Cho SW. Role of COX-2 induction in the development of *H. pylori*-associated gastritis and gastric cancer. Scand J Gastroenterol (in press, 2002).
8. Han SU, Joo HJ, Hahm KB, Cho YK, Kon DY, Kim MW. *Helicobacter pylori* gastric carcinogenesis in mice. J Gastroenterol Hepatol (in press, 2002)
9. Hirayama F, Takagis, Iwao E, Yoklyama Y, Haga K, Honda S. Development of poorly diggerentialed adenocarcinoma and carcinoid due to long-term *Helicobacter pylori* colonization in Mongolian gerbils J Gastroenterol 34:450-454, 1999
10. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. Cancer Res 58:4255-4259, 1998.
11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 16:1311-1315. 1984

12. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, Nakanishi H, Tsukamoto T, Nozaki K, Kaminishi M, Kuramoto S, Sugiyama A, Katsuyama T, Tatematsu M. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 60:1512-1514, 2000
13. Shirin H, Sordillo EM, Oh SH, Yamamoto H, Delohery T, Weinstein IB, Moss SF. *Helicobacter pylori* inhibits the G1 to S transition in AGS gastric epithelial cells. *Cancer Res* 59:2277-2281, 1999
14. Saganuma M, Kurusu M, Okabe S, Sueoka N, Yoshida M, Wakatsuki Y, Fujiki H. *Helicobacter pylori* membrane protein 1: a new carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 61:6356-6359, 2001
15. Tokieda M, Honda S, Fujioka T, Nasu M, Effect of *Helicobacter pylori* infection on the N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanine-induced gastric carcinogenesis 20:1261-1266, 1999
16. Yu J, Russell RM, Salomon RN, Murphy JC, Palley LS, Fox JG. Effect of *Helicobacter mustale* infection on gerret gastric epithelial cell proliferation. *Carcinogenesis* 16:1927-1931, 1995